

Diastereoselektive Hydroxylierungen

Biomimetische Hydroxylierungen nichtaktivierter CH₂-Gruppen mit Kupferkomplexen und molekularem Sauerstoff**

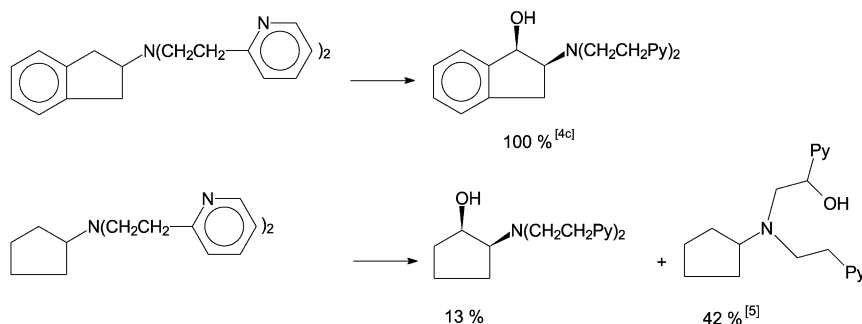
Bruno Schönecker,* Tatjana Zheldakova,
Yong Liu, Manuela Kötteritzsch,
Wolfgang Günther und Helmar Görls

In memoriam Kurt Ponsold

Selektive Hydroxylierungen in lebenden Organismen mit kupferhaltigen Enzymen (Tyrosinase, Dopamin- β -Hydroxylase) und molekularem Sauerstoff sind ein faszinierendes Vorbild für Untersuchungen zur Hydroxylierung organischer Substrate mit einfacheren Kupferkomplexen und Sauerstoff.^[1] Ungeachtet der großen Fortschritte im Hinblick auf Kenntnisse der hydroxylierenden Kupfer-Sauerstoff-Spezies^[2] und der praktisch quantitativ verlaufenden Ligandenhydroxylierung von aromatischen^[3] und Benzyl-Verbindungen^[2g,4] steht die Hydroxylierung nichtaktivierter CH₂-Gruppen noch am Anfang. Reglier et al. berichteten kürzlich über die kupfervermittelte Hydroxylierung der Propyl- und Cyclopentylgruppe in β -Stellung zu einem *N,N*-Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]amino-Liganden mit Sauerstoff.^[5] Am Cyclopentylring verläuft die Hydroxylierung ebenso wie an der Benzylstellung des entsprechenden 2-Aminoindans^[4c] stereoselektiv unter Bildung des *cis*-Aminoalkohols.^[5] Während die Ausbeute an Aminoindanderivat quantitativ ist, beträgt sie beim Propyl- und Cyclopentylderivat maximal 10 % bzw. 13 %. Hauptprodukte sind hier die Alkohole, die durch Hydroxylierung der CH₂-Gruppe in Nachbarstellung zum Pyridinring entstehen (64 % bzw. 42 %^[5] Schema 1).

Wir berichten hier über unsere Untersuchungen zu solchen diastereoselektiven Hydroxylierungen, für die wir

das chirale Steroidgrundgerüst wegen seiner gut definierten Konformation und der Möglichkeit, die kupferkomplexierenden N-Donoratome in unterschiedliche räumliche Umgebung bringen zu können, ausgewählt haben.^[6] Da zweizählige Pyridylethylamino-Liganden bereits erfolgreich zur Hydro-



Schema 1. Beispiele für intramolekulare Ligandenhydroxylierung. Py = Pyridyl.

xylierung von β -ständigen Benzylgruppen eingesetzt wurden,^[4c] synthetisierten wir 17 β -*N*-Alkyl-*N*-[2-(2-pyridyl)ethyl]amino- und entsprechende *N*-[(2-Pyridyl)methyl]amino-3-methoxyöstra-1.3.5(10)-triene **1–4** (Schema 2), um das Hydroxylierungsvermögen für nichtaktivierte CH₂-Gruppen überprüfen zu können. Zur Hydroxylierung wurde die Methode von Itoh und Fukuzumi et al. (siehe *Experimentelles*) wegen der damit möglichen höheren Ausbeuten verwendet.^[4b–d] Die Reaktionen wurden in wasserfreiem Dichlormethan bei Raumtemperatur mit reinem Sauerstoff ausgeführt. Nach Dekomplexierung mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung wurde das Reaktionsgemisch durch Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt. Neben den unveränderten Liganden **1–4** wurden in allen Fällen polarere Produkte isoliert, die sich anhand von ¹H- und ¹³C-NMR-Analysen als 16-hydroxylierte Steroide erwiesen. Die Ausbeuten lagen zwischen 16 % und 33 % (Schema 2). Die aus den *N*-Ethyl-Verbindungen **3** und **4** in Ausbeuten von 26 % bzw. 16 % erhaltenen Verbindungen **8** bzw. **9** erwiesen sich als die erwarteten 16 β -Alkohole; es sind in Analogie zu Reglier et al.^[4c,5] die entsprechenden Produkte einer *cis*- β -Hydroxylierung. Überraschenderweise entstanden aus den *N*-Methyl-Verbindungen **1** und **2** neben den 16 β -Alkoholen **6a** bzw. **7a** in etwa gleicher Menge auch die diastereomeren 16 α -Alkohole **6b** bzw. **7b** als Produkte einer erstmals nachgewiesenen *trans*- β -Hydroxylierung. Zum Vergleich wurde auch der dreizählige Ligand **5** hydroxyliert, wobei in Übereinstimmung mit Reglier et al.^[5] ausschließlich der 16 β -Alkohol **10** in 12 % Ausbeute erhalten wurde.

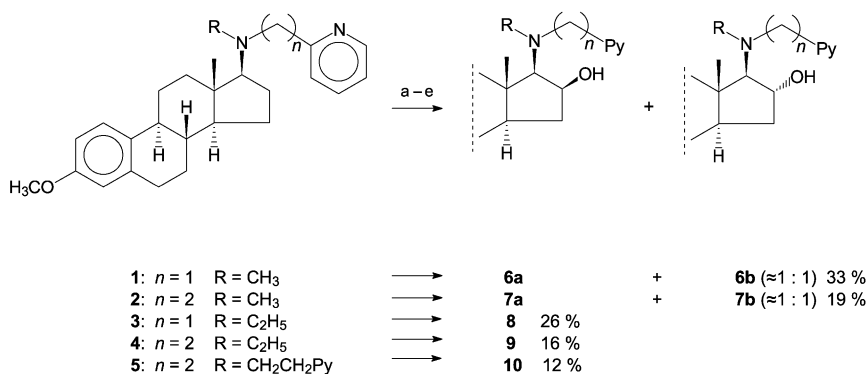
Die Unterschiede zwischen *N*-Methyl- und *N*-Ethyl-Verbindungen zeigen, dass geringfügige Veränderungen des Liganden Auswirkungen auf die Diastereoselektivität haben können, wobei im vorliegenden Fall wahrscheinlich sterische Wechselwirkungen des N-Liganden mit der 13 β -ständigen Methylgruppe zu unterschiedlichen Orientierungen des komplexbildenden Teils zu den zu abstrahierenden 16 β - und 16 α -H-Atomen führen. Dass geringe Ligandenänderungen auch zu einer veränderten Zusammensetzung des Peroxo-Oxo-

[*] Prof. Dr. B. Schönecker, Dr. Y. Liu, M. Kötteritzsch, Dr. W. Günther
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Lessingstraße 8, 07743 Jena (Deutschland)
Fax: (+49) 3641-948292
E-mail: c8schr@uni-jena.de

Dr. T. Zheldakova
Institut für Bioorganische Chemie
Nationale Akademie der Wissenschaften Weißrusslands
Minsk (Weißrussland)

Dr. H. Görls
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Lessingstraße 8, 07743 Jena (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 436 „Metallvermittelte Reaktionen nach dem Vorbild der Natur“), dem Thüringer Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Der Schering AG, Berlin, und Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena, danken wir für das Steroidausgangsmaterial.



Schema 2. 16-Hydroxylierungen: a) Cu(CF₃SO₃)₂, CH₂Cl₂; b) Benzoin, N(C₂H₅)₃, Ar; c) O₂; d) NH₄OH, H₂O; e) Chromatographie an Kieselgel.

Komplexgleichgewichts führen können, wurde bereits nachgewiesen.^[7]

Eine Kristallstrukturanalyse von Kupferkomplexen mit den Aminoalkyl-2-pyridin-Liganden oder deren Sauerstoffaddukten können wir bisher nicht vorlegen. Eine Analyse eines aus **1**, [Cu(CH₃CN)₄]ClO₄ und Sauerstoff erhaltenen Bis(μ-hydroxy)dikupfer(II)-Komplexes (Abbildung 1) zeigt

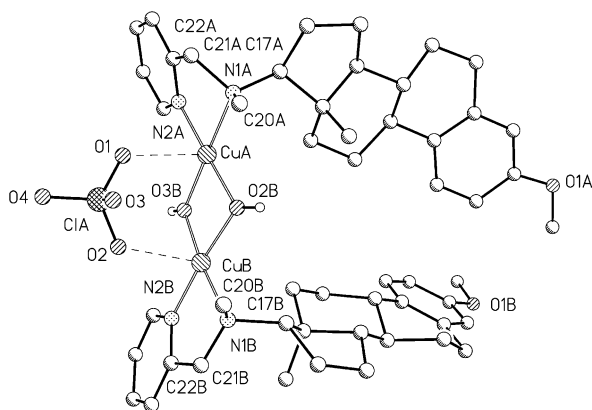
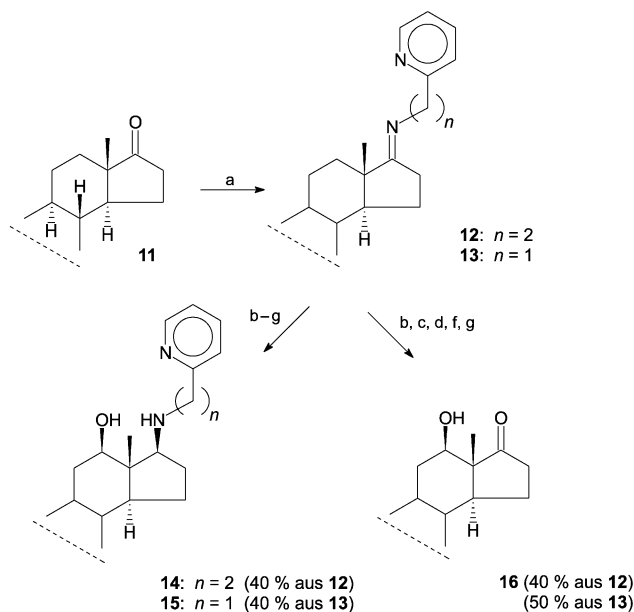


Abbildung 1. Molekülstruktur des Bis(μ-hydroxy)dikupfer(II)-Komplexes.

eine weitgehend ebene Anordnung der N-, Cu- und O-Atome, wie sie auch für die oxidierende Spezies angenommen werden kann. Überraschenderweise befinden sich dabei die beiden großen Stereoidreste auf einer Seite („syn“-Anordnung).^[3m]

Unsere Untersuchungen zeigen klar, dass mit einfacher zugänglichen zweizähligen Pyridylethyl- und Pyridylmethylamino-Liganden nichtaktivierte CH₂-Gruppen hydroxyliert werden können, wobei sogar bessere Ausbeuten als mit entsprechenden dreizähligen Liganden erreicht werden. Die Ausbeuten liegen bei den Pyridinmethylamino-Verbindungen höher als bei den Pyridinethylamino-Verbindungen (Cu-Fünfring/Cu-Sechsring), hohe Diastereoselektivitäten werden mit *N*-Ethyl-Verbindungen erreicht. Da das Vorliegen unterschiedlicher Konformationen die Selektivität offenbar beeinträchtigt, wurden Liganden mit eingeschränkter Konformation im komplexbildenden Teil einbezogen. Die als Zwischenstufen bei der Synthese von **1–4** erhaltenen 17-

Imine **12** und **13** (Schema 3) sollten diese Forderung erfüllen. Im Vergleich zu **1–4** wird hierbei das Stereozentrum C17 mit dem konformativ beweglichen komplexbildenden Molekülteil aufgegeben, sodass die C=N-Doppelbindung in ihrer einheitlichen *anti*-Anordnung eine räumliche Fixierung des komplexbildenden Teils bedingt. Wegen der Hydrolyseempfindlichkeit der Imino-Gruppe wurde nach der Hydroxylierung von **12** die C=N-Doppelbindung direkt mit NaBH₄ reduziert. In 40 % Ausbeute wurde ein polarer Aminoalkohol kristallin erhalten, der sich laut ¹H- und ¹³C-NMR-Untersuchung regio- und stereoselektiv durch 12-Hydroxylierung gebildet hatte. Einer Kristallstrukturanalyse zufolge liegt **14** in der 12β-Konfiguration vor. In einem zweiten Versuch wurde daraufhin anstelle der NaBH₄-Reduktion Dekomplexierung und Hydrolyse der Iminogruppe mit wässriger Ammoniaklösung ausgeführt. In 40 % Ausbeute wurde so das bis dato unbekannte 12β-Hydroxy-17-keton **16** erhalten. Nachfolgende Versuche mit **13** ergaben **16** in 50 % Ausbeute neben 30 % Ausgangsketon **11**.



Schema 3. 12β-Hydroxylierungen: a) Py(CH₂)_nNH₂ ($n = 1, 2$), siedendes Toluol, *p*-Toluolsulfonsäure; b) Cu(CF₃SO₃)₂, CH₂Cl₂; c) Benzoin, N(C₂H₅)₃, Ar; d) O₂; e) NaBH₄, CH₃OH; f) NH₄OH, H₂O; g) Chromatographie an Kieselgel.

Die beschriebene 12β-Hydroxylierung ist im Unterschied zu den meist beobachteten α-^[8] und β-Hydroxylierungen^[4,5] eine γ-Hydroxylierung einer nichtaktivierten CH₂-Gruppe, die zudem regio- und stereoselektiv verläuft. Die Ausbeuten von 50 % sind die bisher höchsten für kupfervermittelte Hydroxylierungen nichtaktivierter CH₂-Gruppen und liegen im Bereich praktischer Verwertbarkeit. Breslow und Mitarbeiter beschrieben kürzlich die stereoselektive Hydroxylie-

ring von Steroidderivaten in 6 α - und 9 α -Stellung mit Mangan(III)-porphyrin-Katalysatoren, die über Spacer an β -Cyclodextrin gebunden sind, und Phenylidosobenzol als Oxidationsmittel.^[9] Derartige Manganporphyrine, gebunden über Spacer an eine 3 α -Hydroxygruppe des Androstan-Grundgerüsts, wurden bereits im Sinne der Breslowschen „Remote-Oxidation“-Reaktion^[10] für Hydroxylierungen in der 12-Stellung genutzt, wobei jedoch neben einer 12 α -Hydroxylierung Weiteroxidation zum 12-Keton und zusätzliche Hydroxylierung in der 14 α -Stellung stattfand.^[11]

Kupfervermittelte γ -Hydroxylierungen sind unseres Wissens nur an Arenen beschrieben, wobei die zu hydroxylierende Position des Arens meist von zwei *m*-Xylylspacern, die die N-Donoratome tragen, flankiert ist (Tyrosinasemodell).^[3a-m] Eine von Reglier et al. versuchte γ -Hydroxylierung einer aktivierten Benzylstellung im 2-Aminotetralin mit dreizähligen Liganden verlief nicht erfolgreich.^[2g] Die 12 β -Hydroxylierung gelingt mit einfachen zweizähligen C-Iminoethyl- und C-Iminomethyl-2-pyridin-Liganden, die leicht unter Regenerierung der Carbonylgruppe wieder abgespalten werden können. Falls gewünscht, können jedoch die Imine auch zu sekundären Aminen reduziert werden, wodurch 1,3-Aminoalkohole zugänglich gemacht werden (biologische Wirkungen). 12 β -Hydroxyöstra-1,3,5(10)-triene sind bisher nur aus Gallensäuren durch vielstufige chemische Umwandlungen oder durch mikrobielle Hydroxylierung zugänglich.^[12] Auf die in mehreren Schritten mögliche Einführung einer für Corticoide wichtigen 11 β -Hydroxygruppe, ausgehend von 12-Hydroxysteroiden, sei hingewiesen.^[13]

Die Betrachtung und weitere Untersuchung der vorliegenden Hydroxylierungsreaktion sollte zu einem Modell führen, aus dem die räumlichen Voraussetzungen für einen effektiven Angriff des Kupfer-Sauerstoff-Komplexes auf die C-H-Bindung ermittelt werden können. Bemerkenswert ist der Angriff des Sauerstoffs von der β -Seite des Steroidmoleküls, der bei Angriff externer Reagentien durch die quasi-axial-ständige 13 β -CH₃-Gruppe (siehe Abbildung 2) verhindert wird. Eine Kristallstrukturanalyse des Liganden **13** (Abbildung 2) zeigt, dass der Abstand des zentralen N-Atoms (N1) zu 12 β H (H12B) und 12 α H (H12A) zwar gleich ist (2.93 Å), dass aber C17=N1–C13–12 β H fast eine Ebene bilden, in der auch das Donorelektronenpaar und damit im aktiven Komplex die Kupfer- und Sauerstoffatome liegen (ähnlich wie in Abbildung 1). So kann 12 β H über einen Kupfer und Sauerstoff enthaltenden Siebenring, bei dem nur C12 von der Ebene abweicht, von einem O-Atom abstrahiert werden, während 12 α H nicht in eine solche weitgehend planare Anordnung einbezogen werden kann. Formal ähnelt dieser Reaktionsverlauf der radikalischen Barton-Reaktion, die einer δ -Funktionalisierung entspricht und bei der, ausge-

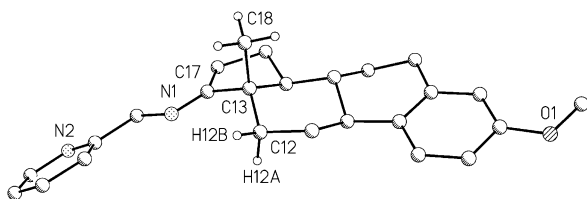


Abbildung 2. Molekülstruktur von **13**.

hend von einem Alkoxyradikal, über einen sechsgliedrigen Ring ein H-Atom abstrahiert wird (z. B. 11 β -O-Radikalangriff auf 18H).^[14]

Die hier beschriebenen intramolekularen Hydroxylierungen nichtaktivierter CH₂-Gruppen an zweizähligen Liganden von Kupferkomplexen mit molekularem Sauerstoff verlaufen mit besseren Ausbeuten als mit dreizähligen Liganden. Für *N*-Ethylaminoalkylpyridin-Liganden wird nur *cis*-Hydroxylierung in β -Stellung, für *N*-Methylaminoalkylpyridin-Liganden zusätzlich auch *trans*-Hydroxylierung gefunden. Die Gesamtausbeuten der Hydroxylierung sind für *N*-Alkyl-2-pyridylmethylamino-Liganden höher als für *N*-Alkyl-2-pyridylethylamino-Liganden. Eine regio- und stereoselektiv verlaufende γ -Hydroxylierung mit praktikablen Ausbeuten wird mit einfachen und leicht absaltbaren 2-Pyridylalkylimino-Liganden beobachtet. Auch hier liegt die Ausbeute für die 2-Pyridylmethyl-Verbindung höher als für die 2-Pyridylethyl-Verbindung. Auf diesem Weg sind 12 β -Hydroxysteroiden erstmals chemisch einfach zugänglich. Die Hydroxylierung weiterer zweizähliger Imine wird von uns gegenwärtig untersucht.

Experimentelles

Synthese von **16**: Eine Lösung von **13** (1.0 g, 2.67 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (150 mL) wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit wasserfreiem Kupfer(II)-triflat (0.97 g, 2.67 mmol) versetzt. Nach 3 h wird die grüne Lösung entgast und unter Argon unter Rühren Benzoin (1.13 g, 5.34 mmol) und Triethylamin (0.74 mL, 5.34 mmol) zugesetzt. Nach 20 h wird die gelbbraune Lösung in einer Sauerstoffatmosphäre 3 Tage gerührt. Danach wird die dunkelgrüne Lösung 2 h unter dreimaligem Zusatz von je 30 mL Ammoniaklösung (25 % NH₃ in Wasser) kräftig gerührt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die Dichlormethanphasen vereinigt. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Merck) mit Dichlormethan chromatographiert. Nach Abtrennen der Benzoin/Benzil-Fraktion wird **11** (0.23 g, 30.2 %) erhalten. Elution mit CH₂Cl₂/CH₃OH (95:5) ergibt **16** (0.40 g, 49.9 %). Schmp.: 153–155 °C (CH₃OH). HRMS (ESI): gef. 323.16233, ber. für C₁₉H₂₄NaO₃ [*M*+Na] 323.16231.

Synthese von **14**: 148 mg **12** (0.38 mmol), gelöst in 50 mL Dichlormethan, werden wie für die Synthese von **16** beschrieben mit entsprechenden Mengen Reagentien und Lösungsmitteln umgesetzt. Nach 3 Tagen Rühren in einer Sauerstoffatmosphäre wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 50 mL CH₃OH gelöst. Unter Rühren werden 86 mg NaBH₄ (2.27 mmol) zugesetzt. Nach einer Stunde wird das Lösungsmittel abdestilliert, der dunkle feste Rückstand in CHCl₃ aufgenommen und die Lösung dreimal mit Ammoniaklösung (25 % NH₃ in Wasser) geschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden zweimal mit CHCl₃ extrahiert. Die CHCl₃-Phasen werden vereinigt und mit Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene braune Rückstand wird an Kieselgel (Merck) mit CH₂Cl₂ chromatographiert. Dabei werden eine Arenfraktion, Östradiol-3-methylether und geringe Mengen unpolarer Reaktionsprodukte erhalten. Elution mit CH₂Cl₂/CH₃OH (80:20) ergibt **14** (39.5 %). Schmp.: 195–196 °C (CH₃OH). HRMS (ESI): gef. 407.27045, ber. für C₂₆H₃₅O₂N [*M*+1] 407.26985.

Die kristallographischen Strukturbestimmungen und die Messungen der Reflexintensitäten erfolgten auf einem Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer mit MoK α -Strahlung (λ = 0.71069 Å, Graphit-Monochromator) bei –90 °C. Eine Lorentz- und Polarisationskorrektur wurde ausgeführt, eine Absorptionskorrektur nicht.^[15,16] Die Strukturen wurden durch Direkte Methoden gelöst (SHELXS),^[17]

wodurch der größte Teil der Nichtwasserstoffatome lokalisiert wurde. Durch Differenz-Fourier-Synthesen konnten die restlichen Nichtwasserstoffatome ermittelt werden. Das erhaltene vorläufige Strukturmodell wurde im Vollmatrix-LSQ-Verfahren anisotrop gegen F_o^2 verfeinert (SHELXL-97).^[18] Die Wasserstoffatome der 12-CH₂-Gruppe von **13** und der Imino- und der Hydroxygruppe von **14** wurden durch Differenz-Fourier-Synthesen lokalisiert und isotrop verfeinert. Die übrigen Wasserstoffatome wurden in geometrisch idealisierten Positionen berechnet und in die Verfeinerung mit dem 1.2- bis 1.5fachen isotropen Temperaturfaktor des entsprechenden Nichtwasserstoffatoms, an dem das H-Atom gebunden ist, einbezogen.^[19] Der Kupferkomplex [Cu₂(L1)₂·2(ClO₄)] kristallisiert in zwei symmetrieeinabhängigen Molekülen, die sich strukturell nicht unterscheiden. Die Absolutkonfiguration der untersuchten Verbindungen war aus den Ausgangsverbindungen eindeutig bestimmt. XP (Siemens Analytical X-ray Instruments) wurde für die Darstellung der Strukturen verwendet.

Kristalldaten für **13**:^[19] C₂₅H₃₀N₂O₂, $M_r = 374.51 \text{ g mol}^{-1}$, farblose Quader, Kristallgröße $0.04 \times 0.04 \times 0.04 \text{ mm}^3$, monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $a = 6.0164(1)$, $b = 21.5750(5)$, $c = 8.0533(2) \text{ Å}$, $\beta = 97.255(1)^\circ$, $V = 1036.98(4) \text{ Å}^3$, $T = -90^\circ\text{C}$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.199 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.73 \text{ cm}^{-1}$, $F(000) = 404$, insgesamt 4344 Reflexe bis $h(-7/7)$, $k(-28/25)$, $l(-10/10)$ im Bereich von $2.55^\circ \leq \theta \leq 27.49^\circ$ gemessen, Vollständigkeit $\theta_{\text{max}} = 99.6\%$, davon 4344 symmetrieeinabhängige Reflexe, 3635 Reflexe mit $F_o > 4\sigma(F_o)$, 261 Parameter, 1 Restraint, $R1_{\text{exp.}} = 0.043$, $wR2_{\text{exp.}} = 0.093$, $R1_{\text{all}} = 0.057$, $wR2_{\text{all}} = 0.099$, GOF = 1.051, Flack-Parameter 1(1), Differenzelektronendichte max./min.: $0.174/-0.193 \text{ e Å}^{-3}$.

Kristalldaten für **14**:^[19] C₂₆H₃₄N₂O₂, $M_r = 406.55 \text{ g mol}^{-1}$, farblose Quader, Kristallgröße $0.10 \times 0.06 \times 0.05 \text{ mm}^3$, monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $a = 10.8407(7)$, $b = 8.1476(5)$, $c = 12.1883(9) \text{ Å}$, $\beta = 94.234(3)^\circ$, $V = 1073.60(12) \text{ Å}^3$, $T = -90^\circ\text{C}$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.258 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.79 \text{ cm}^{-1}$, $F(000) = 440$, insgesamt 4267 Reflexe bis $h(-14/14)$, $k(-9/10)$, $l(-15/15)$ im Bereich von $1.88^\circ \leq \theta \leq 27.55^\circ$ gemessen, Vollständigkeit $\theta_{\text{max}} = 99.1\%$, davon 4267 symmetrieeinabhängige Reflexe, 2967 Reflexe mit $F_o > 4\sigma(F_o)$, 279 Parameter, 1 Restraint, $R1_{\text{exp.}} = 0.054$, $wR2_{\text{exp.}} = 0.106$, $R1_{\text{all}} = 0.093$, $wR2_{\text{all}} = 0.123$, GOF = 1.015, Flack-Parameter 3(2), Differenzelektronendichte max./min.: $0.187/-0.192 \text{ e Å}^{-3}$.

Kristalldaten für [Cu₂(L1)₂·2(ClO₄): [C₅₂H₇₀Cu₂N₄O₄]⁺·2[ClO₄]⁻·1/2 CH₃OH, $M_r = 1157.12 \text{ g mol}^{-1}$, hellblaue Quader, Kristallgröße $0.09 \times 0.07 \times 0.05 \text{ mm}^3$, monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $a = 9.8605(2)$, $b = 35.0026(7)$, $c = 16.5160(4) \text{ Å}$, $\beta = 107.002(1)^\circ$, $V = 5451.2(2) \text{ Å}^3$, $T = -90^\circ\text{C}$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.410 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 9.43 \text{ cm}^{-1}$, $F(000) = 2428$, insgesamt 20775 Reflexe bis $h(-12/12)$, $k(-44/44)$, $l(-21/21)$ im Bereich von $1.74^\circ \leq \theta \leq 27.51^\circ$ gemessen, Vollständigkeit $\theta_{\text{max}} = 95.2\%$, davon 20775 symmetrieeinabhängige Reflexe, 15860 Reflexe mit $F_o > 4\sigma(F_o)$, 1307 Parameter, 1 Restraint, $R1_{\text{exp.}} = 0.080$, $wR2_{\text{exp.}} = 0.189$, $R1_{\text{all}} = 0.112$, $wR2_{\text{all}} = 0.210$, GOF = 1.098, Flack-Parameter 0.04(1), Differenzelektronendichte max./min.: $1.969/-0.703 \text{ e Å}^{-3}$.

Eingegangen am 20. Dezember 2002,
veränderte Fassung am 5. April 2003 [Z50815]

Stichwörter: C-H-Aktivierung · Hydroxylierungen · Kupfer · O-O-Aktivierung · Steroide

- [1] a) N. Kitajima, Y. Morooka, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 737–757; b) W. Kaim, J. Rall, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 47–64; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 43–60; c) M. Pascaly, I. Jolk, B. Krebs, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, *33*, 334–341.
- [2] a) K. D. Karlin, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 139–147; b) L. Que, Jr., W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1160–1185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1114–1137; c) R. Than, A. Feldmann, B. Krebs, *Coord. Chem. Rev.*

- 1999**, *182*, 211–241; d) P. L. Holland, W. P. Tolman, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190–192*, 855–869; e) S. Schindler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2311–2326; f) A. G. Blackman, W. P. Tolman, *Struct. Bonding (Berlin)* **2000**, *97*, 179–211; g) I. Blain, M. Giorgi, I. DeRiggi, M. Reglier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 205–211.
- [3] a) K. D. Karlin, J. C. Hayes, Y. Gultneh, R. W. Cruse, J. W. McKown, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2121–2128; b) O. J. Gelling, F. van Bolhuis, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 552–554; c) L. Casella, M. Gullotti, G. Pallanza, L. Rigoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4221–4227; d) R. Menif, A. E. Martell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1521–1523; e) O. J. Gelling, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7599–7604; f) R. Menif, A. E. Martell, P. J. Squattrito, A. Clearfield, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4723–4729; g) Th. N. Sorrell, V. A. Vankai, M. L. Garrity, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 207–210; h) Th. N. Sorrell, M. L. Garrity, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 210–215; i) M. Becker, S. Schindler, R. van Eldik, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5370–5371; j) S. Ryan, H. Adams, D. E. Fenton, M. Becker, S. Schindler, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2134–2140; k) M. Becker, S. Schindler, K. D. Karlin, T. A. Kaden, S. Kaderli, T. Palanche, A. D. Zuberbühler, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1989–1995; l) E. Pidcock, H. V. Obias, C. X. Zhang, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7841–7847; m) P. L. Holland, K. R. Rodgers, W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1210–1213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1139–1142; n) L. Santagostini, M. Gullotti, E. Monzani, L. Casella, R. Dillinger, F. Tuczek, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 519–522; o) S. Itoh, H. Kumei, M. Taki, S. Nagatomo, T. Kitagawa, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6708–6709.
- [4] a) E. Amadei, E. H. Alilou, F. Eyedoux, M. Pierrot, M. Reglier, B. Waegell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1782–1784; b) S. Itoh, T. Kondo, M. Komatsu, Y. Ohshiro, C. Li, N. Kanehisa, Y. Kai, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4714–4715; c) I. Blain, P. Bruno, M. Giorgi, E. Lojou, D. Lexa, M. Reglier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1297–1304; d) S. Itoh, H. Nakao, L. M. Berreau, T. Kondo, M. Komatsu, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2890–2899; e) S. Itoh, M. Taki, H. Nakao, P. L. Holland, W. B. Tolman, L. Que, Jr., S. Fukuzumi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 409–411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 398–400.
- [5] I. Blain, M. Giorgi, I. De Riggi, M. Reglier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 393–398.
- [6] a) M. Gonschior, M. Kötteritzsch, M. Rost, B. Schönecker, R. Wyrwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2159–2182; b) St. Diekmann, J. Weston, E. Anders, W. Boland, B. Schönecker, T. Hettmann, J. von Langen, St. Erhardt, M. Mauksch, M. Bräuer, C. Beckmann, M. Rost, P. Sperling, E. Heinz, *Rev. Mol. Biotechnol.* **2002**, *90*, 73–94; c) M. Dubs, R. Krieg, H. Görls, B. Schönecker, *Steroids* **2000**, *65*, 305–318; d) R. Krieg, M. Dubs, H. Görls, B. Schönecker, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1497–1501.
- [7] a) K. D. Karlin, D.-H. Lee, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *Chem. Commun.* **1997**, 475–476; b) V. Mahadevan, M. J. Henson, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10249–10250; c) H. Hayashi, S. Fujinami, S. Nagatomo, S. Ogo, M. Suzuki, A. Uehara, Y. Watanabe, T. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2124–2125; d) Y. Shimazaki, T. Nogami, F. Tani, A. Odani, O. Yamauchi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3977–3980; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3859–3862; e) H.-C. Liang, C. X. Zhang, M. J. Henson, R. D. Sommer, K. R. Hatwell, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, A. L. Rheingold, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4170–4171; f) M. Taki, S. Teramae, S. Nagatomo, Y. Tachi, T. Kitagawa, S. Itoh, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6367–6377.
- [8] S. Mahapatra, J. A. Halfen, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11575–11586.

- [9] a) R. Breslow, J. Yan, S. Belvedere, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 363–365; b) R. Breslow, J. Yang, J. Yan, *Tetrahedron* **2002**, 58, 653–659.
- [10] a) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 170–177; b) R. Breslow, *Chemtracts: Org. Chem.* **1988**, 333–348; c) E. J. Parish, N. Aksara, T. L. Boos, *Lipids* **1997**, 32, 1325–1330.
- [11] P. A. Grieco, T. L. Stuk, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7799–7801.
- [12] a) M. M. Coombs, R. H. Roderick, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1819–1821; b) , US Patent 3324153, **1967**.
- [13] L. F. Fieser, M. Fieser, *Steroide*, VCH, Weinheim, **1961**, S. 693–705.
- [14] G. Majetich, K. Wheless, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7095–7129.
- [15] COLLECT, Data Collection Software, Nonius B.V., Niederlande, **1998**.
- [16] „Processing of X-Ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode“: Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307–326.
- [17] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 467–473.
- [18] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Universität Göttingen, **1993**.
- [19] CCDC-199645, -199646 und -204451 enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).