

ZUM VERHALTEN VON $\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$ GEGENÜBER ANDROSTA-4,9(11)-DIEN-3,17-DION¹

$\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$ ALS OXIGENIERUNGSMITTEL

E. ZBIRAL und H. HUGL

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien

(Received in Germany 13 October 1972; Received in the UK for publication 31 October 1972)

Zusammenfassung—In vorliegender Arbeit wird über eine bisher noch nicht beobachtete Verhaltensweise von $\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$ berichtet. Sie besteht in der direkten Übertragung eines Sauerstoffatoms auf die 9-,11 Doppelbindung der Titelverbindung unter Bildung der Epoxiverbindung 2 und in der Einführung einer Hydroxyfunktion in Allylposition am C12 unter Bildung von 1. Daneben werden auch, den bisherigen Vorstellungen² entsprechend, das in 12 α -Position substituierte Azid 3 und das Triketon 4 gebildet.

Abstract—An entirely new property of $\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$ consists in direct transfer of an O atom to the 9-,11-doublebond of the title compound with formation of the oxirane 2 and the introduction of an OH function in the allylic position at C 12 with formation of 1. In addition to the new concept,² 12 α -azide 3 and the triketon 4 were also formed.

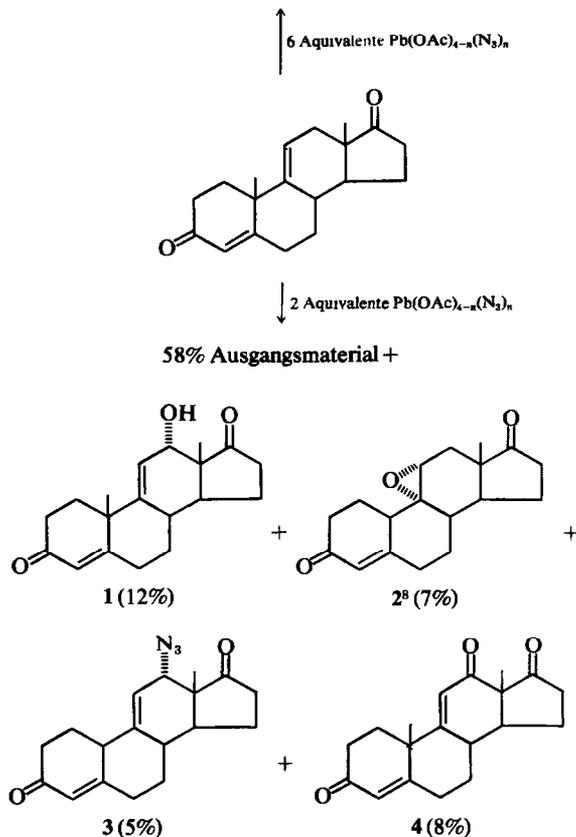
Unter den bisher beobachteten Verhaltensweisen des Titelreagens gegenüber Doppelbindungen wurde die Absättigung durch zwei Azidgruppen^{2,3} bzw. durch eine Azid- und eine Acetoxygruppe,² die Substitution durch eine Azidgruppe in Allylposition,³⁻⁵ die Umwandlung der Doppelbindung in eine α -Azidocarbonylanordnung⁶ und die Aufspaltung derselben in eine Nitril- und eine Carbonylfunktion⁷ beobachtet. In der Absicht, die letztgenannte Reaktion auf die nucleophile Δ^9 -Doppelbindung des Androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion zu übertragen, stiessen wir auf ein bisher nicht registriertes Verhaltensmuster des Blei-IV-acetat-azids, die direkte Einführung einer Hydroxylfunktion in 12-Position unter Bildung von 12 α -Hydroxy-androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion, 1, sowie die Bildung des 9 α -,11 α -Oxido-androst-4-en-3,17-dion, 2.⁸ Daneben entsteht in untergeordneter Menge das 12 α -Azido-androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion 3. Inwiefern das ebenfalls gebildete Androsta-4,9(11)-dien-3,12,17-trion 4, einen aus 3 resultierenden mechanistischen Epigonen darstellt, bleibe dahingestellt. Die Tatsache, dass bei Steigerung* der Reagenzkonzentration (vgl. Schema 1) nur die Menge an 3 ansteigt, während das Verhältnis von 1:2:4 dabei unberührt bleibt, spricht eher dagegen, dass 3 einen Vorläufer von 4 darstellt.

*Das Steroid setzt sich bei -20° in einer langsamen Reaktion, mit welcher der Zerfall des Reagens konkurriert, um. Auf diese konkurrierende Zerfallsreaktion sind die nur unvollständigen Umsetzungen zurückzuführen, welche durch Steigerung der Reagenzkonzentration stark verbessert werden können.

Das 7 α -Azidocholesterinacetat hingegen erfährt durch das Titelreagens unter Entfernung des allylischen Azidsubstituenten eine teilweise Umwandlung zum 3 β -Acetoxycholest-5-en-7-on.⁹

Konstitution und Konfiguration von 1 und 3 ergeben sich aus folgenden Daten: 1 weist sich im NMR-Spektrum durch ein typisches Dublett bei $\delta = 5.70$ ($J_{\text{H11-H12}} = 5.6$ Hz) für das Vinylproton an C11 aus. Das korrespondierende Dublett für das Proton an C 12 liegt bei $\delta = 4.20$ ppm. Ein ganz analoges Dublett findet sich übrigens auch für das Vinylproton an C 11 in 3 ($\delta = 5.76$, $J_{\text{H11-H12}} = 6$ Hz). Bei Unterstellung einer aus Dreidingmodellen resultierenden Konformation, sowie der Anwendbarkeit der Karplusgleichung folgt, dass die Hydroxygruppe bzw. die Azidgruppe in 1 bzw. 3 in Position 12 axial und der Wasserstoff äquatorial angeordnet sein müssen. Bei den konformationell ganz analog zu betrachtenden 7 α -Azido- Δ^5 -steroiden mit gleich zunehmenden Diederwinkeln zwischen den koppelnden Protonen wie bei 1 und 3 liegt die gleiche Kopplungskonstante vor.⁴ Dieselbe Kopplung findet man auch für das vinyliche Proton an C4 in 3 α -Azido-cholest-4-en.¹⁰ Auch das 7 α -Aminocholesterin^{4,11} weist dieselbe Kopplung bezüglich des Vinylprotons am C6 auf, während im 7 β -Aminocholesterin¹¹ die Kopplung erwartungsgemäss auf etwa 0.5–1 Herz abfällt. Das Massenspektrum von 1 zeichnet sich durch die erwartete Molekülspitze $m/e = 300$ (85%) sowie Fragmente bei $m/e = 285$ ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 25%), $m/e = 283$ ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 30%) $m/e = 267$ (30%) und $m/e = 177$ (100%) aus. Die Verschiebungen mit dem paramagnetischen Verschiebungsreagens $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ entspre-

20% Ausgangsmaterial + 1 (25%) + 2 (15%) + 3 (20%) + 4 (17%)



SCHEMA 1

chen den Erwartungen gemäss dem $1/r^3$ -Gesetz.¹² Im Massenspektrum der Verbindung 3 dominiert das Fragment $m/e = 297$ ($\text{M}^+ - 28$, 100%). Das NMR-Spektrum des Epoxids 2 stimmt mit dem von kanadischen Autoren⁸ publizierten überein. Bei Zusatz von $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ komplexiert der Epoxid-sauerstoff nur sehr schwach.¹³ Die 18- und die 19-Methylgruppe werden durch das paramagnetische Verschiebungsreagens um beinahe die gleichen Beträge verschoben. Dies wohl deshalb, weil für die Komplexbindung nur jenes freie Elektronen-paar des Sauerstoffs in Frage kommt, welches vom Steroidgerüst wegorientiert ist. Daher kommt die Bindung zum $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ etwa unter C 11 zu liegen.

Die eindeutige Strukturzuordnung für 4 ist auf Grund der entsprechenden spektroskopischen Evidenzen möglich. Im Massenspektrum scheint die zu erwartende Molekülspitze $m/e = 298$ (20%) sowie weitere zu erwartende Fragmente (vgl. experimentellen Teil) auf. Das IR-Spektrum weist ebenso Frequenzen für drei Carbonylgruppen (1750 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} und 1665 cm^{-1}) sowie diejenigen für zwei C=C-Doppelbindungen (1615 cm^{-1} und 1595 cm^{-1}) auf. Das NMR-Spektrum ist

vor allem durch eine sehr charakteristische Veränderung gegenüber dem NMR-Spektrum der Ausgangs Verbindung für die C 18-Methylgruppe gekennzeichnet. Diese erfährt—gemäss der Regel von Zürcher¹⁴—eine Verschiebung um 0.3 ppm zu tieferem Feld. Ferner läßt sich die Position der neu hinzugekommenen Carbonylgruppe am C 12 auf Grund der Tatsache erkennen, dass nun das Vinylproton nur mehr eine sehr niedrige Kopplung, (Dublett, long range) 2 Hz mit H 8 aufweist, während in der Ausgangs Verbindung dasselbe Proton erwartungsgemäss als Triplet mit Unteraufspaltung erscheint.

Interpretation der Resultate. Ein grosser Teil früher berichteter Ergebnisse^{2,3,6,7} wurde auf Grund einer unmittelbaren Wechselwirkung der am Blei-IV haftenden Azidgruppe mit der Doppelbindung des Substrats erklärt. Inwiefern beim Eintritt einer Azidgruppe in Allylposition ein spezielles radikalischeres Reaktionsgeschehen vorliegt⁴ oder auch ein polarer Ablauf der Reaktion zum Zug kommt, bei welchem die Doppelbindung primär direkt angegriffen wird und sich eine Protonabstraktion unter Verschiebung der ursprünglichen Lage der Doppelbindung anschliesst,⁵ muss unbeantwortet bleiben. Denn eine neuerlich darauf folgende Allylumlagerung der Azidgruppe⁵ bringt dieselbe schliesslich in diejenige Position zurück, in der sie sich von Anfang an bei einem direkten radikalischen Eintritt in die Allylposition befunden hätte.

Als konkrete Beispiele zur eben aufgeworfenen Frage können einerseits die Bildung des 1-Azidopinen-3 aus α -Pinen und $\text{Pb}(\text{OAc})_4\text{-(N}_3)_n$,⁵ das thermisch irreversibel zum 3-Azido-pinen-1 umgelagert werden kann,⁵ andererseits die ausschliessliche Bildung von 7α -Azidocholesterin sowohl aus 3β -Acetoxycholest-5-en als auch aus 3β -Acetoxycholest-6-en¹⁰ angesehen werden.

Die in vorliegender Arbeit berichtete Hydroxylierungsreaktion durch $\text{Pb}(\text{OAc})_4\text{-(N}_3)_n$, bzw. die Bildung des Epoxids 2 zeigen an, dass neben der bisher beobachteten Kontaktnahme des Reagens mit dem Substrat mittels seiner Azidgruppe sich auch eine Wechselwirkung einstellen kann, bei welcher ein Sauerstoffatom direkt—sehr wahrscheinlich unter konzertierter Ausstoßung von Acetylazid—transferiert wird.

Das es sich keinesfalls um eine Sauerstoffeinführung durch $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ handeln kann, wurde durch entsprechende Versuche sichergestellt. Das Steroid wurde dabei überhaupt nicht angegriffen.

In einem aus Doppelbindung und $\text{Pb}(\text{OAc})_4\text{-(N}_3)_n$ gebildeten Ensemble fällt es nicht schwer (vgl. Abb. 1), sich vorzustellen, daß eine zunehmende bindende Wechselwirkung zwischen dem einen, in seiner Elektronendichte verarmenden Sauerstoff und dem π -System der Doppelbindung schliesslich zur Bildung des Epoxids führt.

Früher einmal wurde eine solche Reaktions-

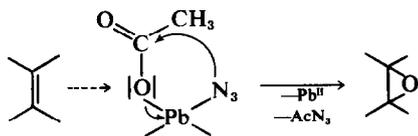


Abb 1

möglichkeit zur Interpretation einer möglichen Intermediärstufe in Erwägung gezogen.² Versucht man die eben skizzierte Vorstellung für die Bildung der 12α -Hydroxyverbindung 1 zu adaptieren, so könnte man sich primär eine "edge on" Wechselwirkung zwischen der 12α C-H- σ -Bindung und dem einen in seiner Elektronendichte verarmenden Sauerstoff unter Bildung eines "Dreizentersystems" vorstellen, aus welchem sich schliesslich 1 herausformt. Es wäre denkbar, dass hier auch das benachbarte System stabilisierend mitbeteiligt ist. Eine—zumindest phänomenologisch vergleichbare—Orbitalwechselwirkung bietet sich in der aus CH_4 und H^+ gebildeten Spezies CH_5^+ an.¹⁵ Wesentlich für die gegenüber $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ besonders gesteigerte Reaktivität von $\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$ gleich ob eine Azidgruppe² oder wie in vorliegender Arbeit Sauerstoff selbst an dem Reaktionsgeschehen beteiligt ist—scheint die Tatsache zu sein, dass jeweils die Pb-IV-mischverbindung eine geringere Symmetrie und damit eine höhere Anfälligkeit gegenüber Koordinationspartnern aufweist als $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Ganz ähnlich lässt sich auch die Reaktivitätssteigerung beim Übergang von PbF_4 zum $\text{Pb}(\text{OAc})_2\text{F}_2$ ¹⁶ oder die erhöhte Bereitschaft von $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ zur Acetoxylierung bei Zugabe von BF_3 ¹⁷ interpretieren. Eine Reihe anderer Substrate wird noch aufzusuchen sein, welche ebenso dem Reagens $\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$ ein Verhalten, als Oxigenierungsmittel zu fungieren, aufzwingen. Vice versa stellt sich das Problem, Liganden im $\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$ so zu verändern, dass die Oxigenierungsreaktion mehr als bisher in den Vordergrund tritt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden am Kofler-Apparat (Thermometerablesung) bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem Perkin-Elmer Infracord 237, die der NMR-Spektren mit dem Varian A-60 bzw. dem Varian HA-100 Spektrometer in Deuteriochloroform. Die optischen Drehungen wurden mit einem Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer in Methylenchlorid aufgenommen.

Für die Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel HF_{254} nach Stahl (Merck) verwendet. Die Markierung erfolgte, wenn möglich, mittels UV-Licht oder durch Besprühen mit einer 2% igen Lösung von Cer (IV)-Sulfat in 2*n*-Schwefelsäure und Erhitzen auf einer Heizplatte.

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel mit einer Korngrösse 0.05—0.2 mm (Merck) verwendet. Methylenchlorid wurde mit P_2O_5 absolutiert; Bleitetraacetat über KOH getrocknet und unter Lichtausschluss aufbewahrt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift. Zu einer Lösung von Steroidolefin und Trimethylsilylazid¹⁸ in abs. CH_2Cl_2

wurde bei -20° eine Stunde lang eine Lösung von Bleitetraacetat in abs. CH_2Cl_2 zugetropft. Das molare Verhältnis Olefin: Bleitetraacetat: Trimethylsilylazid betrug 1:2:8, bei einem Ansatz 1:6:24. Nach Beendigung der Zugabe liess man innerhalb von 15 Stdn. das heterogene rotbraune Reaktionsgemisch unter Rühren auf 20° erwärmen. Dann wurde mit Wasser und gesättigter NaHCO_3 -Lösung behandelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Verjagen des Lösungsmittels i. Vak. bei R.T. wurde der Rückstand über Kieselgel (100 g pro Gramm Substanz) mittels einer Stufensäule⁴ chromatographiert. Nach dem Umsatz (2 Äquivalente $\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$) zeigt das Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel = Petroläther: Aceton = 5:3) Ausgangsmaterial ($R_f = 0.65$) sowie Produkte bei $R_f = 0.58, 3, R_f = 0.53, 2, R_f = 0.35, 1$, sowie $R_f = 0.30, 4$, an. Nach der Säulentrennung mit dem Laufmittel Petroläther: Aceton = 5:3 ergaben sich:

12 α -Hydroxy-androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion (1). 12% Schmp.: $224\text{--}227^\circ$ (aus Petroläther/Aceton) $[\alpha]_D^{20} = +330^\circ$ ($c = 0.13$); IR: (in CH_2Cl_2) 1730 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} (Carbonyl), 1615 cm^{-1} (Doppelbindung); NMR: (100 MHz): 18- CH_3 : $\delta = 0.84$, 19- CH_3 : $\delta = 1.40$, H-12 äquatorial: $\delta = 4.20$ (d, $J = 5.6$ Hz) H-11 $\delta = 5.70$ (d, $J = 5.6$ Hz) H-4: $\delta = 5.79$ (d, $J = 1.4$ Hz)—OH: $\delta = 1.28$. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$: Massenspektrum: $m/e = 300$ (M^+ , 85%), $m/e = 285$ ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 25%), $m/e = 283$ ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 30%), $m/e = 267$ (30%), $m/e = 177$ (100%).

9 α ,11 α -Oxido-androst-4-en-3,17-dion (2). 7% Schmp.: $268\text{--}272^\circ$, Lit.⁸ $273\text{--}275^\circ$. Der Wert für die optische Drehung, sowie die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$: Massenspektrum: $m/e = 300$ (M^+ , 100%), $m/e = 385$ (40%), $m/e = 283$ (20%), $m/e = 282$ (20%), $m/e = 161$ (40%), $m/e = 135$ (56%).

12 α -Azido-androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion (3). 5%, Schmp.: $163\text{--}168^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = +452^\circ$ ($c = 0.15$); IR: (in CH_2Cl_2): 2100 cm^{-1} (Azid), 1740 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} (Carbonyl) 1625 cm^{-1} (Doppelbindung); NMR: (60 MHz) 18- CH_3 : $\delta = 0.88$, 19- CH_3 : $\delta = 1.41$ H-12 äquatorial: $\delta = 4.06$ ($J = 6$ Hz) H-11: $\delta = 5.76$ (d, $J = 6$ Hz) H-4: $\delta = 5.83$ ($W_{1/2} = 3$ Hz); $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: Massenspektrum: $m/e = 297$ ($\text{M}^+ - 28$, 100%), $m/e = 249$ (20%), $m/e = 154$ (25%).

Androsta-4,9(11)-dien-3,12,17-trion (4). 8%, Schmp.: $227\text{--}230^\circ$ (Aus Petroläther: Aceton) $[\alpha]_D^{20} = +454^\circ$ ($c = 0.11$); IR: (als KBr-Preßling): 1750 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} (Carbonyl), 1615 cm^{-1} , 1595 cm^{-1} (Doppelbindung); NMR: (60 MHz): 18- CH_3 : $\delta = 1.20$, 19- CH_3 : $\delta = 1.51$, Vinylproton bei $\delta = 5.90$ ($J = 2$ Hz) und $\delta = 5.93$ ($J = 2$ Hz); $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$: Massenspektrum: $m/e = 298$ (M^+ , 20%), $m/e = 202$ (100%), $m/e = 174$ (30%), $m/e = 160$ (30%).

Danksagungen—Für die Unterstützung unserer Arbeiten sind wir der Ciba-Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Ebenso sei dem "Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich," Liebiggasse 5/1, A-1090 Wien, für die Bereitstellung von Sachmitteln gedankt.

Für die Aufnahme und Interpretation der 100-MHz-NMR-Spektren, die Durchführung der Doppelresonanzversuche, sowie die Aufnahme und Auswertung der Spektren unter Zusatz von Eu (DPM)₃ danken wir Herrn Dr. G. Schulz (Sandoz Wien) herzlich.

LITERATUR

¹Gilt als 12. Mitteilung in der Reihe "Transferreaktionen mit Hilfe von $\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$ ". 11. Mitteilung: H. Hugel und E. Zbiral, *Tetrahedron*, **29**, 753 (1973).

- ³E. Zbiral, *Synthesis* **6**, 285–302 (1972).
⁵E. Zbiral und A. Stütz, *Mh. Chem.* 1972, in Druck.
⁴K. Kischa und E. Zbiral, *Tetrahedron* **26**, 1417 (1970).
⁵A. Stütz und E. Zbiral, *Liebigs Ann.* 1972, in Druck.
⁶E. Zbiral und G. Nestler, *Tetrahedron* **27**, 2293 (1971).
⁷E. Zbiral, G. Nestler und K. Kischa, *Ibid.* **26**, 1427 (1970).
⁸J. W. ApSimon, R. R. King und J. J. Rosenfeld, *Canad. J. Chem.* **47**, 1989 (1969).
⁹*Tetrahedron* **29**, 759 (1973).
¹⁰H. Hugl, Diss. Univ. Wien (1972).
¹¹E. Zbiral, unveröffentlichte Ergebnisse.
¹²J. B. Jesson, *J. Chem. Phys.* **47**, 579 (1967).
¹³R. v. Ammon und R. D. Fischer, *Angew. Chemie* **84**, 737 (1972).
¹⁴R. F. Zürcher, *Helv. Chem. Acta* **46**, 2054 (1963); A. J. Cohen und S. Rock, Jr., *Steroids* **3**, 248 (1964).
¹⁵G. A. Olah, G. Klopman und R. H. Schlosberg, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3261 (1969); G. A. Olah, Y. Halpern, J. Shen und Y. K. Mo, *Ibid.* **93**, 1251 (1971).
¹⁶J. Bornstein und L. Skarlos, *ibid.* **90**, 5044 (1968).
¹⁷H. B. Henbest, G. H. Phillipps, G. P. Slater und D. A. Thomas, *J. Chem. Soc.* **6** (1965).
¹⁸S. S. Washburne und W. R. Peterson, Jr., *J. Organomet. Chem.* **33**, 153 (1971).