

46. Reaktionen mit phosphororganischen Verbindungen. XLII [1]. Nucleophile Substitutionen an Hydroxysteroiden mit Hilfe von Triphenylphosphan/Azodicarbonsäureester¹⁾²⁾

von Hans Loibner und Erich Zbiral

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien

(27. XII. 76)

Nucleophilic Substitution Reactions of Hydroxysteroids using Triphenylphosphane/diethylazodicarboxylate

Summary

Nucleophilic substitution reactions by means of the title reagent on various more or less hindered steroid alcohols with suitable nucleophiles in benzene is described. It was not possible to run this substitution process in the hitherto used solvent THF. Cholestan-3 α -ol (**1**) was transformed to the 3 β -substituted products 3 β -benzoyloxycholestane (**1a**) and 3 β -azidocholestane (**1b**). Testosterone (**2**) affords with the corresponding nucleophiles after short heating in benzene the inverted 17 α -substituted products **3a**, **3b** and **3c**. Analogously the 17 α -azido-derivative **5a** arises from 17 β -hydroxyandrost-3-on (**4**). In the presence of a ketogroup in the substrate a competitive reaction can occur as it is shown in the case of cholestan-3-on (**6**): the products are the en-hydrazo-dicarboxylate-steroids **7a** and **7b**. The sterically very hindered 11 α -position in 11 α -hydroxy-4-pregnen-3,20-dion (**8**) can be transformed also to the 11 β -azide **9a**. The substitution of a 6 β -hydroxy group in androstane-3 β ,6 β ,17 β -triol-3,17-diacetate (**10**) to the 6 α -azide **11a** affords the elimination product **12** as main component. *Trans*-diaxial vicinal diols such as cholestan-2 β ,3 α -diol (**13**) give a mixture of the α - and β -oxiranes **14a** and **14b**.

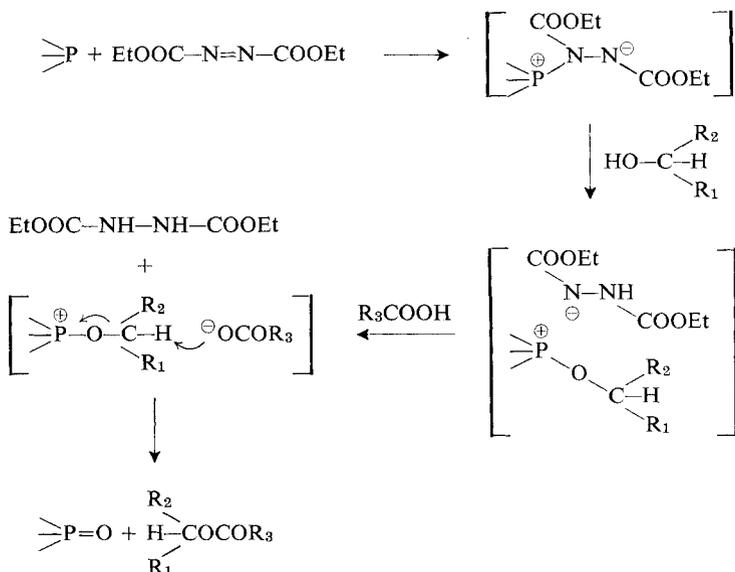
Über die Möglichkeit, Alkohole in Gegenwart des im Titel angeführten Systems mit Carbonsäuren unter Inversion zu verestern, berichteten erstmals *Mitsunobu et al.* [2].

In der Folgezeit stellte sich heraus, dass ausser den Carbonsäuren auch andere genügend acide Verbindungen, wie Phthalimid [3], aktive Methylenverbindungen vom Typ CH₂XY (X = COCH₃, CN, Y = COOC₂H₅) [4] und Phenole [5] für diese

¹⁾ Gilt als 2. Mitt. in der Reihe: Reaktionen mit Hilfe von Triphenylphosphan/Azodicarbonsäureester; 1. Mitt. vgl. [1].

²⁾ Teilweise vorgetragen beim Österreichisch-Deutschen Chemikertreffen in Salzburg, April 1976.

Schema 1

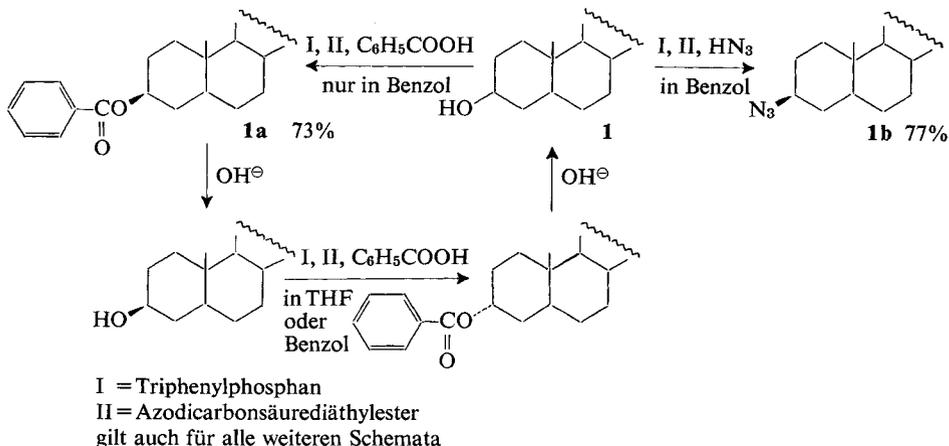


bemerkenswert leichte Substitution von OH – nach vorangegangener Umwandlung mit Triphenylphosphan/Azodicarbonsäureester in eine entsprechend gute Abgangsgruppe – geeignet sind. Die kürzlich beschriebene Anwendung dieser Methode auf dem Gebiet der Prostaglandine [6] erhellt auch die praktische Bedeutung dieser interessanten Epimerisierungsreaktion. Wir selbst berichteten kürzlich [1] über die präparativ sehr günstige Verwendung von HN_3 als Aminäquivalent sowie über die Möglichkeit, Nucleophile nicht nur in Form der korrespondierenden Säure, sondern an geeignete «Alkylträger» geknüpft, zum Einsatz zu bringen. Auf diese Weise konnten mit CH_3J , CH_3Br , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ und $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{CH}_3$ Jodide, Bromide, Methylsulfate und Tosylate mit invertierter Konfiguration erhalten werden.

In der vorliegenden Arbeit wendeten wir unser Interesse vorwiegend der Frage zu, inwieweit trotz sterischer Behinderung der jeweiligen Hydroxyfunktion ein unter Inversion verlaufender Austausch durch ein Nucleophil erreichbar ist. Während eine 3β -orientierte Hydroxygruppe ohne jede Schwierigkeit in ein 3α -orientiertes Substitutionsprodukt [1] [7] übergeführt werden kann, war bisher eine Rückführung [7] in die Ausgangsposition, also ein Kreisprozess, nicht möglich. Ein solcher Prozess läuft aber dann problemlos und mit hoher Umsatzrate bei Raumtemperatur ab, wenn man an Stelle von Tetrahydrofuran (THF) [7] Benzol als Reaktionsmilieu verwendet (vgl. *Schema 2*).

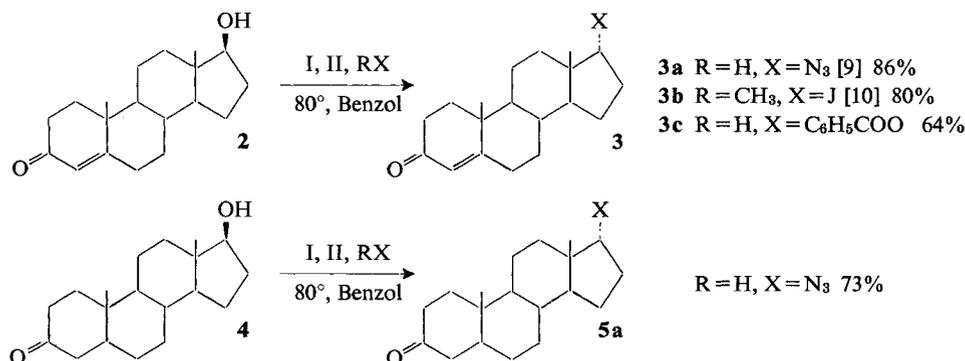
Die Wiedererreichung einer solchen Ausgangsposition dürfte z. B. im Falle des von *Breslow* präsentierten Konzeptes [8] der «remote oxidation» nicht uninteressant sein, bei dem bekanntlich bestimmte Jodbenzoesäuren im Zuge einer unter Inversion verlaufenden Veresterung von 3β -Hydroxysteroiden in der für den darauffolgenden Reaktionsschritt stereochemisch notwendigen axialen 3α -Anordnung angeknüpft werden.

Schema 2



Ähnlich liegen die Dinge für die 17β -Hydroxygruppe in der Androstan- bzw. Δ^4 -Androstenreihe. Während *Bose et al.* [7] feststellten, dass 17β -Hydroxy-androst-4-en-3-on (**2**) mit Carbonsäuren und Triphenylphosphan/Azodicarbonsäureester in THF keine Umsetzung ergibt, konnten wir auch hier in Benzol eine zufriedenstellende Reaktion beobachten. Die grössere sterische Behinderung der 17β -OH-Gruppe in **2** und in 17β -Hydroxy-androstan-3-on (**4**) im Vergleich zu einer 3α -OH-Gruppe kommt sichtbar in dem kurzen (15 Min.), aber notwendigen Erhitzen der Benzollösung auf 80° zum Ausdruck.

Schema 3



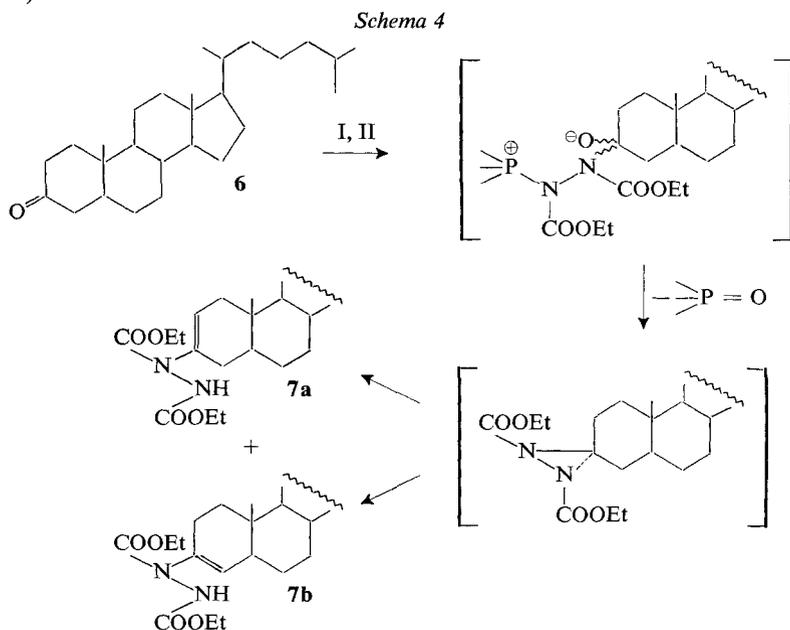
Während das Azid **3a** auch über das Tosylat von **2** durch nucleophile Substitution gut herstellbar ist [9], ist das Jodid **3b** schwerer zugänglich. Mit Hilfe von N-Methyl-N,N'-dicyclohexylcarbo-diimidiumjodid ist es in 38% Ausbeute aus **2** erhalten worden [10]. Die Epimerisierung der Sauerstofffunktion an C(17) (Verbindung **3c**) scheint eine brauchbare Alternative zu den bekannten Reaktionen zu sein, die zum Epitestosteron führen. Die klassische Substitution von Testosterontosylat mit Kaliumacetat oder ähnlichem [9] [11] ergibt nur mässige Ausbeuten. Die thermische Zersetzung von 17β -(N-Nitroso-acetamino)-testosteron [12], welches nicht ohne weiteres zugänglich ist, führt zu etwa 10% Epitestosteron. Die Umsetzung von Androst-4,16-dien-3-on zum $16\alpha,17\alpha$ -Epoxyd, Öffnung mit Lithiumaluminiumhydrid und selektive Oxydation zum Keton an C(3) mit Mangan-dioxid ist ebenfalls arbeitsaufwendiger [13].

Als offensichtliche Konkurrenzreaktion zu der unter Epimerisierung verlaufenden Veresterung mit Triphenylphosphan, Azodicarbonsäureester und Benzoesäure beobachteten wir auch die Bildung von Benzoesäureanhydrid gemäss:



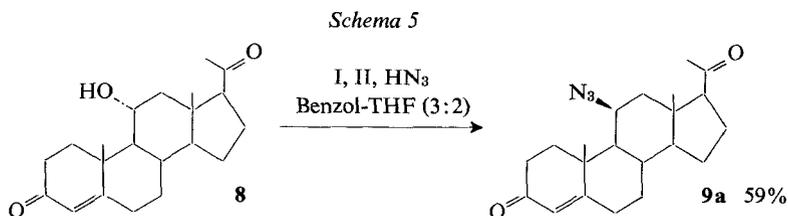
Diese Reaktion dürfte bei sterischer Behinderung des Reaktionszentrums Bedeutung gewinnen (vgl. auch weiter unten).

Bemerkenswerterweise ist an der Substratmolekel **4** die Einführung anderer Nucleophile, wie z. B. Jodid mit Hilfe von Methyljodid als Halogenspender [1] nicht möglich. Als überraschende und bedeutende Konkurrenzreaktion beobachteten wir die Umwandlung der Carbonylgruppe in eine En-hydrazo-dicarbonsäureester-Anordnung. Diese Reaktion wurde am Cholestan-3-on im Detail untersucht (vgl. *Schema 4*).



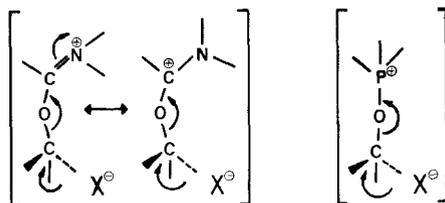
Auch an der 11α -Hydroxygruppe des 11α -Hydroxy-4-pregnen-3,20-dion liess sich der unter Inversion verlaufende Austausch mittels HN_3 ohne Schwierigkeit verwirklichen (vgl. *Schema 5*).

Die Umsetzung erfolgt auch hier erst nach kurzzeitigem Erhitzen. Während bei den Edukten **2** und **4** – in geringerem Ausmass bei **1** – der Primärschritt der Reaktion, nämlich die Alkoxyphosphoniumsalzbildung sterisch stark behindert ist (vgl. *Schema 1*), die nachfolgende Substitution aber sicherlich leichter ablaufen kann, sind die Verhältnisse bei **8** gerade umgekehrt. Dies ist ein Hinweis darauf, dass diese bemerkenswerte Substitutionsreaktion nahezu unabhängig von der Umgebung des Reaktionszentrums ablaufen kann.



Nucleophile Substitutionen an dem bei Steroiden am stärksten abgeschirmten C(11) wurden bisher kaum beobachtet. Versuche mit 11 α -Tosylat als Abgangsgruppe führten ausschliesslich zur 9(11)-Doppelbindung [14]. Auch bei der Reaktion von 11-Hydroxysteroiden mit Phosphorpentachlorid trat nur Eliminierung auf [15]. Bemerkenswerterweise gelingt der Austausch der 11 α -Hydroxygruppe gegen Fluor von der β -Seite mit Hilfe von 2-Chlor-1,1,2-trifluortriäthylamin in variablen Ausbeuten [16] [17]. In Gegenwart von Lithiumchlorid lässt sich mit demselben Reagens Chlor einführen [18]. Bei dieser Reaktion ist wie bei der Veresterung mit Hilfe von Acetalen des N,N-Dimethylformamids [19] und bei der *Pinner*-Spaltung [20] als wesentliches, die Substitutionsreaktion förderndes Zwischenprodukt, eine reaktive Iminiumverbindung postuliert worden. Ganz analog formuliert man für den nucleophilen Austausch der Hydroxylgruppe durch Jod mit N-Methyl-N,N'-dicyclohexylcarbodiimidiumjodid eine solche Verbindung als wesentliche Zwischenstufe [10]. Essentieller Faktor bei allen eben genannten Methoden wie auch bei der Substitutionsreaktion mit Triphenylphosphan-Azodicarbonsäureester und damit verwandten Reaktionen [21], scheint ein positives Ladungszentrum in β -Position zu dem Kohlenstoff, an dem die Substitution stattfindet, zu sein (Schema 6). Im übrigen ist allen diesen Substitutionsprozessen gemeinsam, dass sie gegenüber den analogen Substitutionen an neutralen Substratmolekeln R-X die niedrigeren Aktivierungsbarrieren aufweisen. In besonderer Weise trifft dies offensichtlich für die Alkoxyphosphoniumanordnung zu.

Schema 6

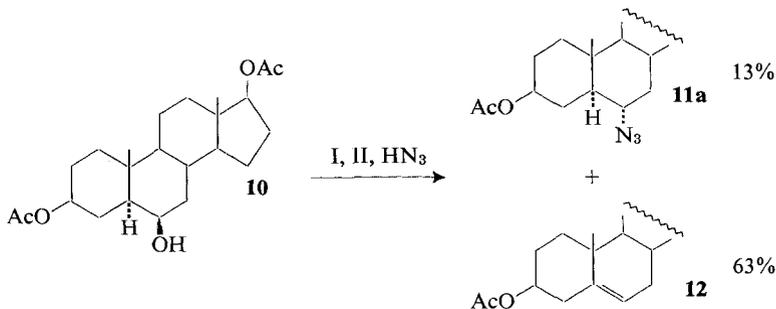


Die Einführung von Stickstoff in Form der Aminfunktion in die Stellung 11 bei Steroiden wurde im übrigen in mehreren Studien [22] *via* chemische Reduktion einer 11-Oximino-Anordnung erreicht. Diese Methode verlangt allerdings eine spezielle Rücksichtnahme auf die übrigen funktionellen Gruppen in der Molekel [22].

Eine unter Epimerisierung verlaufende Veresterung von **8** mittels Triphenylphosphan-Azodicarbonsäureester-Benzoesäure liess sich wegen der zur Hauptreaktion werdenden Benzoesäureanhydridbildung (s.o.) nicht verwirklichen. Jegliche Reaktion am Steroid blieb bei der Umsetzung von 21-Acetoxy-11 β -hydroxy-4-pregnen-3,20-dion mit Triphenylphosphan-Azodicarbonsäureester-HN₃ aus. Die sterische Hinderung der 11 β -Hydroxylgruppe ist offenbar zu gross.

Eine axiale Hydroxylgruppe an C(6) eines Steroids wird durch die C(19)-Methylgruppe stark gestört. Am Beispiel des 3 β ,17 β -Diacetoxy-5 α -androst-6 β -ols (**10**) konnten wir sowohl Substitutions- als auch Eliminierungsreaktionen beobachten

Schema 7

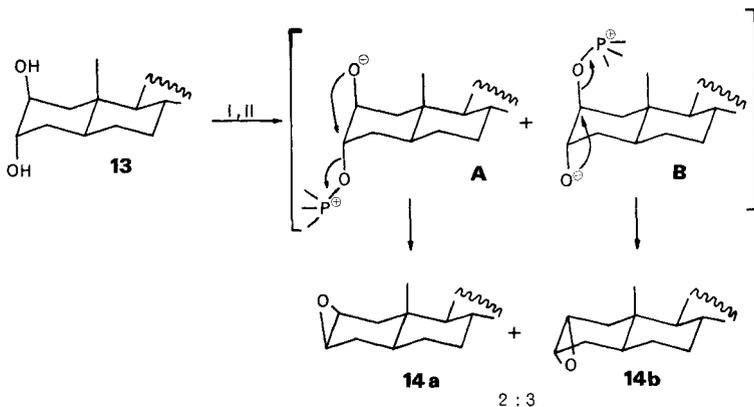


(Schema 7). Letztere sind übrigens auch bei vielen anderen Reaktionen dieser Art immer wieder in untergeordnetem Ausmass beobachtet worden [1].

Tertiäre Alkohole scheinen keine Substitutionsreaktionen mittels Triphenylphosphan-Azodicarbonsäureester-HX einzugehen. So gelang bei den Substraten 1-Methyl-1-cyclohexanol und 5α -Cholestanol bei 110° (in Toluol), 144° (in Xylol) bzw. 190° (in Dekalin) keine Substitution durch Jodid mittels CH_3J oder durch Benzoat bzw. Azid. Die Ausgangsmaterialien wurden nahezu quantitativ zurückgewonnen.

Lässt man vicinale transdiagonale Dirole wie z. B. $2\beta, 3\alpha$ -Dihydroxy- 5α -cholestan (**13**) mit Triphenylphosphan-Azodicarbonsäureester reagieren, fungiert, wie das Schema 8 zeigt, die benachbarte Hydroxylgruppe als Nucleophil.

Schema 8



Es kommt zu der nicht unerwarteten Bildung der beiden Epoxide **14a** und **14b**, deren Mengenverhältnis offensichtlich die sterischen Wechselwirkungen bei der Ausbildung der Alkoxyphosphoniumstrukturen A und B widerspiegeln. Dieses Ergebnis bestätigt im übrigen (vgl. [23]), dass der Ring A Wechselwirkungen zwischen β -orientierten axialen Substituenten und der C(19)-Methylgruppe durch Veränderung der

Sesselkonformation in eine Wannenform zum Teil ausweichen kann. Über ähnliche Ergebnisse an *trans*-1,2-Cyclohexandiolen berichtete übrigens erst kürzlich *Mitsunobu et al.* [24].

Die für die beschriebenen Verbindungen erhaltenen analytischen und spektroskopischen Daten (vgl. exper. Teil) stehen mit den konstitutionellen und konfigurativen Zuordnungen im Einklang.

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* für die Bereitstellung von Sachmitteln im Rahmen des Projektes Nr. 2696/1975 sowie die Ermöglichung von Messungen am XL-100 NMR-Spektrometer bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Apparat (Thermometerablesung) bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR.-Spektren erfolgte mit einem *Perkin-Elmer* Infracord 237 in Methylenechlorid (Angaben in cm^{-1}), die der $^1\text{H-NMR}$.-Spektren mit einem *Varian A-60* oder einem *Varian EM-360* bzw. mit einem XL-100 Spektrometer in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als inneren Standard. Chemische Verschiebungen (δ) in ppm, Kopplungskonstanten (J) in Hz, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett. Optische Drehungen wurden mit einem Polarisometer *Perkin-Elmer* 141 gemessen. Für die Dünnschichtchromatographie (DC.) wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 der Fa. *Merck* verwendet. Die Sichtbarmachung von Substanzflecken erfolgte, wenn möglich, durch UV.-Licht, ansonsten durch Besprühen mit 2proz. $\text{Ce}(\text{NO}_3)_4$ -Lösung in 2 N H_2SO_4 und anschliessendes Verkohlen auf einer Heizplatte. Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (Korngrösse 0,063–0,200 mm) der Fa. *Merck* durchgeführt. Käufliches Triphenylphosphan wurde einmal aus Äthanol umkristallisiert und bei 50°/0,1 Torr getrocknet. Azodicarbonsäurediäthylester wurde nach «Organic Synthesis» (Wiley & Sons, New York 1963, Vol. 4, S. 411) hergestellt. Alle Reaktionen wurden mit abs. Lösungsmitteln unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Abdestillieren von Lösungsmitteln erfolgte im Rotationsverdampfer (RV.).

Allgemeine Vorschrift³⁾. – 1 Mol.-Äqu. Alkohol und 1,2 Mol.-Äqu. Triphenylphosphan werden in Benzol gelöst (5 ml pro mmol). Dann werden 1,2 Mol.-Äqu. der entsprechenden Säure und zuletzt 1,2 Mol.-Äqu. Azodicarbonsäurediäthylester unter Rühren zugegeben. Im Falle der Herstellung der Jodide muss zuerst der Azoester und anschliessend das Methyljodid (1,2 Mol.-Äqu.) zugegeben werden. Reaktionstemperaturen werden bei den einzelnen Beispielen angegeben. Nach beendeter Reaktion (Überprüfung durch DC.) wird vom Lösungsmittel im RV. abdestilliert und der Rückstand über Kieselgel filtriert oder chromatographiert (Detailangaben bei den einzelnen Beispielen).

3 β -Benzoyloxy-5 α -cholestan (1a). 0,5 mmol 5 α -Cholestan-3 α -ol (**1**) (194 mg) werden mit Benzoesäure bei RT. umgesetzt. Reaktionsdauer 15 Min. DC. (Benzol): R_f = 0,73 (2-Cholesten); R_f = 0,65 (**1a**). Filtration über 10 g Kieselgel mit Petroläther, bis 2-Cholesten ausgewaschen ist (ergibt 50 mg = 25%, nicht näher charakterisiert). Eluierung des Produktes liefert 180 mg = 73% (**1a**). Smp.: 127–129°; $[\alpha]_D^{20}$ = 22°, (c = 0,95, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$.: (60 MHz): 0,68 (s , H-C(18)); 0,88 (s , H-C(19)); 5,07 (m , W1/2 = 18 Hz, ax , H-C(3)); 7,93 (m , arom. H).

$\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_2$ (492,76) Ber. C 82,87 H 10,64% Gef. C 83,16 H 10,60%

3 β -Azido-5 α -cholestan (1b) [25]. 0,5 mmol 5 α -Cholestan-3 α -ol (**1**) (194 mg) werden mit einer benzolischen HN_3 -Lösung⁴⁾ bei RT. umgesetzt. Reaktionsdauer 10 Min. DC. (Petroläther): R_f = 0,57 (2-Cholesten (Spuren)); R_f = 0,16 (**1b**). Filtration über 10 g Kieselgel mit Petroläther liefert 160 mg **1b** = 77%. Umkristallisieren aus Äther/Methanol. Smp.: 65–66°; $[\alpha]_D^{20}$ = +25,5° (c = 1, CHCl_3). – IR.: 2100 (N_3). – $^1\text{H-NMR}$.: (60 MHz) 0,67 (s , H-C(18)); 0,83 (s , H-C(19)); 3,28 (m (W1/2 = 20 Hz, ax , H-C(3))).

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_3$ (413,67) Ber. C 78,39 H 11,45 N 10,16% Gef. C 78,73 H 11,29 N 9,93%

³⁾ Auf diese allgemeine Vorschrift wird bei den einzelnen Umsetzungen nicht besonders verwiesen.

⁴⁾ Die benzolische HN_3 -Lösung wurde nach «Organic Reactions» (Wiley & Sons, New York 1955, Vol. 3, S. 327) hergestellt.

17 α -Azido-androst-4-en-3-on (3a) [9]. 1 mmol Testosteron (**2**) (288 mg) werden mit benzolischer HN₃-Lösung umgesetzt. Dazu wird 15 Min. in Benzol unter Rückfluss erhitzt. DC. (Petroläther/Essigester 5:1): Rf=0,19 (**3a**). Über 25 g Kieselgel mit Petroläther/Essigester 5:1 filtrieren, ergibt 270 mg **3a** (86%). Umkristallisieren aus Isopropyläther. Smp.: 98–100°; $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ ($c=0,9$, CHCl₃). – IR.: 2100 (N₃), 1660 (CO), 1600 (C=C). – ¹H-NMR.: (60 MHz): 0,83 (s, H-C(18)); 1,23 (s, H-C(19)); 3,56 (d, J=6, H-C(17)); 5,74 (s, br., H-C(4)).

C₁₉H₂₇N₃O (313,43) Ber. C 72,80 H 8,68 N 13,41% Gef. C 72,38 H 8,74 N 13,03%

17 α -Jod-androst-4-en-3-on (3b) [10]. 3 mmol Testosteron (**2**) (864 mg) werden mit Methyljodid umgesetzt. Als Lösungsmittel dient Toluol und es wird 15 Min. unter Rückfluss erhitzt. DC. (Petroläther/Essigester 2:1): Rf=0,33 (**3b**). Über 100 g Kieselgel mit Petroläther/Essigester 2:1 filtrieren ergibt 950 mg (80%) **3b**. Umkristallisieren aus Methanol/Aceton 1:1. Smp.: 149–153°; $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ ($c=0,60$, CHCl₃). – IR.: 1670 (CO), 1615 (C=C). – ¹H-NMR.: (100 MHz): 0,91 (s, H-C(18)); 1,23 (s, H-C(19)); 4,38 (d, J₁=7, J₂=1,8, H-C(17)); 5,73 (d, J=1,5, H-C(4)).

C₁₉H₂₇I O (398,33) Ber. C 57,29 H 6,83 I 31,86% Gef. C 57,56 H 6,93 I 31,54%

17 α -Benzoyloxy-androst-4-en-3-on (3c). 1 mmol Testosteron (**2**) (288 mg) werden mit Benzoesäure umgesetzt. Es wird 15 Min. in Benzol unter Rückfluss erhitzt. DC. (Petroläther/Essigester 2:1): Rf=0,31 (**3c**). Über 50 g Kieselgel mit Petroläther/Essigester 2:1 chromatographieren ergibt 230 mg (64%) **3c**. Umkristallisieren aus Äther/Petroläther. Smp.: 135–137°; $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ ($c=1,1$, CHCl₃). – IR.: 1710, 1660 (CO), 1605 (C=C). – ¹H-NMR. (100 MHz): 0,87 (s, H-C(18)); 1,20 (s, H-C(19)); 5,07 (d, J=6, H-C(17)); 5,75 (br. s, H-C(4)); 7,75 (m, arom. H.).

C₂₆H₃₂O₃ (392,52) Ber. C 79,55 H 8,22% Gef. C 78,99 H 8,14%

17 α -Azido-androstan-3-on (5a). 1 mmol 17 β -Hydroxy-androstan-3-on (**4**) (290 mg) werden mit benzolischer HN₃-Lösung umgesetzt. Dazu wird 10 Min. in Benzol unter Rückfluss erhitzt. DC. (Petroläther/Essigester 9:1): Rf=0,17 (**5a**). Nach Filtration über 20 g Kieselgel mit Petroläther/Essigester 0:1 erhält man 230 mg (73%) **5a**. Umkristallisieren aus Äther (Auskristallisieren bei –70°). Smp.: 132–135°; $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ ($c=0,63$, CHCl₃). – IR.: 2100 (N₃), 1710 (CO). – ¹H-NMR. (100 MHz): 0,76 (s, H-C(18)); 1,01 (s, H-C(19)); 3,54 (d, J=6, H-C(17)).

C₁₉H₂₉N₃O (315,45) Ber. C 72,34 H 9,27 N 13,32% Gef. C 72,45 H 9,30 N 13,13%

N-(Cholest-2-en-3-yl)-hydrazodicarbonsäurediäthylester (7a) und N-(Cholest-3-en-3-yl)-hydrazodicarbonsäurediäthylester (7b). 1 mmol Cholestan-3-on (**6**) (386 mg) und 1,2 mmol Triphenylphosphan (314 mg) werden in 5 ml Benzol gelöst und 1,2 mmol Azodicarbonsäurediäthylester (209 mg) zugegeben. Dann wird 10 Min. unter Rückfluss erhitzt. DC. (Petroläther/Essigester 3:1): Rf=0,57 (**6**), Rf=0,40 (**7a** und **7b**). Nach Filtration über 40 g Kieselgel mit Petroläther/Essigester 3:1 erhält man 370 mg mit Edukt verunreinigtes Produkt. Edukt (**6**) wird durch eine weitere Filtration über 10 g Kieselgel mit Petroläther/Essigester 9:1 ausgewaschen und das Produkt mit Methylchlorid/Aceton 4:1 eluiert. Man erhält 230 mg (42%) **7a** und **7b**. Umkristallisieren aus Petroläther. Smp.: 131–135°; $[\alpha]_D^{22} = 54^\circ$ ($c=1,02$, CHCl₃). – IR.: 3380 (NH), 1750, 1710 (CO). – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,67 (s, H-C(18)); 0,80 (s, (Satellit bei 0,78), H-C(19)); 1,24 und 1,26 (je 1 t, J=7, Ester-CH₃); 4,14 und 4,17 (je 1 q, J=7 Ester-CH₂); 5,43 (m, H-C(4)) und 5,70 (m, H-C(2)); Integrationsverhältnis H-C(4): H-C(2)=2:8; NH 6,83 (s, mit D₂O austauschbar, NH).

C₃₃H₅₆N₂O₄ (544,79) Ber. C 72,75 H 10,36 N 5,14% Gef. C 72,63 H 10,44 N 5,20%

11 β -Azido-pregn-4-en-3,20-dion (9a). 0,61 mmol 11 α -Hydroxypregn-4-en-3,20-dion (11 α -Hydroxy-progesteron) (200 mg) werden mit HN₃ umgesetzt. Als Lösungsmittel dient Benzol/THF 3:2. Es wird 15 Min. unter Rückfluss erhitzt. DC. (Diäthyläther): Rf=0,18 (Triphenylphosphanoxid); Rf=0,34 (**9a**); Rf=0,50: (Hydrazodicarbonsäurediäthylester und Eliminierungsprodukt, Pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion, nicht näher charakterisiert). Nach Chromatographie über 50 g Kieselgel mit Diäthyläther erhält man 126 mg (59%) (**9a**). Umkristallisieren aus wenig Äther. Smp.: 143–146°; $[\alpha]_D^{23} = 292^\circ$ ($c=1,53$, CHCl₃). – IR.: 2100 (N₃), 1700, 1660 (CO), 1610 (C=C). – ¹H-NMR.: (60 MHz): 0,92 (s, H-C(18)); 1,43 (s, H-C(19)); 2,15 (s, H-C(21)); 4,2 (m, W_{1/2}=8 Hz, H_{äqu.}-C(11)); 5,67 (br. s, H-C(4)).

C₂₁H₂₉N₃O₂ (355,47) Ber. C 70,95 H 8,22 N 11,82% Gef. C 70,97 H 8,13 N 11,70%

3 β ,17 β -Diacetoxy-6 α -azido-5 α -androstan (11a). 0,38 mmol 3 β ,17 β -Diacetoxy-5 α -androstan-6 β -ol (**10**) (150 mg) werden mit HN₃ umgesetzt. Es wird 10 Min. unter Rückfluss erhitzt. DC. (Petrol-

äther/Essigester 5:1): Rf=0,30 (**11a**); Rf=0,39 ($3\beta, 17\beta$ -Diacetoxy-androst-5-en (**12**)). Nach Chromatographie über 30 g Kieselgel mit Petroläther/Essigester 5:1 erhält man 90 mg (63%) **12** und 20 mg (12,6%) **11a**.

12: Charakterisiert durch $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 0,80 (s, H-C(18)); 1,02 (s, H-C(19)); 4,60 (m, H-C(3) und H-C(17)); 5,3 (br. d, H-C(6)).

11a. Umkristallisieren aus wenig Petroläther. Smp.: 91–95°. – IR.: 2100 (N₃), 1725 (CO). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 0,78 (s, H-C(18)); 0,87 (s, H-C(19)); 2,04 (s, CH₃COO); 3,10 (t × d, J₁=11, J₂=4, H_{ax}-C(6)); 4,62 (m, H-C(3) und H-C(17)).

C₂₃H₃₅O₄N₃ (417,53) Ber. C 66,16 H 8,45 N 10,06% Gef. C 66,21 H 8,62 N 10,19%

$2\beta, 3\beta$ -Epoxy-5 α -cholestan (**14a**) und $2\alpha, 3\alpha$ -Epoxy-5 α -cholestan (**14b**). 0,5 mmol $2\beta, 3\alpha$ -Dihydroxy-5 α -cholestan (**13**) (202 mg) und 0,6 mmol Triphenylphosphan (157 mg) werden in 5ml Benzol gelöst und 0,6 mmol Azodicarbonsäurediäthylester (104 mg) zugegeben. Dann wird 10 Min. unter Rückfluss erhitzt. DC. (Benzol/Petroläther 9:1): Rf=0,35 (**14b**) und Rf=0,41 (**14a**) im Verhältnis ca. 3:2. (Charakterisierung durch DC.-Vergleich mit authentischem Material).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Loibner & E. Zbiral, *Helv.* 59, 2100 (1976).
- [2] a) O. Mitsunobu & M. Yamada, *Bull. chem. Soc. Japan* 40, 2380 (1967); b) O. Mitsunobu & M. Eguchi, *Bull. chem. Soc. Japan* 44, 3427 (1971).
- [3] a) O. Mitsunobu, M. Wada & T. Sano, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 679 (1972); b) O. Mitsunobu, T. Sano & M. Wada, *Bull. chem. Soc. Japan* 46, 2833 (1973).
- [4] O. Mitsunobu & M. Wada, *Tetrahedron Letters* 1972, 1279.
- [5] a) M. Manhas, W. H. Hoffman, B. Lal, A. K. Bose, *J. chem. Soc. Perkin I*, 1975, 461; b) S. Bittner & Y. Assaf, *Chemistry & Ind.* 1975, 281.
- [6] G. E. Robinson, Patent DT 2505303 A1 (1975).
- [7] A. K. Bose, Bansi Lal, W. A. Hoffman & M. S. Manhas, *Tetrahedron Letters* 1973, 1619.
- [8] a) R. Breslow, R. Corcoran, J. A. Dale, S. Liu & P. Kalicky, *J. Amer. chem. Soc.* 1974, 1973; b) B. Snider, R. Corcoran & R. Breslow, *ibid.* 1975 6580; c) B. Snider, R. Corcoran & R. Breslow, *ibid.* 1974, 6791, 6792.
- [9] H. B. Henbest & W. R. Jackson, *J. chem. Soc.* 1962, 954.
- [10] R. Scheffold & E. Saladin, *Angew. Chem.* 84, 158 (1972).
- [11] a) A. Hoffmann, U.S. 2,918,482 (1959)=C.A. P 8909i 54 (1960); b) F. C. Chang & R. T. Blickenstaff, *Chemistry & Ind.* 1958, 590; c) *Neth. Appl.* 6905, 418 (Cl. C. 07c) (1970)=C.A. P 31901b 74 (1971).
- [12] a) F. Alvarez, *Steroids* 393 (1963); b) U.S. Pat. 3,267,119 (1966)=C.A. P 100334p 67 (1967).
- [13] a) F. Sondheimer & G. Rosenkranz, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 4145 (1955); b) U.S. Pat. 2,842,565 (1958)=C.A. P 455i 53 (1959).
- [14] J. Fried & E. F. Sabo, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1130 (1957).
- [15] C. W. Shoppee & J. Nemorin, *J. chem. Soc. Perkin I*, 1973, 542.
- [16] *Neth. Appl.* 6,610,921 (1967)=C.A. P 69213t, 68 (1968).
- [17] a) O. E. Ayer, *Tetrahedron Letters* 1962, 1065; b) L. H. Knox, E. Velarde, S. Berger, O. Cuadriello & A. D. Cross, *J. org. Chemistry* 1964, 2187.
- [18] *Ger. Offen.* 1,904,324 (1969)=C.A. P 44022z 72 (1970).
- [19] H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber & A. Eschenmoser, *Helv.* 48, 1746 (1965).
- [20] a) C. J. Stevens, D. Morrow & J. Lawson, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 2341 (1955); b) F. Cramer & H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* 92, 370 (1959).
- [21] a) R. Appel, *Angew. Chem.* 87, 863 (1975); b) S. R. Landauer & H. N. Rydon, *J. chem. Soc.* 1953, 224.
- [22] a) E. B. Hershberg, E. P. Oliveto & R. Rausser, *Chemistry & Ind.* 1958, 1477; b) R. Rausser, L. Weber, E. B. Hershberg & E. P. Oliveto, *J. org. Chemistry* 31, 1346 (1966); c) R. Rausser, C. G. Finckenor, L. Weber, E. B. Hershberg & E. P. Oliveto, *J. org. Chemistry* 31, 1346 (1966).
- [23] 'Conformational Analysis', Interscience Publishers, 310 (1965).
- [24] O. Mitsunobu, J. Kimura, K. Inzumi & N. Yanagida, *Bull. chem. Soc. Japan* 49, 510 (1976).
- [25] C. Djerassi, A. Moscowitz, K. Ponsold & G. Steiner, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 347 (1967).