

Zum Verhalten von Olefinen, konjugierten Dienen und Steroidolefinen gegenüber $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$

Von

Dietmar Westphal und Erich Zbiral

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien, Österreich

Mit 1 Abbildung

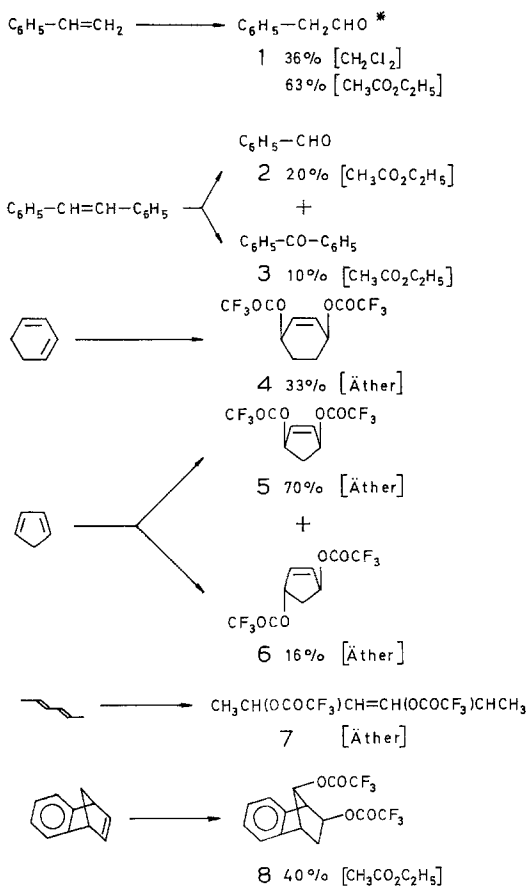
(Eingegangen am 20. Februar 1975)

Reactions of $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$ with Olefines, Conjugated Dienes and Steroid Olefines

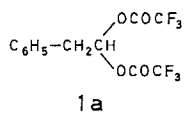
The reaction of $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$ with several olefines and conjugated dienes is reported. The oxidation of styrene, stilbene and 1.4-dihydro-1.4-methanonaphthalene leads to phenylacetaldehyde (1), benzaldehyde (2) and benzophenone (3), and to 1.2.3.4-tetrahydro-1.4-methanonaphthalene-(2*S*,9*R* + 2*R*,9*S*)-diol-bis-trifluoroacetate (8) respectively. Of the conjugated dienes, 1.3-cyclohexadiene yields *cis*-2-cyclohexene-1.4-diol bis-trifluoroacetate (4), cyclopentadiene yields *cis*-2-cyclopentene-1.4-diol-bis-trifluoroacetate (5) and *trans*-2-cyclopentene-1.4-diol-bis-trifluoroacetate (6) and *E,E*-2.4-hexadiene yields the isomers of 3-hexene-2.5-diol bis trifluoroacetate (7). Oxidation of unsaturated steroids such as 2-cholestene, 2-androsten-17-one, 4-cholestene, androsta-4.9(11)-diene-3.17-dione and 3 β -acetoxy-5-cholestene results in cholestane-2 α ,3 α -diol diacetate (9), 2 α ,3 α -diacetoxysteroid-17-one (10) and 1 α -acetoxy-2-androsten-17-one (11), in coprostane-4 β ,5 β -diol-4 β -trifluoroacetate (12) or coprostane 4 β ,5 β -diol-4 β -acetate (12 a), 4-cholestanone (13), in 12 α -trifluoroacetoxyandrosta-4.9(11)-diene-3.17-dione (14), and in cholestane-3 β ,5 α ,6 α -triol-3 β -acetate-6 α -trifluoroacetate.

Über die Reaktivität von Bleitetrakis-trifluoracetat liegen bisher nur wenige Angaben vor. So scheint beispielsweise eine Notiz auf, wonach nicht nur Aromaten oxydiert werden, sondern sogar n-Heptan von diesem Oxydationsmittel in das 1-Trifluoracetoxy-n-heptan umgewandelt wird¹. Ferner wurde ein ausführlicher Beitrag zum Verhalten dieses aggressiven Reagens gegenüber manchen Aromaten in Trifluoressigsäure publiziert^{2, 3}. In besagten Arbeiten gelangte das Oxydationsmittel immer mit zwei Teilen $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_2$ vergesellschaftet — herrührend von der Darstellungsprozedur aus Pb_3O_4 und

Tabelle 1



* Bei Aufarbeitung ohne NaHCO_3 isoliert man:

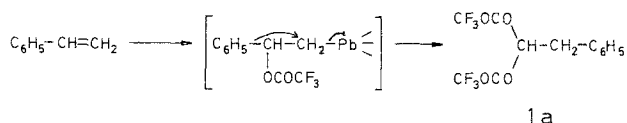


Trifluoressigsäureanhydrid/Trifluoressigsäure — zum Einsatz. Auch uns gelang bisher keine brauchbare Abtrennung der Pb(II)-Anteile. Die in vorliegender Arbeit zu berichtenden Ergebnisse beziehen sich daher ebenfalls auf das erwähnte 1:2-Gemisch. Eingehendere Untersuchungen über die Stabilität des Titelreagens in verschiedenen Lösungsmitteln zeigen auf, daß dieses Oxydans in $\text{CH}_3\text{NO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ über mehrere Stunden hinweg seinen Titer beibehält, daß es selbst in Essigester und Äther eingebettet werden kann, ohne dieselben sofort abzubauen⁴. Die letztgenannten Lösungsmittel scheinen überhaupt als Lewisbasen die Oxydationskraft dieses Reagens merklich herabzusetzen, wie aus einigen weiter unten zu berichtenden Ergebnissen deutlich hervorgehen wird. In diesem Zusammenhang ist ein interessanter Befund von *Huber* zu erwähnen, dem es unter Zuhilfenahme von Tetrahydrofuran gelang, $\text{Pb}(\text{OAc})_2\text{Cl}_2 \cdot 2 \text{THF}$ als einen bei -40° stabilen Pb(IV)-Komplex herzustellen⁵.

In der vorliegenden Studie wird über einige Ergebnisse der Umsetzung der im Titel angeführten olefinischen Substrate, die übrigens unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen gegenüber Bleitetraacetat⁶ meistens resistent sind, in den eben erwähnten Lösungsmitteln berichtet.

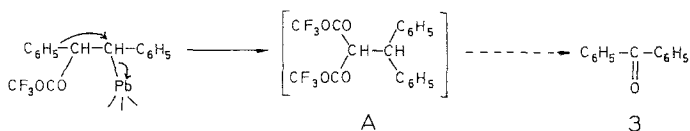
Über die Ergebnisse der Umsetzung von $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$ mit einfachen Olefinen und konjugierten Dienen in verschiedenen Lösungsmitteln vermittelt Tab. 1 einen Überblick.

Die Entstehung des Phenylacetaldehyds **1** bzw. seines Acylals **1a** ist leicht überschaubar. Nach primärer Anlagerung des Oxydans, gemäß



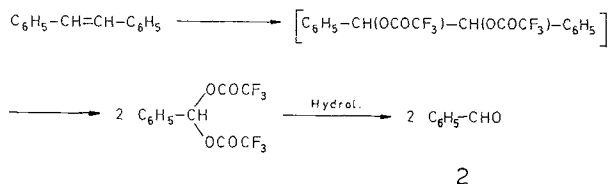
wird durch den abgehenden Bleirest eine Phenylwanderung unter Absättigung des α -C-Atoms durch eine zweite Trifluoracetatgruppe zu **1a** ausgelöst.

Auf einem ähnlichen Reaktionspfad dürfte das aus Stilben neben Benzaldehyd auftretende Benzophenon **3** gebildet werden.



Von einem vermutlichen Zwischenprodukt **A** aus ist eine Weiteroxydation zu **3** ohne Schwierigkeit zu interpretieren. Auch die Bildung

des Benzaldehyds auf nachstehend zu formulierender Route bedarf keiner weiteren Interpretation.



Von präparativem Interesse erscheint uns die konstitutionell und stereochemisch recht eindeutig ablaufende Umwandlung des Cyclohexadiens in das *cis*-2-Cyclohexen-1,4-diol-bis-trifluoracetat **4**. Die 1,4-Anordnung der beiden Substituenten folgt zweifelsfrei aus einer einfachen Analyse des 100 MHz-Spektrums, während die Tatsache der *cis*-Anordnung aus einem Vergleich mit den entsprechenden NMR-Spektren von *cis*-3,6- und *trans*-3,6-Dibrom-1-cyclohexen⁷ folgt (vgl. Abb. 1).

Auch das Cyclopentadien erfährt in überwiegendem Maße eine Umwandlung zu **5**, dem *cis*-2-Cyclopenten-1,4-diol-bis-trifluoracetat, neben sehr geringen Mengen des *trans*-Isomeren **6**. Die Analyse der 100-MHz-Spektren ermöglicht eine klare Zuordnung der Strukturen. Die *cis*-Stellung der beiden Trifluoracetat-Substituenten führt einerseits zu einer stärkeren Abschirmung, andererseits zu einer Tieffeldverschiebung eines der beiden Protonen am C-5. Dadurch wird die Entartung der beiden Protonen, wie sie in der *trans*-Verbindung vorliegt und sich in einem Triplett-Signal bei $\delta = 2,5$ ppm mit $J = 5$ Hz für beide Protonen zugleich bemerkbar macht, aufgehoben, so daß im *cis*-2-Cyclopenten-1,4-diol-bis-trifluoracetat 2 Signale mit einer geminalen Kopplung von $J = 15,5$ Hz auftreten. Das eine Signal zeigt sich bei $\delta = 2,04$ ppm als triplett. Dublett mit $J_a = 15,5$ Hz, $J_t = 3,5$ Hz, das andere bei $\delta = 3,08$ ppm als triplett. Dublett mit $J_a = 15,5$ Hz, $J_t = 7$ Hz. Die Unterkopplungen lassen sich dann ohne weiteres interpretieren.

Aus dem Beispiel der Umsetzung des *E,E*-2,4-Hexadiens mit $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$ zum Isomerengemisch **7** folgt, daß die 1,4-Funktionalisierung konjugierter Diene durch dieses Reagens von allgemeinerer Bedeutung sein dürfte. Während die 1,4-Funktionalisierung als solche ohne Schwierigkeiten aus dem 100-MHz-Spektrum abgelesen werden kann, ist bisher sowohl eine Aufschlüsselung bezüglich der Geometrie der neu zwischen C-3 und C-4 formulierten Doppelbindung als auch hinsichtlich der konfigurativen Verhältnisse am C-2 und C-5 nicht möglich gewesen.

Aus 1,4-Dihydro-1,4-methanonaphthalin bildet sich nach primärer

Anlagerung des Reagens in einer übersichtlichen Umgruppierung des Gerüsts das 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-methanonaphthalin-(2*S*,9*R* + + 2*R*,9*S*)-diol-bis-trifluoracetat 8.

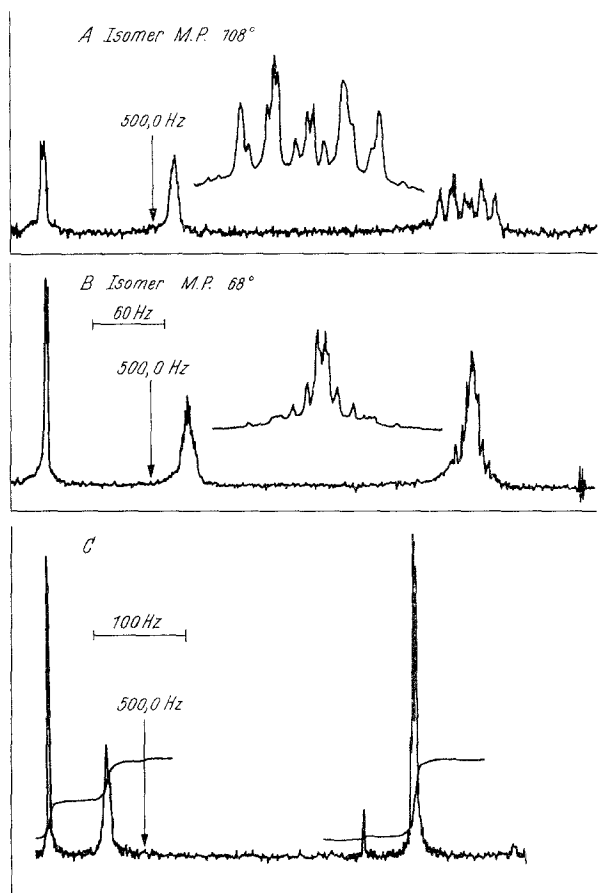


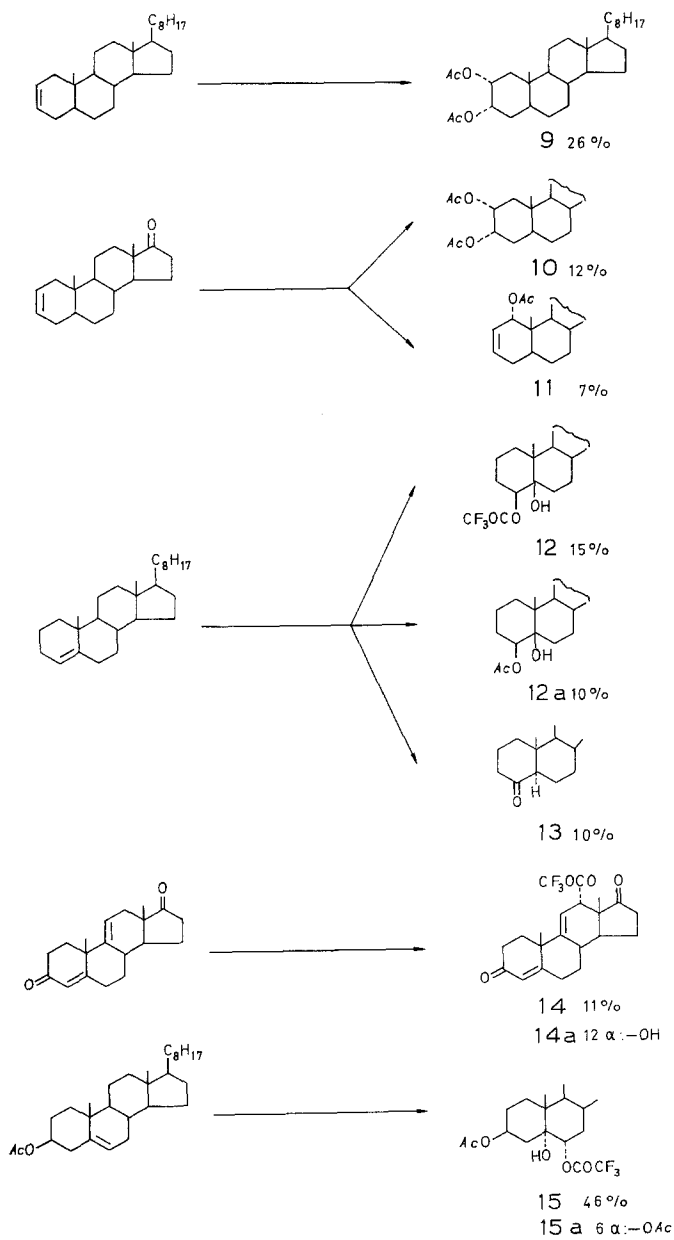
Abb. 1. 100-MHz-NMR-Spektren: A: *trans*-3,6-Dibrom-1-cyclohexen; B: *cis*-3,6-Dibrom-1-cyclohexen; C: *cis*-2-Cyclohexen-1,4-diol-bis-trifluoracetat

4

Das analoge Diacetat bildet sich übrigens auch aus 1,4-Dihydro-1,4-methanonaphthalin und Bleitetraacetat⁸.

Tab. 2 vermittelt einen Überblick über die Verhaltensweisen einiger ungesättigter Steroide gegenüber dem Reagens. Die bisweilen angeführten Acetate entsprechen — wie weiter unten gezeigt werden wird — konstitutionell und stereochemisch den unmittelbaren — oft schwer isolierbaren — Primärprodukten der Reaktion, den Trifluoracetaten.

Tabelle 2



2-Cholesten reagiert mit $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$ nur in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{NO}_2$; hingegen bleibt in Äther infolge der starken komplexierenden Wirkung desselben jede Umsetzung aus, während in Essigester als Lösungsmittel nach einigen Tagen Umsetzung erfolgt ist. Aus dem Reaktionsgemisch konnten wir nach Verseifung und Acetylierung als definiertes Produkt das Cholestan-2 α ,3 α -diol-diacetat (**9**) isolieren. Es gibt sich zunächst im NMR-Spektrum durch die beiden typischen Aufspaltungsmuster für H-2 (β) und H-3 (β) zu erkennen. Ersteres stellt erwartungsgemäß ein quartett. Dublett bei $\delta = 4,96$ ppm dar, letzteres ein Multiplett bei $\delta = 5,27$ ppm, $W_{1/2} = 7$ Hz. Ein mittels OsO_4 , übrigens in nicht höherer Ausbeute, gewonnenes Vergleichspräparat⁹ war in allen Vergleichsdaten (vgl. exper. Teil) mit **9** identisch. Daß das Primärprodukt der Reaktion das entsprechende Trifluoracetat ist und daß bei der Umwandlung zu **9** keine konfigurativen Veränderungen mehr erfolgt sind, schließen wir aus den noch anschließend zu besprechenden und zu vergleichenden Strukturen **12** und **15**. In analoger Weise ist die Entstehung des 2 α ,3 α -Diacetoxyandrostan-17-on **10** zu interpretieren. Daneben entsteht auch noch etwas 1 α -Acetoxy-2-androsten-17-on **11**, dessen Strukturzuordnung ohne Schwierigkeiten an Hand des NMR-, IR- und Massenspektrums möglich ist (vgl. exper. Teil).

Sehr überraschend ist die Bildung von **12**, zu der es bei der Umsetzung von 4-Cholesten mit $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$ kommt. Denn daraus muß man den Schluß ziehen, daß das Oxydans, für welches man aus sterischen Gründen grundsätzlich eine günstigere Primärfixierung von der α -Seite her postulieren müßte, auch von der β -Seite her zunächst komplexartig festgehalten werden kann. In letzterem Fall scheint dann interessanterweise die irreversible Abschlußphase der Reaktion — die Bildung der neuen σ -Bindungen —, bei welcher vielleicht der sterische Druck der C-19-Methylgruppe mit zum Tragen kommen kann, für die Präferenz gegenüber einer erfolgreichen α -Attacke verantwortlich zu sein. Die Diagnostizierung von **12** als Koprostan-4 β ,5 β -diol-4 β -trifluoracetat ergibt sich zweifelsfrei aus IR-, Massen- und NMR-Spektrum. Letzteres weist H-4 (α) auf Grund seiner Kopplung mit den beiden H-Nachbarn am C-3 als dublett. Dublett (H-4 α /H-3 $\beta = 10$ Hz und H-4 α /H-3 $\alpha = 7$ Hz) aus. Nach Zugabe von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ kommt es erwartungsgemäß — durch die Fixierung des Verschiebungsreagens am 5 β -OH — zu einer starken Verschiebung des CH_3 -19-Signals. Das nach der Verseifung und Acetylierung aus **12** resultierende Monoacetylprodukt **12a** entspricht in allen Daten einem nach der Literatur in einer längerstufigen Reaktionsfolge darstellbaren Produkt¹⁰. Daneben wird noch **13**, das Cholestan-4-on, gebildet, dessen Struktur aus dem Vergleich mit einem authentischen Material¹¹ folgt. Eine genetische Beziehung dieser Verbindung zu **12** kann zur Diskussion

gestellt werden. Androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion erschien uns als Vertreter für Verbindungen mit einer elektrophilen und einer nucleophilen Doppelbindung untersuchenswert. Das Vorliegen der beiden Carbonylfunktionen setzt jedoch die Reaktivität dieses Substrats an sich sehr stark herab. Verantwortlich dafür ist sehr wahrscheinlich eine starke koordinative Fixierung des Oxydationsmittels an den Carbonylzentren. Erst nach zwanzig Tagen Stehen bei Raumtemperatur registrierten wir, neben viel unangegriffenem Ausgangsmaterial, nicht eine Funktionalisierung einer Doppelbindung, sondern eine Attacke in der allylischen Position unter Bildung von **14**, dem 12 α -Trifluoracetoxyandrosta-4,9(11)-dien-3,17-dion. Die Struktur der Verbindung folgt eindeutig aus analytischen und spektroskopischen Daten (vgl. exper. Teil) sowie aus der Verseifung zum entsprechenden 12 α -Hydroxyderivat **14 a**, einem bereits bekannten Produkt¹². Bemerkenswert erscheint uns auch das Zustandekommen der Umwandlung von Cholesterinacetat **15**, obwohl $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$ in Äther zum Einsatz gelangte und eine derartige Lösung alle anderen in der Tabelle angeführten Steroidolefine nicht angriff. In welcher Weise der 3 β -Acetoxy-substituent den Angriff auf die Doppelbindung ermöglicht, muß zur Zeit unbeantwortet bleiben. Denn das 5-Cholesten selbst erfährt in diesem Medium keine Veränderung. Auch das Epicholesterinacetat wird unter diesen Bedingungen nicht angegriffen. Möglicherweise liegt eine Erhöhung der Nucleophilie der 5-Doppelbindung via äquatoriale σ -Orbitale vor¹³. In diese Richtung deutet die Tatsache, daß auch das 3 β -Trifluorcholesterinacetat durch das Oxydans nicht angegriffen wird. Der Verbindung **15** dürfte als primäres Reaktionsprodukt das 5 α ,6 α -Bis-trifluoracetoxyderivat vorgelagert sein, dessen außerordentlich leichte Verseifung zum 5 α -Monohydroxyderivat **15** durchaus nicht unerwartet ist. Eine ähnliche Überlegung ist übrigens auch für die Bildung von **12** anzustellen. Alle spektralen Daten für **15** (vgl. exper. Teil) stehen in guter Übereinstimmung mit der formulierten Struktur. Die Verseifung von **15** und die nachträgliche Acetylierung zum Cholestan-3 β ,5 α ,6 α -triol-3 β ,6 α -diacetat (**15 a**), das bereits beschrieben¹⁴ ist und in allen Daten mit unserem Produkt übereinstimmt, stellt noch eine chemische Sicherstellung der vorgeschlagenen Struktur dar.

Für die Unterstützung unserer Arbeit danken wir der Ciba-Geigy AG, Basel, aufrichtig. Ebenso sei dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich für die Bereitstellung von Sachmitteln im Rahmen des Projektes Nr. 22258/2093 gedankt. Das 100-XL-NMR-Gerät wurde ebenfalls vom Fonds zur Verfügung gestellt.

Für die Aufnahmen und Interpretationen einiger NMR-Spektren

danken wir sehr Herrn Dr. G. Schulz (Sandoz-Forschungsinstitut, Wien-Liesing) und Herrn Dr. E. Haslinger (Organisch-Chemisches Institut, Universität Wien).

Experimenteller Teil

Allgemeines

Die Schmelzpunkte wurden im Kofler-Apparat (Thermometerablesung) bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Destillationen erfolgten immer im Kugelrohr. Die jeweils angeführten Temperaturangaben entsprechen der Luftbadtemperatur. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Infracord 237 (in CH_2Cl_2 oder CHCl_3) aufgenommen, die ^1H -NMR-Spektren mit einem Varian XL-100-, einem Varian HA-100- und einem Varian A-60-Spektrometer (innerer Standard: TMS). Für die Massenspektren stand ein Varian-CH-7 zur Verfügung. Die optischen Drehungen (in CHCl_3) erhielt man mit einem Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer. Die qualitativen und präparativen GC-Analysen wurden mit den Gaschromatographen F-11 und F-21 (Perkin-Elmer) durchgeführt.

Alle Ansätze wurden unter Feuchtigkeitsausschluß vorgenommen.

A. Reaktionen mit einfachen Olefinen (Styrol, Stilben, Benzonorbornadien)

Phenylacetaldehyd-bis(trifluoracetyl)acetal (1 a)

3,1 g Bleisalz [≈ 2 mMol $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$] wurden in etwa 30 ml absol. CH_2Cl_2 suspendiert. Unter Rühren fügte man 0,25 g ($\approx 2,2$ mMol) Styrol, gelöst in absol. CH_2Cl_2 hinzu. Nach 15stdg. Rühren wurde die org. Phase mehrere Male mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. verjagt. Die anschließende Kugelrohrdestillation von 0,42 g Rohgemisch bei 0,005 Torr lieferte zwischen 30 und 50 °C **1 a** als farbloses Öl (36%).

IR: 1810 cm^{-1} (OCOCF_3).

NMR: (60 MHz, CDCl_3) $\delta = 3,29$ (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 7,05 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 7,3 (5 aromat. H).

Phenylacetaldehyd (1)

3,1 g Bleisalz in etwa 30 ml absol. Essigester wurden unter Rühren in eine Lösung von 0,25 g ($\approx 2,2$ mMol) Styrol in etwa 10 ml Essigester eingetropft. Nach 12stdg. Stehen wurde mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung, dann mit H_2O ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Verjagen des Lösungsmittels im Vak. erfolgte eine Kugelrohrdestillation von 0,54 g Rohgemisch bei 0,005 Torr. Die Fraktion von 30–50 °C lieferte **1** als farbloses Öl (62,5%).

IR: 1710 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

NMR: (60 MHz, CDCl_3) $\delta = 3,69$ (d, $J = 2,5$ Hz, 2 H), 7,32 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 5 aromat. H), 9,83 (t, $J = 2,5$ Hz, 1 H).

MS: $m/e = 120$ (11,6%, M), 91 (100%, C_7H_7).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ (120,15). Ber. C 79,97, H 6,71, O 13,32.

Gef. C 78,99, H 6,52, O 14,49.

Benzophenon (3) und Benzaldehyd (2)

Aus Stilben entstanden unter nachstehend angeführten Bedingungen Benzophenon (3) und Benzaldehyd (2), deren Identität durch Vergleich mit authentischen Proben folgte.

3,1 g Bleisalz [$\underline{\approx}$ 2 mMol $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$] wurden in etwa 30 ml absol. Essigester gelöst, ebenso 0,4 g Stilben in etwa 20 ml absol. Essigester. Unter Rühren wurde die Substratlösung der Bleisalzlösung zugefügt. Nach 5 Tagen Stehen bei Raumtemp. wurde die Reaktionslösung mit gesätt. Bicarbonatlösung und mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. verjagt. Die Trennung von 0,38 g Produktgemisch erfolgte durch Säulenchromatographie (Säulendimensionen: ϕ 1,5 cm, h 50 cm, Kieselgel, 0,05–0,2 mm, der Fa. E. Merck. Laufmittel: reines Benzol) und ergab 2 und 3.

1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-methanonaphthalin-(2S,9R)-diol-bis-trifluoracetat (8)

Analoger Ansatz wie unter Phenylacetaldehyd 1 mit 0,3 g ($\underline{\approx}$ 2,2 mMol) 1,4-Dihydro-1,4-methanonaphthalin. Die Kugelrohrdestillation bei 0,005 Torr lieferte zwischen 90 und 110° eine Fraktion, die mittels präparativer Gaschromatographie [Trärgas: 7 ml N_2 /sec, rel. Retentionszeit für 8: 12 Min. (160 °C)] aufgetrennt wurde und 8 (40%) ergab.

IR: 1785 cm^{-1} , 1225 cm^{-1} , 1170 cm^{-1} (OCOCF_3).

NMR: (100 MHz, CDCl_3) δ = 2,23 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 2 H), 3,61 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 1 H), 3,90 (m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 1 H), 4,94 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 2 H), 7,23 (m, 4 H).

MS: m/e = 368 (38,8%, M), 254 (100%, M— HOCOCF_3), 228 (46,6%, M— $\text{HOCOCF}_3\text{—CH}\equiv\text{CH}$), 185 (11,5%, M— $\text{HOCOCF}_3\text{—CF}_3$), 157 (30%, M— $\text{HOCOCF}_3\text{—CF}_3\text{CO}$), 141 (100%, M— $\text{HOCOCF}_3\text{—OCOCF}_3$), 129 (82,2%), 115 (53,2%), 103 (35,8%), 69 (82,2%, CF_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{F}_6$ (368,23). Ber. C 48,93, H 2,74. Gef. C 50,43, H 3,10.

B. Reaktionen mit konjugierten Dienen
(Cyclohexadien, Cyclopentadien, *E,E*-Hexadien)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

3,1 g Bleisalz [$\underline{\approx}$ 2 mMol $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$] wurden bei 0 °C in etwa 30 ml absol. Äther gelöst, ebenso 2,2 mMol Dien. Unter Rühren wurde die Bleisalzlösung der Substratlösung zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 0° aufbewahrt, dann mehrere Male mit H_2O ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel im Vak. verjagt; anschließend folgte die Trennung des Produktgemisches durch eine präparative Gaschromatographie. Verwendete Säule: XE-60 (4%) (Nitrilsilikonöl).

cis-2-Cyclohexen-1,4-diol-bis(trifluoracetat) (4)

0,18 g Cyclohexadien ergaben nach der Umsetzung mit $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$ und nach Trennung von 0,3 g Rohgemisch mittels präparativer Gaschromatographie [Trärgas: 7 ml N_2 /sec; rel. Retentionszeit für 4: 30 Min. (100 °C)] 4 als farbloses Öl (33%). Sdp._{0,001} 50–60 °C.

IR: 1780 cm^{-1} , 1220 cm^{-1} , 1160 cm^{-1} (OCOCF_3).

NMR: (100 MHz, CDCl_3) δ = 2,07 (Pseudo-t, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 2 H), 5,43 (m, $W_{1/2}$ = 9 Hz, 2 H), 6,07 (d, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 2 H).

MS: $m/e = 192$ (16%, $M\text{---HOCO}CF_3$), 166 (30%, $M\text{---HOCO}CF_3\text{---CH}\equiv\text{CH}$), 97 (18%), 96 (24%), 79 (88%, $M\text{---HOCO}CF_3\text{---OCO}CF_3$), 78 (100%, $M\text{---2 HOCO}CF_3$), 69 (98%, CF).

$C_{10}H_8O_4F_6$. Ber. C 39,23, H 2,63. Gef. C 39,63, H 2,73.

cis-2-Cyclopenten-1,4-diol-bis(trifluoracetat) (5)

0,15 g Cyclopentadien lieferten 0,40 g Rohgemisch, das nach Trennung mittels präparativer Gaschromatographie [Trärgas: 7 ml N_2 /sec, rel. Retentionszeit für 6 und 5: 14 bzw. 20 Min. (100%)] 5 als farbloses Öl (70%) ergab. Sdp._{0,003} 30—50 °C.

IR: 1785 cm^{-1} , 1220 cm^{-1} , 1170 cm^{-1} ($OCOCF_3$).

NMR: (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2,04$ (triplett. d, $J_d = 15,5$ Hz, $J_t = 3,5$ Hz, 1 H), 3,08 (triplett. d, $J_d = 15,5$ Hz, $J_t = 7$ Hz, 1 H), 5,96 (doublett. Quartett, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, $J_3 = 1$ Hz, 2 H), 6,30 (doublett. s, $J = 1$ Hz, 2 H).

MS: $m/e = 179$ (18,8%, $M\text{---OCO}CF_3$), 178 (32%, $M\text{---HOCO}CF_3$), 69 (92,2%, CF_3), 65 (100%, $M\text{---HOCO}CF_3\text{---OCO}CF_3$).

$C_9H_6O_4F_6$. Ber. C 37,00, H 2,06. Gef. C 36,36, H 2,52.

trans-2-Cyclopenten-1,4-diol-bis(trifluoracetat) (6)

16%, farbloses Öl, Sdp._{0,001} 30—50 °C.

IR: 1785 cm^{-1} , 1220 cm^{-1} , 1170 cm^{-1} ($OCOCF_3$).

NMR: (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2,50$ (t, $J = 5$ Hz, 2 H), 6,03 (doublett. t, $J_t = 5$ Hz, $J_d = 1$ Hz, 2 H), 6,3 (doublett. s, $J_d = 1$ Hz, 2 H).

MS: $m/e = 179$ (18,8%, $M\text{---OCO}CF_3$), 178 (32%, $M\text{---HOCO}CF_3$), 69 (92,2%, CF_3), 65 (100%, $M\text{---HOCO}CF_3\text{---OCO}CF_3$).

$C_9H_6O_4F_6$ (292,13). Ber. C 37,00, H 2,06. Gef. C 36,77, H 2,70.

3-Hexen-2,5-diol-bis(trifluoracetat) (Isomerengemisch)

0,18 g *E,E*-2,4-Hexadien ergaben nach Umsetzung 0,3 g Rohgemisch, das nach Trennung über präpar. Gaschromatographie [Trärgas: 7 ml N_2 /sec, rel. Retentionszeit für 7: 40 Min. (90 °C); gemäß qualitativer Gaschromatographie ist 7 ein Gemisch aus 2 Verbindungen, die sich präparativ nicht trennen ließen] 7 als farbloses Öl (80%) enthielt.

IR: 1780 cm^{-1} , 1220 cm^{-1} , 1165 cm^{-1} ($OCOCF_3$).

NMR: (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1,47$ (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H), 5,47 (m, $W_{1/2} = 14$ Hz, 2 H), 5,83 (Pseudo-qu, $W_{1/2} = 7$ Hz, 2 H).

MS: $m/e = 195$ (17,1%, $M\text{---OCO}CF_3$), 194 (15,3%, $M\text{---HOCO}CF_3$), 167 (60,3%), 141 (15,3%), 113 (9%), 97 (11,7%), 81 (55%, $M\text{---HOCO}CF_3\text{---OCO}CF_3$), 80 (24,3%), 79 (35,2%), 69 (100%, CF_3).

$C_{10}H_{10}O_4F_6$ (308,17). Ber. C 38,97, H 3,27. Gef. C 39,37, H 3,08.

C. Reaktionen mit Steroidolefinen

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

3,5 g Bleisalz [Δ^2 2,2 mMol $Pb(OCOCF_3)_4$] wurden in einem Gemisch aus etwa 20 ml absol. Nitromethan und etwa 5 ml absol. CH_2Cl_2 gelöst. Ebenso 2 mMol Steroid in 20 ml absol. Dichlormethan, 5 ml, absol. Nitromethan. Unter Rühren wurde die Bleisalzlösung der Substratlösung

zugefügt. (Es ist darauf zu achten, daß die Reaktionslösung homogen bleibt, ggf. Zusatz von CH_3NO_2 oder CH_2Cl_2). Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht stehen, wurde dann mit H_2O mehrere Male ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Die Trennung des Produktgemisches wird bei den einzelnen Verbindungen beschrieben.

Cholestan-2 α ,3 α -diol-diacetat (9)

0,74 g 2-Cholesten ergaben nach Vorschrift 1,1 g Rohprodukt. Dieses wurde durch Kochen unter Rückfluß in 2proz. methanol. KOH verseift. Das verseifte Rohprodukt wurde einer Säulenchromatographie unterworfen (Kieselgel 0,05—0,2 mm, E. Merck, Laufmittel: Petroläther/Aceton 9/1). Nach Abtrennung der Substanzen mit R_f -Werten von 0,2—1 wurden mittels Benzol/Methanol die verbliebenen Dihydroxysteroiden von der Säule eluiert. Das Laufmittel wurde im Vak. verjagt und der Rückstand einer Acetylierung mit Ac_2O /Pyridin bei 40 °C unterworfen. Nach 15 Stdn. entfernte man im Hochvak. bei vorgeschalteter Kältefalle das Lösungsmittel; der acetylierte Rückstand wurde neuerlich, wie oben, chromatographiert. Dabei wurde **9** isoliert (26%), Schmp. 133—135 °C (Methanol/Tropfen Aceton) $R_f \approx 0,4$. Lit. Schmp. 135 °C⁹.

IR: 1740 cm^{-1} , 1235 cm^{-1} (OCOCH_3).

NMR: (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 0,67$ (s, 3 H der CH_3 -18), 0,85 (s, 3 H der CH_3 -19), 2,0 (s, OCOCH_3), 2,11 (s, OCOCH_3), 4,96 (quartettisches d, $J_{2\beta,1\alpha} = 12$ Hz, $J_{2\beta,1\beta} = 5$ Hz, $J_{2\beta,3\beta} = 3$ Hz, H-2 axial.), 5,27 (m, $W_{\frac{1}{2}} = 7$ Hz, H-3 äquatorial).

MS: $m/e = 488$ (10%, M), 428 (14%, $M - \text{HOAc}$), 368 (24%, $M - 2 \text{HOAc}$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 21^\circ$ Lit. $[\alpha]_{\text{D}} = + 29^\circ$ ⁹.

$\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_4$ (488,76). Ber. C 76,18, H 10,72, O 13,09.

Gef. C 76,06, H 10,71, O 12,98.

2 α ,3 α -Diacetoxystrostan-17-on (10)

Für den Ansatz mit 2-Androsten-17-on benötigte man die doppelte Menge des Oxidans, da die 17-Carbonylgruppe komplexierend wirkt. Nach einer Reaktionszeit von 10 Tagen bei 0 °C wurde das Rohprodukt (0,75 g) durch Säulenchromatographie (Kieselgel, 0,05—0,2 mm, E. Merck, Laufmittel: Petroläther/Essigester 9/3) getrennt. Dabei isolierte man vorerst Verbindung **11**.

Koprostan-4 β ,5 β -diol-4 β -trifluoracetat (11)

6,5%, $R_f \approx 0,7$.

IR: 1780 cm^{-1} , 1220 cm^{-1} , 1160 cm^{-1} (OCOCF_3), 1740 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ des D-Ringes).

NMR: (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 5,02$ (d, $J = 5$ Hz, H-1 äquatorial), 5,79 (m, H-2), 6,08 (m, H-3).

Die restlichen, auf der Säule teilweise verseiften Produkte wurden mit Hilfe von Petroläther/Aceton/Methanol 80/50/1 eluiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vak. wurde das Rohgemisch mit Ac_2O /Pyridin bei 40 °C acetyliert und (nach Verjagen des Lösungsmittels im Vak.) mittels einer 2. Säulenchromatographie getrennt (Kieselgel 0,05—0,2 mm, E.

Merck, Laufmittel: Petroläther/Essigester/Aceton 10/3/1). Dabei wurde **10** isoliert (12%), Schmp. 204—208°, $R_f \approx 0,3$.

IR: 1740 cm^{-1} (OAc, C=O des D-Ringes).

NMR: (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 0,87$ (s, 3 H von CH_3 -18), 0,92 (s, 3 H von CH_3 -19), 1,99 (s, 3 H von OAc), 2,1 (s, 3 H von OAc), 4,98 (quartett. d, $J_{2\beta,1\alpha} = 12$ Hz, $J_{2\beta,1\beta} = 5$ Hz, $J_{2\beta,3\beta} = 3$ Hz, H-2 axial), 5,27 (m, $W_{1/2} = 7$ Hz, H-3 äquatorial).

MS: $m/e = 390$ (4,6%, M), 330 (3,1%, $M - \text{HOAc}$), 288 (30,8%, $M - \text{CH}_2 = \text{C} = \text{O} - \text{HOAc}$), 270 (29,3%, $M - 2 \text{ HOAc}$).

$[\alpha]_D = + 22^\circ$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (390,32). Ber. C 70,78, H 8,78, O 20,44.

Gef. C 70,46, H 9,02, O 20,52.

Koprostan-4 β ,5 β -diol-4 β -trifluoracetat (**12**)

0,74 g 4-Cholesten wurden nach Vorschrift umgesetzt. Etwa 1 g Rohprodukt wurde chromatographiert: Erste Säulenchromatographie: (Kieselgel, 0,05—0,2 mm, E. Merck), Laufmittel: Petroläther, zur Elution von nicht umgesetztem 4-Cholesten, $R_f \approx 0,65$, dann Petroläther: Aceton (97:3), die Substanzen **12** und **13** wurden zusammen aufgefangan. Eine zweite Säulenchromatographie ermöglichte ihre Trennung: (Kieselgel, 0,05—0,2 mm, E. Merck), Elutionsmittel: Petroläther/Essigester 100/5. Zuerst isolierte man 15% **12** ($R_f \approx 0,57$), anschließend **13** (vgl. unten).

IR: 3600 cm^{-1} (OH), 1780 cm^{-1} , 1225 cm^{-1} , 1160 cm^{-1} (OCOCF_3).

NMR: (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 0,69$ (s, 3 H der CH_3 -18), 5,6 (dublett. d, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, H-4 axial).

Zugabe von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ bewirkt starke Verschiebung der CH_3 -19-Gruppe. Die Verseifung von **12** mit 2proz. methanol. KOH (2 Stdn. unter Rückfluß) und anschließende Acetylierung des verseiften Produkts mit Ac_2O /Pyridin (15 Stdn. bei 40°) ergab **12 a** (siehe dort).

Cholestan-4-on (**13**)

10%, Schmp. 95—96 °C, Lit. Schmp. 100 °C¹¹.

IR: 1700 cm^{-1} (C=O).

MS: $m/e = 386$ (72%, M), 371 (18%, $M - \text{CH}_3$), 368 (7%, $M - \text{H}_2\text{O}$), 353 (10%, $M - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$), 232 (57%, $M - \text{C}_{11}\text{H}_{22}$), 231 (100%, $M - \text{C}_{11}\text{H}_{23}$), 213 (29%, $M - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_{11}\text{H}_{23}$).

$[\alpha]_D^{22} = + 22^\circ$ Lit. $[\alpha]_D = + 31^\circ$ ¹¹.

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ (386,67). Ber. C 83,87, H 11,99. Gef. C 82,91, H 11,76.

Koprostan-4 β ,5 β -diol-4 β -acetat (**12 a**)

Zur Isolierung der restlichen Substanzen der ersten Säulenchromatographie (Laufmittel: Petroläther: Aceton (97:3) verwendete man als Elutionsmittel Petroläther: Methanol (90:10). Das aufgefangene Substanzgemisch wurde mit Ac_2O /Pyridin bei 40 °C über Nacht acetyliert und nach Entfernung des Lösungsmittels im Hochvak. chromatographiert (Kieselgel, 0,05—0,2 mm, E. Merck), Laufmittel: Benzol/Aceton 9/1. $R_f \approx 0,45$, Ausb. 10%, Schmp. 116—118 °C (aus CH_3OH), Lit. Schmp. 115—117 °C¹⁰.

IR: 3570 cm^{-1} (OH), 1730 cm^{-1} (OCOCH_3).

NMR: (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 0,65$ (s, 3 H der CH_3 -18), 0,99 (s, 3 H der CH_3 -19), 2,08 (s, 3 H der CH_3COO), 5,39 (dublett. d, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, H-4 axial).

MS: $m/e = 446$ (15,4%, M), 428 (15,4%, $M-H_2O$), 413 (2,3%, $M-H_2O-CH_3$), 386 (100%, $M-HOAc$), 371 (29,2%, $M-HOAc-CH_3$), 368 (49,3%, $M-HOAc-H_2O$), 332 (75,5%, $M-\text{---}\diagup\diagdown\text{---}OCOCH_3$), 232 (36,2%, $M-HOAc-C_{11}H_{22}$), 231 (69,3%, $M-HOAc-C_{11}H_{23}$).

$[\alpha]_D^{22} = +28^\circ$, Lit. $[\alpha]_D = +31^\circ$ ¹⁰.

$C_{29}H_{50}O_3$ (446,72). Ber. C 77,97, H 11,28, O 10,75.

Gef. C 77,91, H 11,37, O 10,72.

12 α -Trifluoracetoxyandrosta-4,9(11)-dien-3,17-dion (14)

0,57 g Androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion lieferten nach Vorschrift bei einem Oxidans/Substrat-Verhältnis von 3:1 bei 0° nach 20 Tagen 0,7 g Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie (Kieselgel, 0,05–0,2 mm, E. Merck, Laufmittel: Petroläther/Essigester/Aceton 10/5/1) getrennt wurde und zur Isolierung von 11% 14 führte.

IR: 1780 cm^{-1} ($OCOCF_3$), 1740 cm^{-1} ($C=O$ des D-Ringes), 1670 cm^{-1} ($C=C-C=O$).

NMR: (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0,96$ (s, 3 H der CH_3 -18), 1,44 (s, 3 H der CH_3 -19), 5,44 (d, $J = 5,5$ Hz, H-12 äquatorial), 5,8 (Pseudo-d, H-4, H-11).

12 α -Hydroxyandrosta-4,9(11)-dien-3,17-dion (14 a)

Die Verseifung von 14 mit 2proz. methanol. KOH lieferte 12 α -Hydroxyandrosta-4,9(11)-dien-3,17-dion, 14 a. Schmp. 222–225° (Petroläther/Aceton), Lit. Schmp. 224–227° ¹².

$[\alpha]_D^{22} = +300^\circ$, Lit. $[\alpha]_D = 330^\circ$ ¹².

$C_{19}H_{24}O_3$ (300,40). Ber. C 75,97, H 8,05, O 15,98.

Gef. C 75,71, H 8,19, O 16,10.

Cholestan-3 β ,5 α ,6 α -triol-3 β -acetat-6 α -trifluoracetat (15)

6,8 g Bleisalz [$\approx 2,2$ mMol $Pb(OCOCH_3)_4$] wurden bei 0°C in etwa 50 ml absol. Äther gelöst, ebenso 0,43 g (≈ 1 mMol) Cholesterinacetat in einer entsprechenden Menge desselben Lösungsmittels. Unter Rühren wurde die Bleisalzlösung bei 0°C der Steroidlösung zugetropft (Feuchtigkeitsausschluß ist zu beachten!) Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage aufbewahrt, dann mit kaltem H_2O mehrere Male ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Bei Aufnahme des Rückstandes in Petroläther blieb 15 als weißer Niederschlag zurück. (46%), Schmp. 198–200°, $R_f \approx 0,4$ (Petroläther/Aceton 9/1).

IR: 3580 cm^{-1} (OH), 1780 cm^{-1} ($OCOCH_3$), 1730 cm^{-1} ($OCOCH_3$), 1220 cm^{-1} , 1160 cm^{-1} ($OCOCH_3$, $OCOCH_3$).

NMR: (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0,66$ (s, 3 H der CH_3 -18), 1,05 (s, 3 H der CH_3 -19), 2,02 (s, 3 H der CH_3COO), 2,74 (breites Signal OH), 5,08 (m, 2 H).

NMR: (100 MHz, C_6D_6) $\delta = 0,59$ (s, 3 H der CH_3 -18), 0,67 (s, 3 H der CH_3 -19), 1,74 (s, 3 H der CH_3COO), 2,67 (breites Signal, OH), 5,05 (Pseudo-t, $W_{1/2} = 17$ Hz, H-6), 5,29 (m, $W_{1/2} = 20$ Hz, H-3).

$[\alpha]_D^{22} = +8^\circ$.

$C_{31}H_{49}O_5F_3$ (558,73). Ber. C 66,64, H 8,84. Gef. C 66,60, H 9,02.

Cholestan-3 β ,5 α ,6 α -triol-3 β -acetat

MS: $m/e = 462$ (kaum sichtbar, M), 444 (10%, $M-H_2O$), 426 (3,8%, $M-2 H_2O$), 402 (7,7%, $M-HOAc$), 384 (100%, $M-HOAc-H_2O-CH_3$), 366 (28,9%, $M-HOAc-2 H_2O$), 230 (34,7%, $M-HOAc-C_{11}H_{22}$), 229 (59,6%, $M-HOAc-C_{11}H_{23}$).

Cholestan-3 β ,5 α ,6 α -triol-3 β ,6 α -diacetat (15 a)

Die Verseifung von **15** in 2proz. methanol. KOH (5 Stdn.) und anschließende Acetylierung mit Ac_2O /Pyridin bei 40 °C über Nacht lieferte **15 a**. Doppelschmp. 188—190°/198—201°, Lit. Schmp. 187—188°¹⁴.

IR: 3580 cm^{-1} (OH), 1730 cm^{-1} (OCOCH₃).

MS: $m/e = 504$ (kaum sichtbar, M), 486 (kaum sichtbar, $M-H_2O$), 444 (46,2%, $M-HOAc$), 426 (30,8%, $M-HOAc-H_2O$), 411 (18%, $M-HOAc-H_2O-CH_3$), 384 (100%, $M-2 HOAc$), 366 (84,4%, $M-2 HOAc-H_2O$), 351 (51,4%, $M-2 HOAc-H_2O-CH_3$).

Literatur

- ¹ R. E. Partch, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 3662 (1967).
- ² J. R. Campbell, J. R. Kalman, J. T. Pinhey und S. Sternhell, Tetrahedron Lett. **18**, 1763 (1972).
- ³ J. R. Kalman, J. T. Pinhey und S. Sternhell, Tetrahedron Lett. **52**, 5369 (1972).
- ⁴ D. Westphal und E. Zbiral, im Druck.
- ⁵ F. Huber und M. S. A. El-Meligy, Z. anorg. allg. Chem. **399**, 349 (1973).
- ⁶ K. B. Wiberg, Oxidation in Organic Chemistry, Vol. 5-A. New York-London: Acad. Press, und hieraus angeführte Referenzen.
- ⁷ G. E. Heasley, V. L. Heasley, S. L. Manatt, H. A. Day, R. V. Hodges, P. A. Kroon, D. A. Redfield, T. L. Rold und D. E. Williamson, J. Org. Chem. **38**, 4109 (1973).
- ^{8a} K. Alder, F. Flock und H. Wirtz, Chem. Ber. **91**, 609 (1958).
- ^{8b} J. Meinwald und G. A. Wiley, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 3667 (1958).
- ⁹ H. B. Henbest und M. Smith, J. Chem. Soc. [London] **1957**, 926.
- ^{10a} J. F. Eastham, G. B. Miles und C. H. Krauth, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 3114 (1959).
- ^{10b} D. Lavie, Y. Kashman und E. Glotter, Tetrahedron **22**, 1103 (1966).
- ¹¹ D. H. R. Barton und W. J. Rosenfelder, J. Chem. Soc. **1951**, 1048.
- ¹² E. Zbiral und H. Hugl, Tetrahedron **29**, 769 (1973).
- ¹³ V. Schwarz und S. Hermanek, Collect. Czech. Chem. Commun. **29**, 2360 (1964).
- ¹⁴ V. Prelog und E. Tagmann, Helv. chim. Acta **27**, 1867 (1944).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. E. Zbiral
Organisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 38
A-1090 Wien
Österreich