

288. Chromsäureester als Zwischenprodukte bei der Oxydation von Alkoholen. Geschwindigkeits-limitierende Veresterung eines sterisch gehinderten Alkohols

von J. Roček¹⁾, F.H. Westheimer²⁾, A. Eschenmoser, L. Moldoványi und J. Schreiber

(5. X. 62)

Obwohl Chromsäureester in Reaktionsgemischen der Oxydation von Alkoholen mit Chromsäure nachgewiesen werden konnten^{3) 4)}, ist man bis heute zu keiner klaren Entscheidung der Frage gelangt, ob solche Ester Zwischenprodukte des Oxydationsprozesses darstellen³⁾ oder ob sie bloss intermediär auftretende Seitenprodukte sind, die mit den Reaktionspartnern im Gleichgewicht stehen^{5) 6)}.

Die vorliegende Arbeit beschreibt den Fall einer Oxydation, bei welcher die Veresterung als «Geschwindigkeits-limitierenden»⁷⁾ Schritt des Oxydationsprozesses anzunehmen ist, womit eine zwingende Stütze der Auffassung erbracht wird, dass Chromsäureester tatsächlich Reaktionszwischenprodukte sind. Diese Folgerung beruht auf den Ergebnissen einer Untersuchung der Kinetik und des primären Deuterium-Isotopeneffekts der Oxydation des sterisch gehinderten, sekundären Alkohols 3 β ,28-Diacetoxy-6 β -hydroxy-18 β -12-oleanen (abgekürzt: DHO).

Die Oxydationen einer Reihe von Alkoholen mit Chromsäure zeigen Isotopeneffekte k_H/k_D , die im Bereiche von 4–12 liegen^{8–11)}. Tritt ein Chromsäureester als Reaktionszwischenprodukt auf, dann ist ein derart hoher Wert des Isotopeneffekts nur dann zu erwarten, wenn die Veresterung ein reversibles, sich rasch einstellendes

¹⁾ Jetzige Adresse: Dept. of Chemistry, The Catholic University of America, Washington 17, D.C.

²⁾ Dept. of Chemistry, Harvard University, Cambridge, Mass. USA.

³⁾ F. HOLLOWAY, M. COHEN & F. H. WESTHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 73, 65 (1951).

⁴⁾ U. KLÄNING, Acta chem. scand. 11, 1313 (1957); 12, 576 (1958).

⁵⁾ J. ROČEK & J. KRUPÍČKA, Chemistry Ind. 1957, 1668; Coll. czechoslov. chem. Commun. 23, 2068 (1958).

⁶⁾ J. ROČEK, Coll. czechoslov. chem. Commun. 25, 1052 (1960).

⁷⁾ Die in der englischen Literatur bezüglich der Kennzeichnung von Reaktionsschritten gebräuchlichen Ausdrücke «rate-determining», «rate-controlling», «slow» und «fast» werden vielfach in lockerer Art verwendet und sind zudem für gewisse Fälle nicht eindeutig. Wir gebrauchen hier den Ausdruck «rate-limiting step» in folgendem Sinne: Die kinetische Gleichung einer mehrschrittigen Reaktion wird die Geschwindigkeitskonstanten von einigen oder allen sukzessiven Reaktionsschritten enthalten. Der letzte Schritt in dieser Reihe, dessen Geschwindigkeitskonstante in der kinetischen Gleichung erscheint, ist «rate-limiting»; Änderungen in der Grösse der Geschwindigkeitskonstanten nachfolgender Reaktionsschritte haben keinen Einfluss auf die beobachtbare Reaktionsgeschwindigkeit.

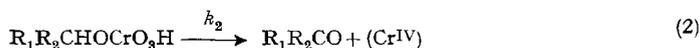
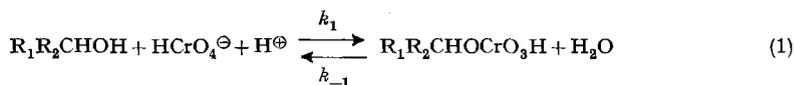
⁸⁾ F. H. WESTHEIMER & N. NICOLAIDES, J. Amer. chem. Soc. 71, 25 (1949).

⁹⁾ J. HAMPTON, A. LEO & F. H. WESTHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 78, 306 (1956).

¹⁰⁾ J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, unveröffentlicht.

¹¹⁾ R. STEWART, Privatmitteilung.

Gleichgewicht, und der nachfolgende eigentliche Oxydationsvorgang der Geschwindigkeits-limitierende Schritt ist¹³⁾:



Wenn nun die Veresterung zum Geschwindigkeits-limitierenden Schritt gemacht werden kann, dann wird dies das Verschwinden des Isotopeneffekts zur Folge haben. Wie aus den nachfolgenden Überlegungen hervorgeht, schien es vernünftig, einen derartigen Fall mit Geschwindigkeits-limitierendem Veresterungsschritt in der Reihe sterisch stark gehinderter Alkohole zu suchen. Über den Einfluss sterischer Hinderung der Hydroxylgruppe in sekundären Alkoholen auf die Geschwindigkeit der Oxydation mit Chromsäure liegt ein umfangreiches Erfahrungsmaterial vor¹³⁻¹⁵⁾. Dieses lässt sich für nicht-allylische Alkohole in die Regel zusammenfassen¹³⁾, dass die Oxydationsgeschwindigkeit dem Spannungsunterschied zwischen Alkohol und entsprechendem Keton parallel geht. Die bei gehinderten Alkoholen im allgemeinen zu beobachtende sterische Beschleunigung der Oxydation ist besonders ausgeprägt bei Cyclohexanolderivaten mit axialer Hydroxylgruppe und γ -*cis*-ständigen, axialen Alkylgruppen, wo der Hauptanteil der hier in Frage stehenden Spannung von der sterischen Wechselwirkung der coaxialen Substituenten herrührt, und demzufolge beim Übergang zum entsprechenden Cyclohexanonderivat verschwindet. Bei diesem Typus sterisch gehinderter Alkohole mussten sich offenbar die besten Chancen bieten, einen Fall mit Geschwindigkeits-limitierendem Veresterungsschritt aufzufinden: bei zunehmender Häufung coaxialer Alkylgruppen sollte die Veresterungsgeschwindigkeit (k_1) abnehmen, die Esterzerfallsgeschwindigkeit (k_2) hingegen energisch steigen, womit offensichtlich die Erreichung der Möglichkeit $k_2 < k_1$ in Aussicht steht. Ein solcher Fall wäre nebst dem Verschwinden des Isotopeneffekts daran zu erkennen, dass er sich nicht mehr in die Regel der Parallelität zwischen Oxydationsgeschwindigkeit und Spannungsabfall einfügen würde. Aus orientierenden Versuchen war bekannt, dass diese Bedingungen bei der sterisch am stärksten gehinderten Stellung des Steroidgerüsts, d. h. bei der durch zwei coaxiale Methylgruppen behinderten 11 β -Stellung, noch nicht erfüllt sind¹⁶⁾. Hingegen war beobachtet worden, dass der Triterpenalkohol 3-O-Acetyl-sumaresinolsäure-methylester, dessen axiale Hydroxylgruppe der sterischen Behinderung durch insgesamt drei coaxiale Methylgruppen unterliegt, deutlich langsamer oxydiert wird als 11 β -Hydroxysteroid¹⁷⁾. Die daran sich knüpfende Vermutung, dass es sich hier um einen Fall mit Geschwindigkeits-limitierendem Veresterungsschritt handeln

¹³⁾ Das Auftreten eines Reaktionszwischenprodukts mit tetravalentem Chrom ist unabhängig nachgewiesen worden: W. WATANABE & F. H. WESTHEIMER, *J. chem. Physics* 17, 61 (1949).

¹³⁾ J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, *Helv.* 28, 1529 (1955).

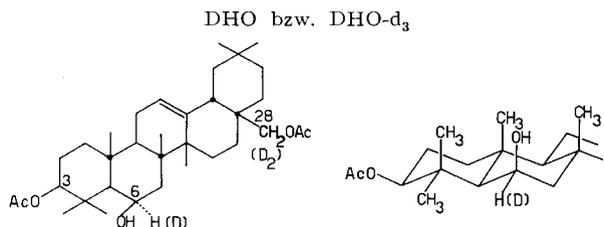
¹⁴⁾ H. KWART & P. S. FRANCIS, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 2116 (1958).

¹⁵⁾ G. GRIMMER, *Liebigs Ann. Chem.* 636, 42 (1960); J. C. RICHER, L. A. PILATO & E. L. ELIEL, *Chemistry & Ind.* 1961, 2007.

¹⁶⁾ E. WETTSTEIN, *Diss. ETH, Zürich* 1959.

¹⁷⁾ DHO wird in ungepuffertem 80-proz. Essigsäure bei 25° etwa 7mal langsamer oxydiert als 11 β -Hydroxy-5 α -pregnan (vgl. exp. Teil).

könnte, hat sich durch die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen an 3 β ,28-Diacetoxy-6 β -hydroxy-18 β -12-oleanen (DHO) bestätigt.

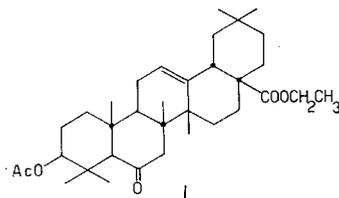


Die Verbindung DHO und ihr 6 α ,28,28-Trideutero-Derivat (DHO-d₃) wurden durch jeweils unter identischen Bedingungen durchgeführte Reduktion von O-Acetylsuameresinonsäure-äthylester¹⁸⁾ mit Lithiumaluminium-hydrid, bzw. -deuterid, und anschließende partielle Acetylierung bereitet. In einem präparativ durchgeführten Oxydationsansatz haben wir uns vergewissert, dass unter Reaktionsbedingungen, wie sie nebst anderen für die kinetischen Messungen zur Anwendung gelangten, aus DHO in einheitlich verlaufender Reaktion das entsprechende Diacetoxyketon entsteht. Die Konfigurationszuordnung für die Hydroxylgruppe in Stellung 6 gründet sich auf die allgemeine Erfahrung über den sterischen Verlauf der Reduktion gehinderter alicyclischer Ketone mit Metallhydriden; sie entspricht der Zuordnung, wie sie seinerzeit aus gleichen Gründen für die natürliche Sumaresinolsäure gemacht worden war¹⁹⁾.

Experimentelles

Kinetik. Die Oxydationsgeschwindigkeiten von DHO und Cyclohexanol wurden spektrometrisch bei 350 m μ in einer thermostatierten Zelle eines Zeiss PQ-II-Spektrophotometers bestimmt. DHO-Proben wurden jeweils für jedes Experiment auf einer METTLER-Mikrowaage eingewogen. Die Konzentrationsangaben bei den Essigsäurelösungen bedeuten Volumen-Prozente. Die Konzentration der Chromsäure lag jeweils im Bereich $2-4 \cdot 10^{-4}$ M, jene von DHO variierte zwischen 3 und $10 \cdot 10^{-4}$ M und jene des Cyclohexanols zwischen 1 und $200 \cdot 10^{-3}$ M. Die Geschwindigkeitskonstanten wurden graphisch durch Auftragung der reziproken optischen Dichten, oder von $\log [(a-x)/(b-x)]$, gegen die Zeit ermittelt. In den Fällen ungenügender Linearität (ungepufferte Lösungen) wurden die Anfangswerte verwendet.

Substanzen. Die Smp. sind unkorrigiert und in offenen Röhrchen bestimmt. Die IR.-Spektren wurden in 5-proz. Chloroformlösungen auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer Modell A 21 (NaCl Prisma) aufgenommen, und die C,H-Analysen im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die Deuteriumbestimmungen wurden nach der «Austauschmethode»²⁰⁾ auf einem Consolidated-Nier Massenspektrometer 21-201 im Isotopenlabora-



¹⁸⁾ 3 β -Acetoxy-6-keto-18 β -12-oleanen-28-säure-äthylester (I). Herrn Prof. O. JEGGER sind wir für die bereitwillige Überlassung einer Probe dieser Verbindung zu Dank verpflichtet.

¹⁹⁾ C. DJERASSI, G. H. THOMAS & O. JEGGER, *Helv.* 38, 1305 (1955).

²⁰⁾ Vgl. P. JORDAN & C. TGETGEL-SHELLING, *Helv.* 45, 703 (1962).

torium der ETH (Leitung PD. Dr. P. JORDAN) durchgeführt. Bei dem verwendeten Lithiumaluminiumdeuterid handelte es sich um «LiAlD₄/98%» der *Metallurg Inc.* N. Y.

Bei dem zur Darstellung von DHO und DHO-d₃ verwendeten Ausgangsmaterial handelte es sich um ein authentisches Präparat von O-Acetyl-sumaresinonsäure-äthylester (I) aus der Arbeit von H. HÖSLI (Diss. ETH, Zürich 1935, S. 48). Das Produkt war seinerzeit durch Acetylierung und anschließende Oxydation des Äthylesters von Sumaresinolsäure mit CrO₃ in Eisessig gewonnen worden²¹). Vor Verwendung wurde das Material aus Chloroform-Hexan nochmals umkristallisiert: Smp. 278–282°; $[\alpha]_D^{25} = +44^\circ$ ($c = 0,71$ in Chloroform). IR.-Spektrum: keine Bande in der $\tilde{\nu}$ -(OH)-Region, $\tilde{\nu}$ -(CO)-Doppelbande bei 1720/1710 cm⁻¹.

3 β , 28-Diacetoxy-6 β -hydroxy-18 β -12-oleanen (DHO). 430 mg (0,759 mMol) O-Acetyl-sumaresinonsäure-äthylester (I) wurden in 120 ml frisch über Lithiumaluminiumhydrid destilliertem Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Suspension von 800 mg (21 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in einem Gemisch von 100 ml wasserfreiem Äther und 230 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben. Man rührte das Reaktionsgemisch 10 Std. bei 60°, wobei nach 4 bzw. 6 Std. je weitere 250 mg Lithiumaluminiumhydrid zugefügt wurden. Hierauf zersetzte man das Reaktionsgemisch mit Essigester unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung, goss auf eiskalte SEIGNETTE-Salzlösung und extrahierte das Reaktionsprodukt mit Äther. Das Waschen der ätherischen Lösungen erfolgte ausschliesslich mit Wasser. Das erhaltene Rohprodukt (425 mg farbloses, festes Material) wurde direkt acetyliert. Hierzu löste man in 5 ml wasserfreiem Pyridin und versetzte mit 5 ml frisch über geschmolzenem Natriumacetat destilliertem Acetanhydrid. Nach 48stdg. Stehen bei Zimmertemperatur goss man auf Eiswasser, extrahierte mit Äther und wusch die ätherischen Lösungen nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, verd. Salzsäure und schliesslich wieder mit Wasser. Das rohe Di-O-acetyl-Derivat (435 mg) chromatographierte man an 19 g Silicagel (15% Wasser enthaltend): Petroläther-Benzol (4:2) eluierte drei kristallisierte Fraktionen (Nr. 1–3) zu 32, 174 bzw. 44 mg; diese wurden vereinigt und fünfmal, d. h. bis zur Konstanz des Smp., aus Äther-Hexan umkristallisiert: 132 mg farblose Nadeln, Smp. 228,5–229°; $[\alpha]_D^{25} = +41^\circ$ ($c = 0,71$ in Chloroform). IR.-Spektrum: ν (OH) 3645 cm⁻¹ (w), ν (CO) 1725 cm⁻¹ (s). Zur Analyse wurde 5 Tage bei Zimmertemperatur/0,001 Torr getrocknet.

C₃₄H₅₄O₅ Ber. C 75,23 H 10,03% Gef. C 75,18 H 9,97%

Einmalige Umkristallisation der vereinigten Mutterlaugen ergab 65 mg Material vom Smp. 222–224°. Die im obigen Chromatogramm anschliessend mit Petroläther-Benzol (1:4) (Frakt. Nr. 4; 68 mg) und Benzol (Nr. 5–8; 50, 41, 14 und 12 mg) eluierten Fraktionen ergaben nach Vereinigung und viermaligem Umkristallisieren aus Äther-Hexan weitere 142 mg kristallisiertes Material mit folgenden Eigenschaften: Smp. 228–229° (sintert ab 220°); Gef. C 74,92; H 10,10%, IR.-Spektrum praktisch identisch mit jenem des Reinprodukts, optische Drehung jedoch tiefer: $[\alpha]_D^{25} = +31^\circ$ ($c = 0,78$ in Chloroform).

6 α , 28, 28-Trideutero-3 β , 28-diacetoxy-6 β -hydroxy-18 β -12-oleanen (DHO-d₃). 360 mg (0,667 mMol) O-Acetyl-Sumaresinonsäure-äthylester (I) wurden auf analoge Weise wie oben für die Reduktion von I mit Lithiumaluminiumhydrid beschrieben, mit 700 mg + zweimal je 200 mg (ca. 26 mMol) Lithiumaluminiumdeuterid reduziert. Das Rohprodukt der Acetylierung (370 mg) chromatographierte man an 17 g Silicagel (15% Wasser enthaltend): Petroläther-Benzol (4:1) eluierte drei Fraktionen (Nr. 1–3) zu 64, bzw. 72 und 24 mg; diese wurden vereinigt und fünfmal aus Äther-Hexan umkristallisiert: 55 mg farblose Kristalle vom Smp. 229–230°; $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ ($c = 0,66$ in Chloroform). Als zweite Fraktion nach dreimaliger Umkristallisation: weitere 43 mg vom gleichen Smp., keine Smp.-Depression bei der Mischprobe mit DHO. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (OH) 3640 cm⁻¹ (w), $\tilde{\nu}$ (CD) 2140 cm⁻¹ (w), $\tilde{\nu}$ (CO) 1727 cm⁻¹ (s). Zur Analyse wurde während 5 Tagen bei Zimmertemperatur und 0,001 Torr getrocknet.

C₃₄H₅₁D₃O₅ Ber. C 74,79 H 9,41 D 1,11% 3 D pro 54 (H + D) = 5,56 At.-%
Gef. C 74,97; 75,14; 75,15% (D)/(D + H) = 4,81; 4,75; 4,78 At.-%

Durchschnittswert: 4,75 At.-% D entsprechend 85,4% des theoretischen Deuteriumgehaltes.

Die im oben erwähnten Chromatogramm anschliessend mit Petroläther-Benzol (3:1) eluierten Fraktionen (Nr. 4–8; 91, 45, 20, 14 und 5 mg) wurden vereinigt und viermal aus Äther-Hexan

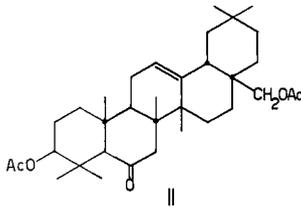
²¹) Vgl. L. RUZICKA, O. JEGER, A. GROB & H. HÖSLI, *Helv.* 26, 2283 (1943).

umkristallisiert: 136 mg; Smp. 228–230°; keine Smp.-Depression bei den Mischproben mit dem oben beschriebenen Material oder DHO; $[\alpha]_D^{22} = +35^\circ$ ($c = 0,66$ in Chloroform).

Gef. C 75,10; 75,28; 75,10% (D)/(H+D) = 4,65; 4,81; 4,94 At.-%

Durchschnittswert: 4,81 At.-% entsprechend 86,5% des theoretischen Deuteriumgehaltes.

3 β ,28-Diacetoxy-6-keto-18 β -12-oleanen (II) durch Oxydation von DHO mit Chromsäure in ungepuffert 80-proz. Essigsäure. 149,2 mg (0,275 mMol) DHO (Smp. 228–230°; $[\alpha]_D^{19} = +40^\circ$ ($c = 0,77$ in Chloroform) wurden in 369 g Eisessig (MERCK, «*pro anal.*») gelöst und nach Zugabe von 16 g Wasser bei Zimmertemperatur mit 75 ml einer wässrigen Chromsäurelösung (0,282 mMol CrVI) versetzt, welche durch Auflösen von 492 mg CrO₃ (MERCK, «*pro anal.*») in 1 l Wasser hergestellt worden war ($c_{DHO} = 6,0 \cdot 10^{-4}$ Mol/kg; 1,48 Äquivalente CrVI). Nach Stehenlassen des Reaktionsgemisches bei Zimmertemperatur während 150 Min. zerstörte man die überschüssige Chromsäure durch Zugabe von ca. 30 ml Methanol, goss dann auf Eiswasser und extrahierte dreimal mit je ca. 800 ml Äther. Nach fünfmaligem Auswaschen der ätherischen Lösungen mit je ca. 1 l Eiswasser (Entfernung der Hauptmenge Essigsäure) wusch man mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschliessend nochmals mit Wasser. Nach üblicher Aufarbeitung: 152,1 mg durchkristallisiertes, leicht gelblich gefärbtes Rohprodukt; Smp. 245–251° (sintert ab 220°); IR.-Spektrum: keine $\tilde{\nu}$ (OH)-Bande um 3600 cm⁻¹, breite $\tilde{\nu}$ (CO)-Bande bei 1710–1730 cm⁻¹.



Von diesem Rohprodukt gelangten 142 mg zur weiteren Reinigung: Nach vorgängigen Umkristallisationsversuchen aus Methylenchlorid-Hexan wurde das anschliessend wieder vereinigte Material aus Äther-Hexan umkristallisiert: 105 mg, Smp. 253–255°. Nach zweimaligem Umkristallisieren: 83 mg (Produkt II_A), Smp. 254–255,5°; $[\alpha]_D^{18} = 44^\circ/+46^\circ$ ($c = 0,72$ bzw. 0,69 in Chloroform). C₃₄H₅₂O₅ Ber. C 75,51 H 9,69% Gef. C 75,44 H 9,73%

Das vereinigte Material der Mutterlaugen (60 mg) chromatographierte man an 12 g Silicagel (15% Wasser enthaltend). Petroläther-Benzol-Mischungen (4:1 → 2:1 → 1:1) eluierten Spuren von öligem Material; Benzol eluierte vier kristallisierte Fraktionen (23, 16, 13 und 5 mg), welche einzeln aus Äther-Hexan umkristallisiert wurden: 17, 12, 9 und 2 mg farblose Kristallfraktionen (Produkte II_a, b, c und d), die alle bei 254–255° schmolzen (keine Smp.-Depression bei der Mischprobe des Materials II_b mit dem Produkt II_A).

Gef. (Produkt II_c) C 75,54 H 9,61%

Die IR.-Spektren der Produkte II_c und II_A (keine Bande in der $\tilde{\nu}$ (OH)-Region, intensive $\tilde{\nu}$ (CO)-Doppelbande bei 1710–1725 cm⁻¹) waren unter sich identisch und überdies praktisch gleich wie das IR.-Spektrum des Rohproduktes. Ausbeute: 123 mg (II_A, a, b, c und d) aus 142 mg Rohprodukt, entsprechend 86,6%.

Im obgenannten Chromatogramm hatte Äther noch 4,5 mg öliges Material eluiert; dieses wurde nicht weiter untersucht.

Stabilität des Oxydationsproduktes II gegenüber Chromsäure. In zwei Messungen wurde mit je 3,50 mg des Diacetoxyketons II colorimetrisch der Verbrauch der Chromsäure unter Standardbedingungen beobachtet (8 ml durch viermalige Umkristallisation gereinigte Essigsäure, 2 ml Wasser, enthaltend eine 0,8 mg CrO₃ entsprechende Menge Chromsäure bei 25°):

- nach 5,5 Std.: optische Dichte bei 380 m μ praktisch unverändert.
- nach 16 Std.: optische Dichte um ca. 1,5 Proz. abgenommen.

Die Halbwertszeit der Oxydation des Diacetoxyalkohols DHO unter diesen Reaktionsbedingungen beträgt ca. 8 Minuten.

Rückführung II → DHO. Eine Lösung von 50 mg des im oben beschriebenen Ansatz erhaltenen Oxydationsproduktes II in 80 ml wasserfreiem Äther versetzte man mit einer Suspension

von 300 mg Lithiumaluminiumhydrid in 100 abs. Äther, rührte das Reaktionsgemisch 3 Std. bei Zimmertemperatur, gab nochmals die gleiche Menge des Reduktionsmittels zu und erhitze schliesslich 24 Std. unter Rückfluss. Das nach üblicher Aufarbeitung (vgl. Herstellung von DHO) und direkt anschliessender Acetylierung (2 ml Acetanhydrid, 2 ml Pyridin, 48 Std. bei Zimmertemperatur) erhaltene Rohprodukt (48 mg) chromatographierte man an 8 g Silicagel (20% Wasser enthaltend). Die Lösungsmittelgemische Petroläther-Benzol (2:1) und (1:1) eluierten zwei erste Fraktionen (11 bzw. 15 mg), welche vereinigt und zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiert wurden: 14,4 mg farblose Kristalle, Smp. 228–229°, nach Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum identisch mit DHO.

Aus den im obigen Chromatogramm nachfolgend mit Petroläther-Benzol (1:1) und Benzol eluierten Fraktionen (10 bzw. 7 mg) wurden durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äther-Hexan weitere 6,9 mg Material gewonnen, dessen Smp. bei 226–228° lag.

Anhang: Darstellung und Oxydation von 11 β -Hydroxy-5 α -pregnan, 11 β -Hydroxy-11 α -deutero-5 α -pregnan und 11 α -Hydroxy-5 α -pregnan

11-Keto-5 α -pregnan. 3,0 g 3,11,20-Triketo-5 α -pregnan²²⁾ wurden in 24 ml Äthylmercaptan suspendiert, in Eiswasser gekühlt und mit trockenem HCl-Gas behandelt. Nach 20minütigem Einleiten war die Suspension in Lösung gegangen und nach 4 Std. wurde das Produkt isoliert. Dazu wurde bei 11 Torr, gegen Ende unter leichtem Erwärmen, zur Trockne verdampft, der feste Rückstand in einem Äther-Methylenchlorid-Gemisch aufgenommen, dreimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Aus Äther-Methylenchlorid-Gemisch kristallisiert: 3,641 g (83,2%) Smp. 226°, $[\alpha]_D^{22} = +53^\circ$ ($c = 1,0$ in Chloroform). Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung in 300 ml Dioxan gelöst, mit RANEY-Nickel (hergestellt aus 120 g Ni-Al-Legierung) versetzt und 3 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen wurde vom RANEY-Nickel abfiltriert, mit Dioxan und Benzol nachgewaschen und die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. – Das Rohprodukt (2,226 g; 97,5%) wurde aus Aceton-Wasser kristallisiert: 1,964 g (86%), Smp. 112–113°. Zur Analyse wurde ein Teil davon noch zweimal aus Aceton-Wasser kristallisiert: Smp. 113°, $[\alpha]_D^{23} = +19,7^\circ$ ($c = 1,0$ in Chloroform). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{CO})$ 1695 cm^{-1} (s), keine Bande in der $\tilde{\nu}(\text{OH})$ -Region.

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$ Gef. C 83,42 H 11,26% Ber. C 83,38 H 11,33%

11 β -Hydroxy-5 α -pregnan. 800 mg 11-Keto-5 α -pregnan wurden in 100 ml absolutem Äther gelöst, mit 2 g pulverisiertem Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 1 Std. unter Rückfluss erwärmt. Danach wurde mit Eiswasser gekühlt, das überschüssige Reduktionsmittel erst mit Aceton, dann mit Wasser zerstört und der Niederschlag durch vorsichtige Zugabe von verdünnter Salzsäure gelöst. Die übliche Aufarbeitung ergab nach einmaliger Kristallisation aus Aceton-Wasser 743 mg (92,7%) Produkt vom Smp. 131–135°. Dieses wurde an einer Säule von 50 g Alox (Akt. II) chromatographiert. Das Gemisch Benzol-Petroläther (1:9) eluierte 529 mg (66%) vom Roh-Smp. 134–135°. Dreimal umkristallisiert aus Aceton-Wasser: 445 mg (55,5%), Smp. 135°. In 4 Portionen rückstandsfrei sublimiert (120°/0,001 Torr): Smp. 135°, $[\alpha]_D^{22} = +33,8^\circ$ ($c = 1,0$ in Chloroform). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH})$ 3640 cm^{-1} (w, scharf); keine Bande in der $\tilde{\nu}(\text{CO})$ -Region.

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}$ Gef. C 82,92 H 11,86% Ber. C 82,83 H 11,92%

11 β -Hydroxy-11 α -deutero-5 α -pregnan. 500 mg 11-Keto-5 α -pregnan wurden in 30 ml absolutem Äther gelöst, mit 83,5 mg Lithiumaluminiumdeuterid versetzt und 2 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach Zersetzen, Aufarbeiten (wie vorstehend beschrieben) und einmaliger Kristallisation aus Aceton-Wasser wurden 450 mg Produkt (90%) vom Smp. 133–135° erhalten, die man an 35 g Alox (Akt. II) chromatographierte. Petroläther eluierte 439 mg (87,5%), die zusammen genommen und dreimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert wurden: Smp. 134–135°. Sublimiert (120°/0,001 Torr): Smp. 134–135°, $[\alpha]_D^{22} = +33,8^\circ$ ($c = 1,0$ in Chloroform), keine Smp.-Depression bei der Mischprobe mit 11 β -Hydroxy-5 α -pregnan. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH})$ 3645 cm^{-1} (w, scharf), $\tilde{\nu}(\text{CD})$ 2135 cm^{-1} , keine Bande in der $\tilde{\nu}(\text{CO})$ -Region.

$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{DO}$ Ber. C 82,55 H 11,54 D 0,65% 1D pro 36 (H+D) = 2,78 At.-% D
Gef. „, 82,54; 82,71; 83,39% (D)/(D+H) = 2,14; 2,44; 2,59 At.-%

Durchschnittswert: 2,39 At.-% entsprechend 86,0% des theoretischen D-Gehaltes

²²⁾ M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. 21, 161 (1938).

11 α -Hydroxy-5 α -pregnan. 165 mg 11-Keto-5 α -pregnan wurden in 60 ml *n*-Propanol gelöst und unter Rühren und Rückfluss portionenweise mit 3,0 g Natrium versetzt. Nachdem alles Natrium gelöst war, wurde gekühlt, erst Äther, dann Wasser zugefügt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt (162 mg), wurde an 12 g Alox (Akt. II) chromatographiert. Das Gemisch Benzol-Petroläther (1:2) eluierte 135 mg (81%) mit Roh-Smp. 156–157°. Aus Aceton-Wasser umkristallisiert: Smp. 157–8°. Sublimiert (140°/0,001 Torr): Smp. 158°, $[\alpha]_D^{25} = -5,2^\circ$ ($c = 1,0$ in Chloroform). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH})$ 3600 cm^{-1} (w), Schulter bei 3640 cm^{-1} und Mulde bei 3460 cm^{-1} , keine Bande in der $\tilde{\nu}(\text{CO})$ -Region.

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}$ Gef. C 82,72 H 11,97% Ber. C 82,83 H 11,92%

Spez. Oxydationsgeschwindigkeiten bei 25°²³⁾

| | in 80-proz. Essigsäure $\text{M}^{-1} \text{min}^{-1}$ | in 80-proz. Essigsäure/ 0,02 M Natriumacetat $\text{M}^{-1} \text{min}^{-1}$ |
|--|---|--|
| 11 β -Hydroxy-5 α -pregnan | 1010 | 130 |
| 11 β -Hydroxy-11 α -deutero-5 α -pregnan | 240 | 37 |
| k_H/k_D | 4,2 | 3,5 |
| 11 α -Hydroxy-5 α -pregnan | 15 | 2,0 |

In 90-proz. ungepuffertes Essigsäure wird 11 α -Hydroxy-5 α -pregnan ($k = 134$) rund 14mal rascher oxydiert als 3 β -Hydroxycholestan ($k = 9,8$).

Ergebnisse

In Tab. 1 und der Figur (S. 2562) sind die Geschwindigkeitskonstanten der Oxydation von DHO in wässriger Essigsäure in Gegenwart von 0,1 M Natriumacetat den entsprechenden Daten des Cyclohexanols gegenübergestellt. Diesen und auch jenen Werten, welche die Oxydation in Gegenwart von Perchlorsäure betreffen, kommt die wünschbare Genauigkeit zu: die Abhängigkeit der einer Reaktion zweiter, bzw. pseudo-erster Ordnung entsprechenden Funktionswerte der Konzentration von der Zeit erwies sich in diesen Fällen als gut linear. Eine mehr oder weniger ausgeprägte Krümmung dieser Abhängigkeit wurde hingegen sowohl mit Cyclohexanol wie auch mit DHO bei den Messungen in ungepufferten Lösungen festgestellt. Die Empfindlichkeit der ungepufferten Reaktionsmedien gegenüber geringen Mengen von Säure oder Base ist am Geschwindigkeitsunterschied zwischen der DHO-Oxydation mit 0,004 M Chromsäure einerseits und 0,004 M Kaliumhydrogenchromat andererseits ersichtlich (vgl. die Daten für 80-proz. Essigsäure in den Tabellen 2 und 3). Die in ungepufferten Medien ermittelten absoluten Geschwindigkeitskonstanten sind demnach nur mehr oder weniger zuverlässig. Dieser Vorbehalt dürfte indessen für die k_{DHO}/k_C - und k_H/k_D -Quotienten wegfallen; die entsprechenden Messungen wurden jeweils gleichzeitig und unter identischen Bedingungen durchgeführt.

²³⁾ Die Messungen mit den hier aufgeführten Alkoholen wurden spektrometrisch bei 380 $\text{m}\mu$ in einer thermostatisierten Zelle eines ZEISS-Kolorimeters (Elko II) durchgeführt. Konzentration der Alkohole: $5,4 \cdot 10^{-4}$ M; Konzentration der Chromsäure: $8,0 \cdot 10^{-4}$ M. Die Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung wurden errechnet und über den Bereich 20 bis 80% Reaktion gemittelt, mit Ausnahme der 11 β -Hydroxypregnane in ungepuffertes Lösung, deren Werte infolge der hohen Oxydationsgeschwindigkeit zu Reaktionsbeginn über den Bereich 50 bis 90% Reaktion gemittelt wurden. Sämtliche angegebenen Geschwindigkeitskonstanten sind Durchschnittswerte aus jeweils drei oder vier Oxydationsexperimenten.

Aus den Tabellen 1 und 2 sowie aus der Figur ist ersichtlich, dass die Oxydationsgeschwindigkeit des Cyclohexanols empfindlich von der Konzentration der Essigsäure im Reaktionsmedium abhängt. In Gegenwart von 0,1M Natriumacetat ist der Anstieg der Geschwindigkeitskonstante beim Übergang von 60-proz. zu 98-proz. Essigsäure sechzigfach. Demgegenüber erweist sich die Geschwindigkeit der Oxydation von DHO im gleichen Bereich als konstant. Wohl steigen in ungepufferten Lösungen die Konstanten beider Oxydationen mit der Essigsäurekonzentration an, der Anstieg ist indessen beim Cyclohexanol bedeutend ausgeprägter als bei DHO. Das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten von DHO zu Cyclohexanol beträgt 2700 in Gegenwart von 1M Natriumacetat in 60-proz. Essigsäure (vgl. Tabelle 1), jedoch nur 14 für die Reaktion in ungepufferter 98-proz. Essigsäure²⁴⁾. Beiläufig ist zu erwähnen, dass erwartungsgemäß die Oxydationsgeschwindigkeiten des Cyclohexanols und des 3 β -Cholestanols in 80- und 98-proz. Essigsäure mehr oder weniger parallel gehen. Die eben dargelegten Feststellungen, und ganz besonders die in der Figur enthaltenen Daten, zeigen in überzeugender Weise, dass bei der Oxydation des Cyclohexanols und des sterisch gehinderten Alkohols DHO die Natur der kinetisch zur Beobachtung gelangenden Reaktionsschritte verschieden ist.

Die Isotopeneffekte für DHO sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Das Verhältnis k_H/k_D liegt um 1,0 für die Oxydation in Gegenwart von Perchlorsäure in essigsäure-reicher Lösung, es tendiert indessen mit steigendem Wassergehalt und steigender Konzentration an Natriumacetat auf den Wert 2 zu²⁵⁾. Der entsprechende Isotopeneffekt für Isopropanol liegt um 7⁸⁾ 26), bei Phenyl-*tert.*-butyl-carbinol⁹⁾ übersteigt er den Wert 10. Für die Oxydation von 11 β -Hydroxy-5 α -pregnan in 80-proz. Essigsäure bei 25° wurde ein k_H/k_D -Verhältnis von 4,3 bzw. 3,5 (in Gegenwart von 0,02M Natriumacetat) festgestellt (vgl. exp. Teil), während für 3 α -Hydroxy-cholestan in 90-proz. Essigsäure ein um 6 liegender Wert beobachtet worden war¹⁰⁾.

Der Deuteriumgehalt des in unseren Messungen verwendeten Deuteroalkohols DHO-d₃ liegt auf Grund der Deuteriumbestimmung bei 85% des theoretischen

Tabelle 1. Einfluss der Lösungsmittel-Zusammensetzung auf die Oxydation von 3 β ,28-Diacetoxy-6 β -hydroxy-18 β -12-oleanen (DHO) und von Cyclohexanol (C) mit Chromsäure in wässriger Essigsäure 0,10M Natriumacetat bei 60°

| AcOH % | k_{DHO} M ⁻¹ min ⁻¹ | k_C M ⁻¹ min ⁻¹ | k_{DHO}/k_C | AcOH % | k_{DHO} M ⁻¹ min ⁻¹ | k_C M ⁻¹ min ⁻¹ | k_{DHO}/k_C |
|-----------|--|--|---------------|-----------|--|--|--------------------|
| 60 | 42 | 0,035 | 1200 | 90 | 40 | 0,38 | 110 |
| 70 | 41 ^{a)} | 0,072 | 570 | 98 | 43 | 2,3 | 18 |
| 80 | 43 | 0,15 | 280 | 60 | 9,4 ^{a)} | 0,0035 ^{a)} | 2700 ^{a)} |

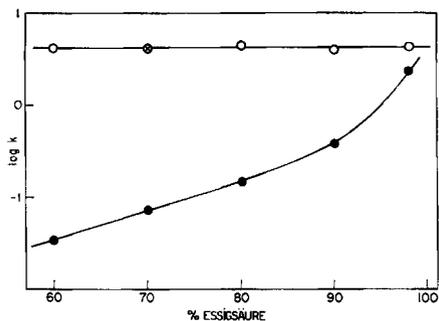
a) Geschätzt aus Messungen in 0,50 M Natriumacetat-Lösung.
b) In Gegenwart von 1M Natriumacetat.

²⁴⁾ Die leichte Abnahme der Geschwindigkeitskonstanten von DHO beim Übergang von 95-proz. ungepufferte Essigsäure (vgl. Tabelle 2) ist zwar unerwartet, jedoch für die in dieser Arbeit gezogenen Schlussfolgerungen irrelevant.

²⁵⁾ Die bei 60° und in Abwesenheit von Natriumacetat ermittelten k_H/k_D -Werte fügen sich im wesentlichen an die hier mitgeteilten Daten an, sind aber von geringerer Qualität.

²⁶⁾ M. COHEN & F. H. WESTHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 74, 4387 (1952).

Wertes. Da bei der Darstellung der deuterierten Verbindung drei Atome Deuterium pro Molekel eingeführt werden, kann das exakte Verhältnis Deuterium/Wasserstoff für das Kohlenstoffatom in Stellung 6 nicht angegeben werden. Der etwas tiefe



Einfluss der Essigsäurekonzentration auf die Geschwindigkeit der Oxydation von Cyclohexanol (volle Kreise) und 3 β ,28-Diacetoxy-6 β -hydroxy-18 β -12-oleanen (leere Kreise) mit Chromsäure bei 25° in Gegenwart von 0,1 M Natriumacetat (gekreuzter Kreis = extrapoliertes Wert; k in M⁻¹ min⁻¹)

Tabelle 2. Einfluss der Lösungsmittel-Zusammensetzung auf die Oxydation von 3 β ,28-Diacetoxy-6 β -hydroxy-18 β -12-oleanen (DHO) und Cyclohexanol (C) mit Kaliumhydrogendichromat in wässriger Essigsäure bei 25°

| AcOH % | k_{DHO} M ⁻¹ min ⁻¹ | k_C M ⁻¹ min ⁻¹ | k_{DHO}/k_C | AcOH % | k_{DHO} M ⁻¹ min ⁻¹ | k_C M ⁻¹ min ⁻¹ | k_{DHO}/k_C |
|--------|---|---|---------------|--------|---|---|---------------|
| 60 | 65 ^{a)} | 0,051 | 1300 | 90 | 270 | 3,5 | 77 |
| 70 | 87 | 0,14 | 630 | 95 | 450 | 10 | 45 |
| 80 | 115 | 0,47 | 240 | 98 | 390 | 28 | 14 |
| 85 | 190 | 1,2 | 160 | | | | |

a) Geringer Niederschlag von DHO infolge ungenügender Löslichkeit.

Tabelle 3. Einfluss der Lösungsmittel-Zusammensetzung und der Acidität auf die Grösse des kinetischen Isotopeneffekts bei der Oxydation von 3 β ,28-Diacetoxy-6 β -hydroxy-18 β -12-oleanen (DHO) mit Chromsäure

| AcOH % | $T, ^\circ C$ | HClO ₄ M | AcONa M | k_H M ⁻¹ min. ⁻¹ | k_D M ⁻¹ min. ⁻¹ | k_H/k_D |
|--------|---------------|---------------------|---------|--|--|-----------|
| 60 | 60 | — | 1,0 | 9,4 | 4,4 | 2,1 |
| | 60 | — | 0,10 | 42 | 25 | 1,7 |
| 70 | 60 | — | 0,50 | 18 | 9,8 | 1,8 |
| | 60 | — | 0,50 | 19 | 15 | 1,3 |
| 80 | 60 | — | 0,10 | 6,8 | 6,1 | 1,1 |
| | 25 | — | — | 138 ^{a)} | 133 ^{b)} | 1,04 |
| | 25 | 0,01 | — | 370 | 360 | 1,0 |
| | 25 | 0,02 | — | 570 | 580 | 1,0 |
| 90 | 60 | — | 0,10 | 40 | 38 | 1,05 |
| 98 | 60 | — | 0,10 | 43 | 44 | 1,0 |

a) Durchschnittswert aus vier Messungen mit CrO₃.
b) Durchschnittswert aus vier Messungen mit zwei verschiedenen Proben des Deuteroalkohols.

Deuteriumgehalt hat indessen auf jene k_H/k_D -Verhältnisse, die um 1,0 liegen, keinen merklichen Einfluss; in den Fällen $k_H/k_D > 1$ wird jedoch der wirkliche Wert des Isotopeneffekts etwas über dem experimentell beobachteten liegen.

Diskussion

Auf der Grundlage eines Estermechanismus der Oxydation von sekundären Alkoholen mit Chromsäure lassen sich die Ergebnisse zwanglos wie folgt interpretieren. Für den durch die Reaktionsgleichungen (1) und (2) dargestellten Mechanismus ist die Oxydationsgeschwindigkeit durch die Beziehung (3) angegeben, in welcher ROH den zu oxydierenden Alkohol bedeutet, und sowohl k_1 , k_{-1} als auch k_2 Funktionen der Acidität des Mediums sind.

$$\frac{-d[\text{CrVI}]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [\text{CrVI}] \cdot [\text{ROH}]}{k_{-1} + k_2} \quad (3)$$

Für Cyclohexanol, Isopropanol, 3 β -Cholestanol usw. ist offenbar k_{-1} viel grösser als k_2 , wodurch sich die Geschwindigkeitskonstante der Oxydation zu $k_1 k_2 / k_{-1}$ reduziert (d. h. rasche Einstellung des Veresterungsgleichgewichts, k_2 Geschwindigkeitslimitierend). Da weder k_1 noch k_{-1} (Konstanten für Bildung und Hydrolyse des Esters) auf die Isotopensubstitution am Kohlenstoffatom sehr empfindlich sein können, bezieht sich der in solchen Fällen charakteristisch hohe Isotopeneffekt (4–10) auf k_2 . Für den sterisch gehinderten Alkohol DHO hingegen, wo k_2 grösser sein muss als k_{-1} , ist die effektive Reaktionsgeschwindigkeitskonstante gleich k_1 . Unter diesen Bedingungen ist die Veresterung Geschwindigkeits-limitierend, und für den Isotopeneffekt gilt $k_H k_D \simeq 1$. Experimentell erweist sich k_1 von DHO in Gegenwart von 0,1M Natriumacetat unabhängig von der Essigsäurekonzentration im Lösungsmittel; nimmt man vernünftigerweise dasselbe an für die Gleichgewichtskonstante der Veresterung, so ist auch k_{-1} über den untersuchten Bereich konstant. Beim Übergang zu tieferen Essigsäurekonzentrationen vermindert sich nun der Wert von k_2 relativ zu jenem von k_{-1} derart, dass letzterer nicht mehr vernachlässigt werden kann; der Isotopeneffekt des Quotienten $k_1 k_2 / (k_{-1} + k_2)$ wird zwischen jenen von k_1 und jenen von k_2 zu liegen kommen, d. h. der Wert von k_H/k_D sollte mit fallender Acidität steigen, was auch tatsächlich beobachtet wird. Der Einfluss der Essigsäurekonzentration auf das Verhältnis $k_{\text{DHO}}/k_{\text{C}}$ ist ausgeprägter als jener der Acidität, und die Änderung des Isotopeneffekts k_H/k_D geht der Änderung des genannten Geschwindigkeitsverhältnisses parallel. Infolge der Schwerlöslichkeit von DHO konnten die Versuche nicht auf noch verdünntere Lösungen von Essigsäure in Wasser ausgedehnt werden, wo ein noch grösserer Isotopeneffekt zu erwarten gewesen wäre; selbst in 60-proz. Essigsäure sind nur sehr verdünnte DHO-Lösungen erhältlich, und in 50-proz. Essigsäure bei 60° ist die Bereitung einer 0,0003M DHO-Lösung nicht mehr möglich.

Die hier mitgeteilten Ergebnisse finden eine Ergänzung in neueren Resultaten von STEWART¹¹⁾ über die Oxydation von Isopropylalkohol und 1,1,1-Trifluor-2-propanol im System Schwefelsäure-Wasser. In verdünnter Lösung ist der Isotopeneffekt hoch (~ 6), in konzentrierter Säure ($H_0 = -9$) liegt er hingegen bei ungefähr 1,3. Ähnlich wie in unserer eigenen Untersuchung erweist sich der Isotopeneffekt in starken Säuren kleiner als in verdünnten. Sowohl STEWARTS wie auch unsere

Ergebnisse sind mit der Hypothese vereinbar, dass die Oxydation über einen Chromsäureester als Reaktionszwischenprodukt verläuft, dessen Bildungsgeschwindigkeit bei steigender Säurekonzentration weniger rasch ansteigt als jene des nachfolgenden Oxydationsschrittes.

Als bisher bestes Argument zugunsten der Auffassung, dass der Chromsäureester ein Reaktionszwischenprodukt und nicht einfach eine irrelevante Komponente des Reaktionsgemisches ist, musste bis anhin die Beobachtung gelten, dass Diisopropyläther²⁷⁾ durch Chromsäure viel langsamer oxydiert wird als Isopropylalkohol, wobei die Situation bei anderen Alkohol-Äther-Paaren²⁸⁾ ähnlich ist. (Dieses Argument geht von der Annahme aus, dass der Wasserstoff der Hydroxylgruppe nicht im Geschwindigkeits-limitierenden Schritt entfernt wird. Diese Annahme stützt sich auf den Deuterium-Lösungsmittel-Isotopeneffekt. Die detaillierte Argumentation findet sich in einer früheren Arbeit²⁷⁾). Obwohl gewichtige Hinweise für das Auftreten eines Chromsäureester-Zwischenprodukts bei der Oxydation eines ditertiären Glykols²⁹⁾ vorliegen, betreffen diese offensichtlich einen Sonderfall. Durch die vorliegende Arbeit kommt nun aber hinzu: die Feststellung des völlig verschiedenen Aciditätseinflusses auf die Geschwindigkeit der Oxydation von DHO und Cyclohexanol, woraus die Verschiedenheit des Geschwindigkeits-limitierenden Schrittes der beiden Oxydationen hervorgeht, und das Verschwinden des Isotopeneffekts bei DHO als Konsequenz der extremen sterischen Hinderung. Zusammen mit dem beobachteten Einfluss der Acidität des Reaktionsmediums auf die Grösse des Isotopeneffekts stellen diese Ergebnisse eine neue und zwingende Stütze der Auffassung dar, dass Chromsäureester bei der Oxydation von Alkoholen mit Chromsäure die Funktion von Reaktionszwischenprodukten innehaben.

Man könnte allerdings noch an den Einwand denken, dass es sich bei dem pentacyclischen Triterpenalkohol DHO um einen strukturell derart extremen Spezialfall handelt, dass dessen Verhalten bei der Oxydation nicht als Grundlage verallgemeinernder Schlussfolgerungen über den Mechanismus der Oxydation sekundärer Alkohole mit Chromsäure genommen werden darf. Oder in andern Worten: besteht die Möglichkeit, dass die Oxydation bei DHO wohl den Weg über den Chromsäureester einschlägt, dass aber «normale» sekundäre Alkohole den direkten, externen Angriff der Chromsäure auf ihr Carbinol-Wasserstoffatom^{5) 6)} bevorzugen? Diese Frage ist zu verneinen. Sie schliesst nämlich die Annahme in sich, dass die beiden Reaktionswege in der Lage sind, bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit erfolgreich miteinander zu konkurrieren. Dass aber in dieser Konkurrenz der Weg über den Chromsäureester ausgerechnet im Falle von DHO dominieren soll, wo die sterischen Verhältnisse für diesen Weg die denkbar ungünstigsten, für einen direkten Angriff der Chromsäure auf den Carbinol-Wasserstoff jedoch zumindest nicht aussergewöhnlich sind, kann nur bedeuten, dass eine solche Konkurrenz gar nicht besteht, bzw. nicht im Bereich der Beobachtung liegt.

Das besondere Verhalten des Alkohols DHO bei der Oxydation mit Chromsäure ist das Ergebnis komplementären Zusammenwirkens von sterischer Hinderung und

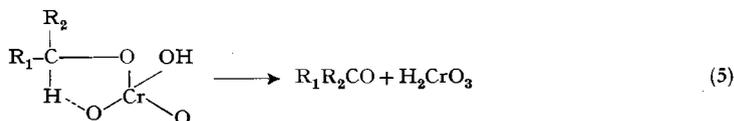
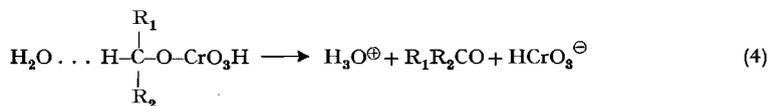
²⁷⁾ R. BROWNELL, A. LEO, Y. W. CHANG & F. H. WESTHEIMER, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 406 (1960).

²⁸⁾ J. ROČEK, unveröffentlicht.

²⁹⁾ J. ROČEK & F. H. WESTHEIMER, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2241 (1962).

sterischer Beschleunigung. Als hauptverantwortliche Ursache des letztgenannten Phänomens ist, wie eingangs bereits angedeutet, der Spannungsabbau beim Übergang des Chromsäureesters in den bei normalen Alkoholen Geschwindigkeits-limitierenden Übergangszustand angenommen worden¹³⁾. Soweit die Spannung der Alkohole grösser ist als jene der entsprechenden Ketone, *kann* sich grundsätzlich jede Erhöhung dieser Spannungsdifferenz nach Massgabe des Beitrags der Ketonstruktur zur Struktur des Übergangszustandes des Chromsäureester-Zerfalls als sterische Beschleunigung der Oxydation äussern. Ein alternativer Deutungsversuch¹⁴⁾³⁰⁾ sieht die Ursache der sterischen Beschleunigung in einer Rotationsbehinderung der Chromsäureester sterisch gehinderter Alkohole in Richtung auf eine Fixierung in jener Konformation, von welcher aus die Einleitung des Esterzerfalls über einen cyclischen Übergangszustand besonders günstig ist. Dieser Vorschlag ist indessen als Erklärung der sterischen Beschleunigung aus thermodynamischen Gründen unhaltbar³¹⁾, denn er verlegt die für die Beschleunigung als verantwortlich heranzuziehende Differenz an freier Energie weder in das Edukt, noch in den Übergangszustand des Geschwindigkeits-limitierenden Schritts, sondern ausschliesslich in ein Zwischenprodukt, das mit dem Edukt in reversiblen Gleichgewicht steht. Im übrigen ist festzustellen, dass die in der vorliegenden Arbeit aus dem Verhalten von DHO gezogenen Schlussfolgerungen sich auf die Existenz der sterischen Beschleunigung als einer empirischen Tatsache stützen, dass sie im Grunde aber von der Gültigkeit irgendeiner Erklärung dieser Tatsache unabhängig sind.

Wenn auch nunmehr über die Rolle des Chromsäureesters als Reaktionszwischenprodukt der Oxydation von Alkoholen hinreichende Gewissheit besteht, bleibt doch eine wichtige Frage über den Oxydationsmechanismus bestehen: Wird der im Oxydationsschritt zu entfernende Wasserstoff als Proton auf eine Lösungsmittelmolekel übertragen, oder verläuft der Vorgang über einen cyclischen¹⁴⁾ Übergangszustand (Schema (4) oder (5))? und falls letzteres zutrifft: ist es bezüglich des Übergangs des Wasserstoffs auf ein Sauerstoffatom der Chromsäureester-Gruppierung möglich, zwischen einer Übertragung als Proton¹⁴⁾, als Wasserstoffatom oder als Hydrid-Ion zu unterscheiden? Oder ist diese Fragestellung hinfällig, weil der Übergangszustand als Resonanzhybrid²⁹⁾³²⁾ durch zwei oder mehr hauptbeitragende Strukturen zu beschreiben ist?



³⁰⁾ H. KWART, Suomen Kemistilehti 34, 173 (1961); H. KWART, J. A. FORD JR. & G. C. COREY, J. Amer. chem. Soc. 84, 1252 (1962).

³¹⁾ Herrn Prof. E. HEILBRONNER, ETH, sind wir für Diskussionen über diese Frage zu Dank verpflichtet.

³²⁾ J. ROČEK, Tetrahedron letters 1962, Nr. 4, 135.

Obwohl es zur Zeit verfrüht ist, sich auf einen der beiden Reaktionswege (Schema 4 oder 5) festzulegen, sprechen doch mehr Anhaltspunkte für die cyclische Variante: a) Wenn die Reaktion in einer Übertragung des Protons auf eine Lösungsmittelmolekel bestehen würde, müsste sie allgemeiner Basenkatalyse unterworfen sein. Entgegen früheren Angaben³⁾ konnte eine solche bisher nicht nachgewiesen werden⁵⁾³³⁾. Zudem folgt die Oxydation von Isopropylalkohol in 86,5-proz. Essigsäure²⁶⁾ der H_o-Funktion nicht nur in Lösungen die Perchlorsäure enthalten, sondern auch in solchen mit einer Natriumacetat-Konzentration bis zu 0,05 M. Schliesslich zeigt ein Vergleich der Daten in der ersten und letzten Linie der Tabelle 1, dass die Geschwindigkeitskonstante der Oxydation von Cyclohexanol um das Zehnfache fällt, wenn die Konzentration des Natriumacetats von 0,1 M auf 1,0 M gebracht wird. Wenn die Oxydation durch Basen katalysiert würde, so müsste sich der beschleunigende Einfluss von so viel Natriumacetat bemerkbar machen; zum mindesten würde man nicht einen linearen Abfall der Geschwindigkeit bei Zunahme der Acetat-Ionen-Konzentration erwarten. Wenn nun die Reaktion nicht allgemeiner Basenkatalyse unterliegt, so verläuft sie vermutlich über einen cyclischen Übergangszustand. – b) Während in der Steroidreihe die gehinderten axialen Alkohole sterische Beschleunigung zeigen¹³⁾, ist für die äquatorialen Epimeren mit axialer Lage des Wasserstoffs keine entsprechende sterische Reaktionshinderung zu beobachten, wie sie bei der Mitwirkung eines externen Protonakzeptors (z. B. eine Wassermolekel) vielleicht doch erwartet werden sollte. Erfolgt indessen die Übertragung des Wasserstoffs intern über einen cyclischen Übergangszustand, so braucht sich eine derartige sterische Behinderung nicht zu äussern. – c) das wohl stärkste Argument zugunsten der Protonübertragung auf eine externe Wassermolekel ist der hohe Wert des kinetischen Isotopeneffekts. Für eine cyclische Wasserstoffverschiebung in einem kleinen Ring, wie sie für den Übergangszustand der Chromsäureoxydation im Schema 5 postuliert ist, würde man eher einen Isotopeneffekt erwarten, der kleiner als die tatsächlich beobachteten Werte (4–10) ist³⁴⁾. – d) Elektronegative Substituenten vermindern die Oxydationsgeschwindigkeit⁶⁾. Unter bestimmten Voraussetzungen kann diese Tatsache sowohl mit Hilfe des Schemas (4) wie auch (5) gedeutet werden, so dass sie vorläufig keine Entscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten zulässt²⁷⁾. Die endgültige Klärung dieses Problems, sowie jener Fragen, die sich gegebenenfalls in bezug auf den cyclischen Mechanismus stellen, erfordert weitere experimentelle Untersuchungen.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch den PETROLEUM RESEARCH FUND of the American Chemical Society und durch die CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel.

SUMMARY

The formation of a chromic ester as an intermediate in the chromic acid oxidation of secondary (and by analogy of primary) alcohols is strongly suggested by a study of the kinetics and deuterium isotope effect in the oxidation of an alcohol with a strongly sterically hindered hydroxyl group. For this alcohol (3 β ,28-diacetoxy-6 β -hydroxy-

³³⁾ F. H. WESTHEIMER & Y. W. CHANG, *J. phys. Chemistry* **63**, 438 (1959).

³⁴⁾ M. F. HAWTHORNE & E. S. LEWIS, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4296 (1958); E. S. LEWIS & M. C. R. SYMONS, *Quart. Rev. (London)* **12**, 230 (1958); F. H. WESTHEIMER, *Chem. Reviews* **61**, 265 (1961).

18 β -12-oleanene), either the formation of the ester or (in part) its decomposition can be made rate-limiting. When the reaction is carried out in the presence of mineral acid in solvents of high acetic acid content, the esterification is presumably rate-limiting, since k_H/k_D is 1.0; when the reaction occurs in 60% aqueous acetic acid in the presence of sodium acetate, both esterification and the decomposition of the ester contribute to the kinetics, since the isotope effect reaches a value of about 2.

The difference between the formation of the ester and its decomposition has been studied by comparing the kinetics of oxidation of the hindered alcohol with that of cyclohexanol. The rate of esterification is much less dependent on solvent composition and acidity than that of the overall oxidation.

The possible modes of decomposition of the ester, in the actual oxidation-reduction process, are discussed.

Department of Chemistry, Harvard University, Cambridge, USA, und
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

289. Odeur et constitution. XX¹⁾ Synthèses des *cis*- et *trans*-hexène-3-al

par M. Winter et F. Gautschi

(5 X 62)

L'hexène-3-al (I) est mentionné dans plusieurs publications, mais à notre connaissance l'aldéhyde pur, *trans* ou *cis*, n'a jamais été décrit. Ceci s'explique du fait que la double liaison de I, située défavorablement, en β de la fonction aldéhydique, migre aisément en position conjuguée. Ainsi, BOHNSACK²⁾ attribue à tort à l'aldéhyde hexylénique de WALBAUM³⁾, préparé par oxydation du *cis*-hexène-3-ol avec de l'acide chromique, la structure d'un aldéhyde β,γ -insaturé. WALBAUM lui-même ne donne aucune précision quant à la position de la double liaison de l'aldéhyde obtenu. Les constantes physiques qu'il indique (Eb. 140–155°, semicarbazone F. 163°) correspondent, comme nous allons le montrer ici, en fait à celles de l'hexène-2-al impur. Plus tard, TAKEI et coll.⁴⁾ ont également obtenu l'hexène-2-al par oxydation chromique de l'hexène-3-ol. Ce résultat est en accord avec nos propres essais, et nous n'avons pas réussi à obtenir le *cis*-hexène-3-al par oxydation du *cis*-hexène-3-ol, malgré l'utilisation de divers agents oxydants⁵⁾.

SABATIER & KUBOTA⁶⁾ avancent, sans le prouver, que I serait présent dans un mélange de produits distillant de 50 à 300°, obtenu par traitement thermique (350°)

¹⁾ Communication XIX: Helv. 44, 2110 (1961).

²⁾ H. BOHNSACK, Fette & Seifen 52, 30 (1950).

³⁾ H. WALBAUM, J. prakt. Chem. 96, 245 (1917).

⁴⁾ S. TAKEI, Y. SAKATO, M. ONO & Y. KUROIWA, Bull. agric. chem. Soc. Japan 14, 63 (1938); Chem. Zbl. 1938, II, 3696.

⁵⁾ M. STOLL & M. WINTER, travaux non publiés.

⁶⁾ P. SABATIER & B. KUBOTA, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 173, 17 (1921); Chem. Zbl. 1921, III, 1348.