

Reaktionen von Jod-tris-(trifluoracetat) mit aliphatischen Jodverbindungen

Verhaltensweisen polyvalenter Jodverbindungen, 6. Mitt.¹

Von

Franz Cech, Max Linskeseder und Erich Zbiral

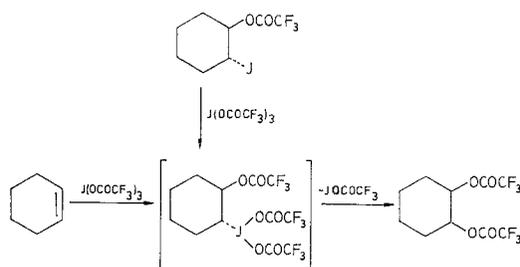
Organisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 6. April 1976)

Reactions of Iodine(III) Trifluoroacetate with Alkyl Iodides

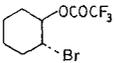
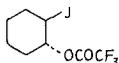
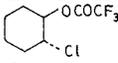
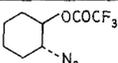
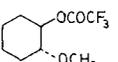
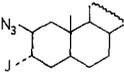
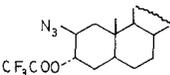
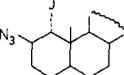
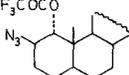
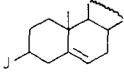
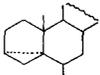
The present paper deals with the behaviour of various alkyl iodides towards $J(\text{OCOCF}_3)_3$ bearing a suitable functional group which can serve as an internal nucleophile. All the products found **1—8** can be explained without any doubt by a typical neighbouring group effect with the bis-trifluoroacetoxy-iodine anion, $J(\text{OCOCF}_3)_2^-$, as an easily displaced leaving group.

Über die präparativen Möglichkeiten, die sich bei der Umsetzung von Aryljodidverbindungen des Typs $Ar-JXY$ mit Olefinen ergeben, gibt es mehrere Berichte, welche auch in zwei größeren Übersichtsreferaten^{2, 3} berücksichtigt worden sind. Dem schon früher beachteten Aspekt der Fluorübertragung⁴ mittels $ArJF_2$ wurde in jüngster Zeit ein bemerkenswerter Akzent hinzugefügt, nämlich die Einbettung des JF_2 -



Restes in eine Popcorn-Matrix⁵. Dieses modifizierte Reagens ermöglicht mit sehr hoher Effizienz den Transfer von Fluor in bestimmte olefinische Substrate. Sogar über das Verhalten von CH_3JF_2 gegenüber Ole-

finen erschien in jüngster Zeit eine interessante Notiz⁶. In unserem Arbeitskreis wurde vor allem den sogenannten Mischverbindungen $C_6H_5JN_3(OAc)$ ⁷ und auch $C_6H_5JN_3Cl$ ⁸ ein verstärktes Augenmerk mit Blickrichtung auf neue methodische Gesichtspunkte geschenkt. Eine

	Äther, 0°C 1/2 Stunde	 +  1 (53%) 2 (13%)
	Cyclohexan, RT 3 Stunden	1 (33%)
	Äther, 0°C 1/2 Stunde	 3 (55%)
	Cyclohexan, RT 3 Stunden	3 (45%)
	Cyclohexan, RT 3 Stunden	 4 (70%)
	Methylenchlorid, - 30°C, 2 Stunden	 5 (50%)
	Cyclohexan, RT 2 Stunden	 6 (90%)
 9	Cyclohexan, RT 2 Stunden	 7 (80%)
	Äther, 0°C 1/2 Stunde	 8 (43%)

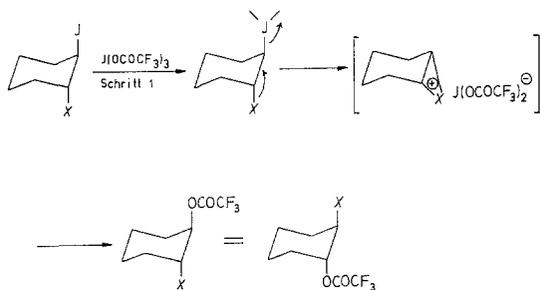
kurze Mitteilung von *Buddrus*⁹ über die dominante „*cis*“-Anlagerung von zwei Trifluoracetoxyresten an Olefine als Resultate aus einer *trans*-*diaxialen* Primäranlagerung von $J(OCOCF_3)_3$, gefolgt von einem unter *Inversion* verlaufenden abschließenden sekundären Substitutionsschritt veranlaßte uns, eine Reihe von *vic. trans*-disubstituierten Verbindungen

des Typs CHX—CHJ in unser Untersuchungsprogramm aufzunehmen. Zu unserer Überraschung mußten wir feststellen, daß die Substitution des Jods durch den Trifluoracetoxyrest unter ausschließlicher *Retention* erfolgt.

Ein Blick auf Tab. 1 zeigt, daß dieses Reaktionsprinzip sowohl für konformationell flexible als auch für starre Strukturen gilt. Dementsprechend präsentiert sich das Resultat von *Buddrus* ($\text{X} = \text{OCOCF}_3$) eigentlich als plausibler Spezialfall des Ausbleibens eines Nachbargruppeneffekts, was natürlich nicht der dort beobachteten Inversion im zweiten Reaktionsschritt eine größere innere Konsequenz verleiht.

Bekanntlich wurde ja auch das *trans*-1,2-Trifluoracetoxy-jodcyclohexan mit $\text{J}(\text{OCOCF}_3)_3$ dominant zum entsprechenden *cis*-Produkt umgesetzt. Diese Äußerung glauben wir auf Grund der Beobachtung machen zu können, daß beispielsweise das 3 α -Jod-2 β -trifluoracetoxycholestan nicht in das entsprechende 3 β ,2 β -Bistrifluoracetoxycholestan umgewandelt werden kann. Auch bei einer Reihe anderer Steroidolefine läßt sich nicht — offensichtlich eine entscheidende Einschränkung für das von *Buddrus* publizierte Verfahren — die *cis*-Bis-trifluoracetoxylierung realisieren. Über die hier zu beobachtenden Verhaltensweisen werden wir zu einem späteren Zeitpunkt berichten.

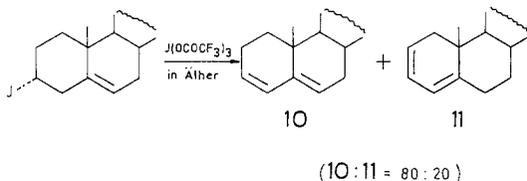
Das Auftreten dieses ausgeprägten Nachbargruppeneffektes interpretieren wir in der Weise, daß in einem Redoxprozeß zwischen Jodalkyl und Jodtris-trifluoracetat, wie er nachstehend skizziert sei, der Jodsubstituent in eine hochnucleophile Abgangsgruppe umgewandelt wird, deren Austritt durch den internen nucleophilen Druck von X



bewirkt wird. Zur Zeit müssen wir infolge Fehlens von Versuchen mit entsprechenden isotop markierten Substraten die Frage offenlassen, ob die „Abschlußphase der Reaktion“ immer über ein Ionenpaar verlaufen muß, oder nicht. Im Falle der Steroidsubstrate, bei denen die Positionen des Halogens im Edukt und diejenige des Trifluoracetoxyrestes in den Produkten **6** und **7** identisch sind, gebieten es offensichtlich die stereoelektronischen Parameter, daß ersteres postuliert werden

muß, während bei den flexiblen Cyclohexanstrukturen und den hier registrierten Reaktionsprodukten 1—5 diese Frage offengelassen werden muß. Daß es sich bei der ersten Phase der Reaktion um ein konzentriertes Geschehen handelt, und daß nicht schon vorher Jod etwa von $J(\text{OCOCF}_3)_3$ als *Lewis*säure heterolytisch abgelöst wird, schließen wir daraus, daß beispielsweise weder aus *cis*-1,2-Chlor-jodcyclohexan¹⁰ noch aus *cis*-1,2-Azido-jodcyclohexan¹⁰ und *cis*-1,2-Acetoxy-jod-cyclohexan¹⁰ die entsprechenden *trans*-Disubstitutionsprodukte gebildet werden¹¹. Wie weit das in der Tabelle aufscheinende Nebenprodukt 2, das bei der Umsetzung von *trans*-1-Brom-2-jodcyclohexan aufscheint, auf eine Zwischenstufe mit höhervalentem Brom hinweist, kann zur Zeit noch nicht gesagt werden.

Die erhöhte Austrittstendenz des höhervalenten Jods zeigt sich auch sehr augenscheinlich bei der Behandlung des 3 β -Jod-5-cholestens¹² mit $J(\text{OCOCF}_3)_3$ in Äther. Hier isoliert man nach der Aufarbeitung ein Dreiringprodukt, das 6 β -Hydroxy-cyclocholestan 8¹³, ein Beispiel, das die Assoziation¹⁴ zum klassischen Klischee der Nachbargruppenreaktion geradezu provoziert. Setzt man analog wie das 3 β -Jod-5-cholesten das 3 α -Jod-5-cholesten mit $J(\text{OCOCF}_3)_3$ um, so kommt es an Stelle einer Nachbargruppenreaktion zur Bildung eines Gemisches aus etwa 20% 2,4-Cholestadien (11) und etwa 80% 3,5-Cholestadien (10), wie man aus NMR-Spektrum und Drehwert erschließen kann. Auch dieser Befund unterstreicht die hohe nucleofuge Austrittstendenz von $J(\text{OCOCF}_3)_2^\ominus$ und ein Eliminationsgeschehen, das an das klassische Prinzip der *trans*-*diaxialen* 1,2-Elimination angelehnt werden kann, wobei für die Bildung von 2,4-Cholestadien ein etwaiger Isomerisationsprozeß eines davor liegenden 2,5-Cholestadiens diskutiert werden müßte.



Abschließend sei vermerkt, daß bei Anwendung des $J(\text{OCOCF}_3)_3$ in Äther bei -20 bis 0° natürlich eine beträchtliche — nicht unerwünschte — Reaktivitätsminderung durch die große Donoraktivität des Solvens zustandekommt. Wir haben eindeutige Hinweise — auf die wir in einer anderen Arbeit eingehen werden —, aus denen hervorgeht, daß das Reagens den Äther spaltet und daß dabei $J(\text{OCOCF}_3)_3-n(\text{OC}_2\text{H}_5)_n$ gebildet wird. Auf ähnliche Effekte haben wir übrigens bei der Besprechung der differenzierten Reaktionsmöglichkeiten von $\text{Pb}(\text{OCOCF}_3)_4$ in Solventien ver-

schiedener Donorstärke, darunter Äther, aufmerksam gemacht. Sinngemäß müßte dann als Abgangsgruppe $J(\text{OCO}\text{CF}_3)_{2-n}(\text{OC}_2\text{H}_5)_n^\ominus$ formuliert werden.

Der Oxidationswert des eingesetzten Reagens wurde natürlich kontrolliert und weist nach wie vor auf das Vorliegen einer dreiwertigen Jodspecies hin.

Die auf Grund der spektroskopischen und analytischen Daten durchgeführten konstitutionellen und stereochemischen Zuordnungen für die einzelnen aufgeführten Verbindungen werden zur Gänze im experimentellen Teil berücksichtigt.

Für die Bereitstellung von Sachmitteln im Rahmen des Projektes 2093/1974 sei dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich, Wien, gedankt. Das XL-100-NMR-Gerät wurde ebenfalls vom Fonds zur Verfügung gestellt.

Ferner danken wir der Ciba-Geigy AG, Basel, für die Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Apparat (Thermometerablesung) bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der Infrarotspektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer Infracord 237 in CH_2Cl_2 , die der NMR-Spektren mit Varian A-60, HA-100 und XL-100 Spektrometern in CDCl_3 mit *TMS* als innerem Standard. Die Massenspektren wurden mit einem Varian CH-7 Gerät aufgenommen. Die qualitativen *GC*-Analysen wurden mit einem Varian 1200 Gerät, die präparativen *GC*-Trennungen mit einem F-21 Gaschromatographen von Perkin-Elmer durchgeführt. Die optischen Drehungen erhielt man mit einem Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer. Bei den Steroiden wurde das Sichtbarmachen der qualitativen Dünnschichttrennungen durch Besprühen einer 2proz. Lösung von Ce(IV) -Sulfat in $2N\text{-H}_2\text{SO}_4$ und nachfolgendes Erwärmen auf der Heizplatte erreicht.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Methode a)

Die Reaktionen wurden in wasserfreiem Äther (über Na getrocknet und über Molekularsieb 4 Å gelagert) durchgeführt. Das molare Mengenverhältnis der Reaktanden Jodid: $\text{J}(\text{OCO}\text{CF}_3)_3$ betrug 1:1,2. Das Jodid (0,5–1,5 g) wurde in 10–30 ml Äther gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann löst man die berechnete Menge $\text{J}(\text{OCO}\text{CF}_3)_3$ in 10–30 ml absol. Äther (auf –20 °C gekühlt) und tropft die Lösung unter Rühren zu. Die Lösung färbt sich zuerst dunkel und wird nach etwa 30 Min. wieder hell. Dann wird die Reaktionslösung mit gesätt. NaHCO_3 -, anschließend mit 10proz. NaHSO_3 -Lösung und 3–4mal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vak. verjagt und das Rohmaterial im Kugelrohr im Hochvak. destilliert und, wenn notwendig, durch präp. *GC* gereinigt. Die Steroide wurden durch Säulenchromatographie gereinigt, die Trennung wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt (Kieselgel HF₂₅₄ nach

Stahl, Fa. Merck) und die Substanzen im UV-Licht oder durch Besprühen mit einer 2proz. Lösung von Ce(IV)-Sulfat in 2*N*-H₂SO₄ und anschließendes Erhitzen auf einer Heizplatte sichtbar gemacht.

Methode b)

Bei Reaktionen in Cyclohexan betrug das molare Mengenverhältnis der Reaktanden ebenfalls 1 : 1,2. Das Jodid (0,5—1,5 g), in 10—30 ml Uvasol-Cyclohexan gelöst, wurde bei Raumtemp. unter Rühren zu einer inhomogenen Lösung von J(OCOCF₃)₃ in 20—60 ml Uvasol-Cyclohexan getropft; die Lösung nahm dabei eine violette Farbe an. Nach 3 Stdn. wurde wie oben gearbeitet.

trans-2-Brom-1-cyclohexanol-trifluoracetat (1) und *trans*-2-Jod-1-cyclohexanol-trifluoracetat (2)

2 g *trans*-1-Brom-2-jod-cyclohexan lieferte nach Vorschrift a) 1,35 g Isomerengemisch. Das Rohprodukt wurde im Kugelrohr bei 40 °C/0,05 Torr destilliert. Die gaschromatographische Analyse (XE-60, 135 °C, isotherm) ergab eine Hauptmenge von 75% (1) und eine Nebenmenge von 20% (2). Die Trennung erfolgte durch präp. Gaschromatographie (XE-60, 130 °C, isotherm.).

trans-2-Brom-1-cyclohexanol-trifluoracetat (1)

IR: 1785 cm⁻¹ (—OCOCF₃).

¹H-NMR (100 MHz): δ = 4,09 (m, *J* = 9 Hz + 10 Hz + 4,5 Hz, 1 H), δ = 5,16 (m, *J* = 9,5 Hz + 9,5 Hz + 4,5 Hz, 1 H).

C₈H₁₀O₂F₃Br. Ber. C 34,93, H 3,66, Br 29,05.
Gef. C 35,37, H 3,48, Br 29,82.

trans-2-Jod-1-cyclohexanol-trifluoracetat (2)

IR: 1787 cm⁻¹ (—OCOCF₃).

¹H-NMR (100 MHz): δ = 4,22 (m, *J* = 9,5 Hz + 10 Hz + 4,5 Hz, 1 H), δ = 5,19 (m, *J* = 9,5 Hz + 9,5 Hz + 4,5 Hz, 1 H).

C₈H₁₀O₂F₃J. Ber. C 29,90, H 3,12, J 39,41.
Gef. C 30,25, H 3,23, J 39,99

trans-2-Chlor-1-cyclohexanol-trifluoracetat (3)

2 g *trans*-1-Chlor-2-jodcyclohexan lieferte nach Vorschrift b) 1,02 g Rohprodukt, das im Kugelrohr bei 40 °C/0,01 Torr destilliert wurde. Die gaschromatographische Analyse (XE-60, 80 °C, hold) zeigte eine Hauptmenge von 65% (3) und eine nicht identifizierte Nebenmenge von 20% an. Die Abtrennung von 3 gelang durch präp. GC (XE-60, 130 °C, isotherm); die Nebenmenge zersetzte sich bei diesen Bedingungen.

IR: 1787 cm⁻¹ (—OCOCF₃).

NMR (100 MHz): δ = 3,97 (ddd, *J* = 9 Hz + 10 Hz + 4,5 Hz, 1 H), δ = 5,07 (ddd, *J* = 9 Hz + 9 Hz + 4,5 Hz, 1 H).

C₈H₁₀O₂F₃Cl (230,62). C 41,66, H 4,37, Cl 15,37.
C 41,22, H 4,42, Cl 15,99.

MS (70 kV, — 10 °C): *m/e* = 231 (*M*⁺, 5%), 194 (*M*⁺—HCl, 7%), 117 (*M*⁺—CF₃COOH, 67%), 80 (*M*⁺—CF₃COOH, —HCl, 100%).

trans-2-Azido-1-cyclohexanol-trifluoracetat (4)

1 g *trans*-1-Azido-2-jodcyclohexan wurden in Cyclohexan als Lösungsmittel bei Raumtemp. umgesetzt. Das Rohgemisch wurde bei 40 °C und 0,005 Torr destilliert.

IR: 2100 cm⁻¹, 1780 cm⁻¹.

NMR: $\delta = 3,50$ (m, $J = 10$ Hz + 10 Hz + 4 Hz, 1 H), $\delta = 4,92$ (m, $J = 10$ Hz + 10 Hz + 4 Hz, 1 H).

MS: $m/e = 194$ ($M^+ - 43$).

trans-2-Methoxy-1-cyclohexanol-trifluoracetat (5)

Einer Lösung von 100 mg Ausgangsmaterial in CH₂Cl₂ wurde eine Lösung von J(OCOFCF₃)₃ in CH₂Cl₂ bei -30 °C zugetropft; Aufarbeitung analog. Das Rohmaterial wurde einer Kugelrohrdestillation bei 50—60 °C und 0,005 Torr unterworfen.

IR: 1780 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): $\delta = 3,35$ (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 5,00 (m, 1 H, $J = 9,5$ Hz + 9 Hz + 4,5 Hz).

MS: $m/e = 226$ (M^+ , 27%), 112 ($M^+ - 114$, 100%), 97 ($M^+ - 129$, 81%), 81 ($M^+ - 145$, 97%).

2 β -Azido-3 α -cholestanol-trifluoracetat (6)

100 mg 2 β -Azido-3 α -jodcholestan¹⁵, gelöst in Uvasol-Cyclohexan, wurden zu einer Suspension von J(OCOFCF₃)₃ in Cyclohexan bei Raumtemp. zugetropft, analoge Aufarbeitung. Das Umsetzungsprodukt (6) fiel kristallin an; es wurde mit Aceton auf einer Tonplatte gewaschen. Schmp. 116—118 °C. R_f (Petroläther : Aceton = 100 : 3) = 0,58.

IR: 2100 cm⁻¹, 1780 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): $\delta = 3,90$ ($W \frac{1}{2} = 7$ Hz, 1 H), 5,00 ($W \frac{1}{2} = 7$ Hz, 1 H).

MS: $m/e = 525$ (M^+ , 100%), 497 ($M^+ - 28,8\%$), 482 ($M - 43$, 31%).

2 β -Azido-1 α -cholestanol-trifluoracetat (7)

Die Reaktion von 100 mg **9** (vgl. unten) mit J(OCOFCF₃)₃ erfolgte in Cyclohexan bei Raumtemp. R_f von **7** (Petroläther : Aceton = 100 : 3) = 0,5, R_f von **9** = 0,56; nicht kristallin.

IR: 2100 cm⁻¹, 1780 cm⁻¹.

NMR: $\delta = 4,95$ ($J \frac{1}{2} = 2,7$ Hz, 1 H), 3,80 ($W \frac{1}{2} = 7$ Hz, 1 H).

3 $\alpha,5$ -Cyclocholestan-6 β -ol (8)

Aus 273 mg 3 β -Jod-5-cholesten wurde nach Methode a) 300 mg Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, 0,05—0,2 mm, Fa. Merck; Laufmittel Benzol—Aceton 9 : 1) ergab 43% **8** mit $R_f = 0,57$. Schmp. 70—75 °C (Lit. ¹³ 73—74 °C); $[\alpha]_D^{20} = 49,1$ °C (Lit. ¹³ $[\alpha]_D^{20} = 50,3$ °C).

IR: 3600 cm⁻¹ und 3440 cm⁻¹ (breit) OH-Bande.

¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 0,18$ —0,65 (m, 3 H), 0,74 (s, 3 H, CH₃-18), 1,07 (s, 3 H, CH₃-19), 3,28 (t, $J = 2,5$ Hz, 6 H äquatorial).

MS: $m/e = 386$ (M , 35%), 371 ($M - CH_3$, 100%), 368 ($M - H_2O$, 51%), 353 ($M - CH_3 - H_2O$, 21%), 331 ($M - C_4H_7$, 86%).

C₂₇H₄₆O (386,66). Ber. C 83,87, H 11,99. Gef. C 83,93, H 11,90.

2 β -Azido-1 α -jodcholestan (9)

Die Darstellung erfolgte analog nach *Hassner*¹⁵. 500 mg 1-Cholesten, 260 mg JCl, 250 mg NaN₃ in CH₃CN lieferten 220 mg **9**. Die Isolierung erfolgte chromatographisch auf Kieselgel (Fa. Merck, 0,05—0,2 mm), Laufmittel Petroläther, $R_f = 0,36$ (1-Cholesten, $R_f = 0,71$); Produkt nicht kristallin.

NMR (CDCl₃): $\delta = 4,45$ ($W \frac{1}{2} = 8$ Hz, 2 H).

3,5-Cholestadien (10) und 2,4-Cholestadien (11)

Aus 700 mg 3 α -Jod-5-cholesten wurde nach Methode a) 820 mg Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographie (80 g Kieselgel, 0,05—0,2 mm, Fa. Merck, Laufmittel Petroläther) ergab eine 80:20-Mischung von **10** und **11** mit $R_f = 0,57$. Schmp.: 68—80 °C (Lit. ¹⁶: 68,5 °C bzw. 80 °C), $[\alpha]_D^{20} = -65$ °C (Lit. ¹⁶: -123 °C bzw. +169 °C).

IR: 3020 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 0,71$ (s, 3 H, CH₃-18) 0,97 (s, 3 H, CH₃-19) 5,32—6,11 (m, 3 H).

Literatur

- ¹ F. Cech und E. Zbiral, *Tetrahedron* **31**, 605 (1975).
- ² R. B. Sandin, *Chem. Rev.* **32**, 2491 (1943).
- ³ D. F. Banks, *Chem. Rev.* **66**, 243 (1966).
- ⁴ W. Carpenter, *J. Org. Chem.* **31**, 2688 (1966).
- ⁵ H. Zupan und A. Pollak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 715.
- ⁶ H. Zupan und A. Pollak, *Tetrahedron Lett.* **41**, 3525 (1975).
- ⁷ J. Ehrenfreund und E. Zbiral, *Ann. Chem.* **1973**, 290; E. Zbiral und J. Ehrenfreund, *Tetrahedron* **28**, 1697 (1972).
- ⁸ E. Zbiral und J. Ehrenfreund, *Tetrahedron* **27**, 4125 (1971).
- ⁹ J. Buddrus, *Angew. Chem.* **85**, 175 (1973).
- ¹⁰ H. Loibner und E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2100 (1976).
- ¹¹ M. Linskeseder und E. Zbiral, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ¹² J. Broome, B. R. Brown und C. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2071.
- ¹³ J. Joska, J. Fajkos und F. Sorm, *Collect. Czechosl. Chem. Commun.* **33**, 2049 (1968); E. M. Kosower und S. Winstein, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 4347 (1957); H. Sugimoto, T. Tsuneno und T. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4605.
- ¹⁴ J. Tadanier und W. Cole, *J. Org. Chem.* **27**, 4610 (1962).
- ¹⁵ F. W. Foulter und A. Hassner, *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 2077 (1967); A. Hassner und L. A. Levy, *ibid.* **87**, 4203 (1965).
- ¹⁶ L. Fieser und M. Fieser, *Steroide*. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie. 1961.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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