

Zum Verhalten von Orthocarbonsäureestern gegenüber Trimethylsilylchlorid, -azid und -cyanid

Friedrich Becsı und Erich Zbiral*

Institut für Organische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 12. Februar 1979. Angenommen 19. Februar 1979)

On the Behaviour of Cyclic Carboxylic Orthoesters Towards Trimethylsilylchloride, -azide and -cyanide

The reaction of cyclic orthoesters of cyclohexanes and steroids with trimethylsilylchloride, -azide and -cyanide points out novel mechanistic aspects as well as remarkable preparative possibilities. The mixture **1a/1b** of the *exo/endo* stereoisomers of the cyclic orthoesters derived from *cis*-cyclohexane-1,2-diol was transformed to the expected 1-yl-ethanoate **3** of the *trans*-2-chlorocyclohexan-1-ol. In contrast the reaction of **1a/1b** with trimethylsilylazide and trimethylsilylcyanide yields the corresponding *exo/endo* mixtures of **2a/2b** and **2c/2d** resp. The cyclic orthoester of *trans*-cyclohexan-1,2-diol (**4**) similarly affords the products **5a** and **5b**, whereas transformation with trimethylsilylchloride 1-yl-ethanoate of the *cis*-2-chlorocyclohexan-1-ol could not be achieved for steric reasons. The cyclic orthoesters **6a/6b** of *cis*-cyclohex-1-en-3,4-diol are converted regio- and stereospecifically to the products **7** and **9** using trimethylsilylchloride and -azide, whereas the *exo/endo* mixture **8a/8b** of the corresponding cyclic orthoester derivative is formed with trimethylsilylcyanide. The orthoesters **10a/10b** prepared from 2,3-*cis*-dihydroxycyclohexanone-1 give the *trans*-2-chloro-3-oxocyclohexyl-ethanoate (**11**) and its elimination product **12**. In analogy **13** is produced by treating **10a/10b** with trimethylsilylacetate. The *exo/endo* mixture of cyclic esters **14a/14b** 3 α -cholestan-2 α ,3 α -diol gives the corresponding mixture **15a/15b** when treated with trimethylsilylcyanide. Reaction of Trimethylsilylchloride with **14a/14b** affords mainly the *trans*-diequatorial product **17a** and only small amounts of the *trans*-diaxial product **17b**. In contrast the mixture **18a/18b** yields exclusively the *trans*-diaxial product **20** on reaction with trimethylsilylchloride. With trimethylsilylcyanide the cyclic orthoester derivative **21a/21b** is formed. The cyclic esters **22a/22b** of 1 α ,2 α -dihydroxycholestanone-3 react with trimethylsilylchloride to give the easily explicable elimination product **23** and the rearranged 3-methoxy-cholesten-3-one-2 (**24**). The corresponding cyclic orthoesters **25a/25b** of 1 α ,2 α -dihydroxy-3-oxo-androstan-17 β -yl-ethanoate in a

* Herrn Prof. Dr. H. Pommer mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet!

similar way afford the elimination product **26** to a small extent and the rearranged 3-methoxy-2-oxo-androstan-17 β -yl-ethanoate (**27**) as the main product.

(*Keywords: Anomeric effect of orthoesters; Displacement induced fragmentation of orthoesters; Δ^3 -3-Methoxy-2-oxo-steroids from 1,2-Dihydroxy-3-oxo-steroids; Orthoesterazides, preparation; Orthoestercyanides, preparation; Steroidal orthoesters, fragmentation patterns*)

Einleitung

Orthocarbonsäureester zeichnen sich durch eine Reihe interessanter und präparativ nützlicher Reaktionen aus¹. Selbst der eine oder andere interessante Naturstoff weist dieses besondere Strukturelement auf². Die stereochemisch gut steuerbare *cis*- bzw. *trans*-Anlagerung von zwei Acetoxyresten an eine C=C-Doppelbindung mit Hilfe von AgOCOCH₃/I₂ in wasserhältiger bzw. wasserfreier Essigsäure — schon lange als *Woodward Prevost*-Reaktion bekannt — ist bekanntlich ebenso mit der speziellen Verhaltensweise dabei auftretender Orthocarbonsäureester-Zwischenstufen zu erklären³. Eine neue und vertiefte Einsicht in die stereoelektronischen Faktoren bei der Hydrolyse von Estern, Amiden, Imidaten *via* Orthoesterderivate ermöglichten *Deslongchamps*⁴ und *Lehn*⁵ in eingehenden Studien. Die in den letzten Jahren gewonnene Erkenntnis, daß man Trimethylsilylderivate des Typs (CH₃)₃Si-X auch als X-Nucleophil-Spender gegenüber geeigneten Substraten einsetzen kann⁶, veranlaßte *Newman*, auch Orthocarbonsäureester einfacher offenkettiger 1,2-Diole auf ihr Verhalten gegenüber Trimethylsilylchlorid hin zu untersuchen⁷. Dabei wird jeweils in einer regiospezifischen, dem Prinzip der sterischen Kontrolle unterworfenen Reaktion, Cl am Zentrum mit der geringsten sterischen Behinderung unter *Inversion* eingeführt. Die bei⁷ referierten Befunde regten uns zu neuen grundsätzlichen Fragestellungen an. Zunächst sollte die Reaktivität von Orthocarbonsäureestern auch gegenüber Trimethylsilylazid und -cyanid studiert werden. Ferner war es von Interesse, auch Informationen über die Verhaltensmuster von Orthocarbonsäureestern verschiedenster cyclischer 1,2-Diole mit ihrer weit aus größeren stereochemischen Determiniertheit — darunter auch solchen mit Doppelbindungen und Oxofunktionen — in unmittelbarer Nachbarschaft zu erhalten. Besonders klare stereochemische und stereoelektronische Randbedingungen bieten sich vor allem bei Steroidgerüsten an. Deshalb nahmen wir auch Orthoesterabkömmlinge geeigneter vicinaler Stereoiddiole in unsere Untersuchungen auf. Bei allen folgenden, bisweilen unerwarteten und präparativ nützlichen Ergebnissen scheint als zentrales Element für eine befriedigende Interpretation

des Reaktionsablaufs eine qualitative Analyse des anomeren Effektes⁸ auf. Als weitere davon unabhängige Möglichkeit einer konsistenten Erklärung der Ergebnisse wird der Formalismus der heterolytischen Fragmentierung von *Grob*⁹ in der erweiterten Form der „displacement induced fragmentation“¹⁰ zur Diskussion gestellt.

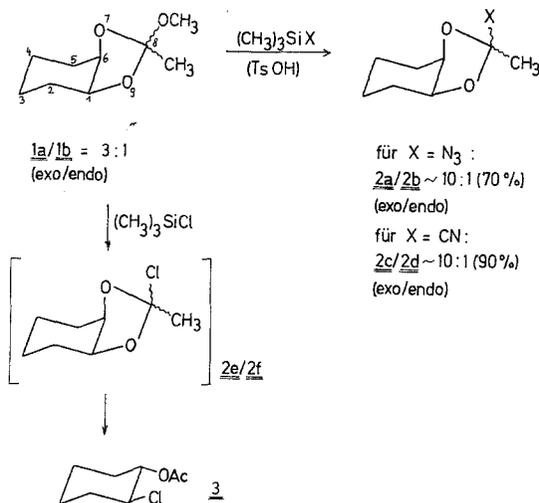
1. Reaktionen von Orthoesterderivaten der Cyclohexanreihe

a) *cis*-8-Methoxy-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonan (**1**) (*Cyclohexan-cis*-1,2-diol-orthoester)

Die GC-Analyse und das ¹³C-NMR-Spektrum (vgl. exper. Teil) von **1** zeigen an, daß das gemäß¹¹ gewonnene Ausgangsmaterial ein *exo/endo*-Stereoisomergemisch **1a/1b** dargestellt (Schema 1).

Die Reduktion von insgesamt 18 zu erwartenden auf tatsächlich 12 gefundene Signale im ¹³C-NMR von **1** zeigt die ausreichende konformationelle Flexibilität im Sechsring, durch die jeweils „gegenüberliegende“ Kohlenstoffatome (C1 und C6, C2 und C5, C3 und C4) bezüglich ihrer chemischen Verschiebung gleichwertig werden. Diese Paare, sowie die noch verbleibenden drei Signale für OCH₃, CH₃ und quartäres C, unterscheiden sich natürlich jeweils für das *exo*- bzw. *endo*-Stereoisomere. Auch eine Wannenkonformation würde übrigens ein derartiges Spektrenmuster liefern.

Schema 1



Die Resultate der Umsetzung von **1a/1b** mit den im Titel angeführten Trimethylsilylderivaten sind in Schema 1 zusammengefaßt. Bezüglich den Zuordnungen für das *exo/endo*-Stereoisomerenverhältnis in der vorliegenden Formel und in allen folgenden Formelbildern —

obgleich nicht von unmittelbarer Bedeutung für die in dieser Arbeit angezogene Fragestellung — halten wir uns an die in der Literatur angeführten Konventionen¹¹. Wir wenden die dort entwickelten Vorstellungen auch auf die erhaltenen *exo/endo*-Gemische der Azido- bzw. Cyanoorthoesterprodukte an und nehmen an, daß das *exo*-Isomere jeweils dominiert. Während mit Trimethylsilylazid und -cyanid ausschließlich die „kinetisch“ kontrollierten *exo/endo*-Produktgemische **2 a/2 b** und **2 c/2 d** mit dominierendem *exo*-Stereoisomeren mit analogen ¹³C-NMR-Spektrenmustern entstehen (vgl. exper. Teil) führt der Umsatz gemäß¹² unter invertierendem Einbau des Halogens zum thermodynamisch stabileren Endprodukt **3**. Es ist jedoch sehr naheliegend, daß auch hier der Weg über ein zu **2 a/2 b** und **2 c/2 d** analoges Orthoesterchlorid-gemisch **2 e/2 f** läuft. Derartige Verbindungen konnten schon früher registriert¹² werden. Außer den dort angeführten Evidenzen für Orthoesterchloride konnte in einem Fall auch für Jod eine analoge tetraedrische Zwischenstufe oder zumindest ein entsprechendes internes Ionenpaar¹³ festgestellt werden. Die letztgenannten Befunde zeigen an, daß sowohl bei den unter „thermodynamischer“ als auch bei den unter „kinetischer“ Kontrolle ablaufenden Reaktionen das Nucleophil zunächst an die Stelle der cyclischen Alkoxygruppe tritt.

Das weitere Schicksal der so gebildeten Zwischenstufe ist von den nucleofugen Eigenschaften des Nucleophils abhängig. So verbleiben etwa Azid und Cyanid als Gruppen mit sehr geringer Austrittstendenz an der ursprünglich substituierten Position, während das weitaus nucleofugere Chlorid wieder verdrängt werden kann, indem ein weiteres Chlorid den 1,3-Dioxolanring in ganz charakteristischer Weise öffnet, wie dies später bei Stereoidorthoestern eingehend erörtert werden wird. Bei diesen Verbindungen manifestiert sich die Bedeutung der stereoelektronischen Faktoren für die Entstehung der Endprodukte in augenscheinlicher Weise.

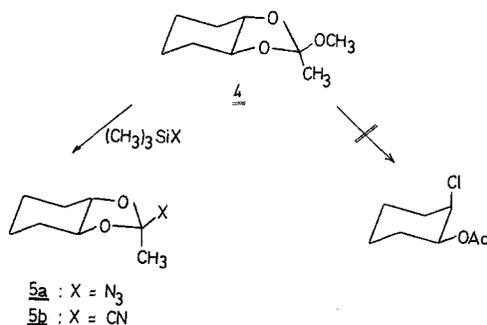
Infolge des eben beschriebenen Verhaltens von Orthoestern gegenüber Nucleophilen wird die Anwendung der Begriffe thermodynamische bzw. kinetische Kontrolle in der früher gebrauchten Diktion¹⁴ eigentlich problematisch, da die Produkte **2 a/2 b** und **2 c/2 d** auch nach langen Reaktionszeiten und thermisch drastischeren Bedingungen keine Veränderungen mehr erleiden.

b) trans-8-Methoxy-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonan (4) (Cyclohexan-trans-1,2-diol-orthoester)

Während — wie aus Schema 2 entnommen werden kann — **4** in die Produkte **5 a** und **5 b** umgewandelt werden kann, ist eine Transforma-

tion zum entsprechenden *cis*-1,2-Chlorhydrinacetat nicht möglich, da hier die rückseitige Annäherung des Chloridions einer starken Behinderung durch die Wasserstoffe an den C-Atomen 3 und 5 ausgesetzt ist.

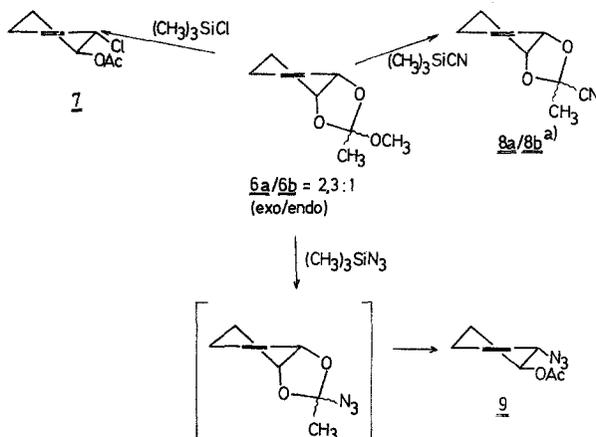
Schema 2



c) *cis*-8-Methoxy-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-non-2-en (**6**) (Cyclohexen-1-*cis*-3,4-diol-orthoester)

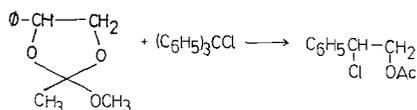
Als weitere Vertreter aus der Cyclohexanreihe mit einem funktionellen Element wurde der Orthoester **6** (der auf Grund von GC- und ¹³C-NMR-Analyse als *exo/endo*-Gemisch **6a**:**6b** ~ 2,3:1 vorliegt) auf sein Verhalten gegenüber Trimethylsilyl-chlorid, -azid und -cyanid untersucht. Die Ergebnisse können dem Schema 3 entnommen werden.

Schema 3



a) Im ¹H-NMR-Spektrum konnte nur ein CH₃-Signal festgestellt werden!

Die regio- und stereospezifische Bindung von **7** entspricht, vor allem bezüglich der Position des Halogens, den Erwartungen. Ein vergleichbares Resultat wurde von *Newmann* bei der Umsetzung des nachstehend angeführten Orthoesters mit Tritylchlorid erhalten⁷.



Während bei der Umsetzung von **6** mit Trimethylsilylcyanid ausschließlich und erwartungsgemäß das *exo/endo*-Stereoisomerengemisch **8 a/8 b** gebildet wird, konnte ein dazu analoges Produkt bei Einsatz von Trimethylsilylazid nicht gefunden werden. An dessen Stelle wurde das zu **7** analoge Reaktionsprodukt **9** isoliert. Wir glauben, daß die Entstehung von **9** als das Ergebnis einer formal als [3,3'] beschreibbaren sigmatropen Umlagerung der Azidgruppe von der vorgelagerten Zwischenstufe aus erklärt werden kann. Von der Doppelbindung sollten dabei assistierende Eigenschaften erwartet werden. In ähnlicher Weise könnte auch die Einführung der Azidgruppe in die anomere Position von Zuckerderivaten über eine Orthoesterazidzwischenstufe¹⁵ interpretiert werden, wobei dem Ring-O die assistierende Funktion zuzuordnen wäre.

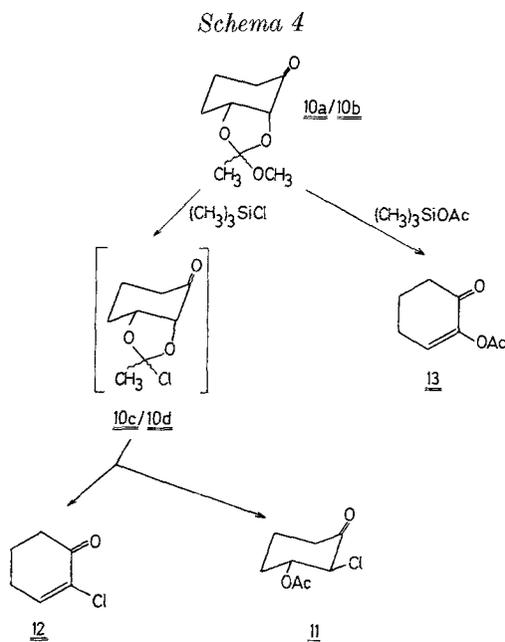
Anmerkung bei der Korrektur: Soeben erschien eine Arbeit von *W. Hartmann* und *H. G. Heine* (Tetrahedron Lett. **1979**, 513) über die Umsetzung von Orthoestern der erythro- und threo(\pm)-Butan-2,3-diole mit Trimethylsilylazid. Die primären Reaktionsprodukte korrespondieren zu den in den Schemata 1 und 2 angeführten Orthoesteraziden. Bei längerer thermischer Belastung konnte eine Umlagerung derselben unter Inversion analog derjenigen in Schema 3 erreicht werden. In der zitierten Arbeit wird auch noch ein anderes Beispiel mit Bezug zur Regioselektivität der Umlagerung präsentiert. Auch eine derartige Fragestellung wurde in dem im Schema 3 referierten Beispiel berücksichtigt.

d) *cis*-8-Methoxy-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonan-2-on (**10**)
(*exo/endo*-Gemisch **10 a/10 b** = 2,1:1)

Um den Einfluß einer Carbonylgruppe auf das Verhalten einer benachbarten Orthoesteranordnung näher kennenzulernen, wurde **10** in Form des *exo/endo*-Stereoisomerengemisches mit $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ zur Reaktion gebracht. Das in Schema 4 zusammengefaßte Ergebnis zeigt an, daß für den Halogeneinbau ausschließlich die Nachbarposition zur

Carbonylgruppe gewählt wird. Dies entspricht durchaus anderweitig erhobenen, vergleichbaren Befunden¹⁶.

Das dabei primär gebildet **11** wird in einer anschließenden Eliminationsreaktion überwiegend in **12** umgewandelt. Ein zu **12** analoges Produkt **13** wird übrigens ausschließlich beim Umsatz von **10** mit Trimethylsilylacetat gebildet.



2. Orthoester von vicinalen Steroiddiolen

Die stereochemisch meist übersichtlichen Reaktionsabläufe an Steroiden machen diese Verbindungsklasse immer wieder zu einem nützlichen Studienobjekt, um tieferen Einblick in Reaktionsmechanismen zu gewinnen. Dies war auch der Grund für die nachstehend beschriebenen Umsetzungen ausgewählter Steroidorthoesterderivate mit den Titelreagentien. Vorwegnehmend soll angemerkt werden, daß alle, bisweilen unkonventionellen Ergebnisse nicht unter Zugrundelegung intermediärer Acetoxoniumionzwischenstufen zu interpretieren sind, sondern von den daraus sich bildenden Orthoesterderivaten, welche heute auch kurz als *tetraedrische* Zwischenstufen^{4,5} bezeichnet werden.

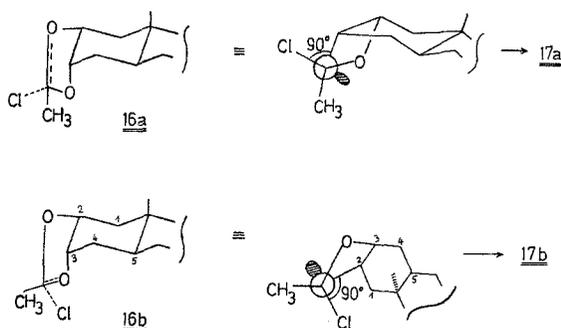
a) Orthoester des Cholestan-2 α ,3 α -diols (14) (exo/endo-Gemisch 14 a/14 b = 4:1)

Die Ergebnisse der Umsetzung mit Trimethylsilylchlorid und -cyanid zeigt Schema 5.

C—O-Bindung als Folge der $1p-\sigma^*$ Wechselwirkung zwischen Ether-sauerstoff und C—Cl-Bindung, welche *dann* am größten ist, wenn die betreffenden Orbitale *app* zueinander, also die C—Cl und die C—O-Bindung orthogonal zueinander stehen^{8b}. Bei dieser Geometrie befindet sich dann ein freies Elektronenpaar bereits in der Position einer potentiellen Doppelbindung: dies entspricht einer präformierten Carbonylgruppierung.

Vor diesem Hintergrund läßt eine qualitative Analyse der beiden möglichen Konformationen der *exo*-Cl-Form **16a** erkennen, daß nur von der einen in Schema 6 wiedergegebenen Form *diejenige* C—O-Bindung des Fünfringes zur Carbonylfunktion der C-2-Acetatgruppe von **17a** wird, die durch den anomeren Effekt den stärkeren Doppelbindungscharakter erhält.

Schema 6



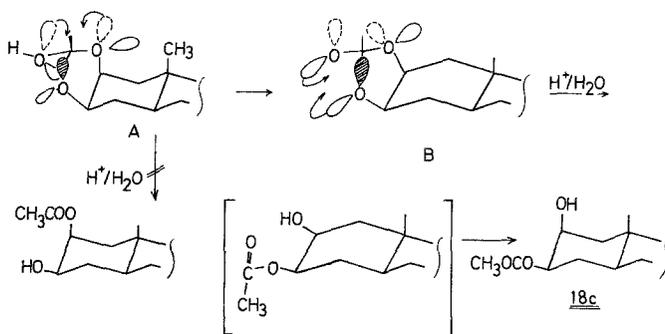
Eine analoge Betrachtungsweise der beiden Konformationen des *endo*-Stereoisomeren **16b** zeigt, daß nur von der einen die Entstehung von **17b** zu erwarten ist.

Die eben präsentierten Bilder stellen bemerkenswerte Korrelationen zwischen Edukten und Produkten auf Grund anderweitig gewonnener spektroskopischer Daten dar, ohne daß jedoch darin eine Vorstellung über die Art der Umwandlung der tetraedrischen Zwischenstufe zum Endprodukt enthalten ist.

Eine Vorstellung über den Ablauf der Umwandlung eröffnet sich bei Heranziehung des *Grobschen* Formalismus der heterolytischen Fragmentierung in der differenzierten Sicht, daß das öffnende Cl⁻-Nucleophil erst im Zuge des Reaktionsgeschehens zum Partner des 5-atomigen Ensembles wird. *Grob* selbst bezeichnet diese spezielle Form der Fragmentierung — für die es noch sehr wenig Beispiele gibt, die aber die gleichen stereoelektronischen Randbedingungen aufweist, wie das klassische Fragmentierungsklischee — als „displacement induced frag-

Sauerstoffs — daß sich eine wannenartige Konformation mit einem pseudoaxialen und einem pseudoäquatorialen Substituenten in den Positionen 2 und 3 einstellt.

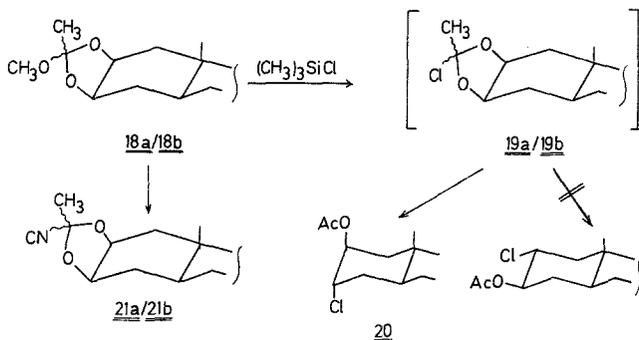
Schema 7



Einen deutlichen Hinweis für diese Konformation im Ring A liefert die Hydrolyse des Orthoesters und die entsprechende Interpretation nach *Deslongchamps*⁴ (Schema 7). Nach den dabei waltenden stereo-elektronischen Prinzipien, gemäß denen jeweils nur jene Valenz bei der jeweiligen Bindungslösung involviert sein kann (bei der die zu lösende oder neu entstehende Bindung zwei antiperiplanare (*app*) nichtbindende Elektronenpaare an den beiden Sauerstoffatomen besitzt) müßte nämlich beim Orthohalbestler-zwischenprodukt von einer Sesselkonformation des Ringes A ein 2 β ,3 β -Dihydroxycholestan-2-acetat gebildet werden, während das tatsächlich erhaltene 2 β -Hydroxy-3 α -cholestan-3 β -yl-ethanoat nur von der Wannenform her erklärt werden kann.

Danach wird es verständlich, warum die Umsetzung von **18 a/18 b**

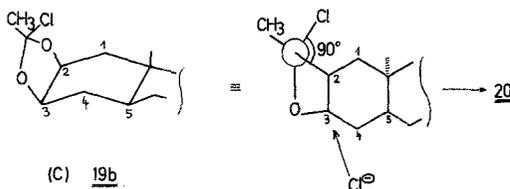
Schema 8



mit Trimethylsilylchlorid *via* *exo/endo*-Gemisch der Orthoesterchlorid-zwischenstufe (**19 a/19 b**) in ihrer *Boot*-Form ausschließlich zum *trans*-diaxialen Produkt **20** führt (Schema 8).

Eine Analyse des anomeren Effekts aller möglichen Konformationen zeigt, daß nur die Konformation von **19 b** nach den obigen Überlegungen eine Korrelation zum Endprodukt **20** aufweist (Schema 9). Ein Kommentar zur Bildung von **21 a/21 b** erscheint im übrigen nicht mehr notwendig.

Schema 9

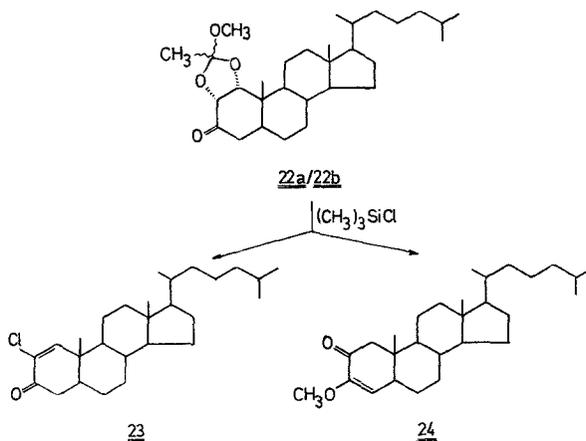


Entsprechende Korrelationen zu einem *trans*-diäquatorialen 2 α -Chlor-5 α -cholestan-3 β -yl-ethanoat können nicht aufgefunden werden. Auch im Konzept der „displacement induced fragmentation“ bzw. der substituierenden Fragmentierung, das hier keiner detaillierten Präsentation mehr bedarf, erscheint nur die Bildung von **20** interpretierbar, während der Weg zum eben erwähnten *trans*-diäquatorialen Produkt zu große Behinderungen durch das C5 α -H aufweist.

c) Orthoester von 1 α ,2 α -Dihydroxy-steroid-3-ketonen

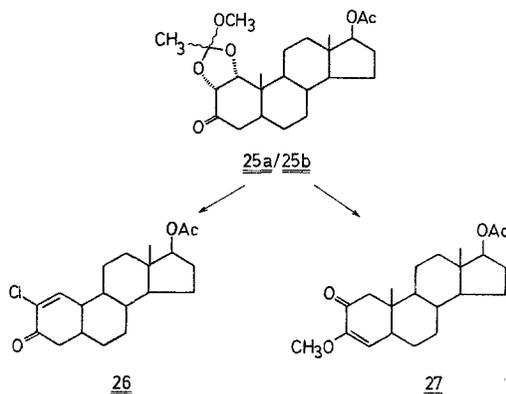
Wie die Formeln in Schema 10 und 11 zeigen, liefert sowohl das *exo/endo*-Gemisch von 1 α ,2 α -Methoxymethylmethylenedioxycholestan-

Schema 10



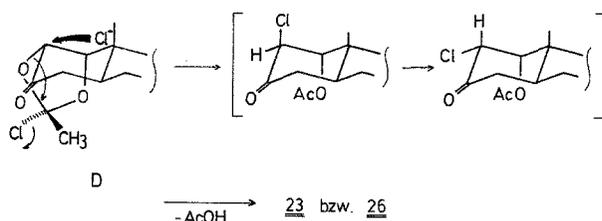
3-on (**22 a/22 b**), als auch dasjenige des $1\alpha,2\alpha$ -Methoxymethylmethylen-dioxyandrostan-3-on-17 β -acetats (**25 a/25 b**) analoge Produktmuster, auf deren gemeinsame Deutung nachstehend eingegangen sei.

Schema 11



Die Betrachtung der nach primärer Umwandlung der beiden Orthoester-stereoisomergemische **22 a/22 b** und **25 a/25 b** in die korrespondierenden Orthoesterchlorid-zwischenstufen läßt erkennen, daß eine substituierende Fragmentierung unter Bildung der Produkte **23** bzw. **26** jeweils nur für die *exo*-Formen (D) (Schema 12) auf Grund der gegebenen stereoelektronischen Voraussetzungen möglich ist; das Fehlen geeigneter geometrischer Voraussetzungen für ein optimales Wirksamwerden des π^* -CO-Orbitals²⁰ beim Substitutionsprozeß benachteiligt allerdings letzteren.

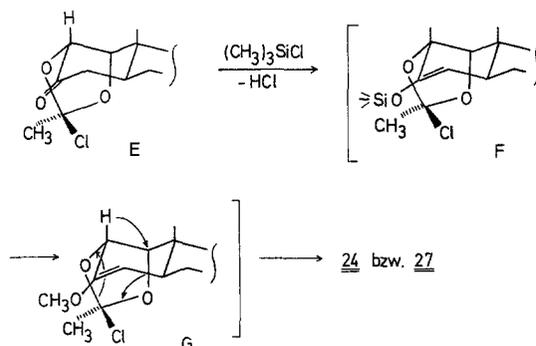
Schema 12



Als besonders interessante Reaktion ist die dominierend ablaufende Umwandlung in die 2-Ketosteroidderivate **24** und **27** anzusehen, bei der überraschend kein Halogen in den Endprodukten aufscheint. Die Tatsache, daß genau diese Reaktion bei dem oben behandelten Ortho-

ester-stereoisomerengemisch des *cis*-2,3-Dihydroxycyclohexanon-1 nicht zustandekommt, und dort neben **11** nur das 2-Chlorcyclohexen-2-on-1 (**12**) aufscheint, unterstreicht unsere Auffassung, daß hier nun offensichtlich die *endo*-Form der entsprechenden Orthoesterchlorid-zwischenstufe (Schema 13) für das weitere Reaktionsgeschehen von Bedeutung ist, und eine Substitution unter Fragmentierung in *E* stereoelektronisch verboten ist.

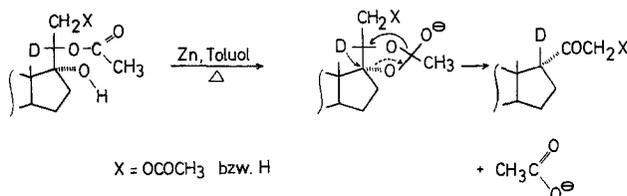
Schema 13



Als Alternative kommt die bekannte Umwandlung der Carbonylgruppe in eine Trimethylsilylenolether-anordnung zum Tragen, welche nun ihrerseits leicht mit dem aus dem Reaktionsgeschehen stammenden CH_3OH [aus $(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_3 + \text{HCl}$] in die mögliche Methylenolether-zwischenstufe G übergehen kann. Die abschließende Hydridverschiebung des axialen Allyl-H von C-2 nach C-1 unter Bildung der Endprodukte **24** bzw. **27** ist durch die starke Positivierung am *tetraedrischen* C-Atom und die idealen stereoelektronischen Voraussetzungen für eine derartige sigmatrope Umlagerung leicht interpretierbar.

Für die Umwandlung von 17α -Hydroxy- 20α -ethanoat-Pregnanverbindungen in die entsprechenden 17α -Acylverbindungen (Schema 14) beim Erhitzen in Toluol (in Gegenwart von Zn) wird übrigens gleichfalls eine Orthoestervorstufe formuliert²¹, welche unter Hydridverschiebung in das Endprodukt umgewandelt wird.

Schema 14



Die eindeutige Strukturzuordnung für **23** und **24** ergab sich durch Analyse der spektroskopischen Daten (vgl. exper. Teil) und durch Vergleich mit schon früher beschriebenen Produkten^{21, 22}. Die Strukturen von **26** und **27** folgen schließlich aus der vollkommenen Entsprechung aller analytischen Parameter mit dem 2-Chlor-5 α -cholesten-1-on-3 und dem 3-Methoxycholesten-3-on-2.

Dank

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung ermöglichte diese Arbeit im Rahmen der Projekte 2966, 2696 und 3306. Die XL-100-NMR-Spektren wurden mit einem vom gleichen Fonds zur Verfügung gestellten Gerät aufgenommen (Projekt 3574).

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte (Schmp.) wurden am *Kofler*-Apparat bestimmt (Thermometerablesung) und sind unkorrigiert. — Destillationen erfolgten im Kugelrohr, die bei Hochvakuum-Destillationen angegebenen Temperaturen entsprechen denen des Luftbades. — Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Perkin Elmer Infracord 237 (in CH_2Cl_2) aufgenommen, die ^1H -NMR-Spektren mit den Geräten Varian A 60 bzw. Varian XL-100 (in CDCl_3 , innerer Standard *TMS*)*. Die ^{13}C -Spektren wurden mit dem Varian XL-100-Spektrometer (CDCl_3/TMS) gemessen. — Für die Massenspektren wurde ein Varian CH-7 und für die hochauflösende Massenbestimmung ein SM-1 311 A Varian MAT verwendet. — Die Bestimmung der Isomerenverhältnisse erfolgte gegebenenfalls durch GC an dem Carlo Erba Gaschromatographen Fractovap 2101 (25 m lange Glaskapillarsäule Pluronic, Belegungsdicke 0,25 mm), einem FID-Detektor und Wasserstoff als Trägergas (0,6 kg/cm²). — Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Merck (Korngröße 0,063–0,2 mm) verwendet, und zwar etwa 100 g Kieselgel für ein Gramm Substanzgemisch. — Die qualitativen DC-Analysen erfolgten auf Dünnschichtchromatographie-Fertigplatten mit Kieselgel F_{254} (Schichtdicke 0,25 mm) der Fa. Merck. Die Substanzen wurden durch Besprühen mit 2proz. Ce(IV)-sulfatlösung in 2 *N* Schwefelsäure und anschließendem Verkohlen sichtbar gemacht. — Drehwerte $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ wurden in Chloroform bestimmt. Die Messung erfolgte mit einem Polarimeter 141 der Fa. Perkin Elmer. — Absolutes Methylenchlorid wurde durch mehrstündiges Kochen über Phosphorpentoxid hergestellt und nach dem Destillieren über Molekularsieb (Porengröße 4 Å) aufbewahrt. — Alle Reaktionen wurden unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt.

I. Darstellung der 1,2-Diole

Das *cis*-Cyclohexan-1,2-diol wurde durch Permanganat-Oxidation von Cyclohexen²⁴, *trans*-Cyclohexan-1,2-diol durch $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Ameisensäure}$ -Oxidation²⁵ und *cis*-Cyclohex-3-en-1,2-diol durch Hydroxylierung mit $\text{Zn}(\text{MnO}_4)_2$ ²⁶

* Wenn bei der Beschreibung der ^1H -NMR-Spektren nicht anders angegeben, handelt es sich jeweils um 60 MHz-Aufnahmen.

hergestellt. 5 α -Cholestan-2 β ,3 β -diol wurde aus 5 α -Cholest-2-en mit Eisessig/KIO₄/L₂ erhalten²⁷. — Alle übrigen Diole (*cis*-2,3-Dihydroxycyclohexan-1-on, 5 α -Cholestan-2 α ,3 α -diol, 1 α ,2 α -Dihydroxy-5 α -cholestan-3-on und 1 α ,2 α -Dihydroxy-3-oxa-5 α -androstan-17 β -yl-ethanoat) wurden durch OsO₄/KIO₃ Oxidation der entsprechenden Olefine dargestellt:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von cis-1,2-Diolen mit OsO₄: 50 mmol Olefin (bei Steroiden 5 mmol) werden in einer Mischung aus 50 ml THF und 50 ml H₂O gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 7,5 g KClO₃ und 2—3 Körnchen OsO₄ und rührt anschließend 48 h bei Raumtemp. — Nach dem Abdampfen der Hauptmenge THF i. V. wird kontinuierlich mit CH₂Cl₂ extrahiert. Bei den destillierbaren Diolen verjagt man das Lösungsmittel und erhält nach der Destillation reines *cis*-1,2-Diol. Bei den Steroiden wurden Spuren OsO₄ u. a. durch Säulenchromatographie (Laufmittel CHCl₃) entfernt. Die Ausbeuten liegen bei 60—80%.

II. Darstellung der cyclischen Orthoester

1. Cyclohexanderivate **1 a/1 b**, **4**, **6 a/6 b** und **10 a/10 b**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Man löst 0,1 mol des 1,2-Diols in 15 ml Orthoessigsäuretrimethylester und fügt eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure zu, die im Hochvak. bei 80 °C/0,001 Torr getrocknet wurde. Nach 10 min Rühren bei Raumtemp. wird das bei der Umesterung entstandene Methanol durch Anlegen eines Wasserstrahlvakuum entfernt. Die *p*-Toluolsulfonsäure wird durch Zusatz von zwei bis drei Spatelspitzen CaCO₃ neutralisiert und der entstandene Orthoester bei 11 Torr destilliert. Die Orthoester wurden über etwas Molekularsieb im Kühlschrank aufbewahrt.

cis-8-Methoxy-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonan (**1 a/1 b**) (*exo/endo*-Gemisch): Ausb. 70%; Sdp. 85 °C/11 Torr; farblose Flüssigkeit.

IR: 2 820 und 2 850 cm⁻¹ (Orthoester —OCH₃), 1 160 cm⁻¹ (breite, intensive Bande, C—O—C Valenzschw.).

¹H-NMR: δ = 4,21 (m; W_{1/2} = 10 Hz, 1-H und 2-H), 3,22 (s; 3 H, —OCH₃), 1,52 (s; 3 H, —CH₃), 0,63—0,97 (m; 8 H, Cyclohexan-H).

¹³C-NMR: δ = 20,01 (t; Int. 182) und 20,09 (t; Int. 52) C-3 und C-4, 22,56 (q; Int. 116, —CH₃ von *exo*), 22,80 (q; Int. 27, —CH₃ von *endo*), 27,52 (t; Int. 205) und 27,91 (t; Int. 64) C-2 und C-5, 50,03 (q; Int. 20, —OCH₃ von *endo*), 50,26 (q; Int. 50, —OCH₃ von *exo*), 74,08 (d; Int. 77) und 74,22 (d; Int. 167) C-1 und C-6, 120,45 (s; Int. 21, C-8 von *exo*), 121,63 (s; Int. 11, C-8 von *endo*).

GC: *exo:endo* = 1,3 : 1 (100 °C isotherm).

C₉H₁₆O₃ (167,2). Ber. C 64,66, H 6,63, O 28,71.

Gef. C 64,70, H 6,61.

trans-8-Methoxy-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonan (**4**): Ausb. 90%; Sdp. 87—89 °C/10 Torr; farblose Flüssigkeit.

IR: 2 820, 2 850 (—OCH₃) und 1 160 cm⁻¹ (breite, intensive Bande, C—O—C Valenzschw.).

¹H-NMR: δ = 3,40 (m; 2 H, 1-H und 2-H), 3,35 (s; 3 H, —OCH₃), 1,55 (s; 3 H, —CH₃), 0,63—0,97 (m; 8 H, Cyclohexan-H).

¹³C-NMR: δ = 23,74 (t; Int. 184, C-3 und C-4), 24,09 (q; Int. 111, —CH₃), 28,47 (t; Int. 141) und 29,17 (t; Int. 160) C-2 und C-5, 49,14 (q; Int. 160,

—OCH₃), 81,19 (d; Int. 164) und 81,63 (d; Int. 145) C-1 und C-6, 121,58 (s; Int. 56, C-8).

C₉H₁₆O₃ (167,2). Ber. C 64,66, H 6,63, O 28,71.
Gef. C 64,65, H 6,61.

cis-8-Methoxy-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-non-2-en (**6a/6b**) (*exo/endo*-Gemisch): Ausb. 86%; Sdp. 40 °C/0,001 Torr; farbloses Öl.

IR: 2835 (—OCH₃), 1650 (C=C), 1150 cm⁻¹ (C—O—C).

¹H-NMR: δ = 5,87 (AB-System, 2 H, 2-H und 3-H), 4,53 (m; 2 H, 1-H und 6-H), 3,32 (s; Int. 3, 3 H, —OCH₃ von *exo*), 3,23 (s; Int. 1, 3 H, —OCH₃ von *endo*), 1,53 (s; 3 H, —CH₃); J_{2,3} = 10 Hz.

¹³C-NMR: δ = 20,03 (t; Int. 68,8, C-5 von *endo*), 20,32 (t; Int. 157, C-5 von *exo*), 23,25 (q; Int. 133, —CH₃ von *exo*), 24,04 (q; Int. 53, —CH₃ von *endo*), 25,42 (t; Int. 102, C-4), 48,79 (q; Int. 37, —OCH₃ von *endo*), 49,74 (q; Int. 112, —OCH₃ von *exo*), 70,89 (d; Int. 35, C-6 von *endo*), 71,89 (d; Int. 96, C-6 von *exo*), 72,70 (d; Int. 45, C-1 von *endo*), 74,03 (d; Int. 139, C-1 von *exo*), 124,78 (d; Int. 115, C-3 von *exo*), 125,39 (d; Int. 45, C-3 von *endo*), 131,02 (d; Int. 73, C-2 von *endo*), 131,96 (d; Int. 143, C-2 von *exo*).

GC: *exo:endo* = 2,27:1; 100 °C isotherm.

C₉H₁₄O₃ (165,2). Ber. C 63,50, H 8,00, O 28,2.
Gef. C 63,01, H 8,00.

cis-8-Methoxy-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonan-2-on (**10a/10b**) (*exo/endo*-Gemisch): Um eine Stereoisomerisation durch Protonenkatalyse zu vermeiden, wurde in diesem Fall ohne *p*-Toluolsulfonsäure gearbeitet und zwei Tage bei Raumtemp. gerührt. Ausb. 80%; Sdp. 80 °C/0,001 Torr; farbloses Öl.

IR: 2820, 2850 (—OCH₃), 1160 (C—O—C Valenzschw.) und 1720 cm⁻¹ (C=O).

¹H-NMR: δ = 4,77 (m; 1 H, 3-H), 4,35 (dd; 1 H, 1-H), 3,33 (s; Int. 1,6, —OCH₃ von *exo*), 3,2 (s; Int. 1, —OCH₃ von *endo*), 1,2 (m; 2 H, 3-H), 1,0 (m; 4 H, 4-H und 5-H); J_{1,6} = 6 Hz.

GC: *exo:endo* = 2,1:1 (110 °C isotherm).

C₉H₁₄O₄ (186,2). Ber. C 58,05, H 7,58, O 34,37.
Gef. C 57,70, H 7,50.

Steroid-Orthoester **14a/14b**, **18a/18b**, **21a/21b** und **25a/25b**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Man löst 2 mmol des jeweiligen Steroiddiols in 5 ml Orthoessigsäuretrimethylester und rührt nach Zugabe einer Spatelspitze getrockneter *p*-Toluolsulfonsäure 8 h bei Raumtemp., läßt über Nacht stehen und schüttelt anschließend mit gesättigter Na-Bicarbonatlösung und CH₂Cl₂, wäscht die CH₂Cl₂-Phase einmal mit H₂O und trocknet sie mit MgSO₄. Nach Verjagen des Lösungsmittels entfernt man restlichen Orthoessigsäuretrimethylester im Vak. (45 °C/0,05 Torr, 2—3 h).

Methoxymethylmethylen-2α,3α-dioxy-5α-cholestan (**14a/14b**) (*exo/endo*-Gemisch): Ausb. 65%; amorphes Gemisch von *exo*- und *endo*-Isomeren.

¹H-NMR: δ = 4,35 (m; 2 H, 2-H und 3-H), 3,30 (s; Int. 4, —OCH₃ von *exo*), 3,33 (s; Int. 1, —OCH₃ von *endo*), 1,58 (s; 3 H, —CH₃), 0,88 (s; 3 H, 19-CH₃), 0,62 (s; 3 H, 18-CH₃).

Methoxymethylmethylen-2 β ,3 β -dioxo-5 α -cholestan (18 a/18 b) (*exo/endo*-Gemisch): Ausb. 65%; amorphes Gemisch von *exo*- und *endo*-Isomeren.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4,33$ (m; 2 H, 2-H und 3-H), 3,32 (s; Int. 5, $-\text{OCH}_3$ von *exo*), 3,35 (s; Int. 1, $-\text{OCH}_3$ von *endo*), 0,65 (s; 3 H, 18- CH_3), 0,93 (s; 3 H, 19- CH_3).

Methoxymethylmethylen-1 α ,2 α -dioxo-5 α -cholestan-3-on (21 a/21 b) (*exo/endo*-Gemisch): Ausb. 80%; amorph.

IR: 1725 (C=O) und 1070 cm^{-1} (C—O—C, Valenzschw.).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4,32$ (AB-System; 2 H, 1-H und 2-H), 3,28 (s; Int. 3, $-\text{OCH}_3$ von *exo*), 3,2 (s; Int. 1, $-\text{OCH}_3$ von *endo*), 2,23 (m; 2 H, 4-H), 1,53 (s; 3 H, $-\text{CH}_3$), 0,98 (s; 3 H, 19- CH_3), 0,66 (s; 3 H, 18- CH_3); $J_{\text{AB}} = 6$ Hz.

MS: $m/e = 474$ (1%; M^+), 400 (61%, $M^+ - \text{CH}_3\text{COOCH}_3$).

Methoxymethylmethylen-1 α ,2 α -dioxo-3-oxo-5 α -androstan-17 β -yl-ethanoat (25 a/25 b) (*exo/endo*-Gemisch): Ausb. 70%; amorph.

IR: 1730 (Ethanoat), 1720 (C=O) und 1070 cm^{-1} (C—O—C, Valenzschw.).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4,53$ (m; 1 H, 17-H), 4,32 (AB-System; 2 H, 1-H und 2-H), 3,27 (s; Int. 2,5, $-\text{OCH}_3$ von *exo*), 3,18 (s; Int. 1, $-\text{OCH}_3$ von *endo*), 2,23 (m; 2 H, 4-H), 2,03 (s; 3 H, 17 β - OCOCH_3), 1,55 (s; 3 H, $-\text{CH}_3$), 1,0 (s; 3 H, 19- CH_3), 0,83 (s; 3 H, 18- CH_3); $J_{\text{AB}} = 6$ Hz.

MS: $m/e = 420$ (12%; M^+), 389 (9%; $M^+ - \text{OCH}_3$), 360 (7%; $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$), 346 (13%; $M^+ - \text{CH}_3\text{COOCH}_3$).

III. Umsetzungen der cyclischen Orthoester mit den Trimethylsilylverbindungen (TMS-Chlorid, -azid und -cyanid)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Reaktionen wurden in 50 ml 2-Halskölblehen mit Septum sowie Rückflußkühler mit aufgesetztem Argon-Ballon durchgeführt. — 4 mmol des Orthoesters (bei Steroiden 0,5 mmol) werden in etwa 10 ml absol. CH_2Cl_2 gelöst. Durch das Septum werden dann 6 mmol (bei Steroiden 0,75 mmol) der Trimethylsilylverbindungen mit Hilfe einer Injektionspritze eingebracht. Nach 2-3stdg. Rückflußkochen ist die Reaktion beendet und man kann nach Verjagen des Lösungsmittels das Produktgemisch weiter aufarbeiten.

cis-8-Azido-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonan (2 a/2 b) (*exo/endo*-Gemisch) aus **1 a/1 b** mit TMS-Azid: Ausb. 70%; Sdp. 40—43 °C/0,001 Torr; farbloses Öl.

IR: 2120 und 2140 (2 überlagerte Banden; Azid).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4,37$ (m; 2 H, 1-H und 2-H), 1,77 (s; 3 H, $-\text{CH}_3$), 1,08—2,0 (Signalhaufen, 8 H, Cyclohexan-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 21,01$ (t; Int. 183) und 24,71 (t; Int. 15) C-3 und C-4 (*exo/endo*), 24,72 (q; Int. 60, $-\text{CH}_3$ von *exo*), 25,20 (q; Int. 12, $-\text{CH}_3$ von *endo*), 27,28 (t; Int. 177) und 27,81 (t; Int. 14) C-2 und C-5 (*exo/endo*), 74,90 (d; Int. 161) und 75,45 (d; Int. 17) C-1 und C-6 (*exo/endo*), 115,38 (s; Int. 18, C-8).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Ber. 183,101. Gef. 183,101 (massenspektrometr.).

cis-8-Cyano-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonan (2 c/2 d) (*exo/endo*-Gemisch), aus **1 a/1 b** mit TMS-Cyanid: Ausb. 90%; Schmp. 34 °C; Sdp. 90 °C/0,05 Torr.

IR: 2200 cm^{-1} (sehr schwache Bande; Cyanid).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4,30$ (m; $W_{1/2} = 4$ Hz; 2 H, 1-H und 2-H), 1,78 (s; 3 H, $-\text{CH}_3$), 1,06—1,84 (Signalhaufen; 8 H, Cyclohexan-H).

GC (SE 30, 80—220 $^\circ\text{C}/15$ $^\circ\text{C}$ pro min), 111—115 $^\circ\text{C}$, 1 Peak.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Ber. 167,094. Gef. 167,093 (massenspektrometr.).

trans-2-Chlorcyclohexyl-ethanoat (**3**)²⁸, aus **1a/1b** mit *TMS*-Chlorid: Ausb. 97%; Sdp. 50 $^\circ\text{C}/0,001$ Torr; farbloses Öl.

$R_F = 0,38$ (Petrolether: Aceton = 95:5).

IR: 1740 cm^{-1} (Ethanoat).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4,80$ (m; $W_{1/2} = 14$ Hz; 1 H, 1-H), 3,77 (m; $W_{1/2} = 10$ Hz; 1 H, 2-H), 2,07 (s; 3 H, $-\text{OCOCH}_3$), 1,0—2,1 (Signalhaufen; 8 H, Cyclohexan-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit einer authentischen Probe überein.

trans-8-Azido-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonan (**5a**): Orthoester **4** und *TMS*-Azid wurden mit einer Spatelspitze getrockneter *p*-Toluolsulfonsäure 12 h lang in absol. CH_2Cl_2 unter Rückfluß gehalten. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt destilliert. Ausb. 90%; Sdp. 40 $^\circ\text{C}/0,001$ Torr; farbloses Öl.

IR 2100 cm^{-1} (scharfe, intensive Bande, Azid).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3,40$ (symmetrisches Muster aus 12 Linien, 1-H und 2-H); $J_{1,2} = 10$, $J_{1,6\text{ax}} = 10$, $J_{2,3\text{ax}} = 10$, $J_{1,6\text{äqu}} = 4$ und $J_{2,3\text{äqu}} = 4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 23,59$ (t; Int. 185, C-3 und C-4), 24,84 (q; Int. 102, $-\text{CH}_3$), 28,47 (t; Int. 155) und 28,82 (t; Int. 116) C-2 und C-5, 81,24 (d; Int. 85) und 82,10 (d; Int. 79) C-1 und C-2, 116,03 (s; Int. 37, C-8).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$. Ber. 183,100. Gef. 183,101 (massenspektrometr.).

trans-8-Cyano-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonan (**5b**): 4 mmol Orthoester **4** wurde mit 6 mmol *TMS*-Cyanid und einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ml absol. Benzol 8 h unter Rückfluß gekocht. Ausb. 70%; Sdp. 70 $^\circ\text{C}/0,001$ Torr.

IR: 2230 cm^{-1} (Cyanid).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3,40$ (symmetrisches Muster aus 12 Linien: 2 H, 1-H und 2-H), 1,75 (s; 3 H, $-\text{CH}_3$), 1,07—2,47 (Signalhaufen; 8 H, Cyclohexan-H); $J_{1,2} = 9,5$, $J_{1,6\text{ax}} = 9,5$, $J_{2,3\text{ax}} = 9,5$, $J_{1,6\text{äqu}} = 4$ und $J_{2,3\text{äqu}} = 4$ Hz.

GC (XE 60, 80—230 $^\circ\text{C}/15$ $^\circ\text{C}$ pro min): 190—192 $^\circ\text{C}$, 1 Peak.

trans-2-Chlorcyclohex-3-enyl-ethanoat (**7**), aus **6a/6b** mit *TMS*-Chlorid: Säulenchromatographische Reinigung, Laufmittel: Petrolether:Aceton = 97:3; $R_F = 0,32$. Ausb. 86%; Sdp. 30 $^\circ\text{C}/0,01$ Torr; farbloses Öl.

IR: 1730 (Ethanoat) und 1640 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 5,78$ (strukturiertes m; 2 H, 3-H und 4-H), 5,1 (strukturiertes m; 1 H, 1-H), 4,48 (strukturiertes m; 1 H, 2-H); die Kopplungskonstanten wurden durch Einstrahlversuche ermittelt: $J_{1,2} = 5,2$, $J_{1,6\text{äqu}} = 2,5$, $J_{1,6\text{ax}} = 8$, $J_{2,3} = 3$, $J_{2,4} = 1$, $J_{3,5} = 1,2$ und $J_{4,5} = 10,5$ Hz.

GC (XE 60, 70—250 $^\circ\text{C}/15$ $^\circ\text{C}$ pro min): 173 $^\circ\text{C}$.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$ (174,5). Ber. C 55,05, H 6,30, O 18,33, Cl 20,21.

Gef. C 55,09, H 6,36, Cl 20,40.

cis-8-Cyano-8-methyl-7,9-dioxabicyclo[4.3.0]non-2-en (**8a/8b**), aus **6a/6b** mit *TMS*-Cyanid: Ausb. 84%; Sdp. 40 $^\circ\text{C}/0,001$ Torr; farbloses Öl.

IR: 2200 (sehr schwache Bande; Cyanid) und 1670 cm^{-1} (C=C).

¹H-NMR: $\delta = 5,73$ (m; $W_{1/2} = 16$ Hz; 2 H, 2-H und 3-H), 4,47 (m; $W_{1/2} = 10$ Hz; 2 H, 1-H und 6-H), 1,77 (s; 3 H, —CH₃), 1,6—2,2 (Signalhaufen; 4 H, Cyclohexan-H).

MS: $m/e = 165$ (1,3%; M^+), 139 (2,2%; $M^+ - \text{CN}$), 123 (4%; $M^+ - \text{CH}_3$).

trans-2-Azidocyclohex-3-enyl-ethanoat (**9**), aus **6 a/6 b** mit *TMS*-Azid: Reinigung durch Säulenchromatographie (basisches Alox, Aktivitätsstufe III), Laufmittel: Petrolether:Aceton = 97:3; $R_F = 0,31$. Ausb. 40%; farbloses Öl.

IR: 2 090 (scharfe und intensive Bande, Azid) und 1 730 cm^{-1} (Ethanoat).

¹H-NMR: $\delta = 5,90$ (AB-System mit long-range-Kopplung; 2 H, 3-H und 4-H), 4,90 (m; 1 H, 1-H), 3,97 (m; 1 H, 2-H), 2,1 (s; 3 H, —OCOCH₃), 1,5—2,4 (Signalhaufen, 4 H, Cyclohexan-H).

MS: $m/e = 181$ ($\sim 1\%$; M^+), 139 (23%; $M^+ - \text{N}_3$), 121 (6%; $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$), 79 (61%; $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{N}_3$).

cis-2-Chlor-3-oxo-cyclohexyl-ethanoat (**11**), aus **10 a/10 b** mit *TMS*-Chlorid: Das Rohprodukt wurde bei 90 °C/0,05 Torr destilliert und anschließend chromatographiert; Laufmittel CHCl₃: $R_F = 0,37$. Ausb. 14%; farbloses Öl.

IR: 1 740 (Ethanoat) und 1 700 cm^{-1} (C=O).

¹H-NMR: $\delta = 5,11$ (*endo*-sext; 1 H, 1-H), 4,35 (d; 1 H, 2-H), 2,1 (s; 3 H, —OCOCH₃); $J_{1,2} = 8$, $J_{1,6\text{äqu}} = 4$ und $J_{1,6\text{ax}} = 10$ Hz.

MS: $m/e = 190$ (1%; M^+), 155 (4%; $M^+ - \text{Cl}$).

Nach viermonatiger Lagerung im Kühlschrank wurde nur noch das Eliminationsprodukt **12** vorgefunden.

2-Chlorcyclohex-2-en-1-on (**12**): Neben **11** bei der Säulenchromatographie isoliert; $R_F = 0,48$ (CHCl₃). Ausb. 56%; Schmp. 72—73 °C; weiße Kristalle.

IR: 1 700 (C=O) und 1 610 cm^{-1} (C=C).

¹H-NMR: $\delta = 7,15$ (t; 1 H, 3-H), 2,3—2,8 (Signalhaufen; 6 H, Cyclohexan-H).

MS: $m/e = 130$ (38%; M^+), 102 (47%; $M^+ - \text{CO}$).

2-Oxo-cyclohex-1-enyl-ethanoat (**13**): 1,5 mmol Orthoester **10 a/10 b** und 3 ml *TMS*-Acetat wurden mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure unter Argon 4 h auf 100 °C erhitzt. Das Produkt wird in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit gesättigter Na-Bicarbonatlösung geschüttelt und mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Rohprodukt nach Verjagen des Lösungsmittels destilliert. Ausb. 65%; Sdp. 120 °C/0,001 Torr; farbloses Öl.

IR: 1 740 (Acetat), 1 730 (C=O) und 1 610 cm^{-1} (C=C).

¹H-NMR: $\delta = 6,6$ (t; 1 H, 3-H), 2,5 (Signalhaufen; 4 H, Cyclohexan-H), 2,2 (s; 3 H, —OCOCH₃), 1,8—2,25 (Signalhaufen; 2 H, Cyclohexan-H); $J_{1,6} = 4$ Hz.

Cyanomethylmethyl-2 α ,3 α -dioxo-5 α -cholestan (**15 a/15 b**) (wahrscheinlich *exo/endo*-Gemisch) aus **14 a/14 b** mit *TMS*-Cyanid: Wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift beschriebene Vorgangsweise, jedoch mit Zusatz einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure. Es wurde über basischem Al₂O₃ (Aktivitätsstufe III) chromatographiert; Laufmittel: Petrolether:Aceton = 97:3; $R_F = 0,41$. Ausb. 33%; amorphes Material.

IR: 2 200 cm^{-1} (schwache Bande; Cyanid).

¹H-NMR: $\delta = 4,28$ (m; $W_{1/2} = 12$ Hz; 2 H, 2-H und 3-H), 1,68 (s; 3 H, —CH₃), 0,83 (s; 3 H, 19-CH₃), 0,57 (s; 3 H, 18-CH₃).

*3 β -Chlor-5 α -cholestan-2 α -yl-ethanoat (17 a)*²⁹ aus **14 a**/**14 b** mit *TMS*-Chlorid: Das Rohprodukt wurde chromatographisch aufgetrennt; Laufmittel: Petrolether:Aceton = 96:4; $R_F = 0,40$. Ausb. 50%; Schmp. 135—138°C (Aceton-Methanol); $[\alpha]_D^{20} = -27,5^\circ$ ($c = 0,965$); weiße Kristalle.

IR: 1740 cm^{-1} (Ethanoat).

¹H-NMR (100 MHz): $\delta = 5,02$ (pseudo-sext; 1 H, 2-H) 3,80 (pseudo-sext; 1 H, 3-H), 0,91 (s; 3 H, 19-CH₃), 0,63 (s; 3 H, 18-CH₃); die Kopplungskonstanten wurden durch Einstrahlversuche bestimmt; $J_{1\beta,2\beta} = 5$, $J_{1\alpha,2\beta} = 11,5$, $J_{2\beta,3\alpha} = 10,5$, $J_{3\alpha,4\alpha} = 6,5$ und $J_{3\alpha,4\beta} = 10,5$ Hz.

2 β -Chlor-5 α -cholestan-3 α -yl-ethanoat (17 b), neben **17 a** isoliert: $R_F = 0,26$. Ausb. 6%; Schmp. 128—133°C (Aceton-Methanol); weiße Kristalle; $[\alpha]_D^{20} = 60,7^\circ$ ($c = 1,06$).

IR = 1740 cm^{-1} (Ethanoat).

¹H-NMR: $\delta = 5,05$ (m; $W_{1/2} = 7$ Hz; 1 H, 3-H), 6,17 (m; $W_{1/2} = 7$ Hz; 1 H, 2-H), 2,05 (s; 3 H, —OCOCH₃), 1,03 (s; 3 H, 19-CH₃), 0,63 (s; 3 H, 18-CH₃).

Die spektroskopischen Daten wurden mit denen einer authentischen Probe verglichen. Weitere Substanzen neben **17 a** und **17 b** mit $R_F = 0,26$ und $R_F = 0,11$ wurden nicht weiter untersucht.

*3 α -Chlor-5 α -cholestan-2 β -yl-ethanoat (20)*²⁵: Die Substanz wurde durch zweimaliges Umkristallisieren gereinigt. Ausb. 73%; weiße Kristalle; Schmp. 123—126°C (Methanol); $R_F = 0,44$ (Petrolether:Aceton = 95:5); $[\alpha]_D^{20} = 60,4^\circ$ ($c = 0,455$).

IR: 1740 cm^{-1} (Acetat).

¹H-NMR: $\delta = 5,12$ (m; $W_{1/2} = 7$ Hz; 1 H, 2-H), 4,22 (m; $W_{1/2} = 7$ Hz; 1 H, 3-H), 2,08 (s; 3 H, —OCOCH₃), 0,93 (s; 3 H, 19-CH₃), 0,65 (s; 3 H, 18-CH₃).

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{Cl}$ (465,2). Ber. C 74,88, H 10,62, O 6,88, Cl 7,72.
Gef. C 74,79, H 10,49, Cl 7,38.

Cyanomethylmethylen-2 β ,3 β -dioxo-5 α -cholestan (21 a/21 b) (wahrscheinlich *exo/endo*-Gemisch): Vorgangsweise wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben, jedoch Zusatz einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure. Chromatographie über basischem Al₂O₃ (Aktivitätsstufe III); Laufmittel: Petrolether:Aceton = 97:3; $R_F = 0,41$. Ausb. 20% amorphes Material.

IR: 2200 cm^{-1} (schwache Bande; Cyanid).

¹H-NMR: $\delta = 4,13$ (m; $W_{1/2} = 10$ Hz; 2 H, 2-H und 3-H), 1,78 (s; 3 H, —CH₃), 0,93 (s; 3 H, 19-CH₃), 0,65 (s; 3 H, 18-CH₃).

*2-Chlor-5-cholest-1-en-3-on (23)*²², aus **22 a**/**22 b** mit *TMS*-Chlorid. Auftrennung des Produktgemisches durch Säulenchromatographie; Laufmittel: Petrolether:Aceton = 95:5; $R_F = 0,32$. Ausb. 16%; weiße Kristalle, Schmp. 106—108°C (Ethanol-H₂O); $[\alpha]_D^{20} = 45,4^\circ$ ($c = 0,47$).

IR: 1695 (konjugiertes C=O) und 1600 cm^{-1} (konjugiertes C=C).

¹H-NMR: $\delta = 7,23$ (s; 1 H, 1-H), 2,4—2,58 (strukturiertes Signalhaufen; 2 H, 4-H), 1,05 (s; 3 H, 19-CH₃), 0,70 (s; 3 H, 18-CH₃).

MS: $m/e = 418$ (33%; M^+), (9%; $M^+ - \text{CH}_3$), 383 (24%; $M^+ - \text{Cl}$).

Weiters wurde bei der chromatographischen Trennung isoliert:

*3-Methoxy-5 α -cholest-3-en-2-on (24)*²³, aus **22 a**/**22 b** mit *TMS*-Chlorid: $R_F = 0,08$ (Laufmittel siehe **23**). Ausb. 40%; weiße Kristalle; Schmp. 153—155°C (Methanol-H₂O); $[\alpha]_D^{20} = 67,27^\circ$ ($c = 1,045$).

IR: 1690 (konjugierte C=O) und 1630 cm^{-1} (konjugierte C=C).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5,33$ (d; 1 H, 4-H), 3,58 (s; 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2,00–2,80 (AB-System, 2 H, 1-H), 0,90 (s; 3 H, 19- CH_3), 0,67 (s; 3 H, 18- CH_3); $J_{\text{AB}} = 16$ und $J_{4,5} = 2$ Hz.

MS: $m/e = 414$ (55%; M^+), 387 (100%; $M^+ - \text{C}_2\text{H}_3$).

Neben **23** und **24** zeigen sich auf der DC-Platte noch Substanzen bei $R_{\text{F}} = 0,22$, $R_{\text{F}} = 0,16$ sowie $R_{\text{F}} = 0,03$, die jedoch nicht weiter untersucht wurden.

2-Chlor-3-oxo-5 α -androst-1-en-17 β -yl-ethanoat (**26**), aus **25 a/25 b** mit *TMS*-Chlorid. Auftrennung durch Säulenchromatographie; Laufmittel: Petrol-ether:Aceton = 9:1; $R_{\text{F}} = 0,39$ (P:A = 85:15). Ausb. 17%; weiße Kristalle; Schmp. 145–148 °C.

IR: 1725 (Acetat) und 1685 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{HNMR}$: $\delta = 7,30$ (s; 1 H, 1-H), 4,62 (m; 1 H, 17-H), 2,03 (s; 3 H ($-\text{OCOCH}_3$)), 1,07 (s; 3 H, 19- CH_3), 0,83 (s; 3 H, 18- CH_3).

MS: $m/e = 364$ (15%; M^+), 329 (7%; $M^+ - \text{Cl}$), 304 (11%; $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Cl}$ (364,9). Ber. C 69,12, H 8,01, O 13,15, Cl 9,17.
Gef. C 68,71, H 7,91, Cl 9,62.

Neben **26** wurde **27** isoliert:

3-Methoxy-2-oxo-5 α -androst-3-en-17 β -yl-ethanoat (**27**): (siehe **26**); $R_{\text{F}} = 0,22$. Ausb. 70%; weiße Kristalle; Schmp. 175–177 °C.

IR: 1720 (Ethanoat), 1630 (C=O) und 1620 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5,35$ (d; 1 H, 4-H), 4,58 (m; 1 H, 17-H), 3,63 (s; 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2,55 (m; 2 H, 1-H und 2-H), 2,01 (s; 3 H, $-\text{OCOCH}_3$), 0,92 (s; 3 H, 19- CH_3), 0,82 (s; 3 H, 18- CH_3); $J_{4,5} = 2$ Hz.

MS: $m/e = 360$ (35%; M^+), 318 (80%; $M^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 300 (66%; $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (360). Ber. C 73,30, H 8,95, O 17,75.
Gef. C 73,51, H 8,79.

Neben **26** und **27** entstehen noch Substanzen mit $R_{\text{F}} = 0,28$, 0,27, 0,17, 0,13 und 0,10 in geringen Mengen, die nicht weiter untersucht wurden.

Hydrolyse von **18 a/18 b**: Der Orthoester **18 a/18 b** wird 10 min in feuchtem CH_2Cl_2 unter Zusatz einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure gerührt. Man schüttelt die CH_2Cl_2 -Phase mit gesättigter Na-Bicarbonatlösung und wäscht mit Wasser. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und Verjagen des Lösungsmittels erhält man das reine Hydrolyseprodukt **18 c**.

2 β -Hydroxy-5 α -cholestan-3 β -yl-ethanoat (**18 c**)³⁰: $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4,73$ (m; $W_{1/2} = 20$ Hz; 1 H, 3-H), 4,07 (m; $W_{1/2} = 7$ Hz; 1 H, 2-H), 3,73 (m; 1 H, austauschbares $-\text{OH}$), 2,05 (s; 3 H, $-\text{OCOCH}_3$), 1,0 (s; 3 H, 19- CH_3), 0,6 (s; 3 H, 18- CH_3).

Literatur

- ¹ a) R. H. De Wolfe, Carboxylic Ortho Acid Derivatives. New York-London: Academic Press. 1970. b) K. Kondo, M. Matsumoto und F. Mori, Angew. Chem. **87**, 109 (1975). c) W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brckson, Tsung-Tee Li, D. J. Faulkner und M. R. Peterson, J. Amer. Chem.

- Soc. **92**, 741 und 4463 (1970). d) *P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggiolini, D. Lollar* und *M. R. Uskokovic*, *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 5936 (1975).
- ² a) *F. Wiesner*, *Adv. Org. Chem.* Vol. 8, S. 295. New York-Sydney-Toronto: Wiley Interscience Publishers. 1972. b) *T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi* und *Y. Hirata*, *Tetrahedron* **21**, 2059 (1965).
- ³ *K. B. Wiberg* und *K. A. Saegerbarth*, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 6256 (1957).
- ⁴ *P. Deslongchamps*, *Tetrahedron* **31**, 2463 (1975).
- ⁵ *J.-M. Lehn* und *G. Wipff*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 1274 (1978).
- ⁶ a) *D. A. Evans, G. L. Carroll* und *L. K. Truesdale*, *J. Org. Chem.* **39**, 914 (1974). b) *D. A. Evans, L. K. Truesdale, K. G. Grimm* und *S. L. Nesbitt*, *J. Amer. Chem. Soc.* **99**, 5009 (1977).
- ⁷ *M. S. Newman* und *D. R. Olson*, *J. Org. Chem.* **38**, 4203 (1973).
- ⁸ a) *R. U. Lemieux* und *C. Altona*, *Topics Stereochem.* **4**, 39 (1969). b) *G. A. Jeffrey, J. A. Pople* und *L. Radom*, *Carbohydr. Res.* **25**, 117 (1972). c) *S. David, O. Eisenstein, W. J. Hehre, L. Salem* und *R. Hoffmann*, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 3806 (1973). d) *J. Fleming*, *The Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. London-New York: John Wiley & Sons. 1976. e) *N. D. Epiotis, W. R. Cherry, S. Shhik, R. Y. Yates* und *F. Bernardi*, in: *Topics in Current Chemistry, Structural Theory of Organic Chemistry*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1977.
- ⁹ a) *C. A. Grob*, *Angew. Chem.* **1961**, S. 758, *ibid.* **1965**, S. 459, *ibid.* **1967**, S. 1. b) *C. A. Grob*, *Adv. Org. Chem.* **8**, 227 (1972).
- ¹⁰ *K. B. Becker* und *C. A. Grob*, in: *The Chemistry of functional groups, Supplement A, The chemistry of double-bonded functional groups, Part 2 (S. Patai)*. London-New York-Sydney-Toronto: Wiley & Sons. 1977.
- ¹¹ *R. U. Lemieux*, *Can. J. Chem.* **43**, 2199 (1965).
- ¹² a) *M. S. Newman* und *Chin H. Chen*, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 278 (1973). b) *M. S. Newman* und *Chin H. Chen*, *J. Org. Chem.* **38**, 1173 (1973). c) Siehe lit. cit.⁷. d) *K. Freudenberg* und *H. Scholz*, *Chem. Ber.* **63**, 1969 (1930).
- ¹³ *G. Briegleb*, *Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe*, S. 54. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1961.
- ¹⁴ *S. Hünig*, *Angew. Chem.* **76**, 400 (1964).
- ¹⁵ a) *H. Paulsen, Z. Györgydeak* und *M. Friedemann*, *Chem. Ber.* **107**, 1568 (1974). b) *N. Micheel*, *Adv. Carbohydr. Chem.* **16**, 85 (1961).
- ¹⁶ a) *J. I. Shaw* und *R. Stevenson*, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3539. b) *H. S. Ringold, E. Batres, O. Mancera* und *G. Rosenkranz*, *J. Org. Chem.* **21**, 1432 (1959). c) Siehe lit. cit.^{20c}, S. 116.
- ¹⁷ *D. H. R. Barton* und *J. F. King*, *J. Chem. Soc.* **1958**, 4398.
- ¹⁸ *R. Altona*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **82**, 1080 (1963).
- ¹⁹ a) *E. Bunzel* und *J. P. Millington*, *Can. J. Chem.* **43**, 547 (1965). b) *A. Fischer*, *Dissertation Univ. Basel* 1961. c) *R. Keese* und *V. Rasetti*, *Univ. Bern*, private Mitt.
- ²⁰ a) *O. Eisenstein, Nguyen Trong Anh, Y. Jean, A. Devaquet, J. Chantacuzene* und *L. Salem*, *Tetrahedron* **30**, 1717 (1974). b) *A. Fürst* und *P. A. Plattner*, *Abstracts Papers 12th International Congress of Pure and Applied Chemistry*, S. 409, New York, 1951.
- ²¹ a) *T. Goto*, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 251 (1961). b) *L. T. Fieser* und *H. A. Fieser*, *Stereoide*, S. 641 ff. Weinheim: Verlag Chemie. 1961. c) *D. N. Kirk* und *M. P. Hartshorn*, *Reaction Mechanisms in Organic Chemistry, Stereoid Reaction Mechanisms, Monograph 7*. Amsterdam-London-New York-Princeton: Elsevier Publishing Company. 1968.

- ²² a) *B. Ellis* und *V. Petrow*, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3869. b) *C. W. Shoppee* und *S. C. Sharma*, *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 2385.
- ²³ *W. Reusch* und *R. LeMahieu*, *J. Org. Chem.* **28**, 2443 (1963).
- ²⁴ *M. F. Clarke* und *L. N. Owen*, *J. Chem. Soc.* **1949**, 318.
- ²⁵ *M. F. Clarke*, *Organic Synthesis*, Vol. 3, S. 217.
- ²⁶ a) *H. Z. Sable*, *Tetrahedron* **26**, 1509 (1970). b) *H. Gmelin*, *Handbuch der Anorganischen Chemie*, Mangan Teil C2. Verlag Chemie.
- ²⁷ *L. Mangoni*, *Tetrahedron Lett.* **45**, 4485 (1973).
- ²⁸ *J. Greenberg* und *J. G. Moffat*, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 4016 (1973).
- ²⁹ *D. H. R. Barton* und *H. Alt*, *J. Chem. Soc.* **1954**, 4284.
- ³⁰ *J. F. King* und *A. D. Allbutt*, *Can. J. Chem.* **48**, 1754 (1970).