

ÜBER DIE BILDUNG VON 5 $\alpha$ -CHOLESTAN-3 $\beta$ -OL (4) BEI DER  
 HYDROXYMERCURIERUNG-DEMERCURIERUNG VON 5 $\alpha$ -CHOLEST-2-EN (1)

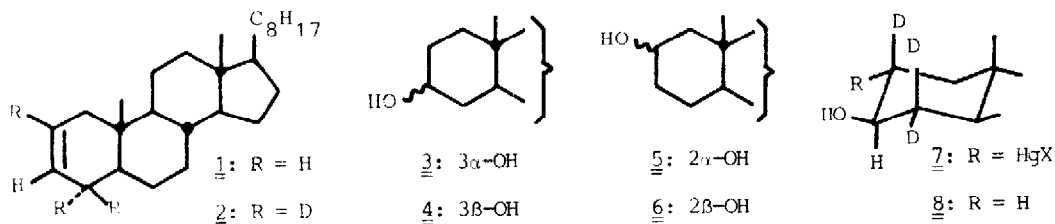
W.Holtmeier, K.Hobert und P.Welzel

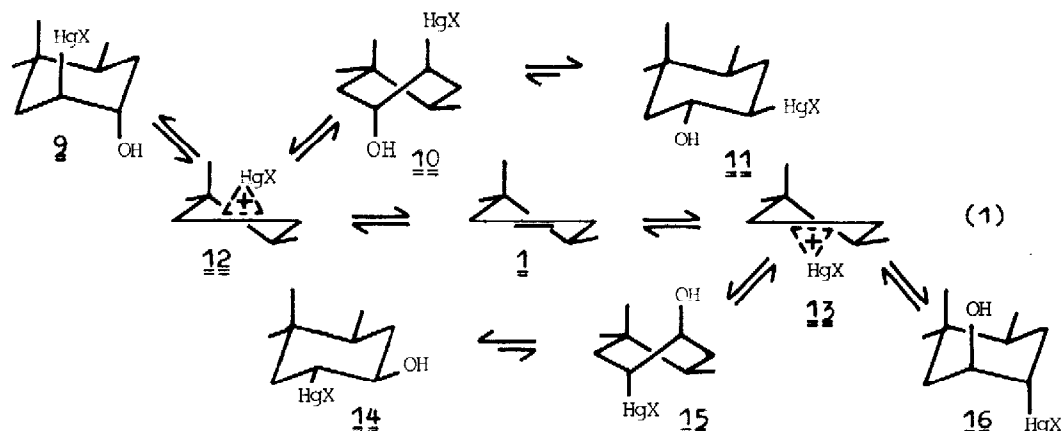
Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität

Postfach 102148, D-4630 Bochum

(Received in Germany 20 October 1976; received in UK for publication 2 November 1976)

Cyclohexen-Derivate mit fixierter Konformation reagieren bei der Solvomercurierung zu trans-diaxialen Addukten. Diese sind unter den Bildungsbedingungen nicht konfigurationsstabil; so lagern sich diaxiale Hydroxymercurierungsprodukte - in Gegenwart von überschüssigem Quecksilber (II)-acetat oder von Mineralsäure sogar ziemlich rasch - zu Isomeren um, deren Demercurierung äquatoriale Alkohole liefert <sup>1,2)</sup>. Am Beispiel der Hydroxymercurierung von 1 wurde erstmals untersucht, ob in den unter Gleichgewichtsbedingungen gebildeten Additionsprodukten Acyloxymercuri- und Hydroxygruppe trans-diäquatorial oder (durch syn-Addition <sup>3)</sup>) cis zueinander stehen. 1 lieferte mit Quecksilber(II)-trifluoracetat (Molverhältnis 1:2) in THF-H<sub>2</sub>O bei pH 3.5 <sup>4)</sup> nach Natriumborhydrid-Reduktion überwiegend die axialen Alkohole 3 (45%) und 6 (25%), daneben 1% 4 und 1% 5; 26% 1 wurden zurückerhalten. Wurde ein solcher Hydroxymercurierungsansatz 5 min vor der Reduktion durch Zugabe von Trifluoressigsäure auf pH 1.3 gebracht, ergab er nur noch 11% 3, 3% 6, 3% 4, 3% 5, stattdessen aber 79% 1: Die Gleichgewichtslage zwischen Ausgangs- und Additionsprodukten bei der Solvomercurierung von 1 ist demnach durch relativ kleine pH-Änderungen stark beeinflussbar <sup>4)</sup>. - Zweitägige Reaktion von 1 (0.1 mMol) und Hg(OCOFC<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.2 mMol) in THF-H<sub>2</sub>O bei pH 2.1 ergab nach reduktiver Aufarbeitung (NaBH<sub>4</sub>) 2% 1, 17% 3, 2% 6 und als Hauptprodukte die äquatorialen Alkohole 5 (40%) und 4 (26%). - [2,4,4 -D<sub>3</sub>] 5 $\alpha$ -Cholest-2-en (2) <sup>5a)</sup> wurde wie 1 2d solvomercuriert, dann wurde mit 2 proz. Natriumamalgam in 2N NaOH reduziert und der 3 $\beta$ -Alkohol 8 <sup>5b)</sup> isoliert. Im deuteriumkoppelten <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 8 lieferte 3 $\alpha$ -H ein mit 4.4 Hz aufgespaltenes Dublett bei  $\delta = 3.55$  ppm: Der bei der Reduktion an C-2 eingeführte Wasserstoff mußte danach  $\alpha$ -konfiguriert sein. Da die reduktive Demercurierung mit Natriumamalgam unter Retention verläuft - dies ist für bicyclische Systeme <sup>6)</sup>, aber auch für das  $\alpha$ -Hydroxymercurierungsprodukt des Cyclohexens nachgewiesen worden <sup>7)</sup>, ist das trans-Addukt 7 das bei der Reduktion zum äquatorialen Alkohol 8





führende Hydroxymercurierungsprodukt von 2.

Diese Ergebnisse können anhand von Schema (1) erklärt werden. Die Solvomercurierung ist darin als über die beiden in einem vorgelagerten Gleichgewicht gebildeten Mercurinium-Ionen 12 und 13 verlaufend formuliert<sup>8,9)</sup>, deren nucleophile Öffnung produktbestimmend ist<sup>2)</sup>. Reaktion des Nucleophils an C-3 bei 12 und an C-2 bei 13 ergibt über sesselförmige Übergangszustände die beiden diaxialen Additionsprodukte 9 und 16; der zu 9 führende Angriff des Nucleophils von der  $\alpha$ -Seite ist aus sterischen Gründen bevorzugt<sup>10)</sup>. Die diaxialen Addukte stehen unter den Reaktionsbedingungen mit den Ausgangsprodukten im Gleichgewicht (dessen Lage hier deutlich pH-abhängig ist). Bei längerer Reaktionszeit bilden sich deshalb durch langsamere Reaktion des Nucleophils mit den Mercuriniumionen 12 (an C-2) und 13 (an C-3) über twistartige Übergangszustände 10 und 15 und aus diesen durch Konformationsänderung die unter den Reaktionsbedingungen stabilen (oder jedenfalls stabileren) diäquatorialen Addukte 11 und 14; auch hier ist der Angriff von der  $\alpha$ -Seite her begünstigt.

Frau I.Müther danken wir für geschickte Mitarbeit, Herrn Dr.W.Dietrich und Frau L.Hernsdorf für NMR-Spektren, Herrn Dr.D.Müller für die Massenspektren, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Förderung dieser Arbeit und der Schering AG für großzügig zur Verfügung gestellte Ausgangschemikalien.

#### Literatur und Anmerkungen

- 1) S.Bentham, P.Chamberlain und G.H.Witham, J.C.S.Chem.Comm. 1970, 1528
- 2) D.J.Pasto und J.A.Gontarz, J.Am.Chem.Soc. 93, 6902 (1971)
- 3) vgl. I.Torrini und A.Romeo, Tetrahedron Lett. 1975, 2605
- 4) W.Holtmeier und P.Welzel, Tetrahedron Lett. 1976, 3423
- 5) Deuterierungsgrad: a) 69% D<sub>3</sub>, 25% D<sub>2</sub>, 3% D<sub>1</sub>, 3% D<sub>0</sub>; b) 71% D<sub>3</sub>, 22% D<sub>2</sub>, 3% D<sub>1</sub>, 4% D<sub>0</sub>
- 6) F.R.Jensen, J.J.Miller, S.J.Cristol<sup>2</sup> und R.S.Beckley, J.Org.Chem. 37, 2434 (1972);<sup>o</sup> dort weitere Lit.
- 7) S.Wolfe und P.G.Campbell, Can.J.Chem. 43, 1184 (1965)
- 8) Zur Diskussion über das Auftreten von Mercurinium-Ionen bei Solvomercurierungen vgl. H.C.Brown und J.H.Kawakami, J.Am.Chem.Soc. 95, 8665 (1973) und die dort angegebene Lit.
- 9) Die nachfolgende Diskussion gilt entsprechend auch dann, wenn Mercurinium-Ionen nicht als Zwischenstufen auftreten; vgl. dazu R.C.Fahey in E.L.Eliel und N.L.Allinger (Herausg.), Topics in Stereochemistry, Bd. 3, S.237, Interscience Publishers, New York 1968
- 10) J.Valls und E.Toromanoff, Bull.Soc.Chim.Fr. 1961, 758; vgl. D.N.Kirk und M.P.Hartshorn, "Steroid Reaction Mechanism", Elsevier, Amsterdam 1968