

6.5–7 gefunden^[4b, 5, 11, 12]. Auch bei Umsetzungen an der alkalischen Nickeloxid-Anode wurden Isotopeneffekte festgestellt^[15].

- 3) Im präparativen Maßstab haben wir 2-Propanol bei $j=0.5 \text{ mA cm}^{-2}$ zu Aceton mit 100% Stromausbeute umgesetzt. Diese hohe Selektivität wird auch bei der Oxidation mit Chromsäure erhalten. An Platin hingegen wird eine Stromausbeute von nur 70% erreicht^[16]. Als Nebenprodukt entsteht dabei unter anderem Essigsäure.
- 4) Oxidiert man an der Anode in Gegenwart von 0.43 M MnSO_4 , so erniedrigt sich die Reaktionsgrenzstromdichte auf 25% des Grundwertes. Bei der Homogenreaktion wurde eine deutliche Abnahme des Umsatzes durch das Absangen der im ersten Oxidationsschritt entstehenden Cr^{IV} -Produkte



festgestellt [Gleichung (b)], so daß Cr^{IV} für die Oxidation nicht genutzt werden kann^[17]. Die Abnahme von j_{lim} könnte teilweise auch auf eine partielle Bedeckung der Elektrode mit MnO_2 zurückzuführen sein.

- 5) Eine Zugabe von Acrylamid zum Elektrolyten (0.5 M) verursacht eine Abnahme von j_{lim} auf 40% des ursprünglichen Wertes. Bei der Oxidation mit Chromsäure hat man die Bildung von Polyacrylamid als Beweis für das Auftreten radikalischer Zwischenprodukte angesehen^[18]. Bei der Oxidation an der $\text{Ti}/\text{Cr}_2\text{O}_3$ -Anode ist aber nicht auszuschließen, daß polymere Decksschichten zur Stromabnahme führen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß an einer $\text{Ti}/\text{Cr}_2\text{O}_3$ -Anode 2-Propanol zu Aceton oxidiert wird, wobei der Mechanismus dem von Westheimer für die homogene Chromsäure-Oxidation postulierten analog ist. Für einen technischen Einsatz der Elektrode sind die Standzeiten noch zu gering, jedoch haben wir durch die Verwendung von Sb_2O_4 als zusätzliche Oxidkomponente schon wesentliche Verbesserungen erzielen können^[8].

Eingegangen am 4. Juli,
veränderte Fassung am 28. August 1985 [Z 1376]

- [1] K. B. Wiberg: *Oxidation in Organic Chemistry, Part A*. Academic Press, New York 1965.
- [2] R. L. Augustine (Hrsg.): *Oxidation*, Vol. 1, 2, Marcel Dekker, New York 1969 bzw. 1971.
- [3] M. Käppel, *Chem. Ing. Techn.* 35 (1963) 386.
- [4] a) F. H. Westheimer, A. Novick, *J. Chem. Phys.* 11 (1943) 506; b) F. H. Westheimer, N. Nicolaides, *J. Am. Chem. Soc.* 71 (1949) 25; c) F. H. Westheimer, *Chem. Rev.* 45 (1949) 419.
- [5] P. Müller, *Chimia* 31 (1977) 209.
- [6] H. B. Beer, DDR-Pat. 55223 (Priorität: 12. 5. 1965), Belg. Pat. 710551 (2/67).
- [7] F. Beck, H. Schulz, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 88 (1984) 155.
- [8] F. Beck, H. Schulz, *Electrochim. Acta* 29 (1984) 1569.
- [9] C. P. Andrieux, J. M. Dumas-Bouchiat, J. M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.* 123 (1981) 171.
- [10] F. Beck, H. Schulz, B. Jansen, unveröffentlicht.
- [11] K. B. Wiberg, *Chem. Rev.* 55 (1955) 713.
- [12] K. B. Wiberg, H. Schäfer, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 933.
- [13] Wir danken Prof. J. Koryta für eine Diskussionsbemerkung beim Heyrovsky-Discussion-Meeting in Liblice, CSSR, im Mai 1985.
- [14] P. Müller, J.-C. Perlberger, *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 1943.
- [15] M. Fleischmann, K. Korinek, D. Fletcher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 1396.
- [16] K. Elbs, O. Brunner, *Z. Elektrochem.* 6 (1900) 609.
- [17] W. Watanabe, F. H. Westheimer, *J. Chem. Phys.* 17 (1949) 61.
- [18] M. Rahman, J. Roček, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 5462.

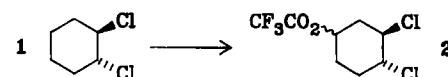
Selektivität der anodischen Oxidation von CH- und CH_2 -Gruppen; selektive Oxidation von Steroiden an C-6**

Von Annegret Hembrock, Hans J. Schäfer* und Gesine Zimmermann

Chemo- und regioselektive Funktionalisierungen von CH- und CH_2 -Gruppen sind präparativ besonders nützlich, weil man dadurch aus wohlfeilen Ausgangsverbindungen in wenigen Schritten wertvolle Produkte erhalten kann. Mikrobiologische^[1] und templatdirigierte^[2] Oxidationen von Steroiden belegen dies eindrucksvoll. Deshalb interessierte uns die Chemoselektivität der anodischen Oxidation^[3, 4], weiterhin die Möglichkeit, die Regioselektivität induktiv zu steuern, und die Oxidation von Steroiden.

Chemoselektivität: Methylcyclohexan liefert bei anodischer Oxidation in Dichlormethan/Trifluoressigsäure 60% Methylcyclohexyl-trifluoracetate. Die statistisch korrigierte Reaktivität der Wasserstoffatome an C-1, C-2, C-3 und C-4 des Edukts beträgt 10:2:2:1. *trans*-Decalin ergibt unter gleichen Bedingungen 20–26% 1- und 2-Decyl-trifluoracetate sowie 54% Oligomere (laut Massenspektrum vermutlich Tetramere und Pentamere von Decalin). Im weniger sauren Elektrolyten Essigsäure/Dichlormethan/ Bu_4NBF_4 läßt sich die Oligomerisierung weitgehend unterdrücken; es bilden sich 43% Decylacetate und 32% Fluordecaline. Mit Bu_4NPF_6 als Leitsalz entstehen 67% Decylacetate und nur noch 10% Fluordecaline. Die Chemoselektivität der Acetoxylierung an C-4a, C-1 und C-2 beträgt 12:1:1. Mit Bu_4NOAc als Leitsalz erhält man mit gleicher Selektivität 77% Decylacetate und keine Fluordecaline, doch werden für vollständigen Umsatz, vermutlich wegen einer konkurrierenden Kolbe-Elektrolyse, 35–40 F/mol benötigt.

Regioselektivität durch induktive Effekte: Bei Halogenierungen^[5] oder der Ozonolyse in Supersäure^[6] läßt sich der Reaktionsort durch induktive Effekte verschieben; dies gilt auch für die anodische Oxidation. Chlorcyclohexan liefert in Dichlormethan/Trifluoressigsäure 23% (2-, 3- und 4-Chlorcyclohexyl)trifluoracetat im Verhältnis 1:1.7:3:2. Daneben entstehen Cyclohexyl-trifluoracetat (16%), Trifluormethylcyclohexan (4%) und Dichlorcyclohexan (30%, Isomerengemisch). In 2,2,2-Trifluorethanol sind die Ausbeuten an Nebenprodukten geringer; es bilden sich 47% der entsprechenden Chlorcyclohexyl-trifluorethylether im Verhältnis 1:1.7:2.5. Aus *trans*-1,2-Dichlorcyclohexan **1** werden in Dichlormethan/Trifluoressigsäure 49% (3,4-Dichlorcyclohexyl)trifluoracetat **2** erhalten. Eine Trifluoracetoxylierung in α -Stellung zu den C-Cl-Gruppen wird nicht beobachtet.



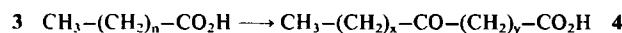
Fettsäuren **3** werden an C-2 bis C-6 nicht oder kaum trifluoracetoxyliert, am häufigsten werden die (ω -2)- bis (ω -4)-CH-Bindungen angegriffen (Tabelle 1). Ursache

[*] Prof. Dr. H. J. Schäfer, Dipl.-Chem. A. Hembrock,
Dr. G. Zimmermann
Organisch-chemisches Institut der Universität
Oleainsring 23, D-4400 Münster

[**] Anodische Oxidation, 33. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 32. Mitteilung: M. Huhtasaari, H. J. Schäfer, L. Becking, *Angew. Chem.* 96 (1984) 995; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 980.

der bemerkenswerten Regioselektivität könnte der induktive Effekt der Carboxygruppe oder der im stärker sauren Bereich vor der Anode protonierten Carboxygruppe sein. Bei H-Abstraktionen aus protonierten Substraten durch Radikalkationen wird bevorzugt die Methylengruppe, die am weitesten von der protonierten Stelle entfernt ist, angegriffen^[5].

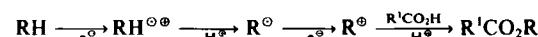
Tabelle 1. Anodische Oxidation [a] von Fettsäuren 3 zu Oxocarbonsäuren 4 [b].



n	in	4						3, zurückgewonnen		
		Ausb.	rel. Isomerenverteilung							
3	[%]	y:	5	6	7	8	9	10	11	[%]
12	40	3	7	19	28	20	16	7	27	
10	15	12 [c]	23	26	29	10	—	—	42	
8	3	39	46	15	—	—	—	—	71	

[a] Elektrolyt: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 0.05 M Bu_4NPF_6 , Stromverbrauch: 3-4 F/mol. [b] Die Trifluoracetate wurden verseift, zu den Oxocarbonsäuren 4 oxidiert und durch GC/MS mit authentischen Verbindungen identifiziert. [c] Weniger als 2% an 5- und 6-Hydroxydodecansäure im Isomerengemisch.

Bei der anodischen Oxidation der CH-Bindung^[3] ist der Übergangszustand der Elektronenübertragung sicherlich stärker positiv geladen als der der Radikalabstraktion und dadurch noch empfindlicher gegen induktive Effekte. Gerüstumlagerungen wie bei der Oxidation in Fluoroschweifelsäure^[7] scheinen hier nicht aufzutreten.



Oxidation von Androstan 5a und Cholestan 5b: In Dichlormethan/Trifluoressigsäure verläuft die anodische Oxidation von Androstan unbeschiedigend. Es entstehen 10-20% Trifluoracetate, Hauptprodukt sind nicht näher charakterisierte höhermolekulare Verbindungen, vermutlich Oligomere. In Eisessig ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3:2$, $i = 40 \text{ mA/cm}^2$, $T = 20^\circ\text{C}$, Pt-Elektrode) werden 17% Androstanylacetate erhalten und 38% Androstan zurückgewonnen. Bemerkenswert ist die Selektivität der Oxidation: Wir fanden das 6- (6a), 7- und 12-Acetat im Verhältnis 35:1:2.5; andere Acetate konnten wir nicht nachweisen. Die Strukturzuordnung geschah durch Verseifung, Oxidation zum Keton und Vergleich der Massenspektren mit Literaturangaben. Das Hauptprodukt wurde ^{13}C -NMR-spektroskopisch als 6 α -Acetoxy-5 α -androstan 6a charakterisiert. Noch selektiver verläuft die Elektrolyse in Methanol (Methanol/Dichlormethan, 0.1 M NaClO_4 , Glaskohlenstoff-Elektrode). Hier werden bei 53% Umsatz (47% zurückgewonnenes Androstan) 14% 6-Methoxyandrostan 7a und 27% 6-(Methoxymethoxy)androstan 8a gefunden.

Cholestan 5b lieferte in Eisessig 15% Cholestanylacetate; das 6- (6b), 7- und 12-Acetat entstanden im Verhältnis 40:1:2. In Methanol wurden bei 50% Umsatz 15% 6-Methoxycholestan 7b und 25% 6-(Methoxymethoxy)chole-

stan 8b gewonnen. Die Befunde zeigen eine überraschende und bemerkenswerte Selektivität. Von den 32 Wasserstoffatomen in Androstan und den 48 in Cholestan werden überwiegend nur die an C-6 oxidiert. Acetate oder Methylether, die durch Angriff auf die reaktiven tertiären Wasserstoffatome an C-5, C-9, C-14 und beim Cholestan zusätzlich auf die an C-17, C-20 und C-25 entstehen, werden nicht gefunden. Eine Deutung erscheint verfrüht, doch könnte eine Assoziation der Steroidmoleküle die Selektivität bewirken. In gestapeltem Androstan und Cholestan würden die tertiären Wasserstoffatome abgeschirmt, dagegen wären an der Vorder- und Rückseite des Staples die Wasserstoffatome an C-6, C-7 und C-12 für die Elektronenübertragung zur Elektrode exponiert.

Die Methoxymethylether 8 dürften durch Folgeoxidation der Methylether 7 entstehen^[8]. Daß hierbei nicht der Methinwasserstoff, sondern die weniger reaktive, aber offenbar besser zugängliche Methylgruppe oxidiert wird, könnte ein weiterer Hinweis auf die Bildung gestapelter Assoziate sein. Somit ist die Anode ein billiges und einfaches anwendbares Reagens zur Oxidation von CH-Bindungen. Die Chemoselektivität der Anode ist vergleichsweise günstig. So beträgt R_s^t , das Verhältnis der Angriffsgeschwindigkeit auf tertiäre und sekundäre CH-Bindungen, nach statistischer Korrektur bei Decalin 12^[9]. Die Regioselektivität läßt sich durch induktive Effekte steuern. Die Steroidkohlenwasserstoffe Androstan und Cholestan werden bemerkenswert regioselektiv an C-6 oxidiert.

Arbeitsvorschrift

260 mg (1 mmol) 5a-Androstan 5a werden in 20 mL CH_2Cl_2 , 30 mL Methanol und 0.612 g (0.1 M) NaClO_4 bei 20°C mit einer Stromdichte von 30 mA/cm² an einer Glaskohlenstoff-Anode (21 cm²) in ungeteilter Zelle bis zum Verbrauch von 965 As elektrolysiert. Im Elektrolysat werden gaschromatographisch (60 m Kapillarsäule, 0.3% SE 52) 14% 7a, 27% 8a und 47% 5a (Eichsubstanz n-Octadecan) nachgewiesen. Das Elektrolysat versetze man mit Natriummethanolat und zog das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde in Cyclohexan aufgenommen und das Leitsatz abfiltriert. Aus der Cyclohexan-Lösung konnten durch HPLC (CH_2Cl_2 :n-Hexan, 1:1) 98 mg (38%) 5a, 29 mg (10%) 7a (^{13}C -NMR, INEPT) und 67 mg (21%) 8a gewonnen werden. 8a wurde mit HCl in Methanol zu 5a-Androstan-6 α -ol (^{13}C -NMR-Vergleich mit 6 α -Androstanol [10]) hydrolysiert.

Eingegangen am 15. Juli,
veränderte Fassung am 16. September 1985 [Z 1390]

- [1] J. Mulzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 520.
- [2] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 170; U. Korb, M. Stahnke, P. E. Schulze, R. Wiechert, *Angew. Chem.* 93 (1981) 89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 88.
- [3] J. Bertram, J. P. Coleman, M. Fleischmann, D. Pletcher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 374; D. B. Clark, M. Fleischmann, D. Pletcher, *ibid.* 1973, 1578; G. J. Edwards, S. R. Jones, J. M. Mellor, *ibid.* 1977, 505; H. P. Fritz, T. Würminghausen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1976, 610; *Z. Naturforsch.* B32 (1977) 241.
- [4] E. Cramer, A. Hembrock, H. J. Schäfer, unveröffentlichte Ergebnisse: In $\text{CH}_2\text{Cl}_2/20\%$ Trifluoressigsäure/4% Trifluoressigsäureanhydrid (0.05 M Bu_4NPF_6) liefert Cyclohexan bei 0°C an der Pt-Anode 92% Cyclohexyltrifluoracetat; Cyclopentan 84% Cyclopentyl-trifluoracetat; Norbornan 90% exo-2-Norbornanol (nach Verseifung); Bicyclo[2.2.2]octan 68% Bicyclo[3.2.1]octan-2-ol, 3% Bicyclo[2.2.2]octan-2-ol und 13% Bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (nach Verseifung).
- [5] N. C. Deno, W. E. Billups, R. Fishbein, C. Pierson, R. Whalen, J. C. Wickhoff, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 438; F. Kämper, H. J. Schäfer, H. Luftmann, *Angew. Chem.* 88 (1976) 334; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 306.
- [6] G. Olah, D. G. Parker, N. Yoneda, *Angew. Chem.* 90 (1978) 962; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 909; B. Westrup, *Dissertation*, Universität Münster 1981.
- [7] D. Pletcher, C. Z. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1975, 948.
- [8] T. Shono, Y. Matsumura, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 2803.
- [9] Zum Vergleich: Oxidation von Decalin bei 20°C mit Chlor in Benzol oder in CS_2 oder mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{ICl}_2$ in Benzol: $R_s^t = 6.3$, 10.5 bzw. 8.3. F. Kämper, *Dissertation*, Universität Münster 1979.
- [10] G. M. Schwenzer, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1079.

