

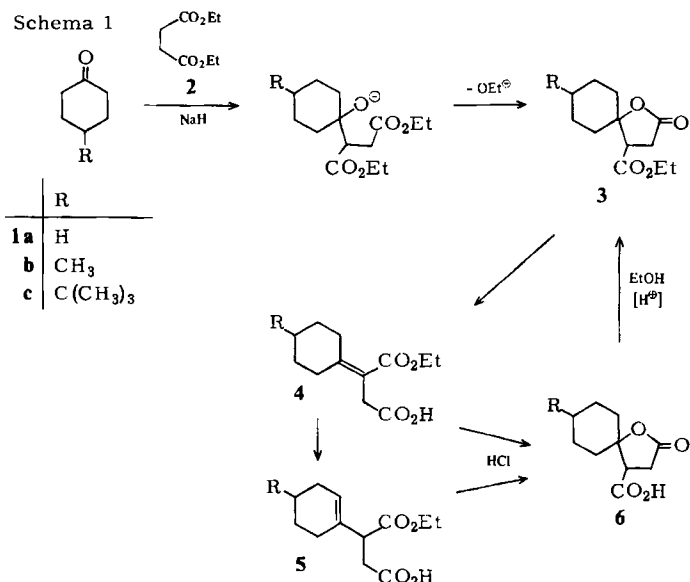
Notiz zur Darstellung substituierter Cyclohexyldenbernsteinsäuren durch eine modifizierte *Stobbe*-Reaktion

Rainer Becker* und Gert Köbrich†

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Hannover,
Schneiderberg 1b, D-3000 Hannover

Eingegangen am 3. Mai 1976

Alle Versuche zur Darstellung des Cyclohexyldenbernsteinsäureesters **4a** durch *Stobbe*-Kondensation^{1a, b)} aus Cyclohexanon (**1a**) und Bernsteinsäure-diethylester (**2**) führen nach Schema 1 zu einem Gemisch der Isomeren **4a** und **5a**, in dem die Verbindung **5a** mit endocyclischer Doppelbindung weit überwiegt^{1c)}.



Eine genauere Untersuchung dieser Umsetzung bestätigt die Vermutung, daß die Bildung von **5** auf eine unter den Bedingungen der Reaktion unvermeidbare Isomerisierung zurückzuführen ist*), die sich an die drei ersten Reaktionsschritte anschließt (Addition, Cyclisierung, β -Eliminierung).

*) Die Absenkung der Reaktionstemperatur verlangsamt zwar die Isomerisierung von **4** zu **5**, führt aber gleichzeitig zu Disubstitutionsprodukten, da die freie Methylengruppe von **4** reaktiver ist als die Bernsteinsäuremethylenengruppe.

1) ^{1a)} W. S. Johnson und G. Daub, *Org. React.* VI, 1 (1951). — ^{1b)} W. S. Johnson, A. L. McCloskey und D. A. Dunicgan, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 514 (1950). — ^{1c)} In diesem Zusammenhang sind Versuche von Interesse, in denen eine *Stobbe*-Reaktion mit Bernsteinsäuredinitril anstelle des Diesters untersucht wird: J. Stanek, *Chem. Listy* 46, 384 (1952); 47, 703 (1953).

Dieser Befund führt zu der Erkenntnis, daß die isomerenfreie Darstellung von **4** möglicherweise gelingen könnte, wenn der letzte dieser drei Schritte von den beiden ersten getrennt wird. Die hierzu notwendige Isolierung von **3** gelingt über den in Schema 1 beschriebenen Umweg durch saure Cyclisierung des rohen Isomerengemisches²⁾ **4** und **5** zur Lactonsäure **6** und anschließende Veresterung zu **3**. Milde Basenbehandlung von **3** ergibt dann in guter Ausbeute das gewünschte Isomere **4**, das bei niedrigerer Temperatur nur langsam zu **5** isomerisiert. Die Halbwertszeiten der entsprechenden Diester von **4** betragen bei Raumtemperatur und fünffach molarem Natriumethylatüberschuß in Ether/Ethanol (30:8): für R = H: 316 min, R = CH₃: 252 min, R = C(CH₃)₃: 193 min; in Benzol/Ethanol (30:8): für R = H: 20 h.

Ein von diesen Cyclohexanonderivaten abweichendes Verhalten zeigt das gespannte Sechsringsketon Campher, das die Ausbildung einer endocyclischen Doppelbindung unter den Bedingungen der Reaktion offenbar nicht gestattet.

Wegen der aus sterischen Gründen verminderten Reaktivität des Camphers gelingt die Kondensation unter Bildung des zu **4** analogen *E/Z*-Gemisches allerdings nur noch mit dem Bernstein säure-di-*tert*-butylester, da sowohl der Diethyl- wie auch der Dimethylester die Eigenkondensation der Reaktion mit dem Campher vorziehen³⁾.

Diese Arbeit wurde unterstützt von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sowie durch ein vom *Fonds der Chemischen Industrie* dankenswerterweise zur Verfügung gestelltes Stipendium. Meinen verehrten Lehrern, Prof. Dr. G. Köbrich und Prof. Dr. E. Winterfeldt, danke ich für zahlreiche Anregungen und Hilfen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden am Büchi-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert. NMR-Spektren: Varian HA 100 und Bruker HX 90. IR-Spektren: Perkin-Elmer 457.

1. *4-Methyl- bzw. 4-tert-Butyl-5'-oxospiro[cyclohexan-1,2'-tetrahydrofuran]-3'-carbonsäure* (**6b** bzw. **6c**): 11.2 g (100 mmol) **1b** bzw. 15.2 g (100 mmol) **1c** werden unter gutem Rühren in 200 ml absol. Toluol mit 34.8 g (200 mmol) Bernsteinsäure-diethylester und 4.5 g (150 mmol) einer 75proz. Natriumhydridsuspension in Öl versetzt. Nach Zugabe von etwa 0.5 ml wasserfreiem Ethanol wird unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. gerührt, bis die einsetzende Schaumbildung und Erwärmung nachläßt (etwa 20 min). Anschließend wird weitere 20 min zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung folgt der bei Lit.²⁾ gegebenen Vorschrift, die auch die Bedingungen der Cyclisierung zur Darstellung von **6a** angibt. Zur Synthese der Derivate **6b** und **6c** ist eine Verlängerung der Reaktionszeit in siedender, konz. Salzsäure erforderlich (etwa 15 h), wobei auf gute Durchmischung zu achten ist. Zur Isolierung der Lactonsäuren **6** wird nach Abkühlen filtriert und mit Eiswasser gewaschen. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und mehrmals ausgeethert. Diese organischen Phasen werden neutral gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Insgesamt werden erhalten: 15.75 g (74.5%) **6b** bzw. 19.15 g (75.5%) **6c**. Schmp. **6b** 192–194°C und **6c** 209–212°C (Zers.) (jeweils aus Ethanol/Wasser).

6b: IR (CHCl₃): 2500–3600 (OH), 2930 (CH), 1770 und 1715 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 2.5–3.6 (m, Fünfringprotonen), 1.1–2.2 (m, Sechsringprotonen), 0.97 ppm (s, CH₃).

C₁₁H₁₆O₄ (212.3) Ber. C 62.24 H 7.59 Gef. C 62.42 H 7.53

6c: IR (CHCl₃): 2500–3600 (OH), 2954 (CH), 1755 und 1730 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 2.5–3.3 (m, Fünfringprotonen), 1.1–2.1 (m, Sechsringprotonen), 0.9 ppm (s, C(CH₃)₃).

C₁₄H₂₂O₄ (254.3) Ber. C 66.11 H 8.71 Gef. C 66.11 H 8.78

²⁾ W. S. Johnson, C. E. Davis, R. H. Hunt und G. Stork, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3021 (1948).

³⁾ R. Becker, Diplomarbeit, Techn. Univ. Hannover 1973.

2. 4-Methyl- bzw. 4-tert-Butyl-5'-oxospiro[cyclohexan-1,2'-tetrahydrofuran]-3'-carbonsäure-ethyl-ester (**3b** bzw. **3c**): Die Veresterung der Lactonsäuren **6** gelingt in üblicher Weise durch mehrstündiges Erhitzen in absol. Ethanol mit wenigen Tropfen konz. Schwefelsäure.

3b: $n_D^{20} = 1.4733$. — IR (Kapillarfilm): 2930 (CH), 2860 (CH), 1780 und 1730 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.4-3.3$ (m, Fünfringprotonen), 1.1–2.1 (m, Sechsringprotonen), 0.94 (s, CH_3), 4.16 (q, $J = 7$ Hz, O- CH_2), 1.30 ppm (t, $J = 7$ Hz, CH_2-CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (240.3) Ber. C 64.97 H 8.38 Gef. C 64.91 H 8.39

3c: Schmp. 54.5–55.5°C. — IR (CHCl_3): 2954 (CH), 1768 und 1728 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.5-3.3$ (m, Fünfringprotonen), 1.2–2.1 (m, Sechsringprotonen), 0.88 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.22 (q, $J = 7$ Hz, O- CH_2), 1.33 (t, $J = 7$ Hz, CH_2-CH_3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (282.4) Ber. C 68.05 H 9.28 Gef. C 68.30 H 9.23

3. 2-(4-Methyl- bzw. 4-tert-Butylcyclohexyliden)bernsteinsäure-1-ethylester (**4b** bzw. **4c**): 2.4 g (10 mmol) **3b** bzw. 2.82 g (10 mmol) **3c** in 50 ml absol. Benzol werden mit einer Lösung von 0.92 g (40 mmol) Natrium in 25 ml wasserfreiem Ethanol versetzt. Nach Umschütteln wird das Gemisch 90 min bei Raumtemp. belassen (Feuchtigkeitsausschluß) und anschließend in 2 N HCl gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige mit Ether gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden dreimal mit 2 N Na_2CO_3 extrahiert, diese werden gemeinsam mit Ether gewaschen, dann angesäuert und wieder mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden neutral gewaschen, getrocknet und von Lösungsmittel befreit. Zurück bleibt ein farbloses Öl, das in Petrolether aufgenommen wird. Nach einiger Zeit kristallisiert das Produkt analysenrein aus: 1.72 g (72%) **4b** mit Schmp. 56°C und 1.92 g (68%) **4c** mit Schmp. 74°C.

Die Mutterlauge(n) enthalten jeweils noch beträchtliche Anteile der gewünschten Isomeren, die sich aber nicht mehr ohne weiteres isolieren lassen, da sie mit **5b** bzw. **5c** verunreinigt sind. Am zweckmäßigsten werden die Gemische wieder zur Darstellung von **6** verwendet.

4b: IR (KBr): 2300–3600 (OH), 1724 und 1692 (C=O), 1629 (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 3.26$ (m), 2.58 (m) und 1.4–2.2 (m, alles Cyclohexylprotonen), 0.98 (d, $J = 5$ Hz, CH_3), 3.38 (s, CH_2), 4.16 (q, $J = 7$ Hz, O- CH_2), 1.28 ppm (t, $J = 7$ Hz, CH_2-CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (240.3) Ber. C 64.97 H 8.38 Gef. C 65.09 H 8.34

4c: IR (KBr): 2400–3600 (OH), 1722 und 1698 (C=O), 1631 cm^{-1} (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 3.44$ (m), 2.67 (m) und 1.6–2.2 (m, alles Cyclohexylprotonen), 0.85 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.33 (s, CH_2), 4.12 (q, $J = 7$ Hz, O- CH_2), 1.23 ppm (t, $J = 7$ Hz, CH_2-CH_3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (282.4) Ber. C 68.05 H 9.28 Gef. C 68.00 H 9.25

[189/76]