

FRAGMENTIERUNGSREAKTIONEN AN CARBONYLVERBINDUNGEN
MIT β -STÄNDIGEN ELEKTRONEGATIVEN SUBSTITUENTEN, VII (1)

P-TOLUOLSULFONSÄUREESTER VON 2.6.6-TRIS-HYDROXYMETHYL-
2-METHYL-, 2.2.6.6-TETRAHYDROXYMETHYL- UND 2-HYDROXY-
METHYL-2-METHOXYMETHYL-CYCLOHEXANON

F. Nerdel, D. Frank, K. Gerner (2) und W. Metasch (3)

Technische Universität Berlin
Lehrstuhl für Theoretische Organische Chemie

(Received in Germany 7 August 1967)

Bei der alkalischen Solvolyse des 2.6-Dimethyl-2.6-bis-(p-tosyloxymethyl)-cyclohexanons-(1) erhielten wir als Hauptprodukte durch intramolekulare Alkylierung 1.5-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptanon-(6) (30 %) sowie den entsprechenden Alkohol (30 %). Als Nebenprodukt (1 %) trat der bicyclische Ketoäther 1.5-Dimethyl-3-oxabicyclo[3.3.1]nonanon-(9) auf. Durch Fragmentierung entstehende Säuren wurden nicht gefunden (4).

Wir haben nun durch Aldolreaktion von 2-Methylcyclohexanon mit überschüssigem Formaldehyd 2.6.6-Tris-hydroxymethyl-2-methylcyclohexanol (5) dargestellt, dieses mit p-Toluolsulfochlorid in das 2.6.6-Tris-p-tosyloxymethyl-2-methylcyclohexanol überführt und anschließend mit Chromsäure zum Keton I oxidiert.

0.03 Mol I wurden mit 0.14 Mol Natronlauge in wäßrigem Methanol (200 ccm CH_3OH /35 ccm H_2O) 6 Tage am Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung (6) wurden folgende Hauptprodukte (durch präparative Gaschromatographie des Neutralanteils

bzw. des sauren Anteils nach Umsetzung mit Diazomethan zu den Methylestern)
isoliert:

1-Methyl-5-methoxymethyl-bicyclo[3.1.1]heptanon-(6), II (Ausbeute 17 %),

IR: ν_{CO} 1770, $\nu_{\text{C-O}}$ 1100 cm^{-1} ,

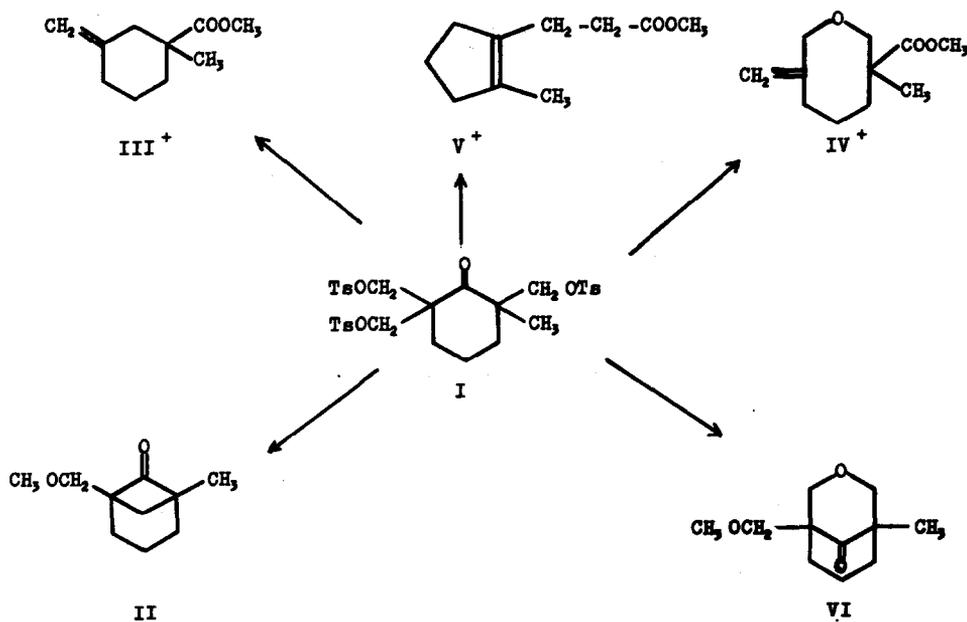
NMR (A 60): δ 8.95 (-CH₃), δ 6.73 (-OCH₃), 6.80, 6.63, $J_{\text{AB}} = 10$ Hz (-CH₂O-),

τ 7.7-8.6 (4 -CH₂-).

3-Methylen-1-methylcyclohexan-carbonsäure-(1)-methylester, III (17 %),

IR: $\nu_{\text{=CH}_2}$ 3070, $\delta_{\text{=CH}_2}$ 890, $\nu_{\text{C=C}}$ 1650, ν_{COOR} 1735 cm^{-1} ,

NMR (A 60): δ 8.89 (-CH₃), δ 6.39 (-COOCH₃), δ 5.36 (C=CH₂), τ 7.3-8.7 (4 -CH₂-).



+ Solvolysprodukte sind die entsprechenden Säuren

3-Methyl-7-methylen-1-oxa-cyclooctan-carbonsäure-(3)-methylester, IV (11 %)

IR: $\nu_{=CH_2}$ 3065, $\delta_{=CH_2}$ 905, $\nu_{C=C}$ 1642, ν_{COOR} 1740 cm^{-1} ,

NMR (A 60): s 8.94 ($-CH_3$), s 6.39 ($COOCH_3$), 6.71, 6.25, $J_{AB} = 11.5$ Hz ($\geq CH_2 O-$), t 6.01, $J \ll 1$ Hz ($\geq CH_2 O-$), d 5.01, $J \ll 1$ Hz ($C=CH_2$), m 7.7-8.7 τ (3 $-CH_2-$).

Durch Hydrierung mit Raney-Nickel in Methanol erhielten wir aus IV 3.7-Dimethyl-1-oxa-cyclooctan-carbonsäure-(3)-methylester (6:4-Isomerengemisch).

Als Nebenprodukte isolierten wir:

2-[2-Methylcyclopenten-(1)-yl-(1)]-propionsäure-methylester, V (8 %)

IR: ν_{COOR} 1740 cm^{-1} ,

NMR (A 60): s 8.38 ($-CH_3$), s 6.39 ($COOCH_3$), t 7.83, $J = 7$ Hz ($-CH_2-CO-$), 7.69 (3 $\geq CH_2$), m 7.85-8.30 τ ($-CH_2-$).

Hydrierung an Platin in Methanol lieferte ein cis-trans-Gemisch (6:4) von 2-[2-Methylcyclopentyl-(1)]-propionsäuremethylester.

1-Methyl-5-methoxymethyl-3-oxa-bicyclo[3.3.1]nonanon-(9), VI (5 %)

IR: ν_{CO} 1710, ν_{C-O} 1115, 1100 cm^{-1} ,

NMR (A 60): s 9.18 ($-CH_3$), s 6.72 ($-OCH_3$), s 6.71 ($-CH_2 O-$), AB-Systeme 6.65, 6.40, $J = 8$ und 2.5 Hz sowie 6.13, 5.70, $J = 11$ und 1.5 Hz ($-CH_2-O-CH_2-$), m 7.4 - 8.6 τ (3 $-CH_2-$).

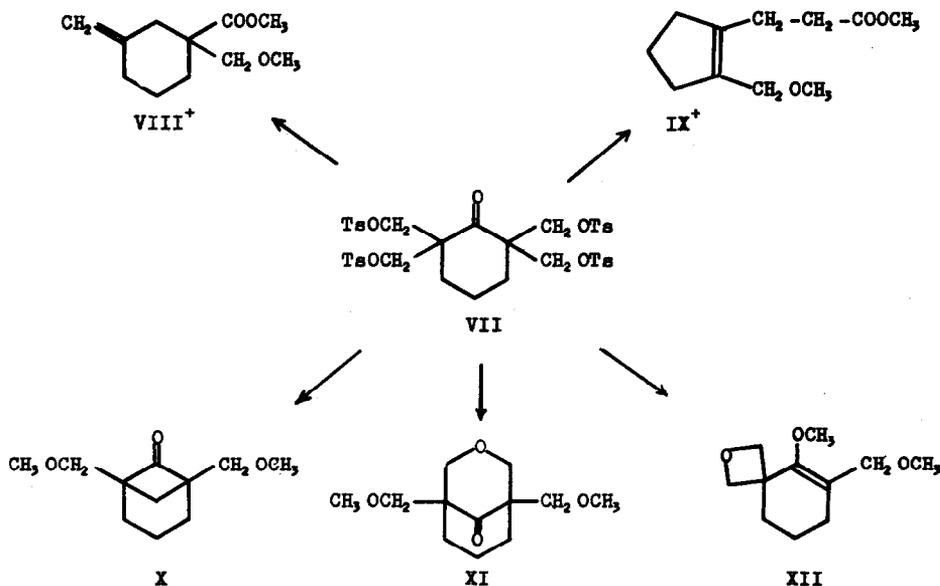
Die Protonen der $-CH_2-O-CH_2-$ -Gruppe im Ring liefern je zwei gleichartige AB-Spektren. Eine zusätzliche Kopplung findet über den Aethersauerstoff statt ($J = 1.5$ und 2.5 Hz), so daß die beiden AB-Spektren nochmals aufspalten.

Nach 50stündigem Kochen von 0.1 Mol 2.2.6.6-Tetra-p-tosyloxymethylcyclohexanon, VII (F. 141°, dargestellt aus 2.2.6.6-Tetra-hydroxymethylcyclohexanon (7)) mit 0.5 Mol Natronlauge in 400 ccm Methanol und 180 ccm Wasser und Aufarbeitung wie bei I erhielten wir folgende Produkte:

3-Methylen-1-methoxymethyl-cyclohexancarbonsäure-(1)-methylester, VIII (40 %),

IR: $\nu_{\text{=CH}_2}$ 3075, $\delta_{\text{=CH}_2}$ 895, $\nu_{\text{C=C}}$ 1645, ν_{COOR} 1730, $\nu_{\text{C-O}}$ 1230, 1100, 1095 cm^{-1} ,

NMR (A 60): δ 6.75 (-OCH₃), δ 6.65 (-CH₂O-), δ 6.40 (COOCH₃), δ 5.35 (C=CH₂),
 m 7.4-8.6 τ (4 -CH₂-).



2-[2-Methoxymethyl-cyclopenten-(1)-yl-(1)]-propionsäure-methylester, IX (20 %),

IR: ν_{COOR} 1737, $\nu_{\text{C-O}}$ 1165, 1100 cm^{-1} ,

NMR (A 60): δ 6.81 (-OCH₃), δ 6.40 (COOCH₃), δ 6.15 ($\text{>CH}_2\text{O-}$), 7.65 (3 $\text{>CH}_2\text{-}$),
 m 7.6-8.4 τ (2 -CH₂-).

Als Nebenprodukte traten drei Neutralstoffe auf:

1,3-Bis-methoxymethyl-bicyclo[3.1.1]heptanon-(6), X (1 %),

IR: ν_{CO} 1765, $\nu_{\text{C-O}}$ 1095 cm^{-1} ,

NMR (HA 100): δ 6.76 (2 -OCH₃), 6.835, 6.675, $J_{\text{AB}} = 10$ Hz (2 -CH₂O-), m 7.7-8.5 τ
(4 -CH₂-).

1.5-Bis-methoxymethyl-3-oxa-bicyclo[3.3.1]nonanon-(9), XI (1 %), Fp. 42°

(aus Aethanol),

IR: ν_{CO} 1705, $\nu_{\text{C-O}}$ 1115, 1100 cm^{-1} ,

NMR (HA 100): s 6.77 (2 $-\text{OCH}_3$), 6.82, 6.72, $J_{\text{AB}} = 10$ Hz (2 $-\text{CH}_2\text{O}-$), 6.50, 5.84, $J = 10$ und 2 Hz ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, mit Kopplung von 2 Hz über den Aethersauerstoff), m 7.3-7.8, 8.1-8.6 τ (3 $-\text{CH}_2-$).

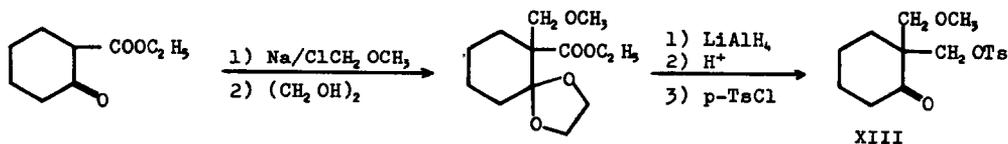
5-Methoxy-6-methoxymethyl-3-oxa-spiro[3.5]nonen-(5), XII (0.6 %),

IR: $\nu_{\text{C=C-OR}}$ 1667, $\nu_{\text{C-O}}$ 1190, 1135, 1100, ν_{O} 980 cm^{-1} ,

NMR (HA 100): s 6.81 ($-\text{OCH}_3$), s 6.21 ($-\text{CH}_2\text{O}-$), s 6.275 ($\text{C}=\text{C}-\text{OCH}_3$), 5.27, 5.93, $J_{\text{AB}} = 5.5$ Hz ($\text{O} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}$), m 7.9-8.1, 8.35-8.65 τ (3 $-\text{CH}_2-$).

Zu Vergleichszwecken haben wir aus 2-Methoxymethyl-2-p-tosyloxymethylcyclohexanon, XIII, die isomeren Ketone 1-Methoxymethylbicyclo[3.1.1]-, XIV und 1-Methoxymethylbicyclo[3.2.0]heptanon-(6), XV dargestellt.

2-Aethoxycarbonylcyclohexanon wurde in Benzol mit Natrium in das Enolat übergeführt und mit Chlordimethyläther (8) zum 2-Methoxymethyl-2-äthoxycarbonylcyclohexanon ($\text{Kp}_{0.2}$ 90°, 78 %) umgesetzt. Nach Acetalisierung mit Aethylenglykol (87 %) wurde der Ester mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und mit verdünnter Schwefelsäure das Ketal gespalten. 2-Methoxymethyl-2-hydroxymethyl-cyclohexanon ($\text{Kp}_{0.2}$ 120°, 71 %) wurde wie üblich zum p-Tosylat XIII (Fp. 55° aus Aether/Petroläther; XIII-2.4-Dinitrophenylhydrazon: Fp. 132° aus Dioxan/Wasser) umgesetzt.



Nach 10stündigem Kochen von 0.045 Mol XIII mit 0.15 Mol Natronlauge in 70 ccm Methanol und 100 ccm Wasser isolierten wir zwei Hauptprodukte:

1-Methoxymethylbicyclo[3.1.1]heptanon-(6), XIV (38 %),

IR: ν_{CO} 1780, 1773, $\nu_{\text{C-O}}$ 1110, 1048 cm^{-1} ,

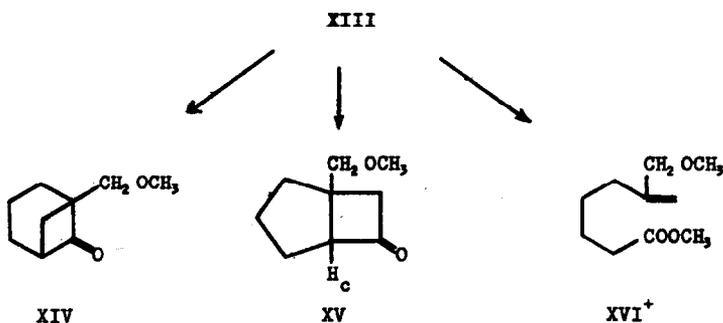
NMR (HA 100): s 6.72 ($-\text{OCH}_3$), 6.83, 6.63, $J_{\text{AB}} = 10 \text{ Hz}$ ($-\text{CH}_2\text{O}-$), m 7.08 ($-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\text{CO}$),
m 7.58-8.58 τ (4 $-\text{CH}_2-$).

1-Methoxymethylbicyclo[3.2.0]heptanon-(6), XV (10 %),

IR: ν_{CO} 1783, 1774, $\nu_{\text{C-O}}$ 1106, 1083 cm^{-1} ,

NMR (HA 100): s 6.64 ($-\text{OCH}_3$), s 6.50 ($-\text{CH}_2\text{O}-$), 7.48, 6.92, $J_{\text{AB}} = 20 \text{ Hz}$ und
 $J_{\text{Ac}} = J_{\text{Bc}} = 4 \text{ Hz}$ ($-\text{CH}_2-\text{CO}-$), m 6.79 ($-\overset{1}{\text{C}}\text{H}_c-\text{CO}$), m 8.24 τ (3 $-\text{CH}_2-$).

Daneben wurde eine noch nicht näher charakterisierte Säure erhalten, von der wir annehmen, daß es sich um die 6-Methoxymethyl-hepten-(6)-säure handelt, die mit Diazomethan den Ester XVI ergab.



Vergleichssynthesen der wichtigsten Solvolysenprodukte der Polytosylate sind zur Zeit in Arbeit.

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Gittergerät 125, die NMR-Spektren mit dem Varian A 60 bzw. HA 100 (TMS als innerer Standard) aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde in beiden Fällen CCl_4 verwendet. Die Gaschromatogramme wurden mit den Geräten Wilkens Autoprep A 700 (präparativ) und Perkin-Elmer F 6-4 (analytisch) ausgeführt.

Wir danken der Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin und dem Fonds der Chemie für die Unterstützung dieser Arbeit, den Chemischen Werken Hüls AG und der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik AG für die Ueberlassung von Chemikalien.

Literatur:

- (1) VI. Mitteil.: F. Nerdel, H. Kressin, Liebigs Ann. Chem. 707 (1967).
- (2) K. Gerner, Diplomarbeit, Technische Universität Berlin 1965.
- (3) W. Metasch, Diplomarbeit, Technische Universität Berlin 1965.
- (4) F. Nerdel, D. Frank und H. Marschall, Angew. Chem. 74, 587 (1962).
- (5) C. Mannich und W. Brose, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 833 (1923).
- (6) F. Nerdel, D. Frank und H. Marschall, Chem. Ber. 100, 720 (1967).
- (7) H. Gault und E. Steckl, C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 207, 475 (1938).
- (8) H. Böhme, Arch. Pharmaz. 1958, 566.