

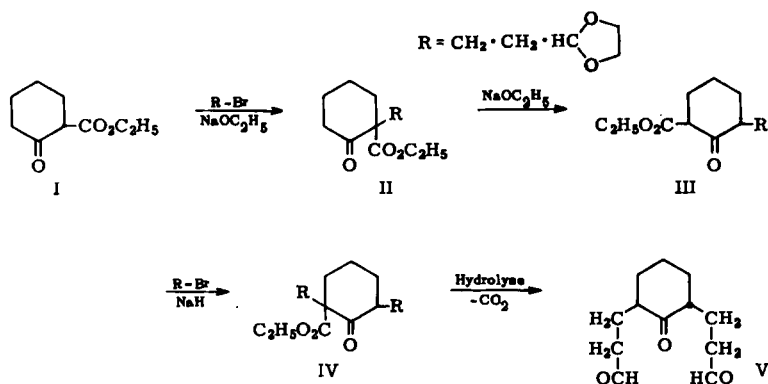
KSHATRA PATI SINGH und LEON MANDELL<sup>1)</sup>Synthese von 1-Oxo-cyclohexan-di-[ $\beta$ -propionaldehyd]-(2.6)

Aus dem Department of Chemistry Banaras Hindu University, Indien

(Eingegangen am 4. März 1963)

Ausgehend von 1-Oxo-cyclohexan-carbonsäure-(2)-äthylester und  $\beta$ -Brom-propionaldehyd-äthylenacetal wurde 1-Oxo-cyclohexan-di-[ $\beta$ -propionaldehyd]-(2.6) synthetisiert. Die Stereochemie des entstehenden Keto-dialdehyds wird auf empirischer Grundlage diskutiert.

Im Rahmen unserer Arbeiten zur stereospezifischen Synthese von Hexahydrojulolidin<sup>2)</sup> und Matridin<sup>3)</sup> suchten wir nach einer einfachen Darstellungsmethode für 1-Oxo-cyclohexan-di-[ $\beta$ -propionaldehyd]-(2.6) (V) gemäß:



1-Oxo-cyclohexan-carbonsäure-(2)-äthylester<sup>4)</sup> (I) wurde mit  $\beta$ -Brom-propionaldehyd-äthylenacetal<sup>5)</sup> in Gegenwart von Natriumäthylat und Spuren Natriumjodid umgesetzt zu 1-Oxo-cyclohexan-carbonsäure-(2)-äthylester-[ $\beta$ -propionaldehyd-äthylenacetal]-(2) (II), identifiziert durch IR-Spektrum und Analyse.

Die Umwandlung von II in 1-Oxo-cyclohexan-carbonsäure-(6)-äthylester-[ $\beta$ -propionaldehyd-äthylenacetal]-(2) (III) wird mit dem nucleophilen Angriff des Äthylat-Anions auf die Ketogruppe in II eingeleitet:

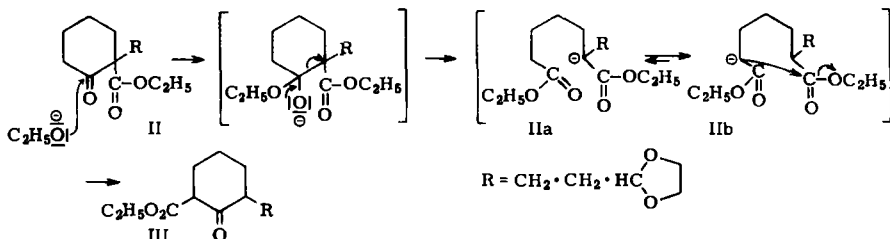
1) Department of Chemistry, Emory University, GA (USA).

2) K. P. SINGH und L. MANDELL, Abstract, 138th National A. C. S. Meeting, New York, Sept. 1960, p. 69 P.

3) L. MANDELL und K. P. SINGH, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1766 [1961].

4) A. H. BLATT, Organic Syntheses, Coll. Vol. **2**, 531, John Wiley & Sons Inc., New York 1943.

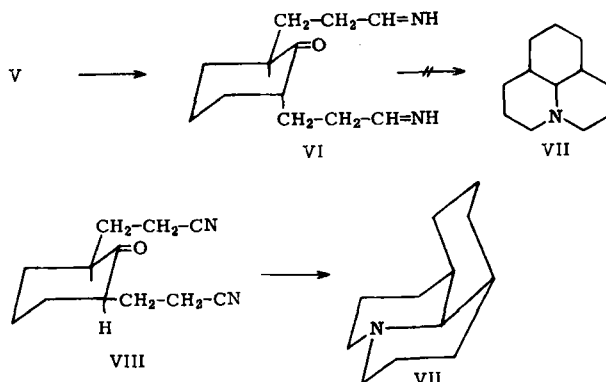
5) H. S. HILL und G. T. C. PORTER, J. Amer. chem. Soc. **51**, 1509 [1929].



Das tertiäre Carbanion in IIa befindet sich im Gleichgewicht mit dem sekundären Carbanion in IIb, welches seinerseits das Estercarbonyl in 2-Stellung angreift und unter Abspaltung von Äthylat und Ringschluß die Verbindung III bildet. Als treibende Kraft für diese Umwandlung ist die Bildung eines niedrigsubstituierten  $\beta$ -Ketoesters aus einem hochsubstituierten  $\beta$ -Ketoester und der dabei auftretende Energiegewinn durch Resonanzstabilisierung anzusehen.

Durch Alkylierung von III mit  $\beta$ -Brom-propionaldehyd-äthylenacetal in Gegenwart von Natriumhydrid wurde 1-Oxo-cyclohexan-carbonsäure-(6)-äthylester-bis-[ $\beta$ -propionaldehyd-äthylenacetal]-(2.6) (IV) erhalten. Bei Verwendung des schwächer basischen Natriumäthylats war der letzte Reaktionsschritt nicht durchführbar.

Da beim Versuch der Hydrolyse und Decarboxylierung von IV zu V in saurem Medium weitgehende Polymerisation auftrat — die Acetale werden rascher als die Estergruppe gespalten, worauf im stark sauren Gebiet der freie Dialdehyd polymerisiert — wurde mit alkoholischer Kalilauge<sup>6)</sup> hydrolysiert und erst dann angesäuert. Der erhaltene Keto-dialdehyd V ergab einen negativen Hydroxamsäure-Test, sein IR-Spektrum sowie die Analysenwerte seines 2.4-Dinitro-phenylhydrazons stimmten mit Formel V überein.

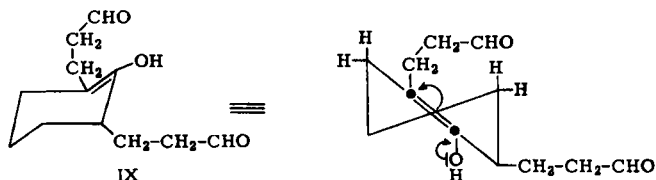


Wir nehmen an, daß V in der *trans*-Konfiguration vorliegt und zwar auf Grund folgender Tatsache: Die Schiff'sche Base VI, erhalten durch Umsetzung von V mit wäßrigem Ammoniak, ließ sich bei der katalytischen Reduktion mit Platindioxid oder Raney-Nickel nicht in Hexahydrojulolidin (VII) überführen, während das *cis*-

<sup>6)</sup> A. O. VOGEL, „The Textbook of Practical Organic Chemistry“, Longmans, Green & Co., New York, 1954.

isomere 1-Oxo-cyclohexan-di-[ $\beta$ -propionitril]-(2.6) (VIII) unter denselben Bedingungen eine befriedigende Ausbeute an VII ergab<sup>2)</sup>.

Die Bildung der thermodynamisch instabileren *trans*-Konformation von V kann in Bezug auf die enolische Zwischenverbindung IX, die als unmittelbare Vorstufe von V anzusehen ist, erklärt werden:



In IX besetzen die Substituenten quasi-äquatoriale Positionen. Während der axiale Angriff des Protons auf IX durch starke Wechselwirkung in 2.6-Stellung verhindert wird, ist die Protonierung in der Äquatorialebene begünstigt, der Substituent gelangt dabei in Axial-Stellung. Für den entstehenden Keto-dialdehyd folgt hieraus die *trans*-Stellung seiner 2.6-Substituenten. Diese Beobachtung stimmt auch mit den Forderungen von H. E. ZIMMERMAN<sup>7)</sup> überein, wonach die Protonenwanderung bei der kinetisch kontrollierten Ketonisierung des Enols stets von der weniger stark gehinderten Seite der enolischen Doppelbindung ausgeht und wobei die thermodynamisch weniger stabile Konfiguration des Endproduktes entsteht.

Dem McNEIL LABORATORIUM, USA, danken die Autoren für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*1-Oxo-cyclohexan-carbonsäure-(2)-äthylester-[ $\beta$ -propionaldehyd-äthylenacetal]-(2) (II):* Der Lösung von 17 g I, 18 g  $\beta$ -Brom-propionaldehyd-äthylenacetal<sup>5)</sup> und 1 g Natriumjodid in 60 ccm absol. Äthanol wurde eine Natriumäthylatlösung, erhalten aus 2.5 g Natrium und 40 ccm absol. Äthanol, unter Kühlung zugesetzt. Nach 3stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht, die tieforangefarbene Lösung in 200 ccm Eiswasser gegossen und 3 mal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Nach Waschen der vereinigten Ätherauszüge mit 10-proz. Natronlauge und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels an der Wasserstrahlpumpe, wurde der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Die Fraktion mit Sdp. unterhalb 135°/0.09 Torr ergab mit methanol. Eisen(III)-chlorid eine Violettfärbung und wurde verworfen. Bei 145–151°/0.09–0.10 Torr gingen 17 g II (61 %) über,  $n_D^{25}$  1.4523, Eisen(III)-chlorid-Test negativ.

$C_{14}H_{22}O_5$  (270.3) Ber. C 62.22 H 8.14 Gef. C 62.5 H 8.15

IR-Spektrum: Ester-Carbonylbände<sup>8)</sup> 1740/cm,  $>C=O$  1715–1720/cm, eine breite Bande zwischen 900 und 1000/cm (C–O–C-Bindung).

*1-Oxo-cyclohexan-carbonsäure-(6)-äthylester-[ $\beta$ -propionaldehyd-äthylenacetal]-(2) (III):* In einem 1-l-Kolben wurden 54 g II mit einer Natriumäthylatlösung, erhalten aus 4.8 g Natrium und 70 ccm absol. Äthanol, versetzt. Das Gemisch wurde 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht, anschließend auf 100 g Eis gegossen und 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3maliger

<sup>7)</sup> J. org. Chemistry, 20, 553 [1953].

<sup>8)</sup> L. J. BELLAMY, „The Infra-Red Spectra of Complex Molecules“, John Wiley & Sons, New York, 1959.

Extraktion des Reaktionsproduktes mit je 100 ccm Äther und Trocknen der vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Bei der nachfolgenden Fraktionierung des Rückstandes ging *III* zwischen 147 und 158°/0.09—0.10 Torr über. Aus dem Vorlauf (Sdp. unterhalb 140°/0.09 Torr) wurden durch Redestillieren weitere 3.5 g *III* erhalten. Gesamtausb. 36 g, (68%), Eisen(III)-chlorid-Test positiv.

$C_{14}H_{22}O_5$  (270.3) Ber. C 62.22 H 8.14 Gef. C 62.25 H 8.76

IR-Spektrum: Ester-Carbonylbande<sup>8)</sup> 1738/cm, Ring-Ketogruppe 1720/cm, Chelat-Carbonylbande 1660—1670/cm, eine breite Bande zwischen 900 und 1000/cm (C—O—C—).

*1-Oxo-cyclohexan-carbonsäure-(6)-äthylester-bis-[\beta-propionaldehyd-äthylenacetal]-(2.6) (IV)*: In einen 1-l-Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Rückflußkühler mit aufgesetztem  $CaCl_2$ -Trockenrohr sowie einem  $N_2$ -Einleitungsrohr, wurden 100 ccm absol. Toluol und 4.1 g Natriumhydrid eingefüllt. Unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstroms durch die Apparatur ließ man im Laufe von 25 Min. 5.4 g *III*, in 25 ccm Toluol gelöst, unter Rühren eintropfen. Man rührte anschließend 4 Stdn. bei Raumtemperatur, unterbrach dann die  $N_2$ -Zufuhr und kochte solange unter Rückfluß (26 Stdn.), bis nur mehr schwache  $H_2$ -Entwicklung stattfand. Die auf Raumtemperatur abgekühlte, dunkelbraune Lösung wurde langsam mit 5.0 g  $\beta$ -Brom-propionaldehyd-äthylenacetal in 10 ccm Toluol versetzt und anschließend 56 Stdn. bis zur neutralen Lackmus-Reaktion gekocht. Die hellgelbe Reaktionslösung wurde in 100 ccm Eiswasser eingetragen, das Gemisch 4 mal mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge erst mit 10-proz. Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Die Fraktionierung bei 175—180°/0.07—0.08 Torr lieferte *IV* in 52-proz. Ausb. Der Eisen(III)-chlorid-Test verlief negativ, das IR-Spektrum war dem von *II* sehr ähnlich.

$C_{19}H_{30}O_7$  (370.4) Ber. C 61.61 H 8.14 Gef. C 61.53 H 8.19

*1-Oxo-cyclohexan-di-[\beta-propionaldehyd]-(2.6) (V)*: 10 g *IV* wurden mit 100 ccm 5-proz. alkohol. Kalilauge 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht; das Reaktionsprodukt wurde anschließend i. Vak. zur Trockne gebracht. Das erhaltene Kaliumsalz erhitzte man mit 25 ccm Eisessig und 5 ccm 50-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. auf 100°, wobei die  $CO_2$ -Entwicklung aufhörte. Nach Eintragen des Reaktionsgemisches in 25 ccm Wasser, Extrahieren mit Äther und Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingedampft. Beim Versuch, das zurückbleibende gelbe Öl (2.5 g) zu fraktionieren, trat Polymerisation ein. *V* wurde daher über das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon isoliert, Schmp. 168—169°.

$C_{30}H_{30}N_{12}O_{12}$  (750.5) Ber. N 22.40 Gef. N 22.65

Das IR-Spektrum wies weder eine Ester-Carbonylbande noch eine Absorption im Bereich von 900—1000/cm auf.

*V* zeigte alle für Aldehyde charakteristischen Reaktionen.