

Die Einführung der *O*-Ethoxymethyl-Gruppe zum Schutz der Hydroxy-Gruppe in Alkoholen und Phenolen

Ulf-Armin SCHAPER

Laboratorien der HENKEL KGaA, Postfach 11 00, D-4000 Düsseldorf 1

Der Schutz alkoholischer oder phenolischer Hydroxy-Gruppen im alkalischen Medium wird z. B. durch Überführung in Methoxymethyl-ether erreicht. Dabei kann die Verwendung des cancerogenen Chloromethyl-methyl-ethers¹ vermieden werden, wenn man die Derivatisierung durch partielle Umacetalisierung mit Formaldehyd-dimethylacetal (Methylal) vornimmt^{2,3,4}. Zur Bindung des in dieser Reaktion entstehenden Methanols werden aber große Mengen Phosphorpentoxid² oder Molekularsieb³ benötigt, da die Verschiebung des Gleichgewichts und somit eine vollständige Umsetzung durch Abdestillieren des freigesetzten Methanols aufgrund der un-

0039-7881/81/1032-0794 \$ 03.00 © 1981 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York

Tabelle. Hergestellte *O*-Ethoxymethyl-Derivate **2** der Alkohole und Phenole **1**

2	Ausbeute ^a [%]	Kp [°C]/mbar	n _D ²⁰	Summenformel ^b	¹ H-N.M.R./TMS, 60 MHz) δ [ppm]		
					—CH _x O—	—O—CH ₂ —O— (s)	—O—CH ₂ —CH ₃ (q)
a							
	87	87–88°/13	1.4185	C ₁₁ H ₂₄ O ₂ (188.3)	3.37	4.57	3.57
b							
	80	73°/14	1.4130	C ₁₀ H ₂₂ O ₂ (174.3)	3.47	4.6	3.57
c							
	76	95°/17	1.4376	C ₁₂ H ₂₄ O ₂ (200.3)	3.88	4.58	3.5
d							
	75	99–100°/21	1.4372	C ₁₂ H ₂₄ O ₂ (200.3)	3.6	4.62	3.5
e							
	78	112°/16	1.4521	C ₁₃ H ₂₆ O ₂ (214.3)	4.0	4.7	3.6 ^c
f							
	56	94–95°/13	1.4572	C ₁₁ H ₁₈ O ₂ (182.3)	—	4.94	3.6 ^c
g							
	80	111°/0.5	1.4645	C ₁₅ H ₃₀ O ₂ (242.4)	3.7	4.55	3.5
h							
	72	82–83°/14	1.4935	C ₉ H ₁₂ O ₂ (152.2)	—	5.13	3.7
i							
	73	98–99°/6.5	1.5240	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ (180.2)	—	5.33	3.77

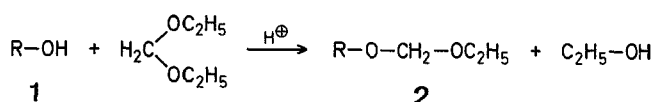
^a Ausbeute an isoliertem Produkt.

^b Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.30; H, ±0.10.

^c 90 MHz-Spektrum in CDCl₃.

günstigen Siedepunkt (Methylal, Kp: 42.3°C; Methylal-Azeotrop mit 7.85% Methanol, Kp: 41.82°C⁵) nicht möglich ist.

Im Gegensatz zur Abtrennung von Methanol gelingt die destillative Entfernung von Ethanol bei Verwendung von Formaldehyd-diethylacetal (Ethylal), das gleichzeitig als Lösungsmittel dient, zur Herstellung des Ethoxymethyl-ethers aus dem Reaktionsgemisch über eine Vigreux-Kolonne, da die Siedepunkt-Differenzen größer sind (Ethylal, Kp: 87.5°C; Ethylal-Azeotrop mit 42% Ethanol, Kp: 74.2°C⁵). In Ausnahmefällen muß das Ethanol nicht entfernt werden; so konnten kurzkettenige Cyanohydrine durch Erhitzen unter Rückfluß in Formaldehyd-diethylacetal zum Ethoxymethyl-ether umgesetzt werden^{6,7}.



Die Umsetzung wird sowohl durch Schwefelsäure⁶ oder *p*-Toluolsulfonsäure³ als auch durch Phosphorpentoxid², saure Bleicherden vom Montmorillonit-Typ oder Kationen-Austauscher beschleunigt. Sehr gut bewährt haben sich bei unseren Versuchen die sauren Bleicherden, da sie nach vollendeter Reaktion durch Filtration problemlos entfernt werden können, so daß kein Wasser zum Auswaschen benötigt wird und somit eine im sauren Medium leicht eintretende Hydrolyse unterbunden wird.

Durch unsere Methode läßt sich auch in großen Ansätzen die gegen Alkali stabile *O*-Ethoxymethyl-Schutzgruppe in Alkohole oder Phenole einführen. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt durch Säurebehandlung, wobei der eingesetzte Alkohol ohne Konfigurationsänderung zurückgewonnen wird, wie am Beispiel des *cis*-3,3,5-Trimethylcyclohexanols gezeigt wird (vgl. Lit.^{3,6}).

Bedingungen der gas-chromatographischen Analysen: Perkin-Elmer F 20 H, 6 ft. 1/8 in Stahlsäule, 10% SE 30 auf Chromosorb bzw. Packard 417. 25 m WO 11 Glaskapillarsäule. Die Brechungsindices wurden mit einem Abbe-Refraktometer, Modell A der Fa. Carl Zeiss, bestimmt. Die ¹H-N.M.R.-Spektren wurden mit einem Gerät Varian T 60 in CCl₄ bzw. mit einem Gerät Varian EM 390 in CDCl₃ aufgenommen.

Formaldehyd-ethyl-(2-ethylhexyl)-acetal (2-Ethylhexyl-ethoxymethyl-ether, **2a); typische Arbeitsvorschrift:**

Ein Gemisch von 2-Ethylhexanol (**1a**; 39 g, 0.3 mol), Formaldehyd-diethylacetal (624 g, 6 mol) und KSF-Katalysator⁸ (5 g) wird unter Rühren erhitzt, wobei über eine 20 cm lange Vigreux-Kolonne bis 87°C Kopftemperatur ein Gemisch aus Ethanol und Ethylal abdestilliert. Nach vollendeter Umsetzung wird das abgekühlte Reaktionsgemisch filtriert und eingengt. Der Rückstand wird im Vakuum fraktionierend destilliert; Ausbeute an **2a**: 49 g (87%); Kp: 87–88°C/13 mbar. Das zurückgewonnene Formaldehyd-diethylacetal kann wieder verwendet werden.

Hydrolyse von *cis*-1-Ethoxymethoxy-3,3,5-trimethylcyclohexan (2d**); typische Arbeitsvorschrift:**

Ein Gemisch von *cis*-1-Ethoxymethoxy-3,3,5-trimethylcyclohexan (**2d**; 10 g, 0.05 mol), 10%iger Salzsäure (10 g), und Ethanol (50 g) wird 3 h

zum Sieden erhitzt. Danach wird das Ethanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Ether (100 ml) aufgenommen und mit Natriumcarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen. Einengen der Lösung ergibt den Alkohol **1d**; Ausbeute: 5.3 g (75%); F: 32°C. [Das so erhaltene Produkt war mit dem zur Bildung des Acetals **2d** eingesetzten *cis*-Alkohol **1d** nach G.C.-Zuordnung identisch.]

Eingang: 25. Februar 1981

¹ J. S. Amato, S. Karady, M. Sletzing, L. M. Weinstock, *Synthesis* **1979**, 970.

² K. Fuji, S. Nakano, E. Fujita, *Synthesis* **1975**, 276.

³ J. P. Yardley, H. Fletcher, *Synthesis* **1976**, 244.

⁴ F. Dardoize, M. Gaudemar, N. Goasdoue, *Synthesis* **1977**, 567.

G. A. Olah, A. Husain, B. G. B. Gupta, S. C. Narang, *Synthesis* **1981**, 471.

⁵ L. H. Horsley, Azeotropic Data, *Adv. Chem. Ser.* **6** (1952).

⁶ R. C. Schreyer, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 4404 (1951).

⁷ D. J. Loder, W. M. Brunner, *U. S. Patent* 2398757 (1946), DuPont: *C. A.* **40**, 3774 (1946).

⁸ KSF-Katalysator: saure Bleicherde vom Montmorillonit-Typ, Fa. Südchemie, D-8000 München.