

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 261–270 (1985)

Regioselektive und stereoselektive Addition von Formaldehyd an Monoterpenone

Carl Heinz Brieskorn* und Chung-Kyu Ryu¹⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland,
D 8700 Würzburg

Eingegangen am 9. Dezember 1983

Die Hydroxymethyllderivate des Isopinocampbons, des Isocaranon, des Carvomenthons und des Menthons werden mit Formaldehyd unter alkalischer Katalyse hergestellt. Die bevorzugte Angriffsstelle des Formaldehyds ist das stärker alkylverzweigte C-Atom des Enolats. Bei den beiden bicyclischen Monoterpenonen verläuft die Addition regio- und stereoselektiv, bei den beiden monocyclischen nur regioselektiv.

Regioselective and Stereoselective Addition of Formaldehyde to Monoterpenones

The hydroxymethyl derivatives of isopinocampnone, isocarane, carvomenthone and menthone were prepared using formaldehyde and alkaline catalysis. The preferential position of attack is the more highly branched carbon atom of the enolate. The addition of formaldehyde proceeds regio- and stereoselectively with the bicyclic monoterpenones and regioselectively only with the monocyclic monoterpenones.

In einer früheren Veröffentlichung²⁾ hatten wir berichtet, daß bei der elektrophilen Addition von Formaldehyd an die Enolate von Thujon und Isothujon als einziges Reaktionsprodukt nahezu quantitativ 4 β -(Hydroxymethyl)thujon entstand. Diese Reaktion sollte auch auf weitere Monoterpenone übertragbar sein, wobei zu prüfen war, ob die Addition, wie bei Thujon und Isothujon, stets regioselektiv und stereoselektiv verläuft. Neben den bicyclischen Monoterpenonen (–)-Isopinocampnone (**1**) und (–)-Isocarane-4-on (**2**) bezogen wir auch die monocyclischen Monoterpenone (–)-Carvomenthone (**3**) und (–)-Menthone (**4**) in unsere Untersuchungen ein (Abb. 1).

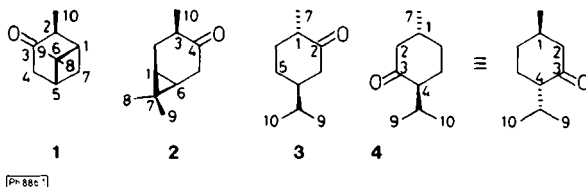


Abb. 1: Ausgangsmonoterpenone **1** bis **4**

Während von Thujon nur zwei Isomere bekannt sind, existieren bei **1** bis **4** drei und mehr. Dies könnte die Charakterisierung der Additionsverbindungen erschweren, dem

dadurch begegnet wurde, daß jeweils optisch aktives **1** bis **4**, wie sie entweder in ätherischen Ölen dominieren oder bei der Synthese als Hauptprodukte anfallen, als Ausgangsmaterialien dienten. An (-)-Menthon = (-)-p-Menthan-3-on (**4**) sollte geprüft werden, ob die in α -Stellung zur Oxogruppe befindliche Isopropylgruppe die Addition des C_1 -Synthons anders beeinflußt als die Methylengruppe bei **1** bis **3**.

Im alkalischen Milieu können **1** bis **4** theoretisch nach beiden Seiten zum Enolat äquilibrieren. Die Gleichgewichtslage und den Anteil der beiden möglichen Enolate zu kennen, war daher wichtig. Die geringere sterische Wechselwirkung der Alkylsubstituenten am Ring bei einem dieser Enolate und ihr stabilisierender Effekt auf die Doppelbindung bewirken, daß, unter den gewählten Bedingungen, das Enolat entsteht, bei dem – wie bereits bei Thujon festgestellt⁽²⁾ – die Doppelbindung bevorzugt zum stärker alkylverzweigten C-Atom hin, ausgebildet ist⁽³⁾. Die Richtung und Geschwindigkeit der Addition sowie die Anzahl der entstehenden Isomere dürften von den sterischen Verhältnissen, wie sie an den Enolaten von **1** bis **4** bestehen, beeinflußt sein.

2 α -(Hydroxymethyl)pinan-3-on (**1a**)

1, hergestellt über Isopinocampol aus (-)- α -Pinen, äquilibriert im alkalischen Milieu via 2.3-Enolat zu 88 % (-)-Isopinocampol und 12 % (-)-Pinocampol. Das Entstehen des thermodynamisch instabileren 3.4-Enolats ist unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zugunsten des 2.3-Enolats unterdrückt. An letzterem erfolgt der Angriff des Formaldehyds von der sterisch günstigeren *Re*-Seite^(4,5). Erhalten wird nur das Reaktionsprodukt **1a**. Die Addition verläuft regio- und stereoselektiv (Abb. 2). Der Ablauf in Richtung **1a** wird von der Temperatur, dem Lösungsmittel, der Struktur der Edukte bzw. Enolate und der Formaldehydmenge⁽²⁾ gesteuert.

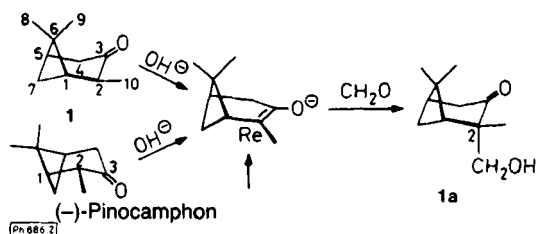


Abb. 2: Reaktionsverlauf zu **1a**

Das IR-Spektrum von **1a** zeigt bei 3450 cm^{-1} die Hydroxylgruppe an. Im Massenspektrum beträgt der Molpeak erwartungsgemäß 182. Auf die Hydroxymethylgruppe weist auch der intensive Peak bei m/e 152 einer Retro-Aldol-Spaltung hin⁽⁶⁾. Das Bruchstück m/e 164 kennzeichnet die Abspaltung einer Molekel Wasser. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint bei $\delta = 1.27\text{ ppm}$ die 10-Methylgruppe an C-2 als Singulett. Würde an C-2 von **1a** wie bei **1** oder seinem Regioisomer noch der Wasserstoff stehen, so müßte die 10-Methylgruppe als Dublett auftreten. Folglich befindet sich die neuentstandene Hydroxymethylgruppe geminal zur Methylgruppe an C-2. Nach D_2O -Zusatz ergeben ihre Methylenprotonen

Dubletts bei $\delta = 3.66$ und 3.41 ppm ($J = 10.1$ Hz). Die Singulets bei $\delta = 1.38$ und 0.97 ppm entsprechen den Methylgruppen 8-Me und 9-Me. Den nicht äquivalenten Protonen an C-4 liegt ein AB-System mit dem Zentrum bei $\delta = 2.58$ ppm zugrunde. 4β -H ist mit 5-H vicinal und mit 7_{exo} -H in W-Konformation ferngekoppelt⁷⁾. Die Doppeltriplett-Struktur ($\delta = 2.66$ ppm) ist demnach dem 4β -H zuzuordnen. Wird beim Signal des 5-H ($\delta = 2.10$ ppm) eingestrahlt, so entfällt die vicinale Kopplung und das Doppeltriplett bei $\delta = 2.66$ vereinfacht sich zu einem Doppeldublett bei $\delta = 2.66$ ppm mit $J_{4\beta\text{-H}/7_{\text{exo}}\text{-H}} = 3$ Hz. Das 4α -H bei $\delta = 2.51$ ppm ergibt durch Geminalkopplung ein Dublett mit $J = 19.5$ Hz, das durch Vicinalkopplung mit 5-H zu einem Doppeldublett aufspaltet. Wird bei dem Signal des 5-H eingestrahlt, so entfällt die vicinale Kopplung und das Doppeldublett vereinfacht sich zum Dublett mit $J = 19.5$ Hz (Geminalkopplung der C-4 Methylenprotonen). Das 1-H tritt bei $\delta = 1.95$ ppm als sehr charakteristisches Triplet, entstanden durch vicinale Kopplung mit 7_{exo} -H und Fernkopplung mit 5-H, in Resonanz, genauso wie bei **1**. Wird bei dem Signal des 5-H ($\delta = 2.1$ ppm) eingestrahlt, so wird das Triplet zu einem Dublett vereinfacht. Wird bei dem Signal des 1-H ($\delta = 1.95$ ppm) eingestrahlt, so werden die Multiplikts bei $\delta = 2.46$ (7_{exo} -H) und 2.10 ppm (5-H) vereinfacht. Das 7_{endo} -H, das nur mit dem 7_{exo} -H geminal koppelt, tritt als sehr charakteristisches Dublett bei $\delta = 1.52$ ppm ($J = 11$ Hz), wie im ^1H -NMR-Spektrum von α -Pinen⁷⁾, auf. Der Diederwinkel zwischen 1-H und 7_{endo} -H bzw. zwischen 5-H und 7_{endo} -H beträgt fast 90° (Abb. 3). Eine Vicinalkopplung zwischen 7_{endo} -H und 1-H bzw. 7_{endo} -H und 5-H sollte nach der Karplus-Gleichung sehr klein sein und war auch nicht meßbar.

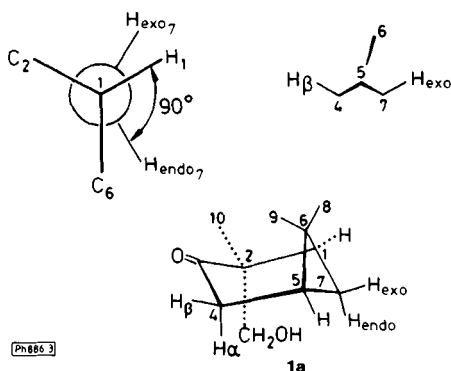


Abb. 3: Newman-Projektion von **1a**

Diese Entkopplungsversuche bei **1a** lassen eine sichere Zuordnung der Signale und Kopplungspartner zu, was bei der Interpretation der Spektren von **1** und weiterer Pinan-Derivate wegen ihrer schlechten Auflösung bisher nicht möglich gewesen ist. Nach diesen Überlegungen läßt sich aus den ^1H -NMR-spektroskopischen Daten die Grundzustandskonformation ermitteln. **1a** sollte in einer Semi-Wannenkonformation mit der absoluten Konfiguration $1R,2S,5R$ vorliegen (Abb. 4).

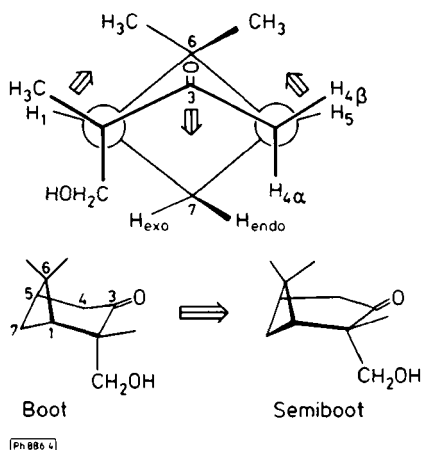


Abb. 4: Inverser Reflexeffekt durch die 1,5-Verbrückung bei **1a**

3 α -(Hydroxymethyl)caran-4-on (**2a**)

Aus (+)-3-Caren wurde durch Hydroborierung^{8,9)} und anschließende Oxidation **2** erhalten. In methanol. Kalilauge äquilibriert **2** über das 3,4-Enolat zu 93,2 % (-)-Isocaran-4-on und 6,8 % (-)-Caran-4-on. Ihre Konfigurationen sind festgelegt¹⁰⁻¹²⁾. In Analogie zur Reaktion von **1** sollte auch am 3,4-Enolat der elektrophile Angriff des Formaldehyds von der sterisch günstigeren, also hier der *Si*-Seite, erfolgen. Als einziges Reaktionsprodukt wird daher **2a** (Abb. 5) erhalten, das aus *n*-Pentan kristallisiert. **2a** zeigt im IR-Spektrum eine intensive OH-Bande bei 3410 cm⁻¹. Der Molpeak von 182 beweist die Addition einer Molekel Formaldehyd. Der Basispeak von 151 ergibt sich durch Abspalten einer Hydroxymethylgruppe. Für ihr Vorliegen in **2a** spricht weiter der Peak bei *m/e* 152 der Retro-Aldol-Spaltung. Die niederen Fragmente sind fast identisch mit denen von **2**.

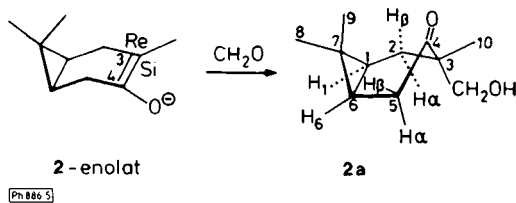


Abb. 5: Reaktionsverlauf zu **2a**

Im ¹H-NMR-Spektrum ist das Signal des 3-H nicht mehr vorhanden, andernfalls könnte die geminale 10-Methylgruppe nicht bei $\delta = 1.04$ ppm als Singulett erscheinen. Demnach muß sich die Hydroxymethylgruppe an C-3 befinden. Das Proton der alkoholischen

Gruppe liefert ein Multiplett bei $\delta = 1.80$ ppm. Nach D_2O -Austausch fehlt das Signal. Die diastereotopen Methylenprotonen der deuterierten Hydroxymethylgruppe treten bei $\delta = 4.0$ und 3.6 ppm in Resonanz. Die geminalen Protonen an C-5 stellen den AB-Teil eines ABX-Systems dar: 5α -H bei $\delta = 2.56$ ($J_{AB} = 17.7$ Hz, $J_{AX} = 8.4$ Hz), 5β -H bei $\delta = 2.21$ ($J_{AB} = 17.7$ Hz, $J_{BX} = 3.6$ Hz), 6-H bei $\delta = 1.16$ ppm ($J_{AX} = 8.4$ Hz, $J_{BX} = 3.6$ Hz). Die Winkel zwischen 5α -H (22°) und 5β -H (98°) mit 6-H sind mit den durch die Karplus-Gleichung vorhersagbaren Kopplungskonstanten vereinbar (Abb. 6).

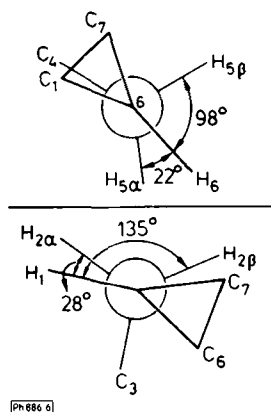


Abb. 6: Newman-Projektion von **2a**

Die Methylenprotonen an C-2 ergeben mit 1-H ebenfalls ein ABX-System. Das Doppeldublett bei $\delta = 2.05$ ppm ist als A-Teil dem 2α -H zuzuordnen ($J_{AB} = 15.6$ Hz, $J_{AX} = 9.3$ Hz), das Doppeldublett bei $\delta = 1.37$ ppm dem 2β -H ($J_{AB} = 15.6$ Hz, $J_{BX} = 6.6$ Hz). Beide Kopplungskonstanten werden im Multiplett bei $\delta = 0.8$ ppm für 1-H wiedergefunden (X-Teil). Der Diederwinkel zwischen 1-H und 2α -H beträgt 28° , zwischen 1-H und 2β -H 135° (Abb. 6). Die Winkel entsprechen den nach der Karplus-Gleichung errechneten Kopplungskonstanten. Aus diesen Daten ergibt sich für **2a** das Dreidungsmodell von Abb. 5, welches die Vorzugskonformation und Konfiguration widerspiegelt. Die Bestätigung, daß – unserer Annahme entsprechend – die Hydroxymethylgruppe an C-3 in α -axialer, die geminale 10-Methylgruppe in β -äquatorialer Stellung vorliegt, lieferte die Röntgenstrukturanalyse. Der Cyclohexanring ist demnach als abgeflachte Wanne zu beschreiben, die kompliziert deformiert ist. Durch die Deformation wird die Carbonylgruppe an C-4 aus der Ebene der C-Atome 2,3 und 5,6 angehoben. Eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonylgruppe und der Hydroxymethylgruppe ist nicht feststellbar. In Übereinstimmung mit den 1H -NMR-spektroskopischen und röntgenkristallographischen Ergebnissen ist **2a** demnach (1*S*,3*R*,6*R*)-3 α -(Hydroxymethyl)caran-4-on. An das Enolat von **2** ist ebenso wie an das von **1** Formaldehyd regio- und stereoselektiv addiert worden.

1-(Hydroxymethyl)-p-menthan-2-on (**3a** und **5a**)

(+)-Carvon ergibt nach der Hydrierung¹⁴⁾ und anschließender Oxidation die beiden Diastereomere (–)-Carvomenthon (**3**) (63 %) und (–)-Isocarvomenthon (**5**) (37 %). **3** und **5** liegen in der Sesselform^{10,15)} vor. Die Methyl- und Isopropylgruppe befinden sich bei **3** in äquatorialer¹⁶⁾, die Methylgruppe bei **5** in β -axialer Stellung. Das Äquilibrierungsgleichgewicht von **3** und **5** im alkalischen Milieu beträgt 78 % : 22 %. Die Umwandlung könnte über das 1.2- oder das 2.3-Enolat erfolgen. Beide hätten Twist-Konformation. Die Methyl- und Isopropylgruppe liegen jedoch beim 1.2-Enolat¹⁷⁾ in der sterisch günstigeren äquatorialen Stellung vor, während sich beide beim 2.3-Enolat in der sterisch ungünstigeren quasiaxialen Lage befinden. Somit wird das 1.2-Enolat bei **3** und **5** bevorzugt entstehen.

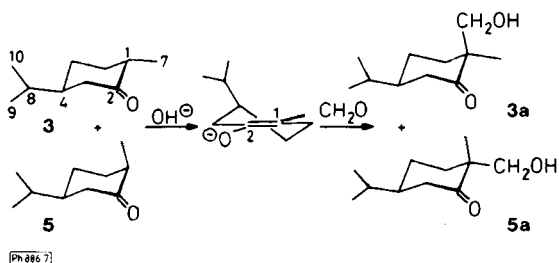


Abb. 7: Reaktionsverlauf zu **3a** und **5a**

3 reagiert bei 0° in alkalischem Milieu quantitativ mit Formaldehyd. Das erhaltene gelbliche Öl läßt sich so auftrennen in 31 % **3a** und 69 % **5a**. Zur höheren Ausbeute an **5a** kommt es durch den regioselektiven Angriff des Formaldehyds am C-1 des Enolats, der von der der Isopropylgruppe entgegengesetzten Seite leichter erfolgt. Die neuentstandene Hydroxylgruppe läßt sich bei **3a** und **5a** im IR-Spektrum eindeutig feststellen. Die Massenspektren von **3a** und **5a** unterscheiden sich nur in den Intensitäten. Der Molpeak $M^+ = 184$ entspricht bei **3a** und **5a** dem nach Addition einer Molekel Formaldehyd an **3** und **5**. Das Bruchstück $m/e = 154$ der Retro-Aldol-Spaltung gibt bei beiden Verbindungen den Hinweis auf die Hydroxymethylgruppe. Im ^1H -NMR-Spektrum von **3a** und **5a** ist das Signal des Protons an C-1 nicht mehr vorhanden. Demnach muß sich an seiner Stelle die Hydroxymethylgruppe befinden. Das Proton der alkoholischen Gruppe in **3a** ergibt bei $\delta = 2.7$ ppm ein breites Singulett, in **5a** bei $\delta = 2.12$ ppm ein Multiplett. Nach D_2O -Austausch erscheinen die beiden Protonen der Hydroxymethylgruppe bei **3a** als Singulett ($\delta = 3.5$), bei **5a** als Dublett ($\delta = 3.63$ ppm, $J = 10.5$ Hz).

Im breitbandentkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum von **3a** ist das Triplet bei $\delta = 69.5$ dem C-Atom der Hydroxymethylgruppe und das Singulett bei $\delta = 49.7$ ppm einem tetrasubstituierten C-Atom zuzuordnen. Tetrasubstituiert kann aber nur das C-1 sein, nachdem dort der Formaldehyd addiert worden ist. Danach muß sich in **3a** die Hydroxymethylgruppe an C-1 befinden.

5a besitzt im DC einen niedrigeren RF-Wert und im GC eine längere Retentionszeit als **3a**. Somit ist **5a** polarer als **3a**. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3a** erscheint das Signal der Hydroxymethylgruppe an C-1 in höherem Feld ($\delta = 3.50$ ppm) als bei **5a** ($\delta = 3.63$ ppm). Von Cyclohexanoderivaten mit einer Hydroxymethylgruppe ist bekannt, daß deren Methylenprotonen bei äquatorialer Lage der Hydroxymethylgruppe bei tieferem Feld als bei axialer Lage in Resonanz treten. Somit sollte sich bei **5a** die Hydroxymethylgruppe in äquatorialer Lage befinden, während sie bei **3a** axiale Lage einnimmt¹⁸⁾. Danach muß **3a** (1*S*,4*S*), 1 β -(Hydroxymethyl)-p-menthan-2-on und **5a** (1*R*,4*S*)-1 α -(Hydroxymethyl)-p-menthan-2-on sein. Unsere Annahme wurde durch das CD-Spektrum bestätigt.

4-(Hydroxymethyl)-p-menthan-3-on (**4a** und **6a**)

(-)-Menthon (**4**) ebenso wie das diastereomere (-)-Isomenthon (**6**) liegen in der Sesselform vor. Bei **4** und **6** nimmt die Isopropylgruppe äquatoriale, bei **4** die Methylgruppe äquatoriale, bei **6** axiale Lage ein. Im alkalischen Milieu entsteht aus **4** und **6** das 3,4-Enolat. Die Addition des Formaldehyds am isopropylverzweigten C-4 des 3,4-Enolats erfolgt in ungefähr gleichem Umfang von der *Re*- und *Si*-Seite der Isopropylgruppe, erkennbar an den fast mengengleichen Ausbeuten von **4a** und **6a** (Abb. 8). **4a** und **6a** sind ölige Substanzen, welche die erwartete Molmasse von 184

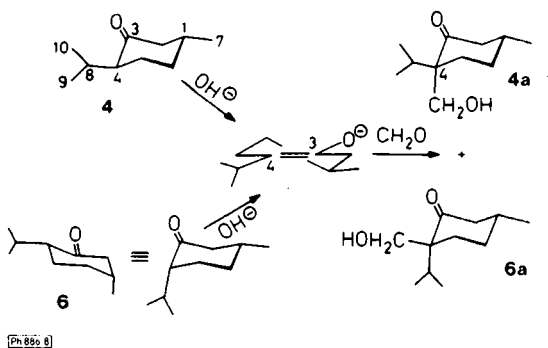


Abb. 8: Reaktionsverlauf zu **4a** und **6a**

besitzen. Das Bruchstück *m/e* 154 der Retro-Aldol-Spaltung gibt sowohl bei **4a** als auch bei **6a** den Hinweis auf die Gegenwart einer Hydroxymethylgruppe. Zur Entscheidung, ob die Hydroxymethylgruppe an C-2 oder an C-4 steht, dienten die Aussagen des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums. Für eine Hydroxymethylgruppe an C-2 wäre nach dem D₂O-Austausch ein Multiplett zu erwarten. Steht dagegen die Hydroxymethylgruppe an C-4, dann müssen die diastereotopen Methylenprotonen ein Multiplett und nach D₂O-Austausch ein AB-System ergeben. Gefunden wurden Multipletts bei $\delta = 3.52$ (**4a**) und 3.61 ppm (**6a**), die sich nach D₂O-Austausch zum AB-System bei $\delta = 3.52$ (*J* = 12 Hz) (**4a**) und bei $\delta = 3.61$ ppm (*J* = 13.05 Hz) (**6a**) vereinfachten. Danach muß sich die Hydroxymethylgruppe bei **4a** und **6a** an C-4 befinden.

Wegen des niedrigeren RF-Wertes im DC und der längeren Retentionszeit im GC sollte, in Analogie zu **3a** und **5a**, **6a** polarer als **4a** sein. Somit dürfte sich die Hydroxymethylgruppe bei **6a** in äquatorialer, bei **4a** in axialer Lage befinden¹⁹⁾. Zur gleichen Aussage führt auch das ¹H-NMR-Spektrum, in dem die Methylenprotonen der Hydroxymethylgruppe bei **6a** bei tieferem Feld ($\delta = 3.61$) als bei **4a** ($\delta = 3.52$ ppm) auftreten. Nach Reduktion der Hydroxymethylgruppe zur Methylgruppe – worüber in einer weiteren Veröffentlichung berichtet wird – und nach Überführung der Oxo-Gruppe in ihr 2,4-Dinitrophenylhydrazon, konnte übereinstimmend mit *Djerassi*^{20,21)} gezeigt werden, daß **4a** 4 α -(Hydroxymethyl)-p-menthan-3-on und **6a** 4 β -(Hydroxymethyl)-p-menthan-3-on ist.

Die sterisch anspruchsvollere Isopropylgruppe am 3.4-Enolat von **4** und **6** beeinflusst deutlich die Geschwindigkeit der Addition des Formaldehyds an C-4, erkennbar an der geringeren Umsetzung und der höher anzusetzenden Reaktionstemperatur.

Das Ergebnis unserer Fragestellung lautet: Bei der Addition von Formaldehyd an bicyclische Monoterpenone entsteht nur ein Produkt, bei der Addition an monocyclische Monoterpenone werden zwei Produkte erhalten. Daraus ergibt sich, daß bei bicyclischen Monoterpenonen die Addition regio- und durch Chiralitätsinduktion stereoselektiv, bei monocyclischen Monoterpenonen nur regioselektiv verläuft.

Wir haben zu danken: Herrn Professor Dr. W. Lindemann, Würzburg, für die Röntgenstruktur-Analyse von **2a**; Herrn Professor Dr. G. Snatzke, Bochum, für die Aufnahme und Diskussion des CD-Spektrums von **3a**; Herrn Dozent Dr. A. Mosandl und Herrn Professor Dr. U. Pindur, beide Würzburg, für die Diskussion der ¹H-NMR-Ergebnisse im Hinblick auf die daraus sich ergebenden sterischen Verhältnisse.

Experimenteller Teil

Schmp.: FP. 1 der Fa. Mettler. – IR-Spektren: IR 4240 Beckman (KBr oder kapillar zwischen NaCl-Platten). – ¹H-NMR-Spektren: 60 MHz Jeol JNM-C-60 HL Japan Electron Optics; 400 MHz- und ¹³C-NMR-Spektren: 100, 61 MHz WM 400 Bruker. Chemische Verschiebungen δ (ppm), TMS inn. Stand. – Massenspektren: LKB 2091 LKB Producter. – Elementaranalysen: Perkin Elmer 240.

1. 2 α -(Hydroxymethyl)-pinan-3-on (**1a**)

Zu 5,0 g (32,9 mmol) (–)-Isopinocampchon ($[\alpha]_D^{20} = -8,03^\circ$), gelöst in 50 ml 10proz. methanol. KOH, werden unter Rühren und Kühlen (0°) 5 ml 37,5proz. Formaldehyd zugetropft. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. wird mit 50 ml Wasser verdünnt und nach Ansäuern mit 12proz. Salzsäure das Reaktionsprodukt mit CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das verbleibende Öl sc (SiO₂, CH₂Cl₂). Neben 2,8 g Pinocampchon werden 2,1 g (42 %) **1a** als farbloses Öl erhalten: Sdp.₂ 107–109°; $n_D^{20} = 1,4948$; $[\alpha]_D^{20} = -56,96$ ($c = 5$, CHCl₃); IR (kap): 3450 (br. OH); 2950–2875; 1700 (C=O); 1460 (C-H); 1385–1370 (Isopropyl); 1040 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/D₂O): δ (ppm) = 3.66 und 3.41 (2H, d, CH₂OD, J = 10.1 Hz); 2.66 (1H, dt, 4 β -H, J = 19.5 Hz, J_{4 β -H, 7 exo -H, 5-H} = 3 Hz); 2.51 (1H, dd, 4 α -H, J = 19.5 Hz, J_{4 α -H, 7 exo -H} = 2.5 Hz); 2.46 (1H, m, 7 exo -H); 2.10 (1H, m, 5-H); 1.95 (1H, t, 1-H, J = 6,0 Hz); 1.52 (1H, d, 7 endo -H, J = 11 Hz); 1.38 (3H, s, 8-Me); 1.27 (3H, s, 10-Me); 0.97 (3H, s, 9-Me). MS (20 eV); $m/e = 182$ (8 %, M⁺); 167 (6 %, M-15); 164 (3 %, M-18); 152 (25 %, M-30); 151 (7 %, M-31); 137 (9 %); 69 (100 %). Die Fragmente mit niedriger Massenzahl ähneln denen des Pinocampchons²²⁾. C₁₁H₁₈O₂ (182,27) Ber. C 72,5 H 9,95 Gef. C 72,1 H 9,99.

2. 3 α -(Hydroxymethyl)-caran-4-on (**2a**)

Zu 3,0 g (19.7 mmol) (–)-Isocaran-4-on ($[\alpha]_D^{20} = -152.9^\circ$), gelöst in 30 ml 10proz. methanol. KOH, werden unter Rühren und Kühlen (0°) innerhalb 10 min 1,6 ml 37,5proz. Formaldehyd zugetropft und 10 min bei 0° gerührt. Weitere Aufarbeitung wie unter 1. Nach dem GC liegt nur ein Reaktionsprodukt vor. Das nach SC erhaltene Öl kristallisiert aus n-Pentan. 1.2 g (33.4 %) **2a**, farblose Blättchen, Schmp. 47–48°; $[\alpha]_D^{20} = +58.2^\circ$ (c = 5, CHCl₃); IR (KBr): 3410 (OH); 2920–2860 (C–H); 1690 (C=O); 1445; 1400; 1370–1340; 1030 cm^{–1}. ¹H-NMR (400 MHz CDCl₃/D₂O): δ (ppm) = 4.0 und 3.6 (2H, AB-System, CH₂OD, J = 10.9 Hz); 2.56 (1H, dd, 5 α -H, J = 17.7 Hz, J_{5 α -H,6-H} = 8.4 Hz); 2.21 (1H, dd, 5 β -H, J = 17.7 Hz, J_{5 β -H,6-H} = 3.6 Hz); 2.05 (1H, dd, 2 α -H, J = 15.6 Hz, J_{2 α -H,1-H} = 9.3 Hz); 1.37 (1H, dd, 2 β -H, J = 15.6 Hz, J_{2 β -H,1-H} = 6.6 Hz); 1.16 (1H, dd, 6-H, J_{6-H,5 α -H} = 8.4 Hz, J_{6-H,5 β -H} = 3.6 Hz); 1.05 (3H, s, 8-Me); 1.04 (3H, s, 10-Me); 0.90 (3H, s, 9-Me); 0.80 (1H, m, 1-H, J_{2 β -H,1-H} = 6.6 Hz, J_{2 α -H,1-H,6-H} = 9.3 Hz). MS (70 eV): m/e = 182 (28 %, M⁺); 167 (6 %, M-15); 164 (10 %); 152 (25 %, M-30); 151 (100 %, M-31). C₁₁H₁₈O₂ (182.27) Ber. C 72.5 H 9.95 Gef. C 72.3 H 10.37.

3. 1-(Hydroxymethyl)-p-menthan-2-on (**3a** und **5a**)

Zu 3,0 g (19.5 mmol) (–)-Carvomenthon, gelöst in 30 ml 10proz. methanol. KOH, werden unter Rühren und Kühlen (0°) innerhalb 30 min 3 ml 37,5proz. Formaldehyd zugesetzt, und die Mischung 2 h bei 0° gerührt. Weitere Aufarbeitung wie unter 1. Erhalten werden 3.46 g (100 %) **3a** und **5a** als gelbes zähes Öl. Durch SC (SiO₂ 100 g, CH₂Cl₂) wird es getrennt in 0,7 g **3a** und 1,5 g **5a**, beides farblose Öle.

3a: Sdp.₂ 111–112°; n_D²⁰ = 1.4753; $[\alpha]_D^{20} = -71.2^\circ$ (c = 6.4, CHCl₃). IR (kap): 3460 (OH); 2960–2870; 1700 (C=O); 1465; 1380; 1360; 1040 cm^{–1}. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃/D₂O): δ (ppm) = 3.50 (2H, s, CH₂OD); 2.25 (2H, m, 3-H); 1.17 (3H, s, 7-Me); 0.96–0.87 (6H, d, Isopropyl, J = 5.3 Hz) – ¹³H-NMR (100.61 MHz, CDCl₃):

C Nr.	ppm	C Nr.	ppm
1	49.7 s	7	19.7 q
2	217.0 s	9	19.2 q
3	42.2 t	10	18.9 q
4	46.8 d	8	32.5 d
5	32.5 d	CH ₂ OH	69.5 t
6	34.1 t		

MS (20 eV): m/e = 184 (0.9 %, M⁺); 166 (46 %, M-18); 154 (32 %, M-30); 141 (7.7 %); 139 (3.8 %); 124 (100 %, 154-2 × 15); 111 (75 %); 97 (32 %); 95 (86 %); 82 (53 %); 79 (74 %). Die Bruchstücke mit kleineren Massenzahlen entsprechen denen von **3²³**. C₁₁H₂₀O₂ (184.27) Ber. C 71.7 H 10.96 Gef. C 71.4 H 10.99. **5a**: Sdp.₂ 115–117°; n_D²⁰ = 1.4775; $[\alpha]_D^{20} = -39.4^\circ$ (c = 5.5, CHCl₃) – IR (kap): 3440 (OH); 2960–2880; 1700 (C=O); 1465; 1380; 1340; 1080 cm^{–1} – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃/D₂O): δ (ppm) = 3.63 (2H, d, CH₂OD, J = 10.5 Hz); 2.4 (2H, m, 3-H); 1.13 (3H, s, 7-Me); 0.90 (6H, d, Isopropyl, J = 6 Hz).

4. 4-(Hydroxymethyl)-p-menthan-3-on (**4a** und **6a**)

Zu 3,0 g (19.5 mmol) (–)-Menthon ($[\alpha]_D^{20} = -29.8^\circ$), gelöst in 30 ml 10proz. methanol. KOH, werden unter Rühren innerhalb 20 min 3 ml 37,5proz. Formaldehyd zugetropft und 4 h bei Raumtemp.

gerührt. Weitere Aufarbeitung wie bei 1. Aus dem Reaktionsprodukt werden durch SC (SiO_2 , 150 g, CH_2Cl_2) 0.5 g (17 %) **4a** und 0.53 g (18 %) **6a** als farblose Öle abgetrennt.

4a: Sdp.₂ 119–121°; $n_D^{20} = 1.4748$; $[\alpha]_D^{20} = +73.51^\circ$ ($c = 7.3$, CHCl_3). IR (kap): 3430 (OH); 2960–2870; 1700 (C=O); 1460; 1380–1360; 1050 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): δ (ppm) = 3.52 (2H, AB-System, CH_2OD , $J = 12.0$ Hz); 2.5–1.4 (8H, m); 1.0 (1H, m, 8-H); 0.95 (6H, d, Isopropyl, $J = 6.75$ Hz); 0.8 (3H, d, 7-Me, $J = 5.7$ Hz) – MS (20 eV): $m/e = 184$ (5 %, M^+); 169 (3 %, M-15); 166 (16 %, M-18); 154 (33 %, M-30); 153 (11 %, M-31); 139 (90 %); 69 (100 %). $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (184.27) Ber. C 71.7 H 10.96 Gef. C 71.4 H 11.13.

6a: Sdp.₂ 113–115°; $n_D^{20} = 1.4771$; $[\alpha]_D^{20} = -13.41^\circ$ ($c = 6.2$, CHCl_3). IR (kap): 3500 (OH); 2960–2880; 1700 (C=O); 1460; 1390; 1370; 1055; 1030 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): δ (ppm) = 3.61 (2H, AB-System, CH_2OD , $J = 13.0$ Hz); 2.8–1.2 (8H, m); 0.92 (6H, d, Isopropyl, $J = 6$ Hz); 0.81 (3H, d, 7-Me, $J = 3.3$ Hz) – MS (20 eV): $m/e = 184$ (3 %, M^+); 166 (8 %, M-18); 154 (30 %, M-30); 153 (9 %, M-31); 139 (83 %); 69 (100 %).

Literatur

- 1 Teil der Dissertation *Chung-Kyu Ryu*, Würzburg 1983.
- 2 C. H. Brieskorn und W. Schwack, *Chem. Ber.* **114**, 1993 (1981).
- 3 H. O. House und B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **30**, 1341 (1965); A. T. Nielsen und W. J. Houlihan, *Organic Reactions*, Vol. 16, S. 33, John Wiley, London 1968.
- 4 V. Prelog und G. Helmchen, *Angew. Chem.* **94**, 614 (1982).
- 5 V. Prelog und G. Helmchen, *Helv. Chim. Acta* **55**, 2581 (1972).
- 6 M. Hesse, H. Meier und B. Zech, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, S. 326, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979.
- 7 R. J. Abraham, M. A. Cooper, J. R. Salmon und D. Whittaker, *J. Org. Magn. Reson.* **4**, 489 (1972).
- 8 H. C. Brown und A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1933 (1967).
- 9 W. Cocker, P. V. R. Shannon und P. A. Staniland, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 485.
- 10 W. Klyne und J. Buckingham, *Atlas of Stereochemistry*, Vol. 1, S. 79, Chapman and Hall, London 1978.
- 11 K. Gollnick, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 327.
- 12 K. Gollnick und G. Schade, *Liebigs Ann. Chem.* **721**, 133 (1969).
- 13 G. von Büнау, G. Schade und K. Gollnick, *Z. Anal. Chem.* **227**, 173 (1967).
- 14 M. Badoche, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 193.
- 15 N. L. McNiven und J. Read, *J. Chem. Soc.* **1952**, 159.
- 16 R. Enriquez, T. Taboada, I. Salazar und E. Diaz, *J. Org. Magn. Reson.* **5**, 291 (1973).
- 17 E. Gildemeister und Fr. Hoffmann, *Die Ätherischen Öle*, Bd. IIIb. 4. Aufl., S. 210, Akademie Verlag, Berlin 1962.
- 18 G. Kartha, K. T. Go, A. K. Bose und M. S. Tibbetts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1976**, 717.
- 19 H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 77, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 20 C. Djerassi, J. Osiecki und E. J. Eisenbraun, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4433 (1961).
- 21 E. J. Eisenbraun, F. Burian, J. Osiecki und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3476 (1960).
- 22 J. Iwamura et al. *Bunseki Kiki* **14**, 112 (1976); *C. A.* **85**, 21634 (1976).
- 23 B. Willhalm und A. F. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6478.