

Hans Schick, Gerhard Lehmann und Günter Hilgetag

## Synthesen von 2-Alkyl-cyclopentan- und 2-Alkyl-cyclohexan-dionen-(1.3) durch Cyclisierung von $\gamma$ - bzw. $\delta$ -Ketocarbonsäuren

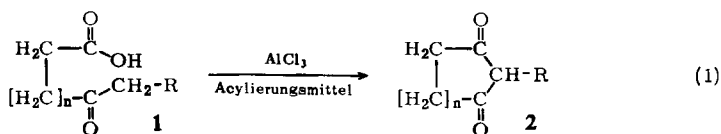
Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 10. April 1967)

$\gamma$ - und  $\delta$ -Ketocarbonsäuren (**1a–e**) lassen sich in Gegenwart eines Acylierungsmittels wie Propionylchlorid, Acetylchlorid oder Acetanhydrid mit Aluminiumchlorid zu 2-Alkyl-cyclopentan- bzw. 2-Alkyl-cyclohexandionen-(1.3) (**2a–e**) cyclisieren.

2-Methyl-cyclopentandion-(1.3) (**2a**) ist ein wichtiges Zwischenprodukt bei der Totalsynthese von Steroiden<sup>1,2</sup>. Über neue Darstellungsmethoden dieser Verbindung haben wir kürzlich berichtet<sup>3,4</sup>. Ein weiteres Syntheseprinzip für 2-Alkyl-cycloalkandione-(1.3) fanden wir in der Cyclisierung von  $\gamma$ - und  $\delta$ -Ketocarbonsäuren<sup>5</sup>.

Erwärmt man 4-Oxo-hexansäure (**1a**) in Gegenwart bestimmter Acylierungsmittel in Nitrobenzol oder Nitromethan mit Aluminiumchlorid, so erhält man bis zu 70% 2-Methyl-cyclopentandion-(1.3) (**2a**). Als Acylierungsmittel eignen sich Carbonsäurechloride oder -anhydride wie Propionylchlorid, Acetylchlorid, Acetanhydrid u. a. Keten liefert schlechte Ausbeuten, mit Isopropenylacetat oder Thionylchlorid versagt die Reaktion.



	n	R		n	R
<b>a</b>	1	CH <sub>3</sub>	<b>d</b>	1	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
<b>b</b>	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>e</b>	2	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	1	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>f</b>	1	H

1) L. Velluz, J. Valls und G. Nominé, *Angew. Chem.* **77**, 185 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 181 (1965).

2) T. B. Windholz und M. Windholz, *Angew. Chem.* **76**, 249 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 353 (1964).

3) H. Schick, G. Lehmann und G. Hilgetag, *Angew. Chem.* **79**, 97 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 80 (1967); *J. prakt. Chem.* [4] **35**, 28 (1967).

4) H. Schick und G. Lehmann, *J. prakt. Chem.*, im Druck.

5) H. Schick, G. Lehmann und G. Hilgetag, *Angew. Chem.* **79**, 378 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 371 (1967).

Homologe  $\gamma$ -Ketocarbonsäuren reagieren analog **1a** (Gleichung (1)): Aus 4-Oxo-heptansäure (**1b**), 4-Oxo-octansäure (**1c**) oder 4-Oxo-decansäure (**1d**) erhielten wir analog 2-Äthyl- (**2b**), 2-Propyl- (**2c**) bzw. 2-Pentyl-cyclopentandion-(1.3) (**2d**). Das Syntheseprinzip ist auch auf  $\delta$ -Ketocarbonsäuren anwendbar: 5-Oxo-heptansäure (**1e**) führte in Umkehrung der *Stetter*-Synthese<sup>6)</sup> zu 2-Methyl-cyclohexandion-(1.3) (**2e**).

Die Hauptbedeutung der Reaktion liegt jedoch bei der Cyclisierung von  $\gamma$ -Keto-carbonsäuren. So erhält man die 2-Alkyl-cyclopentandione **2b–d** nach dem hier beschriebenen Syntheseprinzip in höheren Ausbeuten als nach allen bisher bekannten Darstellungsverfahren<sup>3,4,7–9)</sup>.

Die als Ausgangsmaterial benötigten  $\gamma$ -Ketosäuren (4-Oxo-alkansäuren) sind durch Anlagerung von Aldehyden an Maleinsäure-diäthylester<sup>10)</sup>, anschließende Verseifung und Decarboxylierung leicht zugänglich.

Bemerkenswert ist, daß 2-Alkyl-cyclopentandione-(1.3) im Gegensatz zu 2-Alkyl-cyclohexandionen-(1.3) sowohl gegen starke Säuren als auch gegen starke Laugen beständig sind und sich nicht in Analogie zur *Stetter*-Reaktion<sup>6)</sup> wieder zu  $\gamma$ -Keto-carbonsäuren hydrolytisch spalten lassen.

Es sei erwähnt, daß alle Bemühungen scheiterten, 4-Oxo-pentansäure (Lävulinsäure) (**1f**) in Gegenwart eines Carbonsäureanhydrids oder -chlorids mit Aluminiumchlorid zum unsubstituierten Cyclopentandion-(1.3) (**2f**) zu cyclisieren.

Dieser Befund steht in Analogie zum Verhalten entsprechender Ketocarbonsäure-ester bei der alkalischen Kondensation: Während sich Ester von  $\gamma$ -Ketocarbonsäuren mit 6 und mehr C-Atomen zu 2-Alkyl-cycloalkandionen-(1.3) cyclisieren lassen<sup>9)</sup>, konnte diese Reaktion nicht auf den 4-Oxo-pentansäure-äthylester übertragen werden<sup>11)</sup>.

Die Rolle des Acylierungsmittels bei den hier beschriebenen Friedel-Crafts-Kondensationen ist nicht völlig geklärt. Fest steht, daß sich die Ketosäuren in Abwesenheit eines Acylierungsmittels mit Aluminiumchlorid allein nicht cyclisieren lassen. Aber auch die aus  $\gamma$ -Ketosäuren und Säurechloriden oder -anhydriden entstehenden Butyrolactone, z. B. das aus **1a** mit Thionylchlorid bzw. Acetanhydrid entstehende 4-Chlor- (**3a**)<sup>12)</sup> bzw. 4-Acetoxy-4-äthyl- $\gamma$ -butyrolacton (**3b**)<sup>13)</sup> sowie das aus **3b** durch Essigsäureabspaltung entstehende  $\alpha$ -Homo-angelicalacton (**4**)<sup>13)</sup> lassen sich mit Aluminiumchlorid allein nicht in 2-Alkyl-cycloalkandione-(1.3) überführen. Diese Umwandlung gelingt jedoch, wenn man die Lactone **3a**, **3b** oder **4** in Gegenwart

6) H. Stetter, *Angew. Chem.* **67**, 769 (1955).

7) J. J. Panouse und Ch. Sannié, *Bull. Soc. chim. France* **1955**, 1036.

8) H. Smith et al., *J. chem. Soc. [London]* **1964**, 4472.

9) R. Bucourt, A. Pierdet, G. Costerousse und E. Toromanoff, *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 645.

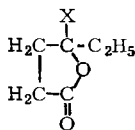
10) T. M. Patrick jr., *J. org. Chemistry* **17**, 1009 (1952).

11) G. Drefahl, K. Ponsold und H. Schick, unveröffentlichte Versuche. Vgl. auch E. Rothstein und J. F. Thorpe, *J. chem. Soc. [London]* **128**, 2011 (1926).

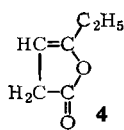
12) G. H. Schmid und L. S. J. Weiler, *Canad. J. Chem.* **43**, 1242 (1965); J. Cason und E. J. Reist, *J. org. Chemistry* **23**, 1492 (1958).

13) F. A. Kuehl jr., R. P. Linstead und B. A. Orkin, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 2213.

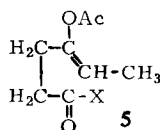
eines weiteren Mols Carbonsäurechlorid oder -anhydrid mit Aluminiumchlorid umgesetzt. Demnach scheint für einen erfolgreichen Ringschluß der Ketosäuren eine Aktivierung sowohl an der Ketogruppe als auch an der Carboxylgruppe notwendig zu sein.



3a: X = Cl

b: X = OCOCH<sub>3</sub>

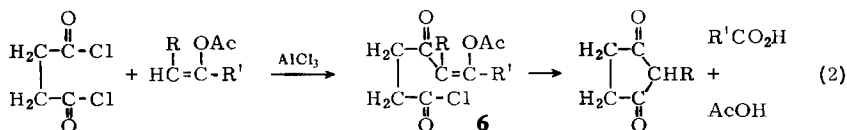
4



5

Ac = Acyl; X = Cl oder AcO

Wir vermuten, daß bei der Cyclisierung der Ketosäuren intermediär das Säurechlorid oder -anhydrid des Ketosäureenolesters (5) auftritt. Ein derartig doppelt aktiviertes Ketosäurederivat wird auch durch die Beobachtung gestützt, daß die Überführung von 1a in 2a mit AlCl<sub>3</sub> und SOCl<sub>2</sub> nicht gelingt, da Thionylchlorid lediglich die Carboxylgruppe im Sinne der Bildung des Pseudosäurechlorids 3a zu aktivieren vermag, nicht aber die Ketogruppe. Die Annahme eines Zwischenproduktes wie 5 ließe auch eine Analogie zwischen der hier diskutierten Ketosäurecyclisierung mit der früher von uns beschriebenen<sup>3)</sup> Bisacylierung von Enolacetaten (Gleichung (2)) erkennen. Auch in diesem Falle vermuten wir als Zwischenprodukt den Enolester eines Ketosäurechlorids (6).

(R = Alkyl; R' = Alkyl oder H; Ac = CH<sub>3</sub>CO)

Herrn B. Blankenburg danken wir für geschickte experimentelle Mitarbeit.

## Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Heitzschmikroskop nach Boëtius bestimmt und sind korrigiert.

*Acylnbernsteinsäure-diäthylester*: *n*-Propionyl-<sup>14)</sup>, *n*-Butyryl-<sup>10)</sup>, *n*-Valeroyl-<sup>15)</sup> und *n*-Heptanoyl-bernsteinsäure-diäthylester<sup>16)</sup> wurden durch 20stdg. Erwärmen von 1 Mol *Maleinsäure*-diäthylester mit 3 Mol *n*-Propion-, *n*-Butyr-, *n*-Valer- bzw. *n*-Önanthaldehyd und 0.03 Mol *Benzoylperoxid* auf 80° erhalten<sup>10)</sup>. Ausb. 70–80%.

*γ*-Ketocarbonsäuren (*4*-Oxo-alkansäuren) (1a–d): Zur Gewinnung von 1a–d werden 250 g des entsprechenden *Acylnbernsteinsäure-diäthylesters* unter Rühren mit 500 ccm Wasser und 500 ccm konz. *Salzsäure* durch 5–10stdg. Kochen unter Rückfluß verseift und decarboxyliert. Anschließend wird auf dem Wasserbad i. Vak. eingedampft. Reste von Wasser werden durch azeotrope Destillation mit Benzol entfernt. Die zurückbleibende Säure wird i. Vak. destilliert und aus Äther/Petroläther umkristallisiert. 1d wird ohne Destillation sofort aus Benzin (90–100°) umkristallisiert.

<sup>14)</sup> E. Friedmann, J. prakt. Chem. [2] 146, 159 (1936).

<sup>15)</sup> Roussel-Uclaf (Erf. J. Robert, W. Julien und G. Bernard), Franz. Pat. 1404429; C. A. 63, 17931e (1965).

<sup>16)</sup> M. Patrick jr. und F. B. Erikson, Org. Syntheses 34, 53 (1954).

- 4-Oxo-hexansäure (1a): Ausb. 75 %, Sdp.<sub>11</sub> 147–150°, Schmp. 36–38° (Lit.<sup>17</sup>): 37–38°).  
 4-Oxo-heptansäure (1b): Ausb. 75 %, Sdp.<sub>8</sub> 143–147°, Schmp. 48–50° (Lit.<sup>18</sup>): 50°).  
 4-Oxo-octansäure (1c): Ausb. 75 %, Sdp.<sub>10</sub> 156–157°, Schmp. 52–54° (Lit.<sup>19</sup>): 54–54.5°).  
 4-Oxo-decansäure (1d): Ausb. 75 %, Schmp. 68–70° (Lit.<sup>16</sup>): 69–70°).

2-Alkyl-cycloalkandione-(1.3) (2a–e): In einem 300-ccm-Sulfierkolben mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Thermometer wird das sublimierte *Aluminiumchlorid* (s. Tab.) unter Feuchtigkeitsausschluß in Nitromethan oder Nitrobenzol (jeweils 1 ccm pro g  $\text{AlCl}_3$ ) gelöst bzw. suspendiert, wobei die Temperatur auf 50–60° ansteigt. Nach Abkühlen auf 20° werden 0.05 Mol *Ketocarbonsäure* zugegeben. Dann läßt man das *Acylierungsmittel* (s. Tab.) unter Kühlen mit kaltem Wasser zufließen. Dabei kommt es zu einer starken, aber schnell abklingenden Gasentwicklung. Das Reaktionsgemisch wird nun 3 Stdn. auf 80° erhitzt, dann auf etwa 10° abgekühlt und auf Eis (2 g pro g  $\text{AlCl}_3$ ) gegossen. Das sich abscheidende rohe 2-Alkyl-cycloalkandion-(1.3) wird abgesaugt, mit 10 ccm kaltem Wasser gewaschen und unter Zusatz von Aktivkohle aus Wasser umkristallisiert. Bei der Darstellung von 2a wird die wäßr. Phase des Filtrats mit Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und zur Gewinnung einer weiteren Fraktion kontinuierlich mit Äther extrahiert.

Von 2d kann man eine weitere Fraktion gewinnen, wenn man die organische Phase des Filtrats nach Waschen mit Wasser mit 8-proz. Natronlauge ausschüttelt und diesen Extrakt ansäuert. Die Reinigung von 2d erfolgt am besten durch Lösen des Rohproduktes in verd. Natronlauge, Aufkochen der Lösung mit Aktivkohle, Filtrieren und Ausfällen mit konz. Salzsäure.

Die Reaktionsbedingungen und -ergebnisse sind in der Tab. zusammengestellt.

Zusammenstellung der nach Gleichung (1) dargestellten 2-Alkyl-cycloalkandione-(1.3)

-dion-(1.3)	Acylierungsmittel	(Mol)	$\text{AlCl}_3$ (Mol)	Lösungs- mittel	Ausb. <sup>a)</sup> (%)	Schmp.
2-Methyl- cyclopentan- (2a)	Propionylchlorid	0.05	0.12	Nitromethan	36	214–216°
	Propionylchlorid	0.10	0.12	Nitromethan	64	
	Propionylchlorid	0.10	0.24	Nitromethan	54	
	Propionylchlorid	0.10	0.12	Nitrobenzol	60	
	Propionylchlorid	0.10	0.24	Nitrobenzol	70	
	Acetylchlorid	0.10	0.12	Nitromethan	45	
	Acetylchlorid	0.10	0.24	Nitromethan	43	
	Acetanhydrid	0.10	0.12	Nitromethan	0	
2-Äthyl- cyclopentan- (2b)	Propionylchlorid	0.10	0.12	Nitrobenzol	60	175–177°
	Acetanhydrid	0.10	0.24	Nitromethan	47	
2-Propyl- cyclopentan- (2c)	Propionylchlorid	0.10	0.12	Nitromethan	51	180–182°
2-Pentyl- cyclopentan- (2d)	Propionylchlorid	0.10	0.12	Nitromethan	77	149–151° <sup>b)</sup>
2-Methyl- cyclohexan- (2e)	Propionylchlorid	0.10	0.12	Nitromethan	35	204–206°

a) Bezogen auf jeweils 0.05 Mol Ketosäure.

b)  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (168.2) Ber. C 71.41 H 9.59 Gef. C 71.19 H 9.46.

#### 2-Methyl-cyclopentandion-(1.3) (2a)

a) Aus  $\alpha$ -Homo-angelicalacton (4): 5.60 g (0.05 Mol)  $4^{13}$  werden mit 32.0 g (0.24 Mol) sublimiertem *Aluminiumchlorid* und 9.25 g (0.10 Mol) *Propionylchlorid* in 32 ccm Nitromethan 3 Stdn. auf 80° erhitzt. Nach Aufarbeiten entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 3.08 g (55 %) 2a gewonnen. Schmp. 214–216°.

17) A. Müller und E. Feld, Mh. Chem. 58, 24 (1931).

18) A. Franke und A. Kroupa, Mh. Chem. 69, 192 (1936).

19) D. Papa, E. Schwenk und H. F. Ginsberg, J. org. Chemistry 14, 723 (1949).

b) *Aus 4-Acetoxy-4-äthyl- $\gamma$ -butyrolacton (3b)*: 6.50 g (0.05 Mol) **1a** werden mit 5.60 g (55 mMol) *Acetanhydrid* und 1 Tropfen *Acetylchlorid* 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das nach Abziehen von Essigsäure bei 60° i. Vak. zurückbleibende **3b**<sup>13)</sup> wird mit 16.0 g (0.12 Mol) sublimiertem *Aluminiumchlorid* und 4.60 g (0.05 Mol) *Propionylchlorid* in 16 ccm Nitromethan 3 Stdn. auf 80° erhitzt. Nach Aufarbeiten erhält man 2.80 g (50%) **2a**, Schmp. 214–216°.

c) *Aus 4-Chlor-4-äthyl- $\gamma$ -butyrolacton (3a)*: 6.50 g (0.05 Mol) **1a** versetzt man tropfenweise mit 7.15 g (0.06 Mol) reinem *Thionylchlorid* und erwärmt 30 Min. auf 50°. Nach Abziehen des überschüss. Thionylchlorids i. Vak. bei 50° wird das zurückbleibende **3a**<sup>12)</sup> mit 16.0 g (0.12 Mol) sublimiertem *Aluminiumchlorid* und 4.60 g (0.05 Mol) *Propionylchlorid* in 16 ccm Nitromethan 3 Stdn. auf 80° erhitzt. Die Aufarbeitung ergibt 2.52 g (45%) **2a**, Schmp. 214–216°.

*Versuche zur hydrolytischen Spaltung von 2a zu 4-Oxo-hexansäure (1a)*

a) *Alkalisches*: 11.2 g (0.1 Mol) **2a** wurden mit 126.0 g (0.4 Mol) *Bariumhydroxid-octahydrat* in 300 ccm Wasser 30 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Ansäuern mit Salzsäure wurden 95% **2a** unverändert zurückerhalten. Schmp. 214–216°.

b) *Sauer*: 5.60 g (0.05 Mol) **2a** wurden mit 100 ccm konz. *Salzsäure* 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen der Salzsäure wurden aus Wasser 5.38 g (96%) **2a** zurückerhalten. Schmp. 214–216°.

[166/67]