

Hans Schick, Gerhard Lehmann und Günter Hilgetag

Notiz zur Synthese von 2-Methyl- und 2-Äthyl-cyclopentandion-(1.3)

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

(Eingegangen am 10. März 1969)

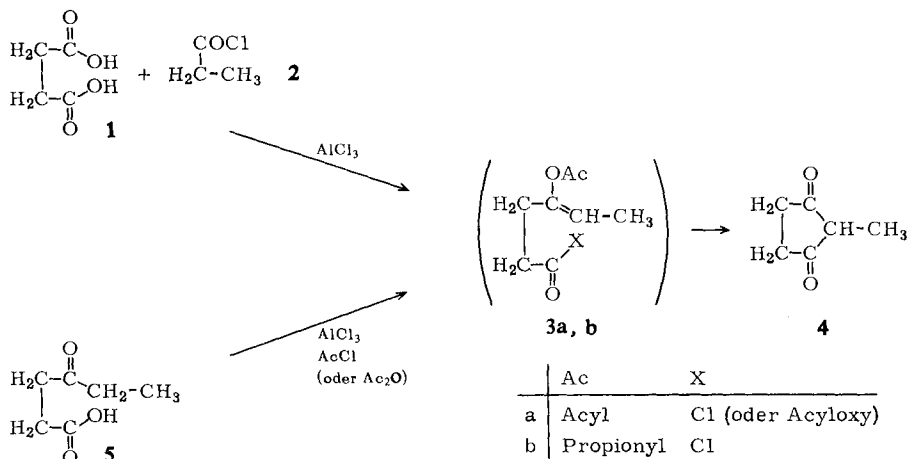
Da die Wirtschaftlichkeit der industriellen Totalsynthese von Östron aus 6-Methoxy-tetralon-(1), Vinylmagnesiumhalogenid und 2-Methyl-cyclopentandion-(1.3) (4)¹⁻³⁾ in erheblichem Maße durch die Herstellungskosten für das Dion 4 beeinflusst wird, haben sich verschiedene Arbeitskreise bemüht, die mehrstufige klassische Synthese von Pannouse und Sannié⁴⁻⁸⁾ durch andere Verfahren zu ersetzen⁹⁻¹⁸⁾.

Bei der Bearbeitung der Friedel-Crafts-Kondensation von Bernsteinsäuredichlorid mit Propionsäure^{11,15)} machten wir die Beobachtung, daß die funktionellen Gruppen beider Säuren auch vertauscht werden können, d. h., daß man 4 auch aus Bernsteinsäure (1) und 2 Mol Propionylchlorid (2) darstellen kann. Als mögliches Zwischenprodukt beider Synthesewege diskutierten wir ein Derivat der 4-Oxo-hexansäure (5)¹⁵⁾. Unsere Untersuchungen über den Friedel-Crafts-Ringschluß dieser Säure zum Diketon 4 zeigten jedoch, daß für einen erfolgreichen Ringschluß eine Aktivierung dieser Säure sowohl an der Carboxyl- als auch an der Ketogruppe notwendig ist, was durch Zusatz von 2 Mol eines Acylierungsmittels in Form eines beliebigen Carbonsäurechlorids (oder -anhydrids) erreicht wurde^{16,17)}.

Damit konnten unsere Vorstellungen über den Reaktionsablauf dahingehend präzisiert werden, daß bei der Ketosäurecyclisierung das Chlorid (oder gemischte Anhydrid) einer

- 1) I. V. Torgov, S. N. Ananchenko und A. V. Platonova, Russ. Pat. 157056, C. A. 60, 5596h (1964).
- 2) S. N. Ananchenko und I. V. Torgov, Tetrahedron Letters [London] 1963, 1553.
- 3) Zusammenfassung: P. Morand und J. Lyall, Chem. Reviews 68, 85 (1968), speziell S. 97.
- 4) J. J. Pannouse und Ch. Sannié, Bull. Soc. chim. France 1955, 1036.
- 5) C. B. C. Boyce und J. S. Whitehurst, J. chem. Soc. [London] 1959, 2022.
- 6) D. R. Lagidze, S. N. Ananchenko und I. V. Torgov, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. Chem. Wiss. 1965, 1899, C. A. 64, 1973 (1966).
- 7) Z. G. Hajos, D. R. Parrish und E. P. Oliveto, Tetrahedron [London] 24, 2039 (1968).
- 8) J. P. John, S. Swaminathan und P. S. Venkataramani, Org. Syntheses 47, 83 (1967).
- 9) R. Bucourt, A. Pierdet, G. Costerousse und E. Toromanoff, Bull. Soc. chim. France 1965, 645.
- 10) G. P. Pollini, A. Barco und M. Anastasia, Chim. et Ind. 49, 285 (1967).
- 11) H. Schick, G. Lehmann und G. Hilgetag, Angew. Chem. 79, 97 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 80 (1967).
- 12) V. J. Grenda, G. W. Lindberg, N. L. Wendler und S. H. Pines, J. org. Chemistry 32, 1236 (1967).
- 13) H. Schick, G. Lehmann und G. Hilgetag, J. prakt. Chem. [4] 35, 28 (1967).
- 14) V. M. Dziomko und O. V. Ivanov, Ž. org. Chim. 3, 712 (1967), C. A. 67, 43370 (1967).
- 15) H. Schick und G. Lehmann, J. prakt. Chem. [4] 38, 391 (1968).
- 16) H. Schick, G. Lehmann und G. Hilgetag, Angew. Chem. 79, 378 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 371 (1967).
- 17) H. Schick, G. Lehmann und G. Hilgetag, Chem. Ber. 100, 2973 (1967).
- 18) T. Miki, K. Hiraga, T. Asako und H. Masuya, Chem. pharmaz. Bull. [Tokyo] 15, 670 (1967), C. A. 67, 53741 (1967).

4-Acyloxy-hexen-(4)-säure (**3a**) als aktive Zwischenstufe durchlaufen wird¹⁷). Analog dürfte für die Kondensation von Bernsteinsäure mit Propionylchlorid das 4-Propionyloxy-hexen-(4)-säurechlorid (**3b**) als Zwischenprodukt anzunehmen sein. Hieraus ergibt sich für die Stöchiometrie dieser Kondensation, daß je Mol Bernsteinsäure 3 Mol Propionylchlorid notwendig sind. In Übereinstimmung damit steigt die Ausbeute an **4** von 40–45% auf 60–80% (bezogen auf Bernsteinsäure), wenn man das Molverhältnis von Propionylchlorid zu Bernsteinsäure von 2:1 auf 3:1 bis 4:1 erhöht.



Analoge Überlegungen gelten auch für die Synthese von 2-Äthyl-cyclopentandion-(1.3) aus Bernsteinsäure und Butyrylchlorid und ermöglichten uns, Reaktionsbedingungen zu finden, unter denen dieses für die Totalsynthese von pharmakologisch interessanten 13 β -Äthyl-gonan-Derivaten^{19,20} wichtige Ausgangsmaterial in Ausbeuten bis zu 70% erhalten werden kann.

Für die Durchführung der experimentellen Arbeiten danken wir Herrn *B. Blankenburg* und Fräulein *A. Huf*.

Beschreibung der Versuche

2-Methyl-cyclopentandion-(1.3) (**4**)

a) *In Nitromethan*: In eine Lösung von 400 g (3 Mol) *Aluminiumchlorid* in 400 ccm wasserfreiem Nitromethan trägt man nach Abkühlen auf Raumtemp. unter Rühren portionsweise 118 g (1 Mol) fein gepulverte *Bernsteinsäure* ein und läßt nach Abklingen der heftigen Gasentwicklung 278 g (3 Mol) *Propionylchlorid* zufließen. Anschließend wird 3 Stdn. auf 80° erhitzt, nach Abkühlen auf Raumtemp. auf 800 g Eis gegossen und über Nacht bei –10° stehengelassen. Das abgeschiedene Rohprodukt wird abgesaugt, mit 10proz. Natriumchlorid-Lösung und Toluol gewaschen und aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 81.2–86.9 g (72.5–77.5%), Schmp. 214–216° (korr.) (Lit.⁴): 214–215°.

b) *In Nitrobenzol*: Verwendet man unter gleichen Bedingungen eine Suspension von 400 g (3 Mol) *Aluminiumchlorid* in 400 ccm Nitrobenzol, erhält man eine etwas geringere Ausb.: 67.2–72.8 g (60–65%); Schmp. 214–216° (korr.).

¹⁹ H. Smith et al., J. chem. Soc. [London] **1964**, 4472.

²⁰ C. Rufer, H. Kosmol, E. Schröder, K. Kieslich und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. **702**, 141 (1967).

2-Äthyl-cyclopentandion-(1.3): Zu einer Lösung von 320 g (2.4 Mol) *Aluminiumchlorid* in 300 ccm wasserfreiem Nitromethan gibt man wie oben bei Raumtemp. unter Rühren portionsweise 118 g (1 Mol) fein zerriebene *Bernsteinsäure* zu. Nach Abklingen der heftigen Gasentwicklung läßt man 426 g (4 Mol) *Butyrylchlorid* innerhalb von 10 Min. zufließen und erhitzt 5 Stdn. auf 80°. Darauf wird auf Raumtemp. abgekühlt und auf 600 g Eis gegossen. Man läßt über Nacht bei -10° stehen, saugt dann das ausgeschiedene Produkt ab und wäscht es mit 10proz. Natriumchlorid-Lösung und Toluol. Das fast farblose, reine Dion kann man direkt für Synthesen verwenden oder — falls erforderlich — aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisieren. Ausb. 82—88 g (65—70%); Schmp. 175—178° (korr.) (Lit.¹⁹): 175—177°).

Diese Arbeitsvorschriften haben sich auch im technischen Maßstab bewährt.

[85/69]

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1969 — Printed in Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Rudolf Criegee, Karlsruhe, Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München. Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie, GmbH (Geschäftsführer Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), 694 Weinheim/Bergstr., Pappelallee 3, Postfach 129/149 — Fernsprecher (06201) 3635
Fernschreiber 463516 vchw d

Das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung des Inhalts dieser Zeitschrift sowie seine Verwendung für fremdsprachige Ausgaben behält der Verlag sich vor. — Nach dem am 1. Januar 1966 in Kraft getretenen Urheberrechtsgesetz der Bundesrepublik Deutschland ist für die fotomechanische, xerographische oder in sonstiger Weise bewirkte Anfertigung von Vervielfältigungen der in dieser Zeitschrift erschienenen Beiträge zum eigenen Gebrauch eine Vergütung zu bezahlen, wenn die Vervielfältigung gewerblichen Zwecken dient. Die Vergütung ist nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. in Frankfurt/M. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie in Köln abgeschlossenen Rahmenabkommens vom 14. 6. 1958 und 1. 1. 1961 zu entrichten. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. — Preis jährlich DM 330, — zuzügl. Versandgebühren; Einzelheft DM 30, —. (In diesen Preisen sind 5,5% Mehrwertsteuer enthalten.) Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, 6 Frankfurt 9, Carl-Bosch-Haus, Varrentrappstraße 40—42, Postfach 9075, mitgeteilt. — Abbestellungen nur bis spätestens 6 Wochen vor Ablauf des Kalenderjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers. — Erscheint monatlich.

Druck: Werk- und Feindruckerei Dr. Alexander Krebs, Weinheim/Bergstr. und Bad Homburg v. d. H.