

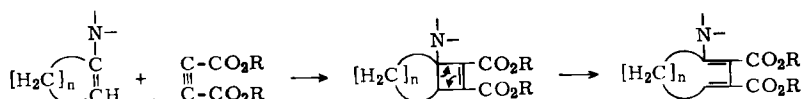
Albert Mondon und Gerd Aumann¹⁾

Notiz zur Darstellung der Cycloheptanon-(1)-carbonsäure-(3)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 20. Dezember 1971)

*Brannock*²⁾ beschrieb 1961 eine Reaktion zwischen Enaminen und Acetylendicarbonester, die über Cyclobutene mit nachfolgender Ringaufspaltung zu Dienaminen verläuft. Die Übertragung auf Enamine cyclischer Ketone ermöglicht eine Ringerweiterung um zwei C-Atome nach folgendem Schema³⁾:



Das Verfahren verwendeten auch *Berchtold* und *Uhlig*⁴⁾ u. a. zur Darstellung der in der Überschrift genannten Ketocarbonsäure **4**, die wir für Synthesen benötigten⁵⁾.

Bei Nacharbeitung der Literaturvorschriften^{3,4)} können wir die Angaben für die Verbindungen **1** und **2** bestätigen. Erste Schwierigkeiten traten bei der partiellen Hydrierung zu **3** auf, für die auch nur eine Ausbeute von 40% angegeben wird⁴⁾. Unter Einhaltung der Versuchsbedingungen erhielten wir bei partieller Hydrierung ein Gemisch aus zwei Verbindungen, wahrscheinlich **3** und **6**, da im NMR-Spektrum des Rohproduktes kein Signal für Vinylprotonen und im Dünnschichtchromatogramm nur *eine* 2,4-dinitrophenylhydrazin-aktive Verbindung nachweisbar war.

Unter den gleichen Bedingungen nimmt **2** bis zur Sättigung 2 Moläquiv. Wasserstoff auf und liefert nach Dünnschichtanalyse *ein* Produkt, offenbar **7**, dessen Verseifung u. a. zu einer gut kristallisierenden γ -Lacton-carbonsäure **8** führt, deren Stereochemie nicht ermittelt wurde; im Massenspektrum erscheint der Basispeak bei *m/e* 95 für das resonanzstabilisierte Cycloheptenyl-Kation. Unsere Absicht, durch Rückoxydation von **7** eine bessere Ausbeute an **3** zu erzielen, ließ sich nicht verwirklichen.

Durch Abänderung der Hydrierungsbedingungen kann das Verfahren verbessert werden: mit Pd-Kohle in Methanol in Gegenwart geringer Mengen Kaliumhydroxid gelingt die selektive Absättigung der Δ^3 -Doppelbindung quantitativ unter Bildung des gesättigten Ketodicarbonesters in der Enolform **3**. Hier stimmen die Daten abgesehen von der Ausbeute mit denen der Literatur⁴⁾ überein, doch gilt dies nicht mehr für den letzten Schritt zur γ -Ketocarbonsäure **4**. *Berchtold* und *Uhlig*⁴⁾ verseiften **3** mit methanolischer Kalilauge, reinigten ihr Produkt durch Destillation⁶⁾ und Kristallisation und geben dann den Schmp. 40–41° bei einer Ausbeute von 61% an.

¹⁾ Auszug aus der Diplomarbeit, Univ. Kiel 1970.

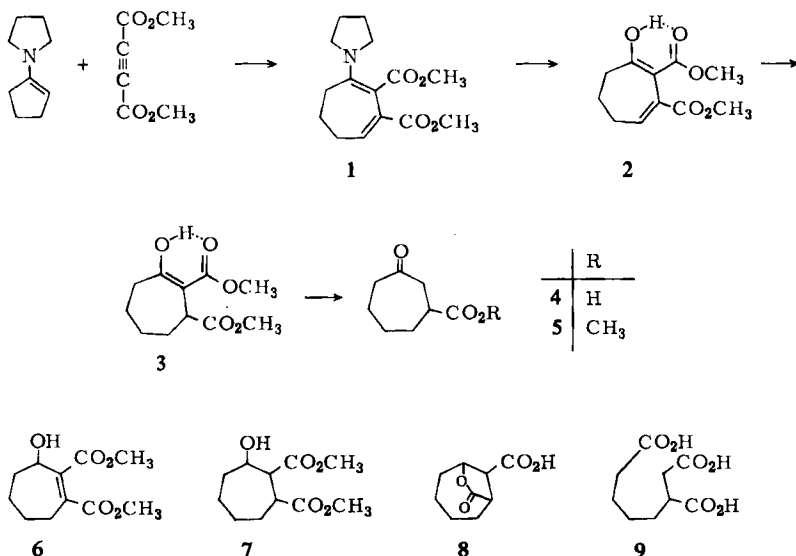
²⁾ K. C. *Brannock*, Enamine Symposium, 140th National Meeting of the American Chemical Society, Chicago, Ill., September 1961.

³⁾ K. C. *Brannock*, R. D. *Burpitt*, V. W. *Goddlett* und J. G. *Thweatt*, J. org. Chemistry **28**, 1464 (1963).

⁴⁾ G. A. *Berchtold* und G. F. *Uhlig*, J. org. Chemistry **28**, 1459 (1963).

⁵⁾ Vgl. A. *Mondon*, G. *Aumann* und E. *Oelrich*, in Vorbereitung.

⁶⁾ Der Sdp.-0.65 200° liegt für **3** zu hoch, vgl. hierzu den Versuchsteil.



Zum Strukturbeweis haben sie die Ketocarbonsäure aus Cyclohepten-(2)-on-(1) durch Addition von Blausäure nach *Michael* und alkalische Verseifung des γ -Cyan-ketons dargestellt; das Produkt war mit dem vorstehend beschriebenen Syntheseprodukt nach Vergleich der IR-Spektren identisch; eine Bestätigung der Struktur durch Elementaranalyse, NMR- und Massenspektrum fehlt jedoch.

Folgende Versuche zeigen, daß die Autoren auf beiden Synthesewegen ein in gleicher Weise unreines Produkt erhalten haben. Verseift man **3** zuerst unter den angegebenen Bedingungen⁴⁾ alkalisch, so kann das Reaktionsprodukt durch Destillation in *zwei* Fraktionen aufgeteilt werden: die tiefer siedende erstarrt kristallin und liefert nach Umkristallisieren eine Verbindung vom Schmp. 65–66°, die nach Elementaranalyse und Spektren die Struktur **4** besitzt. Die höher siedende Fraktion kristallisiert ebenfalls, schmilzt bei 93–95° und wird als 3-Carboxy-korksäure (**9**) identifiziert⁷⁾; ihr NMR-Spektrum hat bei δ 11.7 ppm drei mit D₂O austauschbare Protonen entsprechend drei Carboxylgruppen, die auch durch Darstellung des Trimethylesters und dessen NMR-Spektrum bestätigt werden.

Zur Vermeidung der Ringaufspaltung verseift man **3** mit Säure und gewinnt dann sofort die reine Ketocarbonsäure **4**; die Ausbeute beträgt jetzt über beide Stufen 85% statt 24% bisher⁴⁾. Für die Struktur ist die Bildung eines 2,4-Dinitro-phenylhydrazons und *p*-Bromphenacyl-esters beweisend; der Methylester **5** und dessen 2,4-Dinitro-phenylhydrazon wurden gleichfalls dargestellt.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Mittel zur Durchführung dieser Arbeit.

⁷⁾ In der Literatur werden Schmp. angegeben, die zwischen 86° und 96° liegen, vgl. *N. N. Chatterjee, A. Bose und H. B. Roy, J. Indian chem. Soc.* **24**, 169 (1947); *P. S. Gupta und B. K. Bhattacharyya, ebenda* **31**, 337 (1954), sowie *J. O. Jilék, V. Šimák und M. Protiva, Collect. czechoslov. chem. Commun.* **19**, 333 (1954).

Beschreibung der Versuche⁸⁾

1-Hydroxy-cycloheptan-2,3-dicarbonsäure- γ -lacton (**8**): 4.0 g (17.7 mMol) *Cyclohepten-(3)-on-(1)-dicarbonsäure-(2,3)-dimethylester* (**2**)^{3,4)} nehmen in 50 ccm Eisessig mit Platin (aus 40 mg PtO₂) in 3 Stdn. 36 mMol *Wasserstoff* auf. Man filtriert, dampft das Lösungsmittel ab und verseift das Rohprodukt (**7**) mit 30 ccm 20proz. *methanol. Kalilauge* 6 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abdampfen des Methanols wird die wäßr. Lösung des Rückstandes einmal mit Chloroform ausgeschüttelt, mit 5*n* HCl angesäuert⁹⁾, erschöpfend ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Destillation des Rohproduktes im Kugelrohr (180–185°/0.12 Torr) werden 600 mg einer Fraktion gewonnen, die aus Benzol in Nadeln kristallisiert, Schmp. 146–146.5°.

C₉H₁₂O₄ (184.2) Ber. C 58.69 H 6.57 Gef. C 59.07 H 6.30

IR¹⁰⁾ (KBr): 3100–2500 (Carbonsäure) und 1760–1715/cm (breite Bande für γ -Lacton und CO₂H).

NMR¹¹⁾: 10.91 (1H, breit, austauschbar mit D₂O) CO₂H, 5.15 (1H, m) $\overset{|}{-}\text{CH}-\text{O}-$, 3.22 (2H, m) $\overset{|}{-}\text{CH}-\text{CO}-$ und 2.3–1.5 (8H, m) Restprotonen.

Massenspektrum¹²⁾: M⁺ 184 (3), 140 (54) M – CO₂, 138 (35) M – HCO₂H, 122 (14) M – (CO₂ + H₂O), 111 (15) M – (CO₂H + CO), 99 (27) M – (CO₂ + COCH) und 95 (100) M – (2CO₂ + H).

Methylester: **8** wird mit äther. *Diazomethanlösung* methyliert und der Ester aus Äther/Petroläther kristallisiert, Nadeln vom Schmp. 65–66°.

IR (KBr): 1755 (γ -Lacton) und 1722/cm (CO-Ester).

NMR: 5.1 (1H, m) $\overset{|}{-}\text{CH}-\text{O}-$, 3.76 (3H, s) CH₃O–, 3.2–3.0 (2H, m) $\overset{|}{-}\text{CH}-\text{CO}-$ und 2.2–1.5 (8H, m) Restprotonen.

Cycloheptanon-(1)-dicarbonsäure-(2,3)-dimethylester (**3**): 10.0 g (44.5 mMol) **2** nehmen in 200 ccm Methanol mit 500 mg 5proz. Pd-Kohle unter Zugabe von 190 mg Kaliumhydroxid in 4 Stdn. 1050 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 1060 ccm). Man versetzt mit 200 mg Ammoniumchlorid, filtriert, dampft ab und destilliert: Sdp._{0.03} 128–129°, *n*_D²⁰ 1.4780; Ausb. quantitativ (Lit.⁴⁾: Sdp._{0.65} 134–138°, *n*_D²⁵ 1.4785, Ausb. 41 %).

DSC¹³⁾ (Benzol/4% Methanol): R_F 5.0.

IR (Film): 1740, 1710, 1640 und 1610/cm.

Cycloheptanon-(1)-carbonsäure-(3) (**4**)

a) *Alkalische Verseifung*: 7.0 g **3** werden in 25 ccm 30proz. *methanol. Kalilauge* 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft das Methanol bei Unterdruck ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf und schüttelt einmal mit Chloroform aus; beim Ansäuern der alkalischen

⁸⁾ Die Analysen sind im Mikroanalytischen Laboratorium, Kronach, von Frau I. Beetz ausgeführt. Die Schmp. sind nicht korrigiert.

⁹⁾ Als Nebenprodukt entsteht unter CO₂-Abspaltung wahrscheinlich ein β -Lacton (IR (Film) 1790/cm), das nicht näher charakterisiert wurde.

¹⁰⁾ Gitterspektrophotometer 421 der Fa. Perkin-Elmer.

¹¹⁾ Varian A-60, alle Angaben für Lösungen in CDCl₃ in δ (ppm) bezogen auf TMS = 0 als inneren Standard.

¹²⁾ Atlas CH4-Gerät mit Festkörper-Ionenquelle bei 70 eV; Angaben in *m/e* (% relative Intensität).

¹³⁾ Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel-G-Platten, R_F · 10.

Phase mit 5 *n* HCl setzt eine heftige Gasentwicklung ein, nach deren Abklingen ausgeäthert wird. Man arbeitet wie üblich auf und destilliert das Rohprodukt:

Frakt. I: Sdp._{0,15} 140–150° (Ausb. 3.9 g)¹⁴⁾

Frakt. II: Sdp._{0,15} 198–200° (Ausb. 1.7 g) s. u.

Die Frakt. I erstarrt kristallin und wird aus Benzol/Äther umkristallisiert, Schmp. 65–66°; keine Reaktion mit Eisen(III)-chlorid. Ausb. 56%, bez. auf Destillat.

C₈H₁₂O₃ (156.2) Ber. C 61.52 H 7.75 Gef. C 61.33 H 7.53

IR (KBr): 3100–2500 (CO₂H) und 1710–1685/cm (CO-Keton und CO₂H).

NMR: 10.28 (1 H, s) mit D₂O austauschbares Säureproton, 2.85–2.40 (5 H, m) –CH–CO– und –CH₂–CO– und 2.2–1.5 (6 H, m) Restprotonen.

Massenspektrum: M⁺ 156 (52), 138 (37), 128 (8), 111 (29) und 55 (100).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 153–154° (aus Benzol).

p-Brom-phenacylester: Blättchen vom Schmp. 97–98° (aus Äthanol); Ausb. 91%.

IR (KBr): 1747 (CO-Ester), 1705 (CO-Keton) und 1695/cm (CO-Aromat).

NMR: 5.35 (2H, s) für –CO–CH₂O–.

Hexan-tricarbonsäure-(1,2,6) (9): Frakt. II (s.o.) kristallisiert und schmilzt bei 93–95°, keine Reaktion mit Eisen(III)-chlorid und 2,4-Dinitro-phenylhydrazin; Ausb. 24%.

C₉H₁₄O₆ (218.2) Ber. C 49.54 H 6.47 Gef. C 49.87 H 6.65

IR (KBr): 3200–2500 (breiter Absorptionstrog für Carbonsäure) und 1730–1685/cm (CO₂H).

NMR: 11.7 (3 H, breit) mit D₂O austauschbare Säureprotonen, 2.7–2.1 (5 H, m) –CH–CO– und –CH₂–CO– und 1.8–1.2 (6 H, m) Restprotonen.

Trimethylester: Eine äther. Lösung von 9 wird mit Diazomethan methyliert.

NMR: 3.72 (9H, d) 3 mal CH₃O und 2.9–1.3 (11 H, m).

b) Saure Verseifung: 10.50 g 3 werden in 150 ccm 5 *n* HCl 20 Stdn. auf 80° erwärmt. Man versetzt mit konz. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion, schüttelt einmal mit Chloroform aus und säuert wieder an, äthert dann erschöpfend aus und destilliert das Rohprodukt: Sdp._{0,05} 143–145°, Schmp. 65–66°; Ausb. 6.80 g (85%).

Cycloheptanon-(1)-carbonsäure-(3)-methylester (5): 4.80 g 4 werden mit äther. Diazomethanlösung methyliert: Sdp._{1,5} 142–145°, *n*_D²⁰ 1.4662.

DSC¹³⁾ (Benzol/2.5% Methanol): R_F 7.2.

C₉H₁₄O₃ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.05 H 8.30

IR (Film): 1735 (CO-Ester) und 1705/cm (CO-Keton).

NMR: 3.73 (3H, s) CH₃O, 2.85–2.40 (5H, m) –CH–CO– und –CH₂–CO– und 2.2–1.5 (6H, m) Restprotonen.

Massenspektrum: M⁺ 170 (40), 139 (22), 138 (33), 127 (37), 111 (56), 59 (20) und 55 (100).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Orangegelbe Nadelchen aus Methanol/Dioxan vom Schmp. 134°.

C₁₅H₁₈N₄O₆ (350.3) Ber. C 51.42 H 5.18 N 15.99 Gef. C 51.46 H 5.25 N 15.91

¹⁴⁾ Vgl. Fußnote 6).