

1,3-Cyclopentandion – ein vielbegehrtes Reagens

Carlo Lick und Kurt Schank*

Fachbereich 14.1 Organische Chemie der Universität des Saarlandes,
D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 23. Dezember 1977

1,3-Cyclopentanedione – a Prized Reagent

A convenient and reproducible three-step synthesis, starting from norbornene, gives 1,3-cyclopentanedione (**6**) in excellent purity and 70% overall yield.

1,3-Cyclopentandion (**6**) ist in neuerer Zeit zu einem wichtigen Ausgangsprodukt für Synthesen in den verschiedensten Gebieten geworden^{1–3}. 1952 wurde es als Abbauprodukt von Aureomycin nachgewiesen⁴). Ob ohl im Handel erhältlich, stehen einer breiteren Verwendung von **6** der hohe Preis sowie wenig geeignete oder ungenügend reproduzierbare Darstellungsmethoden entgegen. Nach kritischer Zusammenstellung der bisherigen Methoden wird eine neue Synthese angegeben.

Die erste Darstellung⁵) aus β -Keto adipinsäure-ethylester über eine Dieckmann-Cyclisierung ergab nur 7.5% **6**. Die Cyclisierung von Lävulinsäure-ethylester mit tert. Alkoholaten (Ausb. 10–60%) unter den Bedingungen konstant hoher Verdünnung wurde erst kürzlich⁶) veröffentlicht, dürfte aber ebenfalls nicht als optimal anzusehen sein⁷).

Alle Zweikomponentencyclisierungen gehen auf die grundlegende Arbeit von Sieglitz und Horn⁸) zurück, die unter Friedel-Crafts-Bedingungen Vinylacetat mit Carbonsäurechloriden zu 2-Formyl-1,3-diketonen bzw. direkt zu den 1,3-Diketonen kondensierten. Bei Verwendung von Bernsteinsäuredichlorid erhielten sie dabei in 0.2% Ausbeute 2-Acetyl-1,3-cyclopentandion, das sie nicht mehr in **6** umzuwandeln versuchten. Dieser Weg wurde mit Variationen sowohl für die Herstellung von **6** als auch substituierten 1,3-Cyclopentandionen⁹) benutzt. Nilsson und Merényi¹⁰) ersetzten das Vinylacetat durch Isopropenylacetat und verwendeten neben dem Säurechlorid auch Bernsteinsäureanhydrid. Leider erwies sich diese Methode jedoch im Hinblick auf Reproduzierbarkeit und Ausbeuten als nicht sehr zuverlässig¹¹).

¹) E. J. Corey und R. D. Balanson, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3153.

²) Kanebo Yamashiro Pharmaceutical Co. Ltd. (Erf. T. Kosuga, H. Zenda, H. Nukaya und O. Miura), Japan Kokai Pat. 7399, 151 (15. Dez. 1973) [*Chem. Abstr.* **80**, 95360f (1974)].

³) R. E. Lyle und G. A. Heavner, *J. Org. Chem.* **40**, 50 (1975).

⁴) C. W. Waller, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4978 (1952).

⁵) J. H. Boothe, R. G. Wilkinson, S. Kushner und J. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1732 (1953); Zusammenfassung von Versuchen zur Herstellung von 1,3-Cyclopentandion s. R. Richter, *Helv. Chim. Acta* **32**, 1123 (1949).

⁶) J. Sraga und P. Hrcnciar, *Z. Chem.* **15**, 189 (1975).

⁷) J. Sraga und P. Hrcnciar, *Synthesis* **1977**, 282.

⁸) A. Sieglitz und O. Horn, *Chem. Ber.* **84**, 607 (1951).

⁹) H. Schick, G. Lehmann und G. Hilgetag, *J. Prakt. Chem.* [4] **35**, 28 (1967); H. Schick und G. Lehmann, ebenda **38**, 391 (1968); K. Friedrich, *Synthesis* **1970**, 368.

¹⁰) ^{10a}) F. Merényi und M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **17**, 1801 (1963). – ^{10b}) M. Nilsson, ebenda **18**, 441 (1964). – ^{10c}) F. Merényi und M. Nilsson, ebenda **18**, 1368 (1964).

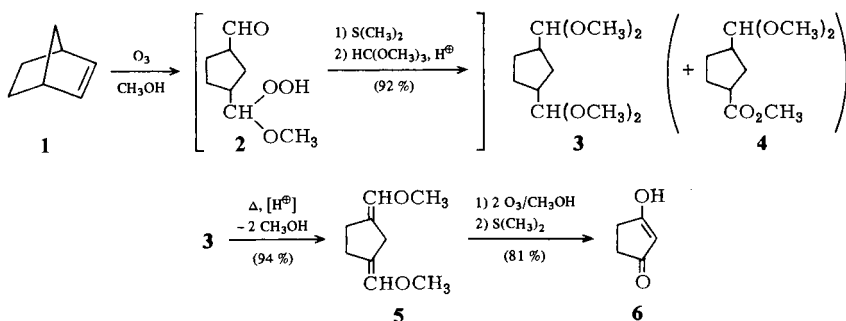
¹¹) ^{11a}) K. Schank und G. Klautke, Reproduktionsversuche, Saarbrücken 1965. – ^{11b}) R. Tschesche (Bonn), Privatmitteilung an B. Eistert, 1965. – ^{11c}) Lit.⁶).

Die heute am weitesten verbreitete Synthesemethode für **6** benutzt den fertigen Fünfring im leicht zugänglichen Cyclopentadien als Ausgangsstufe. Die Einführung der Sauerstofffunktionen in 1,3-Stellung zum 4-Cyclopenten-1,3-diol kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen: Einmal durch Bromaddition an Cyclopentadien¹²⁾, wobei allerdings die 1,2-Bromaddition stört. Die nächste Schwierigkeit ergibt sich dann beim Bromid-Acetat-Austausch, wobei Tetrabutylammoniumacetat benutzt werden muß, um vernünftige Ausbeuten zu erzielen¹³⁾. Die darauffolgende Esterspaltung liefert das 4-Cyclopenten-1,3-diol ohne Komplikationen. Diese umständliche Reaktionsfolge wurde schließlich durch eine direkte Oxidation von Cyclopentadien zum 1,2/1,3-Diolgemisch mit Peressigsäure vereinfacht¹⁴⁾, wodurch jedoch eine Isomerentrennung notwendig wird. Verhältnismäßig einfach gestaltete sich dann die Oxidation des 4-Cyclopenten-1,3-diols zum entsprechenden ungesättigten Dion¹⁵⁾. Die abschließende Hydrierung des 4-Cyclopenten-1,3-dions zu **6** bereitete auch einige Schwierigkeiten¹⁶⁾ und konnte erst kürzlich⁷⁾ zufriedenstellend gelöst werden. Ausgehend vom perchlorierten Cyclopentadien erhielten *Roedig* und *Ziegler*¹⁷⁾ **6** nach einer 5-stufigen Synthese mit ca. 25% Ausbeute, wobei die Iodwasserstoffreduktion in der letzten Stufe auch diese Methode zur Herstellung größerer Mengen an **6** als weniger geeignet erscheinen läßt.

Die bei den geschilderten Verfahren auftretenden Schwierigkeiten ließen uns im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über cyclische β -Dicarbonylverbindungen¹⁸⁾ nach einer sicher reproduzierbaren Herstellungsmethode für **6** suchen, in der

- a) ein billiges Ausgangsprodukt mit intaktem Fünfring eingesetzt werden kann, das
- b) in 1,3-Position schon geeignete Substituenten trägt, die
- c) auf präparativ einfache und schonende Weise in Carbonylgruppen umgewandelt werden können.

Dieses Ziel erreichten wir – ausgehend vom großtechnisch leicht zugänglichen 2-Norbornen (**1**) – auf dem angegebenen Weg.



¹²⁾ W. G. Young, H. K. Hall jr. und S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4338 (1956); C. H. DePuy und E. F. Zaweski, ebenda **79**, 3923 (1957); **81**, 4920 (1959).

¹³⁾ S. Winstein und R. E. Buckles, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2780 (1942); A. T. Blomquist und W. G. Mayes, *J. Org. Chem.* **10**, 134 (1945); L. N. Owen und P. N. Smith, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4035.

¹⁴⁾ G. M. Korach, D. R. Nielsen und W. H. Rideout, *Org. Synth.* **42**, 50 (1962).

¹⁵⁾ G. H. Rasmussen, H. O. House, E. F. Zaweski und C. H. De Puy, *Org. Synth.* **42**, 36 (1962), *Org. Synth.*, Coll. Vol. V, 324 (1973).

¹⁶⁾ I. R. Beckwith und L. P. Hager, *J. Org. Chem.* **26**, 5206 (1961); H. O. House in *Modern Synthetic Reactions*, S. 10, W. A. Benjamin Verlag, New York 1965; J. M. McIntosh und P. M. Beaumier, *J. Org. Chem.* **37**, 2905 (1972).

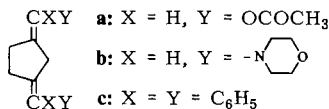
¹⁷⁾ A. Roedig und H. Ziegler, *Chem. Ber.* **94**, 1800 (1961).

¹⁸⁾ B. Eistert, F. Haupter und K. Schank, *Liebigs Ann. Chem.* **665**, 55 (1963); B. Eistert und K. Schank, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 429; K. Schank, B. Eistert und J. H. Felzmann, *Chem. Ber.* **99**, 1414 (1966).

Die Ozonspaltung von **1** ist schon länger bekannt¹⁹⁾, sie wurde von *Frickel*²⁰⁾ zu einer Eintopfreaktion bis zum Acetal **3** ausgearbeitet. Die Beobachtung von *Frickel*, daß dabei das Verhältnis von **3** zu **4** von der eingeleiteten Menge Ozon (bis maximal molarer Menge) abhängt, konnten wir nicht bestätigen. **1** nahm in Methanol zwischen -40 und -78°C genau die molare Menge Ozon auf (erst danach I_2 -Abscheidung in einer nachgeschalteten KI-Lösung), auch bei einem Unterschuß an Ozon waren nach der beschriebenen Arbeitsweise²⁰⁾ immer 15–20% **4** im Acetal **3**, das dann zusätzlich noch mit Ausgangsprodukt verunreinigt war. Wir konnten feststellen, daß **4** nicht auf der Stufe der Ozonspaltung entstand, sondern die Estergruppe in **4** wurde nach Aufnahme eines Moläquivalents Ozon erst durch die bekannte²¹⁾ säurekatalysierte Zersetzung des Etherhydroperoxids **2** gebildet. Wurde demzufolge die Peroxidfunktion in **2** zuerst mit Dimethylsulfid reduziert und danach erst mit Orthoameisensäureester und katalytischen Mengen Mineralsäure acetalisiert, so wurde das Acetal **3** in bis zu 92proz. Ausbeute frei von $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachweisbaren Mengen an **4** erhalten.

Die anschließende katalytische Methanolabspaltung aus dem Acetal **3** lieferte den Bis-enol-ether **5** als Isomerengemisch in bis zu 94proz. Ausbeute. Die weitere Ozonspaltung von **5** ergab bei gleicher Arbeitsweise das gewünschte 1,3-Cyclopentandion in 81proz. Ausbeute sofort so rein, daß es schon alle literaturbeschriebenen Eigenschaften eines mehrfach sublimierten Reinproduktes besaß und nicht unbedingt nochmals gereinigt zu werden brauchte. Die Gesamtausbeute, bezogen auf **1**, betrug 70%.

Weitere Synthesevarianten, in denen die Enol-etherfunktionen von **5** durch andere C,C-Doppelbindungssysteme ersetzt waren, erwiesen sich als nicht durchführbar (**a**) bzw. als weniger günstig (**b**, **c**).



Wir danken der *Dynamit Nobel AG* für großzügige Unterstützung mit Chemikalien.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (Kupferblock) und Siedepunkte sind unkorrigiert. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian A 60 und EM 360. – IR-Spektren: Beckman IR 4 und IR 33. – UV-Spektren: Beckman DK 1. – Ozonspaltungen: Ozongenerator Fischer 503 (registrierte Leistung: 6.35 g Ozon/h bei einer Sauerstoffströmungsgeschwindigkeit von 56 l/h).

cis-1,3-Cyclopentandicarbaldehyd-bis(dimethylacetal) (**3**): In eine Lösung von 47 g (0.5 mol) 2-Norbornen in 700 ml absol. Methanol wurde bei -60°C die molare Menge Ozon eingeleitet. Man ließ die Temperatur auf -30°C ansteigen und versetzte mit 44 ml (0.6 mol) Dimethylsulfid. Nun wurde bei Raumtemp. solange gerührt, bis der Peroxidtest mit Kaliumiodid in wäßriger Essigsäure negativ ausfiel. Danach erst wurde mit 120 ml (1.1 mol) destilliertem Orthoameisensäure-trimethylester und 5 ml konz. methanolischer Salzsäure versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Über eine 50 cm lange Vigreuxkolonne wurden anschließend der gebildete Ameisensäuremethylester sowie der Überschuß an Dimethylsulfid abdestilliert. Dann wurde mit Natrium-methylat/Methanol neutralisiert und das Methanol bei Normaldruck abdestilliert. Der Rückstand wurde i. Vak. fraktioniert destilliert und lieferte bei Sdp. $74-75^\circ\text{C}/12$ Torr 37.5 g (96%)

¹⁹⁾ R. H. Perry jr., *J. Org. Chem.* **24**, 829 (1959); G. Limarola, F. Petit und M. Korard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 1295.

²⁰⁾ F. Frickel, *Synthesis* **1974**, 507.

²¹⁾ K. Griesbaum und H. Keul, *Angew. Chem.* **87**, 748 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 716 (1975).

DMSO sowie bei Sdp. 125–126°C/12 Torr (Lit.²⁰) Sdp. 69–71°C/0.3 Torr) 100.4 g (92%) Acetal **3**.

1,3-Bis(methoxymethylen)cyclopentan (**5**): In einer Destillationsapparatur mit 10-cm-Vigreux-kolonne wurden 100 g (0.46 mol) **3** zusammen mit einer Spatelspitze Diphenylphosphinsäure²²⁾ im Ölbad unter Rühren auf 200–210°C erhitzt und das abgespaltene Methanol unmittelbar abdestilliert (26 g, 89%). Um das restliche Methanol zu entfernen, wurde 2 h bei 180°C bei vermindertem Druck unter Rückfluß erhitzt und danach der gebildete Bisenolether **5** ohne vorherige Neutralisation überdestilliert; Ausb. 66.4 g (94%) vom Sdp. 99–102°C/14 Torr. **5** ließ sich nur <0°C ohne merkliche Verfärbung aufbewahren.

¹H-NMR (CCl₄/TMS int.): δ = 5.85 (m, 2H, CH); 3.5 (s, 6H, OCH₃). – IR (Film): 1682 cm⁻¹ (C=C).

1,3-Cyclopentandion (**6**): 50 g (0.324 mol) Bisenolether **5** in 500 ml absol. Methanol wurden bei –70°C mit der doppelmolaren Menge Ozon gespalten. Nach Auftauen auf ca. –30°C wurden 51 ml (0.7 mol) Dimethylsulfid zugesetzt und bei Raumtemp. bis zur quantitativen Umsetzung der Peroxide gerührt. Danach wurden Ameisensäure-methylester, Dimethylsulfid und Methanol (zuletzt i. Wasserstrahlvak.) abdestilliert, DMSO bei 45–50°C/0.01 Torr, wobei sich die vorher blaßgelbe Lösung braun färbte. Nach Zugabe von 80 ml absol. Ether wurde der braune Rückstand aufgeschlämmt und nach Kühlung abgenutscht; Ausb. 25 g (79%) schon ziemlich reines **6**, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 152°C schmolz. Aus der Mutterlauge konnten noch weitere 2.4% durch Azokupplung mit *p*-Chlorbenzoldiazoniumsalzlösung nachgewiesen werden, d. h. die Gesamtausbeute belief sich auf 81%. Verunreinigungen bildeten sich praktisch erst während der destillativen Entfernung des mitgebildeten DMSO. Wurden nur die leichter flüchtigen Komponenten bei Raumtemp. i. Wasserstrahlvak. entfernt und danach unmittelbar mit absol. Ether versetzt, so kristallisierte sofort sehr reines, fast farbloses **6** in 74proz. Ausb. aus.

¹H-NMR ([D₆]DMSO/TMS int.): δ = 5.14 (s, 1H, CH); 2.40 (s, 4H, [CH₂]₂). – UV: λ_{\max} = 241 nm (lg ϵ 4.28) in Ethanol, 251 (4.40), 316 (2.67) in konz. Schwefelsäure, 257 (4.47) in 0.1 N NaOH⁵⁾.

²²⁾ Bei Verwendung von Diphenylphosphinsäure traten hier im Gegensatz zur Verwendung anderer saurer Katalysatoren keine Polymerprodukte auf!