

30. Synthese von Bicyclo[3.3.0]oct-1(5)en-2-on aus Cyclohexanon

von Annalaura Lorenzi-Riatsch, Yoshihiko Nakashita und Manfred Hesse*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(4. XI. 83)

Synthesis of Bicyclo[3.3.0]oct-1(5)en-2-one from Cyclohexanone

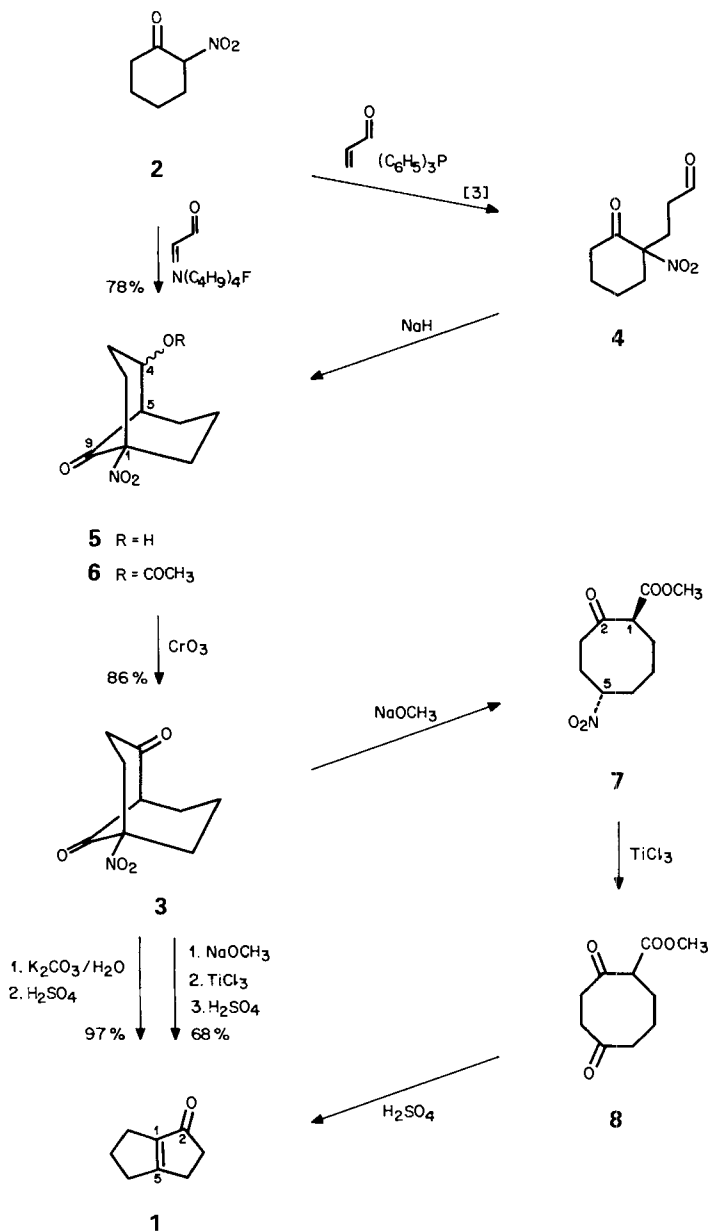
Summary

Treatment of 2-nitrocyclohexanone (**2**) with acrylaldehyde yielded in the presence of tetrabutylammonium fluoride the bicyclic product **5**, which was oxidized to the nitro-diketone **3**. The conversion of **3** to the title compound **1** was achieved in nearly quantitative yield under unusual conditions: K_2CO_3/H_2O and H_2SO_4 . Compound **3** was also converted to **1** (stepwise and one-pot reaction, respectively) by treatment with 1. $NaOCH_3$, 2. $TiCl_3$, and 3. H_2SO_4 (*Scheme*).

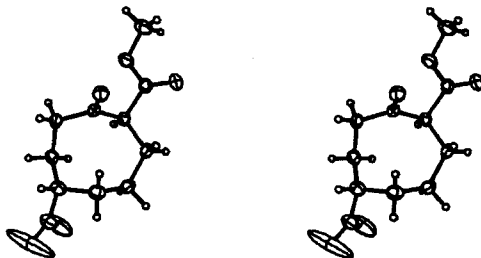
Synthesen und Bildungsweisen von Bicyclo[3.3.0]oct-1(5)en-2-on (**1**) sind in der Literatur verschiedentlich beschrieben worden [1]. Im folgenden berichten wir über eine einfache Synthese, die von 2-Nitrocyclohexanon (**2**) ausgeht und über das bicyclische 5-Nitrobicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (**3**) verläuft, welches durch Hydrolyse in quantitativer Ausbeute **1** ergibt.

2-Nitrocyclohexanon (**2**) [2] liess sich mit Acrylaldehyd in Gegenwart von Ph_3P zu 3-(1-Nitro-2-oxocyclohexyl)propanal (**4**) umsetzen [3]. In Gegenwart von NaH reagierte **4** zum Aldolreaktionsprodukt **5** ($M = 199$), vgl. *Schema*. Wurde diese *Michael*-Reaktion von **2** hingegen mit Acrylaldehyd in Gegenwart von Tetrabutylammoniumfluorid ausgeführt, so resultierte direkt **5**. Verbindung **5** gibt aus Et_2O /Pentan farblose Kristalle (Schmp. $83-84^\circ$), die ein komplexes 1H -NMR-, jedoch ein ^{13}C -NMR-Spektrum mit erwartungsgemäss neun ^{13}C -Resonanzlinien geben. Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass **5** einheitlich (kein Diastereomerenmisch) ist. Die relative Konfiguration der OH-Gruppe liess sich auch durch sein *O*-Acetylderivat **6** ($M = 241$, Schmp. $127,0-127,2^\circ$), hergestellt durch Acetylierung (Ac_2O /Pyridin) von **5**, NMR-spektroskopisch nicht abklären. Durch CrO_3 -Oxidation von **5** wurde 5-Nitrobicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (**3**, $M = 197$, Schmp. $150,7^\circ$) gebildet. Bei der Behandlung von **3** zunächst mit $NaOCH_3$ -Lösung gefolgt von $TiCl_3$ bei pH 5 und schliesslich mit H_2SO_4 resultierte Bicyclo[3.3.0]oct-1(5)en-2-on (**1**, $M = 122$), welches mit einem authentischen Präparat [4] durch GC/MS-Analyse identifiziert wurde. Die Transformation **3**→**1** wurde auch stufenweise ausgeführt, wobei mit $NaOCH_3$ -Lösung zunächst 5-Nitro-2-oxocyclooctan-carbonsäure-methylester (**7**, $M = 229$) gebildet wurde, vgl. [5]. Diese kristalline Verbindung (Schmp. $85,6-86,3^\circ$) zeigt NMR-spektroskopisch in $CDCl_3$ ein Gemisch an. Im

Schema



¹³C-NMR-Spektrum werden anstelle der zu erwartenden zehn ¹³C-Resonanzen deren 43 registriert. Es muss sich somit um ein Konformen- und Keto-Enol-Gemisch handeln. Die Röntgenstrukturanalyse (vgl. *Figur*) zeigt das Vorliegen des 1,5-*trans*-Isomeren an [6], in welchem der 8-Ring in einer Kronenkonformation vorliegt.



Figur. Stereoskopische Darstellung der Kristallstruktur von 5-Nitro-2-oxocyclooctancarbonsäure-methylester (7). Die H-Atome wurden mit willkürlichem Radius, die übrigen Atome mit thermischen Ellipsoiden für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit dargestellt.

Die Umwandlung der NO_2 -Gruppe in eine Ketogruppe (7 \rightarrow 8) geschah mittels TiCl_3 [7]. Die nachfolgende Behandlung mit wässriger H_2SO_4 führte nach Esterhydrolyse, Decarboxylierung der entstandenen β -Ketocarbonsäure zu dem intermediär anzunehmenden Cyclooctan-1,4-dion, welches bei der säurekatalysierten Aldolkondensation **1** ergab.

Wesentlich einfacher und mit viel besserer Ausbeute (97%) gelingt die Umwandlung von **3** in **1** mit $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ bei 70° , gefolgt von einer säurekatalysierten Kondensation (H_2SO_4 , 70°), also ohne Verwendung von TiCl_3 . Zur mechanistischen Erklärung dieser Reaktion ist davon auszugehen, dass **3** durch $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ zunächst in eine stickstofffreie Verbindung mit $M = 140$ umgewandelt wird (GC/MS-Befund) und anschliessend säurekatalysiert in **1** übergeht. Schliesslich konnte **3** auch säurekatalysiert (20proz. $\text{H}_2\text{SO}_4/80^\circ/7$ h) in **1** überführt werden (GC/MS-Befund). Zurzeit sind Untersuchungen über den Reaktionsmechanismus der direkten Umwandlung von **3** \rightarrow **1** im Gange, über die wir später berichten werden.

Unser Dank gilt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung und Dr. H. J. Bieri und Dipl.-chem. R. Prewé (Universität Zürich) für die Röntgenstrukturanalyse.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. S. [8].

1. 4-Hydroxy-1-nitrobicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**5**). – 1.1. Aus 2-Nitrocyclohexanon (**2**). Zu einer Lösung von **2** (5,8 g, 0,0405 mol) in THF (18 ml) wurden Acrylaldehyd (3 ml, 0,0446 mol) und Tetrabutylammonium-fluorid (6,3 g, 0,0202 mol) [7] zugegeben und 6 Std. bei 20° in Ar-Atmosphäre gelassen. Danach wurde i. RV. abgedampft, der Rückstand mit CHCl_3 extrahiert, die CHCl_3 -Lösung erst mit 5proz. HCl, dann mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand (7,8 g) chromatographiert (CHCl_3): **5** (6,3 g, 78%), farblose Kristalle, Schmp. $83\text{--}84^\circ$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan}$). IR: 3290, 1740, 1734, 1550. $^1\text{H-NMR}$: 4,45–4,20 (*d*-artiges *m*, 1H); 3,5–1,5 (*m*, 12H) darin bei 3,18 (br. *s*, OH, verschwindet nach D_2O -Zugabe). $^{13}\text{C-NMR}$ ((D_6) DMSO, 25,2 MHz): 205,5; 96,0; 73,8; 54,5; 37,0; 32,0; 28,6; 27,8; 19,2. MS: 199 (4, M^+), 135 (9), 125 (25), 123 (5), 109 (5), 108 (7), 107 (66), 105 (5), 97 (5), 95 (12), 93 (7), 91 (13), 83 (8), 82 (8), 81 (95), 80 (10), 79 (100), 77 (10), 69 (10), 68 (6), 67 (97), 65 (7), 57 (21), 55 (54), 54 (7), 53 (25), 51 (6), 45 (6), 44 (5), 43 (27), 42 (8), 41 (68), 40 (12). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (199,207): C 54,26, H 6,58, N 7,03; gef.: C 54,46, H 6,88, N 6,75.

1.2. Aus 3-(1-Nitro-2-oxocyclohexyl)propanal (**4**). Eine Lösung von **4** (0,680 g, 3,42 mmol) [3] in THF (40 ml) und NaH (0,148 g, 3,4 mmol, 55proz. in Öl, zweimal mit Pentan gewaschen) wurde bei 20° 120 Std. unter Ar

gelassen. Danach wurde AcOH (3 ml) zugegeben, das Lösungsmittel abgedampft, Eiswasser (5 ml) zugefügt und mit CHCl_3 extrahiert. Nach Abdampfen von CHCl_3 wurde der Rückstand (0,600 g) chromatographiert (Et_2O /Pentan): **5** (0,564 g, 83%).

2. *Essigsäure-(5-nitro-9-oxobicyclo[3.3.1]non-2-yl)ester* (**6**). Eine Lösung aus **5** (0,300 g, 1,5 mmol), frisch destilliertem Ac_2O (0,2 ml) und trockenem Pyridin (0,36 ml) wurde bei 20° 24 Std. gelassen, in Eiswasser (3 ml) gegossen und mit Et_2O extrahiert. Der Extrakt wurde mit 10proz. HCl gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand (0,210 g) chromatographiert (Benzol/Hexan): **6** (0,153 g, 42%), farblose Kristalle, Schmp. 127,0–127,2° (AcOEt/Hexan). IR: 1735, 1720 (Inflexion), 1550, 1240. $^1\text{H-NMR}$: 5,36–5,16 (m, 1H); 3,4–1,7 (m, 14H), darin bei 2,05 (s). MS: 182 (15, $M - 59$), 98 (5), 85 (6), 81 (6), 79 (28), 78 (13), 70 (7), 69 (8), 68 (5), 67 (7), 60 (41), 57 (11), 56 (5), 55 (16), 53 (6), 52 (20), 51 (14), 50 (9), 44 (58), 44 (39), 43 (100), 42 (22), 41 (23). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (241,245): C 54,77, H 6,27, N 5,81; gef.: C 55,05, H 6,23, N 6,07.

3. *5-Nitrobicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion* (**3**). Zu einer Lösung von **5** (0,470 g, 2,36 mmol) in Aceton (15 ml) wurde Jones-Reagens (1,21 ml, 2,84 mmol) bei 0° tropfenweise zugegeben. Vor jeder neuen Zugabe wurde gewartet, bis die Farbe der Lösung von gelb nach grün wechselte. Nachdem das gesamte Reagens zugegeben war, rührte man die Lösung noch 15 Min. und fügte anschliessend 2-Pentanol zu. Danach wurde i. RV. abgedampft, der Rückstand mit einem Flüssig-Flüssig-Extraktor (Et_2O) extrahiert, der Auszug mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Chromatographie (CHCl_3) des Rückstandes (0,450 g) ergab **3** (0,400 g, 86%), farblose Kristalle, Schmp. 150,7–150,8° (AcOEt/Hexan). IR: 1745 (Inflexion), 1728, 1720, 1548. $^1\text{H-NMR}$: 3,6–1,2 (m). $^{13}\text{C-NMR}$ ((D_6) DMSO, 25,2 MHz): 206,2; 199,8; 95,7; 62,2; 38,6; 38,5; 33,8; 26,3; 18,9. MS: 197 (4, M^+), 152 (6), 151 (62), 124 (10), 123 (82), 105 (8), 96 (6), 95 (53), 93 (9), 91 (6), 82 (8), 81 (100), 80 (8), 79 (47), 77 (13), 69 (8), 68 (10), 67 (43), 66 (8), 65 (10), 57 (7), 55 (70), 54 (7), 53 (40), 52 (6), 51 (9), 50 (5), 43 (21), 42 (8), 41 (63), 40 (12). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (197,191): C 54,82, H 5,62, N 7,16; gef.: C 55,08, H 5,68, N 7,34.

4. *Bicyclo[3.3.0]oct-1(5)en-2-on* (**1**). – 4.1. Aus **3**, a) Zu abs. MeOH (50 ml) wurde Na (0,290 g, 12,6 mmol) gegeben, bei 0° langsam eine Lösung von **3** (1,000 g, 5,07 mmol) in abs. MeOH (25 ml) zugefügt und 1 Std. bei 0° unter Ar gelassen. Danach wurde mit einer Pufferlösung mit TiCl_3 [Mischung von AcONH_4 (9,2 g, 0,12 mol) in H_2O (30 ml) und TiCl_3 (3,080 g, 0,02 mol) in H_2O (15 ml), pH 5] versetzt und 4 Std. bei 20° gerührt. Die Farbe der Lösung änderte sich nach 45 Min. (grün → gelb → farblos) [9]. Nach Abdampfen von MeOH wurde die wässr. Lösung mehrmals mit Et_2O extrahiert, die ätherische Lösung mit 5proz. wässr. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und abgedampft. Zum Rückstand (1,042 g) wurden 10 Tropfen konz. H_2SO_4 gegeben und 2 Std. bei 70° stehengelassen. Nach Neutralisierung mit 5proz. wässr. NaHCO_3 -Lösung wurde mit Et_2O extrahiert, der Extrakt mit H_2O gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde destilliert (65–66°, 0,5 Torr): **1** (0,421 g, 68%). Die Identifizierung erfolgte mit einem authentischen Präparat [4] durch GC/MS-Analyse. MS: 123 (10), 122 (100, M^+), 121 (61), 94 (13), 93 (19), 91 (11), 85 (22), 80 (18), 79 (91), 78 (5), 77 (25), 67 (7), 66 (34), 65 (12), 57 (6), 51 (6), 41 (9), 40 (7).

b) Eine Lösung von **3** (70 mg, 0,35 mmol) und K_2CO_3 (294 mg, 2,13 mmol) in H_2O (3 ml) wurde 3,5 Std. bei 70° gehalten, anschliessend bei 0° mit 10proz. wässr. HCl-Lösung neutralisiert, mit Et_2O extrahiert und nach Eindampfen des getrockneten Extraktes der Rückstand (50 mg) durch GC/MS als Dreikomponenten-Gemisch analysiert: A ($M = 122$, Spuren, 1), B ($M = 140$), C ($M = 140$). [Bei B und C handelt es sich vermutlich um die nicht cyclisierte und cyclisierte Vorstufe von **1**]. Der Rückstand wurde in 10proz. wässr. H_2SO_4 gelöst, 90 Min. bei 70° stehengelassen, mit Et_2O ausgezogen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand (42 mg, 97%) enthält reines **1** (GC/MS-Analyse).

c) Eine Lösung von **3** (50 mg) wurde 7 Std. bei 80° mit einer wässr. 20proz. H_2SO_4 (2 ml) behandelt. Danach wurde mit Et_2O extrahiert, der Extrakt getrocknet und abgedampft. Die GC/MS-Analyse des farblosen Rückstandes ergab neben ca. 30% **3** einen Anteil von ca. 70% **1**.

4.2. Aus 2,5-Dioxocyclooctancarbonsäure-methylester (**8**). Eine Lösung aus **8** (0,100 g, 0,51 mmol), H_2O (3 ml) und 6 Tropfen konz. H_2SO_4 wurde 2 Std. bei 70° stehengelassen. Nach Neutralisierung mit 5proz. wässr. NaHCO_3 -Lösung wurde mit Et_2O extrahiert, der Extrakt mit H_2O gewaschen, getrocknet und abgedampft. Die Identifizierung des Rückstandes (0,050 g, 81%) erfolgte mit einem authentischen Präparat durch GC/MS-Analyse.

5. *5-Nitro-2-oxocyclooctancarbonsäure-methylester* (**7**). Nach Zugabe von Na (0,253 g, 11 mmol) zu abs. MeOH (40 ml) wurde langsam eine Lösung von **3** (0,870 g, 4,41 mmol) in abs. MeOH (20 ml) zugefügt und 1 Std. bei 0° unter Ar gelassen. Danach wurde mit AcOH bis pH 5 angesäuert, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit Et_2O extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und nach Abdampfen des Et_2O der Rückstand (1,012 g) chromatographiert (Benzol/Hexan): **7** (0,991 g, 98%), farblose prismatische Kristalle, mit denen eine Röntgen-

strukturanalyse ausgeführt wurde. Schmp. 85,6–86,3° (AcOEt/Hexan). IR: 1748, 1710, 1655, 1620, 1610, 1550. $^1\text{H-NMR}$: 4,67–4,27 (*m*, 1H); 3,80, 3,73, 3,65, 3,63 (4 *s*, 3H); 3,1–1,1 (*m*, 10H). $^{13}\text{C-NMR}$ (Keto-Enol- und Konformer-Gemisch): 209,2; 173,3; 172,6; 169,5; 99,1; 86,3; 85,6; 85,3; 55,4; 52,3; 51,9; 51,7; 51,3; 39,2; 39,1; 38,5; 32,7; 32,4; 32,1; 31,8; 31,2; 30,4; 29,8; 29,4; 29,2; 25,15; 29,08; 29,0; 28,9; 28,8; 28,5; 28,32; 28,26; 28,15; 27,9; 27,7; 27,5; 27,2; 26,9; 24,1; 21,7; 21,1. MS: 229 (5, M^+), 163 (20), 152 (5), 151 (25), 149 (7), 139 (7), 123 (20), 122 (20), 121 (21), 113 (9), 111 (14), 109 (8), 107 (8), 105 (9), 98 (5), 97 (14), 96 (9), 95 (40), 94 (8), 93 (23), 91 (9), 87 (13), 85 (10), 84 (8), 83 (23), 82 (9), 81 (53), 80 (13), 79 (50), 77 (18), 71 (11), 70 (14), 69 (25), 68 (13), 67 (35), 66 (10), 65 (9), 59 (17), 57 (15), 56 (16), 55 (100), 54 (14), 53 (23), 52 (6), 51 (9), 50 (6), 45 (10), 44 (5), 43 (48), 42 (12), 41 (86), 40 (13). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (229,233): C 52,40, H 6,60, N 6,11; gef.: C 52,46, H 6,58, N 6,29.

6. 2,5-Dioxocyclooctancarbonsäure-methylester (8). Zu einer Lösung von 7 (0,140 g, 0,61 mmol) in abs. MeOH (5 ml) und Na (0,014 g, 0,61 mmol) wurde eine Lösung von TiCl_3 (0,282 g, 1,83 mmol) in H_2O (1,5 ml) und AcONH_4 (0,846 g, 10,98 mmol) in H_2O (3 ml) gegeben und 4 Std. bei 20° unter Ar gelassen. Nach Abdampfen von MeOH wurde die wässr. Lösung mehrmals mit Et_2O extrahiert, die ätherische Lösung mit 5proz. wässr. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und abgedampft. Die Analyse des Rückstandes (0,100 g) erfolgte durch GC/MS. Es wurden zwei Substanzen registriert. Schnellst wandernd (Dehydratisierungsprodukt von 8). MS: 181 (18), 180 (82, M^+), 153 (28), 152 (57), 151 (7), 148 (6), 138 (8), 137 (39), 122 (8), 121 (49), 120 (71), 119 (5), 111 (5), 110 (6), 109 (10), 107 (5), 105 (6), 94 (10), 93 (100), 92 (36), 91 (43), 89 (3), 81 (7), 80 (7), 79 (53), 78 (16), 77 (47), 67 (10), 66 (10), 65 (20), 63 (7), 59 (27), 57 (6), 55 (11), 53 (14), 51 (12), 45 (10), 44 (12), 43 (10), 41 (22), 40 (25) und 8: MS: 198 (1, M^+), 180 (55), 167 (14), 166 (59), 153 (6), 152 (32), 148 (8), 143 (31), 142 (7), 141 (5), 139 (14), 138 (48), 137 (36), 125 (7), 124 (10), 123 (5), 122 (12), 121 (48), 120 (63), 112 (9), 111 (68), 110 (37), 109 (23), 97 (9), 96 (9), 95 (12), 94 (8), 93 (76), 92 (27), 91 (20), 83 (11), 82 (19), 81 (10), 80 (6), 79 (56), 78 (11), 77 (26), 69 (11), 68 (14), 67 (14), 66 (8), 64 (15), 59 (29), 57 (16), 56 (25), 55 (100), 54 (19), 53 (36), 52 (8), 51 (11), 45 (8), 44 (18), 43 (39), 42 (14), 41 (49), 40 (14).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. B. Kulkarni & S. Dev, *Tetrahedron* 24, 553 (1968); E. Piers & I. Nagakura, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3237; Y. Fukuda, T. Negoro, Y. Tobe, K. Kimura & Y. Odaira, *J. Org. Chem.* 44, 4557 (1979); F. Cooke, R. Moerck, J. Schwindeman & P. Magnus, *J. Org. Chem.* 45, 1046 (1980); F. Cooke, J. Schwindeman & P. Magnus, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1995; K. Sasaki, T. Kushida, M. Iyoda & M. Oda, *Tetrahedron Lett.* 1982, 2117; E. Piers, J. Banville, C. K. Lau & I. Nagakura, *Can. J. Chem.* 60, 2965 (1982).
- [2] H. Feuer & P. M. Pivawer, *J. Org. Chem.* 31, 3152 (1966).
- [3] K. Kostova, A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita & M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 65, 249 (1982).
- [4] M. Karpf & A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 64, 1123 (1981).
- [5] W. Huggenberg & M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 66, 1519 (1983).
- [6] R. Prewo & H. J. Bieri, in Vorbereitung.
- [7] D. A. White & M. M. Baizer, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3597.
- [8] Y. Nakashita & M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 66, 845 (1983).
- [9] J. E. McMurry & J. Melton, *J. Org. Chem.* 38, 4367 (1973).