

Synthesen von 2-Alkyl-cycloalkandionen-(1,3) durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierungen

Von HANS SCHICK und GERHARD LEHMANN

Inhaltsübersicht

5- und 6-gliedrige 2-Alkyl-cycloalkandione-(1,3) erhält man durch Umsetzung von Dicarbonsäurehalogeniden mit Carbonsäuren oder von Carbonsäurehalogeniden mit Dicarbonsäuren unter FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen.

Vor kurzem berichteten wir¹⁾ über die Darstellung von 2-Alkyl-cycloalkandionen-(1,3) und deren Bedeutung für die Totalsynthese carbo- und heterocyclischer Steroide.

Inzwischen sind weitere Synthesen und Anwendungsbeispiele bekannt geworden: So wurde 2-Äthyl-cyclopentandion-(1,3)²⁾ durch partielle Reduktion von 2-Acetyl-cyclopentandion-(1,3)²⁾ sowie durch alkalische Kondensation von Butyryl-bernsteinsäure-diäthylester³⁾ erhalten. HUISMAN und Mitarbeiter setzten 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) zur Totalsynthese von 6-Aza-⁴⁾ und 6-Thiasteroiden⁵⁾ ein, R. E. BROWN und Mitarbeiter zur Totalsynthese von 8-Azasteroiden⁶⁾. Über eine verbesserte Östronsynthese mit 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) berichteten H. GIBIAN u. a.⁷⁾

Im Bestreben, die von uns beschriebene Synthese¹⁾ von 2-Alkyl-cycloalkandionen-(1,3) durch FRIEDEL-CRAFTS-Kondensation aktivierter Dicarbonsäurederivate mit Enolacetaten aliphatischer Aldehyde und Ketone

¹⁾ H. SCHICK, G. LEHMANN u. G. HILGETAG, J. prakt. Chem. [4] **35**, 28 (1967).

²⁾ Niederländische Patentanmeldung 6506709; Chem. Abstr. **64**, 12567 (1966).

³⁾ R. BUCOURT, A. PIERDET u. D. HAINAUT, Französisches Patent 1370126; Chem. Abstr. **64**, 14109 (1966).

⁴⁾ J. A. VAN VELTHUYSEN, M. A. DOUW, W. N. SPECKAMP, U. K. PANDIT u. H. O. HUISMAN, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 3081.

⁵⁾ J. G. WESTRA, N. W. SPECKAMP, U. K. PANDIT u. H. O. HUISMAN, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 2781.

⁶⁾ R. E. BROWN, D. M. LUSTGARTEN, R. J. STANABACK u. R. I. MELTZER, J. org. Chemistry **31**, 1489 (1966).

⁷⁾ H. GIBIAN, K. KIESLICH, H.-J. KOCH, H. KOSMOL, C. RUFER, E. SCHRÖDER u. R. VÖSSING, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 2321.

weiter zu vereinfachen, untersuchten wir die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung aliphatischer Carbonsäuren mit Dicarbonsäurehalogeniden.

Bei der Kondensation von Bernsteinsäuredichlorid mit Propionsäure erhielten wir direkt 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) in 40–50proz. Ausbeute.

Es zeigte sich, daß die Reaktion innerhalb gewisser Grenzen verallgemeinerungsfähig ist. So kann Bernsteinsäuredichlorid gegen andere Dicarbonsäuredihalogenide und Propionsäure gegen andere Carbonsäuren ausgetauscht werden. Das Dicarbonsäurehalogenid bestimmt dabei die Ringgröße des entstehenden 2-Alkyl-cycloalkandions, die Carbonsäure den Substituenten in 2-Stellung. Mit Glutarsäuredichlorid erhält man 2-Alkyl-cyclohexandione-(1,3), mit Buttersäure oder Valeriansäure entstehen 2-Äthyl- bzw. 2-Propyl-cycloalkandione-(1,3).

Bei der näheren Bearbeitung dieser Umsetzungen fanden wir, daß es im Hinblick auf das zu erwartende Reaktionsprodukt völlig gleichgültig ist, ob die Dicarbonsäure oder die Carbonsäure als Halogenid (oder Anhydrid) eingesetzt wird. So erhält man z. B. 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) ebenso in hoher Ausbeute, wenn man Bernsteinsäure mit Propionylchlorid umsetzt. Schließlich entstehen die gleichen Reaktionsprodukte auch dann, wenn ein Gemisch aus Dicarbonsäure und Carbonsäure zunächst mit Thionylchlorid und dann mit Aluminiumchlorid behandelt wird.

Der Anwendungsbereich der Reaktion konzentriert sich nach den bisherigen Erfahrungen auf die Synthese 5- und 6-gliedriger 2-Alkyl-cycloalkandione-(1,3). Versuche, aus Malonsäure bzw. Malonsäuredichlorid Cyclobutandione oder aus Adipinsäure bzw. Adipinsäuredichlorid Cycloheptandione zu erhalten, brachten bisher keinen eindeutigen Erfolg. Auch in 2-Stellung unsubstituierte Cycloalkandione-(1,3), deren Bildung man bei Einsatz von Essigsäure als Carbonsäurekomponente erwarten sollte, wurden bisher nicht isoliert. Bei der Umsetzung von Bernsteinsäuredichlorid mit Essigsäure wurde lediglich in geringer Ausbeute 2-Acetyl-cyclopentandion-(1,3) erhalten. Es gelang ebenfalls nicht, 2-Chlor-, 2-Phenyl- und 2-Carboxycyclopentandion-(1,3) aus Bernsteinsäuredichlorid und Chloressigsäure, Phenylessigsäure bzw. Carboxyessigsäure (Malonsäure) zu synthetisieren. Wie Tab. 1 zeigt, lassen sich von den 2-Alkyl-cycloalkandionen-(1,3) die 2-Methylverbindungen mit den höchsten Ausbeuten darstellen. Mit zunehmender Kettenlänge des 2-Alkylrestes nehmen die Ausbeuten ab, so daß die Synthese höherer 2-Alkyl-cycloalkandione-(1,3) nach diesem Prinzip weniger lohnend erscheint. Für das 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3), das für die Totalsynthese von Steroiden eine besondere Bedeutung besitzt, dürfte die hier beschriebene Synthese jedoch die zur Zeit einfachste und billigste sein.

Ähnlich wie bei der früher von uns beschriebenen Synthese von 2-Alkyl-1,3-dicarbonylverbindungen durch Bisacylierung von Enolacetaten¹⁾ erwies sich auch hier Nitromethan als vorzügliches Lösungsmittel für FRIEDEL-CRAFTS-Acylierungen; Nitrobenzol ist ebenfalls sehr gut geeignet.

Analogien zu der hier beschriebenen Synthese cyclischer 2-Alkyl-1,3-diketone sind seit langem bekannt: So beobachtete bereits A. COMBES⁸⁾ die Bildung von Acetylaceton bei der Einwirkung von Aluminiumchlorid auf Acetylchlorid. H. MEERWEIN und D. VOSSEN⁹⁾ erhielten Acetylaceton bzw. 4-Methyl-heptandion-(3,5) bei der Umsetzung von Essigsäure- bzw. Propionsäureanhydrid mit Bortrifluorid. W. M. DZIOMKO und O. W. IWANOW¹⁰⁾ kondensierten Carbonsäurehalogenide in Gegenwart von Aluminiumchlorid mit Carbonsäuren zu 2-Alkyl-1,3-diketonen.

Alle diese Synthesen stellen eine unter Decarboxylierung verlaufende Bisacylierung der α -Methylengruppe einer Carbonsäure oder eines Carbonsäurederivates dar. Ihnen allen ist gemeinsam, daß sich acylierende und zu acylierende Komponente von der gleichen Carbonsäure ableiten. Bei dem hier beschriebenen Verfahren dagegen leiten sich die beiden Komponenten von verschiedenen Carbonsäuren ab, wodurch eine wesentlich größere Zahl von Kombinationsmöglichkeiten bedingt wird. Wenn sich trotzdem einheitliche, reine Produkte in zum Teil guten Ausbeuten isolieren lassen, so ist das sicher der hohen Bildungstendenz fünf- und sechsgliedriger Ringe und den guten Kristallisationseigenschaften der cyclischen 1,3-Diketone mit zu verdanken.

Bemerkenswert ist nun, wie man am Beispiel der Synthese des 2-Methylcyclopentandions-(1,3) sieht, daß es auf die Ausbeute ohne wesentlichen Einfluß ist, ob man auf Propionsäure Bernsteinsäuredichlorid (Reaktion 1) oder auf Bernsteinsäure Propionylchlorid einwirken läßt (Reaktion 2), wenn die Komponenten in vergleichbaren molaren Mengen eingesetzt werden.

Die Reaktion 1 kann man sich als eine Bisacylierung der Propionsäure durch das Bernsteinsäuredichlorid vorstellen, die nach Weg A des Formelschemas verläuft. Danach sollte der erste Schritt der Reaktion in einer Succinoylierung der Propionsäure bestehen und zu δ -Carboxy- γ -keto-hexansäurechlorid bzw. γ -Keto-hexansäurechlorid führen, das sofort zu 2-Methylcyclopentandion-(1,3) cyclisiert.

Bei Reaktion 2 kann man annehmen, daß zuerst eine Propionylierung der Bernsteinsäure erfolgt. Diese sollte β -Carboxy- γ -keto-hexansäure bzw.

⁸⁾ A. COMBES, Ann. Chimie 12 [6], 199 (1888); G. GUSTAVSON, J. prakt. Chem. 37 [2], 109 (1888).

⁹⁾ H. MEERWEIN u. D. VOSSEN, J. prakt. Chem. 141, 149 (1934).

¹⁰⁾ W. M. DZIOMKO u. O. W. IWANOW, Sowjetisches Patent 172300; Chem. Abstr. 63, 16218 (1965).

Tabelle 1

Zusammenstellung der Reaktionsbedingungen für die Synthese der 2-Alkyl-cycloalkandione-(1,3)

Cycloalkandion	Dicarbonsäure-Komponente ^{a)}	Carbonsäure-Komponente	(Mol)	AlCl ₃ (Mol)	Ausbeute (%)
2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) Schmp.: 214—216°C	Bernsteinsäuredichlorid	Propionsäure	0,1	0,12	2 ^{b)}
	Bernsteinsäuredichlorid	Propionsäure	0,1	0,12	20
	Bernsteinsäuredichlorid	Propionsäure	0,1	0,24	25
	Bernsteinsäuredichlorid	Propionsäure	0,2	0,24	45
	Bernsteinsäuredichlorid	Propionsäure	0,2	0,24	34 ^{c)}
	Bernsteinsäuredichlorid	Propionylchlorid	0,2	0,24	11
	Bernsteinsäureanhydrid	Propionylchlorid	0,2	0,24	7
	Bernsteinsäuredichlorid	Propionsäureanhydrid	0,1	0,36	45 ^{e)}
	Bernsteinsäure	Propionylchlorid	0,2	0,24	45
	Bernsteinsäure	Propionylchlorid	0,2	0,24	32 ^{c)}
	Bernsteinsäure	Propionylchlorid	0,22	0,24	50
	Bernsteinsäure	Propionylchlorid	0,25	0,24	50 ^{d)}
	Bernsteinsäure	Propionylchlorid	0,3	0,24	65 ^{d)}
	Bernsteinsäure	Propionylchlorid	0,4	0,24	75
	Bernsteinsäure	Propionylchlorid	0,4	0,36	80 ^{e)}
Bernsteinsäure + 0,22 Mol SOCl ₂	Propionsäure	0,22	0,24	28	
2-Äthyl-cyclopentandion-(1,3) Schmp.: 175—177°C	Bernsteinsäuredichlorid	Buttersäure	0,2	0,24	30
	Bernsteinsäure	Butrylchlorid	0,2	0,24	25
2-Propyl-cyclopentandion-(1,3) Schmp.: 179—181°C	Bernsteinsäure	Valeroylchlorid	0,2	0,24	15
2-Methyl-cyclohexandion-(1,3) Schmp. 204—206°C:	Glutarsäuredichlorid	Propionsäure	0,2	0,24	40
	Glutarsäure	Propionylchlorid	0,2	0,24	40

a) bei allen Versuchen 0,1 Mol, wenn nicht anders vermerkt in 30 ml Nitromethan.

b) Reaktion bei 100 °C ohne Lösungsmittel.

c) Reaktion in 50 ml 1,2-Dichloräthan.

d) Reaktion in 30 ml Nitrobenzol.

e) Reaktion in 45 ml Nitromethan.

Beschreibung der Versuche

2-Alkyl-cyclopentan- und 2-Alkyl-cyclohexandione-(1,3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift

32 g (0,24 Mol) sublimiertes Aluminiumchlorid werden in 30 ml wasserfreiem Nitromethan unter Ausschluß von Feuchtigkeit gelöst, wobei sich die Lösung auf 50–60 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden unter Außenkühlung mit Eis oder kaltem Wasser 0,1 Mol Dicarbonsäuredichlorid bzw. 0,2 Mol Carbonsäurechlorid auf einmal zugegeben. Anschließend werden 0,2 Mol Carbonsäure bzw. 0,1 Mol Dicarbonsäure zugefügt, wobei die Temperatur auf 40–50 °C ansteigt und ein kurzes heftiges Aufschäumen erfolgt. Das Reaktionsgemisch wird dann 3 Stunden unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird die dunkle Lösung unter Außenkühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung so langsam auf 60 g Eis gegossen, daß die Temperatur des Zersetzungsgemisches 30–40 °C nicht übersteigt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wird das abgeschiedene braune 2-Alkyl-cycloalkandion-(1,3) abgesaugt, mit 10 ml kaltem Wasser gewaschen und aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Das Filtrat des Rohproduktes wird durch Destillation im Vakuum von Nitromethan befreit, mit Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und kontinuierlich mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt kann nach Eindampfen und Umkristallisieren eine zweite Fraktion gewonnen werden. Dieser Prozeß lohnt sich aber nur bei 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3).

Die nach dieser Vorschrift dargestellten 2-Alkyl-cyclopentan- und 2-Alkyl-cyclohexandione-(1,3) sind in Tab. 1 zusammengestellt. Die Tabelle enthält einige Ansätze, bei denen die Reaktionsbedingungen von der allgemeinen Arbeitsvorschrift abweichen. Aber auch diese Ansätze wurden in Analogie zu der angegebenen Vorschrift durchgeführt.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 15. Oktober 1966.

Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.