

Stereochemie der Reduktion von Cyclopentan-carboxyessigsäuren

Von

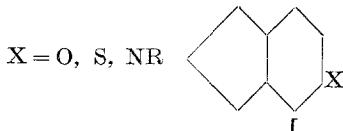
M. Procházka

Institut für Organische Chemie der Karlsuniversität, Prag

(Eingegangen am 21. März 1960)

Es wird über die Synthese und Reduktion verschiedener Cyclopentan- und Cyclopentencarboxyessigsäuren berichtet. Cis- und trans-Cyclopentancarboxyessigsäuren wurden zum trans-Diol mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, bei analogen Cyclopentencarboxyessigsäuren wurde die konjugierte Doppelbindung bei der Reduktion nicht angegriffen und die nachfolgende katalytische Hydrierung lieferte wieder das trans-Isomere.

Die durch die Reduktion der Cyclopentan- und Cyclopentencarboxyessigsäuren mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) entstehenden Diole können als Ausgangsstoffe zur Synthese von Heterocyclen I benutzt werden.



In dieser Arbeit haben wir die Synthese und die sterischen Verhältnisse bei der Reduktion nachfolgender Säuren mit LAH untersucht:

cis-Cyclopentan-1-carboxy-2-essigsäure (II)^{1,2}

trans-Cyclopentan-1-carboxy-2-essigsäure (III)³

1-Cyclopenten-1-carboxy-2-essigsäure (IV)^{4,5}

2-Cyclopenten-2-carboxy-1-essigsäure (V)^{6,7}

¹ J. Ernest und J. Hofman: Chem. Listy **45**, 261 (1951).

² R. P. Linstead und E. M. Meade, J. Chem. Soc. [London] **1934**, 935.

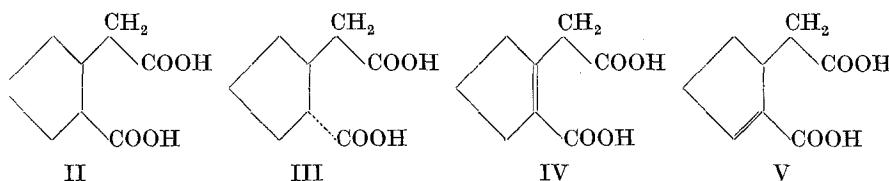
³ A. H. Cook und R. P. Linstead, J. Chem. Soc. [London] **1934**, 956.

⁴ M. Protiva und V. Michajlyszyn: Chem. Listy **49**, 1049 (1955).

⁵ G. A. R. Kon und H. R. Nanji: J. Chem. Soc. [London] **1932**, 2426.

⁶ C. Mannich und H. R. Budde: Arch. Pharmaz. **270**, 283 (1932).

⁷ E. Petöcz: Diplomarbeit, Karlsuniversität, Prag (1954).



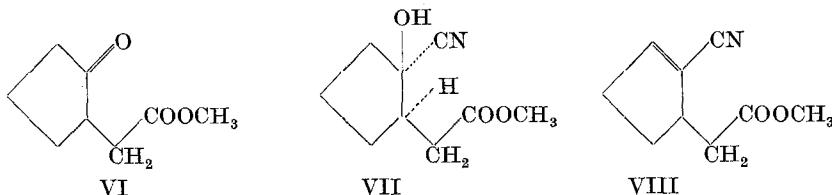
Diese Säuren haben wir größtenteils durch modifizierte in der Literatur¹⁻⁴ beschriebene Methoden bereitet. Als erste Stufe der Synthese der Säure V haben wir die Reaktion von 2-Carbäthoxycyclopentanon mit dem Chlor-essigester gewählt. Nachfolgende Hydrolyse und Veresterung mit Methanol ergibt den Methylester der Cyclopentanon-2-essigsäure (VI)⁸. Wenn man das rohe, durch die Kondensation von Adipinsäureäthylester nach *Dieckmann* entstandene Natrium-2-carbäthoxycyclopentanon benutzt, entsteht neben VI in 54% Ausbeute durch Alkoholyse mit dem anwesenden Alkoholat auch ein Ester der γ -Carboxypimelinsäure.

Den Cyclopentanonessigsäure-methylester (VI) haben wir durch Einwirkung von flüssigem Cyanwasserstoff in den 1-Hydroxy-1-cyan-cyclopentan-2-essigsäuremethylester (VII) übergeführt; dieser lieferte nach anschließender Wasserabspaltung durch Thionylchlorid den 2-Cyan-cyclopenten-(2)-essigsäuremethylester (VIII), aus welchem durch säure-katalysierte Hydrolyse die gewünschte Säure V gewonnen wurde.

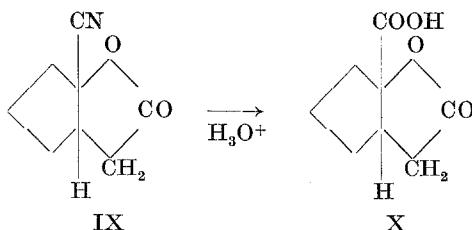
Das Resultat dieser Synthese ist unbefriedigend infolge schlechterer Ausbeuten, weil das Cyanhydrin VII sehr leicht unter Methanolabspaltung in das 1-Cyan-1-cyclopentanol-2-essigsäurelacton (IX) übergeht. In Anwesenheit von Thionylchlorid ist diese Reaktion überwiegend. Lacton IX kann man mit konz. Salzsäure zum 1-Carboxy-1-cyclopentanol-2-essigsäurelacton (X) ohne Zerstörung des sterisch gehinderten Lactonringes hydrolysieren.

Im Stoff VII kann man der Nitrilgruppe die Transkonfiguration zur seitenständigen Kohlenstoffkette zuschreiben, da die stabile Konfiguration von zwei Fünfringen nur eis- ist.

Die Struktur des Nitrils IX haben wir mit Hilfe der IR-Spektren aus der Verschiebung der Absorptionsbande der Ketogruppe und aus der



⁸ S. F. Birch, R. A. Dean und E. V. Whitehead: J. Org. Chem. **23**, 783 (1958).



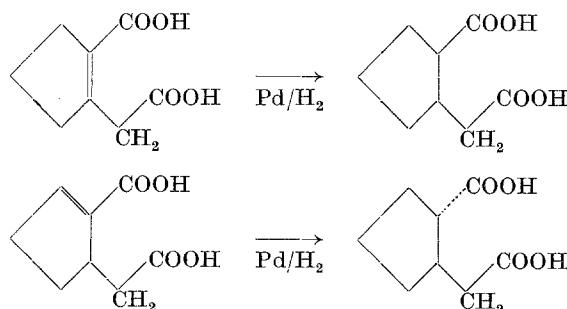
Unterdrückung⁹ des Absorptionsbandes der Nitrilgruppe im Einklang mit der Anwesenheit eines Sauerstoffatoms an dem α -C bewiesen.

Absorptionsbanden der —CO— (cm^{-1})

			Lösung
2-Cyclopentanon-1-essigsäure	1719	1751	CCl ₄
2-Cyclopentanon-1-essigsäure-methylester..		1748	CCl ₄
Lacton IX		1811	CCl ₄
Lacton X	1735	1792	CHCl ₃

Die Lage der Doppelbindung der Säure V, die aus dem ungesättigten Nitril VIII entsteht, haben wir durch Vergleich mit authentischer Säure V, die nach *Mannich*⁶ bereitet wurde, festgestellt. Die Synthesen der Säuren II—V in reinem Zustande sind sehr mühsam, in der Totalbilanz mit Ausbeuten von 5 bis 10% d. Th.

Die Säure IV haben wir durch Kondensation des 2-Carbäthoxy-cyclopentanons mit Cyanessigsäureester nach *Kon* und *Nanji*⁵ bereitet. Gegen die Erwartung entsteht die Doppelbindung in exo-Lage. Leider ist es uns nicht gelungen, analoge Kondensation mit Malonester unter Piperidin-katalyse, mit Triäthanolamin bei 180°, Natriumalkoholat oder mit Zinkchlorid in Acetanhydrid durchzuführen. Die Säure IV, mit Palladium-katalysator hydriert, lieferte das cis-Isomere II, die Säure V das trans-Isomere III. In beiden Fällen geht die Reduktion sehr langsam vor sich.



⁹ L. J. Bellamy: The Infra-Red Spectra of Complex Molecules, New York 1954.

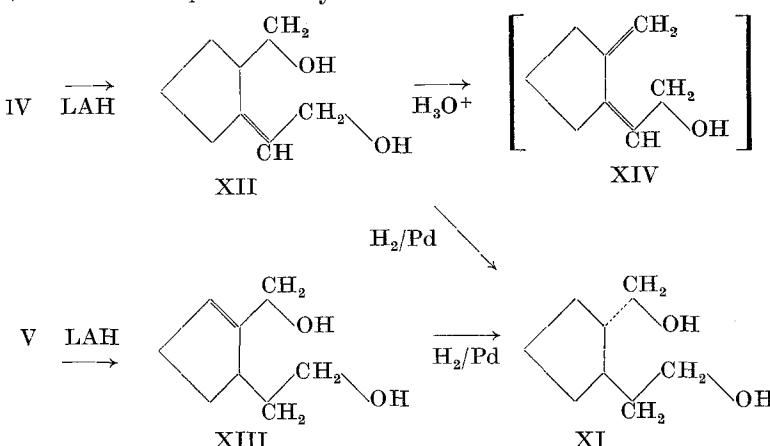
Die stereoisomeren Säuren II und III liefern durch Reduktion mit LAH im siedenden Tetrahydrofuran den gleichen β -(2-Hydroxymethyl-cyclopentyl)-äthylalkohol (XI), wahrscheinlich das thermodynamisch stabilere trans-Isomere. Die Reduktion der cis-Säure II ohne nähere Angaben haben, während wir diese Arbeit durchführten, Andersen und Mitarb.¹⁰ in einer kurzen Mitteilung publiziert.

Bei der Reduktion der Säuren IV und V mit LAH wurde die konjugierte Doppelbindung nicht reduziert und es entstehen die isomeren Diole XII und XIII, die sich im Prinzip durch ihre chemischen Eigenschaften unterscheiden. β -(2-Hydroxymethyl-2-cyclopentenyl)-äthylalkohol (XIII) ist im Gegensatz zum Diol XII gegen verdünnte Mineralsäuren stabil. Das Diol XII verharzt schon durch sehr kleine Mengen von Mineralsäuren, oder durch Einwirkung von Wasserabspaltungsmitteln, z. B. Thionylchlorid in Pyridin oder Acetanhydrid schon bei niedrigen Temperaturen.

Wahrscheinlich entsteht zuerst das konjugierte Dien XIV, das aus dem Diol XIII unmittelbar nicht entstehen kann.

Durch katalytische Hydrierung mit Palladiumkatalysator liefern beide Isomere XII und XIII trans-Diol XI. Die Identität der hydrierten Diole wurde mit Mischschmp. und IR-Spektren der Bis-phenylurethane bestätigt.

Da die katalytische Reduktion der Doppelbindung stereo-spezifisch cis- ist, führten uns diese Ergebnisse zu dem Schluß, daß es im Verlaufe der Reduktion der Säure IV mit LAH zur Isomerisierung der Doppelbindung, wahrscheinlich in die stabilste exo-Lage, kommt. Säure IV verändert sich nicht unter Einwirkung von wäßrigen Laugen oder durch Erhitzen mit NaBH_4 in Tetrahydrofuran.



¹⁰ A. G. Andersen, W. F. Harrison, R. G. Andersen und A. G. Osborne: J. Amer. Chem. Soc. **81**, 1255 (1959).

Die Methylierung des Diols XII mit Dimethylsulfat ergab nur das Monomethoxyderivat. Die H-Brücken der OH-Gruppe hindern die Feststellung der Doppelbindungslage mit Hilfe der IR-Spektren.

Experimenteller Teil

Alle Schmp. wurden auf dem *Koflerblock (Boëtius)*, die Papierchromatographie absteigend in den Lösungssystemen A und B auf Whatman 1 ausgeführt.

A. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}:\text{H}_2\text{O} = 85:5:10$.

B. $\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{O} = 10:3:5$.

cis-Cyclopentan-1-carboxy-2-essigsäure (II):

Methode A: Nach Literaturangabe² in der Ausb. 25% d. Th., Schmp. 91—92° (aus konz. HCl).

Methode B: Die Lösung von 5 g IV⁴ in 20 ml Tetrahydrofuran (THF) wurde nach Zugabe von 5 g Katalysator (5proz. Pd/BaSO₄) unter 1 atm. Druck bei 20° hydriert. Quantitative Absorption wurde erst nach 48 Stdn. erreicht. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel abgedampft, das zurückgebliebene Öl erstarrte nach 3 Tagen kristallinisch. Nach dem Waschen mit CCl_4 Schmp. 91—92°, Ausb.: 4,8 g (96% d. Th.).

trans-Cyclopentan-1-carboxy-2-essigsäure (III):

Methode A: Nach Literaturangabe³ in der Ausb. 5,3% d. Th. (auf Cyclopentanon gerechnet), Schmp. 62—64° (Lit.: 66°).

Methode B: Durch analog durchgeführte katalyt. Reduktion der Säure V, Ausb. 85%, Schmp. 63—64° (aus CCl_4 -Petroläther). Auch in reinem Zustande kristallisieren die Säuren II und III sehr schwer.

1-Cyclopenten-1-carboxy-2-essigsäure (IV):

Diese Säure wurde nach *Protiva* und *Michajlyszyn*⁴ mit 9,2% Ausb. (auf Carbäthoxycyclopentanon gerechnet) bereitet, nur die Reinigung wurde modifiziert. Nach der ersten Umlösung wurde die Säure in kaltem Essigester gelöst, Nebenprodukte abfiltriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde die Säure aus konz. HCl zweimal umkristallisiert. Schmp. 186—187° (*Protiva*⁴ gibt 178—181°, *Kon*⁵ 184° an). R_F im System A 0,46.

2-Cyclopenten-2-carboxy-1-essigsäure (V):

Methode A: Nach *Mannich*⁶ durch die Kondensation des Succindialdehyds mit Malonsäure und Methylamin ohne Isolierung der Zwischenstufen mit 5,9% Ausb., Schmp. 154°.

Methode B: 5 g 2-Cyclopenten-2-cyan-1-essigsäuremethylester (VIII) wurden 5 Stdn. mit 50 ml konz. HCl unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten und Filtration mit Aktivkohle wurde die Salzsäure im Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser von 5° und Chloroform durchgewaschen und aus 15proz. HCl umkristallisiert. Schmp. 156—157°, Ausb.: 68%. Mischschmp. mit der Säure nach A: ohne Erniedrigung; R_F im System A 0,40.

Cyclopantan-2-essigsäure

Nach *Linstead* und *Meade*², Ausb. 56,5% d. Th., Sdp.₃ 152°, Schmp. 53°.

Cyclopentanon-2-essigsäuremethylester (VI): 176 g (1,24 Mol) der Cyclopentanon-2-essigsäure wurden in 600 ml wasserfr. Methanol gelöst und nach Zugabe von 20 ml konz. H_2SO_4 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen. Dann wurden 300 ml Methanol abdestilliert und der Rückstand in eine gesättigte Na_2CO_3 -Lösung gegossen. Der Ester wurde sechsmal mit 150 ml Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung getrocknet, der Äther abgedunstet, und der Ester fraktioniert; $\text{Sdp.}_8 112^\circ$, $n_{\text{D}}^{15} = 1,4564$, Ausb. 155 g (80,5% d. Th.). Birch und Dean⁸ geben für diesen durch azeotrope Veresterung bereiteten Ester $\text{Sdp.}_{25} 128-131^\circ$ und $n_{\text{D}}^{20} = 1,478$ an.

2-Cyclopenten-2-cyan-1-essigsäuremethylester: Die Lösung von 64 g (0,41 Mol) Ester VI in 30 ml Äther wurde mit flüssigem HCN (aus 150 g KCN) versetzt und nach Zugabe von 0,5 g KCN 4 Stdn. bei 20° stehengelassen. HCN und Äther wurden dann unter vermindertem Druck abdestilliert; der Rückstand in 50 ml Benzol gelöst, filtriert. Nach Zugabe von 82 g absol. Pyridin wurden unter Abkühlen und Röhren 60 g (0,505 Mol) SOCl_2 zugeropft. Die Reaktion wurde durch eine halbstündige Erhitzung auf dem Wasserbade zu Ende gebracht. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, die schwarze Emulsion durch Filtration zerstört, mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit wässriger NaHCO_3 -Lösung behandelt, getrocknet und einer fraktionierten Destillation unterworfen (15 cm lange Füllkörperkolonne).

	Sdp. ₁₂	Sdp. nach Redestillation	Ausbeute
1. Fraktion	110—120°	5 g 112—115°/13	7,8%
2. Fraktion	138—144°	10 g 140—141°/13	15%
3. Fraktion	155—165°	7 g 126°/2	11,3%

Die erste Fraktion wurde als Ester VI identifiziert, die zweite ist das Nitril VIII, die dritte das Lacton IX.

Fraktion 2 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_7\text{N}$), (165,19). Ber. C 65,41, H 6,71, N 8,48.
Gef. C 65,52, H 6,78, N 8,51.

Die Fraktion 3 wurde 3 Stdn. mit 30 ml konz. HCl zum Sieden erhitzt. Nach der Filtration mit Aktivkohle wurde die Salzsäure unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in einer NaHCO_3 -Lösung gelöst, die Lösung mit Äther behandelt, wieder mit verd. HCl auf pH 2 gebracht und die freie Säure X mit Äther extrahiert. Der nach dem Verdunsten des Äthers verbleibende Rückstand erstarrte nach 5 Tagen kristallinisch. Schmp. 74—76° (aus CCl_4). Ausb. an X 3,8 g (5,5%).

1-Cyclopentanol-1-cyan-2-essigsäurelacton (IX): Die Lösung von 147 g (0,94 Mol) des Esters VII in flüssigem HCN (aus 325 g KCN) wurde nach Zugabe von 0,5 g KCN bei 15° 8 Stdn. stehengelassen. Die Lösung wurde mit 2 ml konz. HCl sauer gemacht, HCN unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Äthanol gelöst, mit Aktivkohle entfärbt, mit MgSO_4 getrocknet und einer fraktionierten Destillation unterworfen.

Fraktion 1: $\text{Sdp.}_8 110-125^\circ$ (40 g regen. Ester VII)
Fraktion 2: $\text{Sdp.}_8 148-154^\circ$ (48 g)

Fraktion 2 ist das gewünschte Lacton IX, ein farbloses Öl, das nach einigen Tagen erstarrt. Ausb. 48 g (33,5%), Schmp. 38—39° (aus Petroläther).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_7\text{N}$ (151,16). Ber. C 63,56, H 6,00, N 9,27.
Gef. C 63,69, H 6,12, N 9,38.

Nitril IX ist außer in Petroläther in allen üblichen organischen Lösungsmitteln löslich.

1-Cyclopentanol-1-carboxy-2-essigsäurelacton (X): 4,15 g Lacton IX (27,5 mMol), 5 ml konz. HCl und 2 ml Wasser wurden 3 Stdn. zum Sieden erhitzt; Wasser und Salzsäure wurden unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand mit 10 ml Aceton plus 10 ml CHCl_3 extrahiert. Nach der Filtrierung des NH_4Cl wurden die Lösungsmittel abgedunstet und der Rückstand analog der 3. Fraktion bei der Darstellung von VIII behandelt. Ausb.: 3 g (64%); Schmp. 76—77° (aus CCl_4).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$ (170,16). Ber. C 56,46, H 5,92, Neutr. Äquiv. 170,2.
Gef. C 56,71, H 6,12, Neutr. Äquiv. 174.

Reduktion mit LAH:

A. Methode für die Säuren II, III und V.

Zur Suspension von 5 g LAH in 50 ml Tetrahydrofuran (THF) wurde unter 10 Min. Röhren die Lösung von 5 g Säure in 30 ml THF zugetropft und 12 Stdn. stehengelassen. Am nächsten Tag wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegossen, die ausgeschiedenen Hydroxyde mit konz. HCl neutralisiert und die Lösung 5 Stdn. mit Äther extrahiert. Der äther. Extrakt wurde destilliert.

B. Methode für die Säure IV:

Ausführung der Reduktion wie unter A, die ausgeschiedenen Hydroxyde wurden aber nicht mit HCl gelöst, sondern durch Zentrifugieren entfernt und gut mit Äthanol durchgewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden durch Abdampfen der Lösung im Vak. auf 15 ml eingeengt. Ätherextraktion und Destillation wie unter A.

Bis-Phenylurethane:

0,16 g Diol, bereitet mit einer der vorgehenden Methoden, wurde mit 0,3 ml Phenylisocyanat versetzt und einen Tag bei 20° stehen gelassen. Das ausgeschiedene Urethan wurde mit CCl_4 und Petroläther durchgewaschen und in Äther gelöst. Nach der Filtration der unlöslichen Stoffe wurde der Äther abgedunstet und der Rückstand aus CCl_4 umkristallisiert.

Übersicht über die LAH-Reduktionsergebnisse:

Säure	Diol	Ausb.	Sdp.	Schmp. des bis-Phenylurethans
II	XI	78%	121—122/1,5	102—104°
III	XI	82%	122—123/1,5	103—104°
IV	XII	44%	124/1,5	129—131°
V	XIII	55%	129—130/2	124—126°

Die Analysen aller angeführten Stoffe stimmen in den üblichen Fehlergrenzen mit der Theorie überein.

Die Diole sind viskose Öle, leicht löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln außer Petroläther und CCl_4 .

Katalytische Hydrierung der ungesättigten Diole XII und XIII:

Die Diole wurden unter normalem Druck in THF-Lösung mit Pd-Katalysator hydriert. Die Reaktion verläuft binnen 3 Stdn. mit fast quantitativen Ausbeuten.

Schmp. des Bis-Phenylurethans des hydrierten Diols XI ohne Erniedrigung, auch die IR-Spektren stimmten überein.

Monomethyläther des Diols XII:

Zu der Lösung von 3,06 g Diol XII (21,5 m Mol) in 20 ml 26proz. NaOH (129 mMol) wurde binnen 15 Min. 10,8 g (86 mMol) Dimethylsulfat unter intensivem Rühren zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde noch 5 Stdn. gemischt, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und mit wasserfr. K_2CO_3 getrocknet. Die Destillation gibt 2 g farblosen, leicht beweglichen Monomethyläther, der auch bei der Säulenchromatographie an Al_2O_3 (Aktivität 2) einheitlich erschien. Sdp._{0,5} 68°. Im IR-Spektrum gibt er charakteristische OH-Absorptionsbanden.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$. Ber. C 69,19, H 10,32. Gef. C 68,90, H 10,33.