

2,2-DISUBSTITUIERTE CYCLOPENTAN-1,3-DIONE—2¹

UNTERSUCHUNG DER REGIOSELEKTIVITÄT VON ALKYLIERUNGS- REAKTIONEN AN 2-METHYL-CYCLOPENTAN-1,3-DION

HANS SCHICK,* HARTMUT SCHWARZ und ANGELIKA FINGER

Zentralinstitut für Organische Chemie der Akademie der Wissenschaften der DDR, DDR-1199 Berlin, Rudower
 Chaussee 5, Deutsche Demokratische Republik

und

SIGFRID SCHWARZ

VEB Jenapharm, DDR-6900 Jena, Otto-Schott-Strasse 13, Deutsche Demokratische Republik

(Received in Germany 10 July 1981)

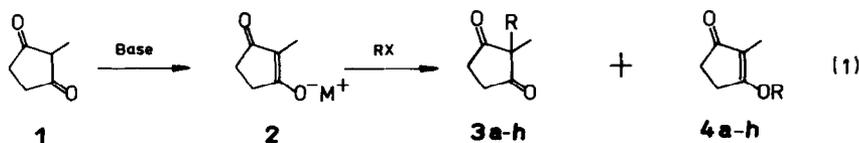
Zusammenfassung—Die Regioselektivität der Alkylierung von Alkalisalzen des 2-Methyl-cyclopentan-1,3-dions mit Alkylhalogeniden hängt entscheidend von der Struktur des Alkylierungsreagens und der Art des verwendeten Lösungsmittels ab. Unsubstituierte primäre gesättigte Alkylhalogenide mit Ausnahme von Methyljodid liefern bevorzugt O-Alkylierungsprodukte, primäre Alkylhalogenide mit einem sp²- oder sp-hybridisierten Kohlenstoffatom in β-Stellung dagegen bevorzugt C-Alkylierungsprodukte. Dipolare aprotische Lösungsmittel begünstigen die O-Alkylierung, Wasser die C-Alkylierung. Auf der Grundlage dieser Feststellungen wurden u.a. Verfahren für die Herstellung von 2-Allyl-2-methyl-, 2-Allyl-2-ethyl-, 2-Methyl-2-propargyl- und 2-Benzyl-2-methyl-cyclopentan-1,3-dion entwickelt. Die Alkylierung von 2-Methyl-cyclopentan-1,3-dion mit Bromessigsäuremethylester wurde ebenfalls eingehend untersucht.

Abstract—The regioselectivity of the alkylation of alkali metal salts of 2-methyl-cyclopentane-1,3-dione with alkyl halides depends significantly on the structure of the alkylating reagent and the type of solvent used in the reaction. Unsubstituted saturated primary alkyl halides with the exception of methyl iodide preferentially yield products of O-alkylation. Alkyl halides with an sp²- or sp-hybridized carbon atom in a β-position preferentially yield products of C-alkylation. Dipolar aprotic solvents favour O-alkylation; water favours C-alkylation. On the basis of these results procedures for the preparation of 2-allyl-2-methyl-, 2-allyl-2-ethyl-, 2-methyl-2-propargyl- and 2-benzyl-2-methyl-cyclopentane-1,3-dione have been developed. The alkylation of 2-methyl-cyclopentane-1,3-dione with methyl bromoacetate was also intensively investigated.

2,2-Dialkylierte Cyclopentan-1,3-dione sind wichtige Zwischenprodukte für die Totalsynthese von Steroiden² und 8-Alkyl-prostaglandinen.³ Sie sind auch wegen ihrer leichten Überführbarkeit in 5-alkylierte 4-Oxocarbonsäuren¹ interessant. Ihre Gewinnung aus 2-Alkyl-cyclopentan-1,3-dionen und Alkylhalogeniden in Gegenwart von Basen bereitet Schwierigkeiten, da das 2-Alkyl-3-oxo-cyclopent-1-en-1-olat-Anion **2** als ambidenten Nucleophil sowohl am Kohlenstoff als auch am Sauerstoff alkyliert werden kann.⁴⁻⁸

ERGEBNISSE

Nach dem Verhältnis der nach Gleichung (1) entstehenden C- bzw. O-Alkylierungsprodukte **3** und **4** lassen sich die von uns eingesetzten Alkylhalogenide in zwei Gruppen einteilen. Zur ersten Gruppe gehören unsubstituierte gesättigte primäre Alkylhalogenide wie Ethyl-, Propyl- und Butyliodid, bei denen die O-Alkylierung überwiegt. Zur zweiten Gruppe gehören primäre Alkylhalogenide mit einem sp²- oder sp-hybridisierten Kohlenstoffatom in β-Stellung wie Allylbromid, Propargyl-



R

a -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃
 b -CH₂-CH₂-CH₃
 c -CH₂-CH₃
 d -CH₃

R

e -CH₂-CH=CH₂
 f -CH₂-C≡CH
 g -CH₂-C₆H₅
 h -CH₂-COOCH₃

bromid, Benzylchlorid oder Bromessigsäuremethylester. Bei diesen Verbindungen überwiegt die C-Alkylierung. Eine Sonderstellung nimmt Methyljodid ein, das nach seiner Struktur der ersten Gruppe zuzuordnen ist, seinem Reaktionsverhalten nach jedoch zur zweiten Gruppe gehört.

Da wir an der Synthese der C-Alkylierungsprodukte 3 als Zwischenstufen für 8-Alkyl-prostaglandine interessiert waren, untersuchten wir, in welcher Weise sich die Regioselektivität der Alkylierungsreaktion beeinflussen lässt.

Für die Untersuchungen wurden entweder äquimolare Mischungen von 1 mit Alkalicarbonaten bzw. Alkali-hydroxiden oder die in reiner Form durch Neutralisation von 1 mit den entsprechenden Basen dargestellten Alkalisalze 2 verwendet. Mit überschüssigem Alkalihydroxid wurde nicht gearbeitet, um eine Spaltung der 2,2-dialkylierten Cyclopentan-1,3-dione 3 zu 5-alkylierten 4-Oxo-carbonsäuren zu vermeiden. Bei Einsatz von überschüssigem Alkalicarbonat ist eine solche Spaltung nicht zu befürchten.¹

Eine signifikante Abhängigkeit der Regioselektivität von der Art der verwendeten Base war nicht erkennbar.

Als entscheidend erwies sich jedoch die Wahl des Lösungsmittels, wie die in Tabelle 1 zusammengestellten Versuche erkennen lassen.

Bei der Alkylierung von 1 mit Butyljodid in Gegenwart von Kaliumcarbonat steigt der Umsatz von weniger als 5% bis auf 95%, wenn man von Wasser (Versuch 1) zu dipolaren aprotischen Lösungsmitteln wie Acetonitril, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid übergeht (Versuche 2–5). Das höchste Verhältnis von C- zu O-Alkylierung erhält man dabei in Wasser (1:3,7/Versuch 1), das niedrigste in Dimethylformamid (1:9,3/Versuch 5). Auffällig ist, dass der Umsatz in Wasser mit abnehmender Kettenlänge des Alkylierungsmittels stetig steigt (Versuche 1, 6, 8 und 10), während der Umsatz in Dimethylformamid sinkt (Versuche 5, 7, 9 und 11).

Das Verhältnis von C- zu O-Alkylierung wird mit abnehmender Kettenlänge sowohl in Wasser (Versuche 1, 6, 8 und 10) als auch in Dimethylformamid (Versuche 5, 7, 9 und 11) günstiger. Dass bei gegebenem Alkylhalogenid Wasser die C-Alkylierung begünstigt, dipolare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid aber die O-Alkylierung fördern, gilt generell auch für die

Tabelle 1. Abhängigkeit der Regioselektivität der Alkylierung von 2-Methyl-cyclopentan-1,3-dion vom Alkylierungsmittel und vom Lösungsmittel

Versuchsnummer	Verwendete Base oder eingesetztes Salz	Alkylierungsmittel RX	Lösungsmittel	Umsatz (%)	Verhältnis von C- zu O-Alkylierungsprodukt (3 : 4)
1	K ₂ CO ₃	n-C ₄ H ₉ I	Wasser	<5	1 : 3,7
2	K ₂ CO ₃	n-C ₄ H ₉ I	Acetonitril	15	1 : 4,0
3	K ₂ CO ₃	n-C ₄ H ₉ I	HMPT	87	1 : 6,5
4	K ₂ CO ₃	n-C ₄ H ₉ I	DMSO	95	1 : 8,0
5	K ₂ CO ₃	n-C ₄ H ₉ I	DMF	95	1 : 9,3
6	K ₂ CO ₃	n-C ₃ H ₇ I	Wasser	5	1 : 2,5
7	K ₂ CO ₃	n-C ₃ H ₇ I	DMF	85	1 : 8,6
8	K ₂ CO ₃	C ₂ H ₅ I	Wasser	12	1 : 1,6
9	K ₂ CO ₃	C ₂ H ₅ I	DMF	53	1 : 4,6
10	K ₂ CO ₃	CH ₃ I	Wasser	17	1 : 0,15
11	K ₂ CO ₃	CH ₃ I	DMF	18	1 : 1,2
12	K ₂ CO ₃	H ₂ C=CH-CH ₂ Br	Wasser	85	1 : 0,14
13	K ₂ CO ₃	H ₂ C=CH-CH ₂ Br	DMF	80	1 : 0,74
14	K ₂ CO ₃	HC≡C-CH ₂ Br	Wasser	85	1 : 0,16
15	K ₂ CO ₃	HC≡C-CH ₂ Br	DMF	83	1 : 0,52
16	K ₂ CO ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂ Cl ^{a)}	Wasser	84	1 : 0,16
17	K ₂ CO ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂ Cl ^{a)}	DMF	78	1 : 0,48
18	Kalium-Salz	H ₃ COOC-CH ₂ Br	Wasser	37	1 : 0,15
19	Kalium-Salz	H ₃ COOC-CH ₂ Br	Methanol	35	1 : 0,2
20	Kalium-Salz	H ₃ COOC-CH ₂ Br	tert. Butanol	52	1 : 0,53
21	Kalium-Salz	H ₃ COOC-CH ₂ Br	Aceton	43	1 : 1,5
22	Kalium-Salz	H ₃ COOC-CH ₂ Br	DMF	28	1 : 0,65
23	Natrium-Salz	H ₃ COOC-CH ₂ Br	DMF	24	1 : 0,6
24	Lithium-Salz	H ₃ COOC-CH ₂ Br	DMF	23	1 : 0,53
25	Natrium-Salz	H ₃ COOC-CH ₂ Br	Benzol/18-Krone-6	74	1 : 1,14
26	Kalium-Salz	H ₃ COOC-CH ₂ Br	Benzol/18-Krone-6	78	1 : 1,14

^{a)}Unter Zusatz von 10 Mol-% Natriumiodid.

Alkylierungsmittel der zweiten Gruppe. Diese Feststellung folgt aus einem Vergleich der entsprechenden Versuche mit Allylbromid (Versuche 12 und 13), Propargylbromid (Versuche 14 und 15), Benzylchlorid (Versuche 16 und 17) und Bromessigsäuremethylester (Versuche 18 und 22). Es fällt jedoch auf, dass die Alkylierungsmittel der zweiten Gruppe im Gegensatz zu denen der ersten Gruppe in Wasser und Dimethylformamid zu etwa gleich guten Umsätzen führen. Auf diese Weise war es möglich, Vorschriften zu erarbeiten, nach denen insbesondere die Verbindungen **3e**, **3f** und **3g** sowie 2-Allyl-2-ethyl- und 2-Ethyl-2-propargyl-cyclopentan-1,3-dion leicht in grösserem Massstab zugänglich sind.

Alkyliert man statt mit Allylbromid mit dem weniger reaktiven Allylchlorid, so erfolgt keine Umsetzung. In Gegenwart von katalytischen Mengen von Alkalibromiden oder -iodiden lässt sich aber auch Allylchlorid mit Erfolg verwenden. Die Alkylierungen mit Benzylchlorid wurden ebenfalls in Gegenwart von Alkalibromiden oder -iodiden durchgeführt.

Für die im präparativen Massstab bis zu 10 Mol durchgeführten Alkylierungsversuche wurde statt Kaliumcarbonat Natriumhydroxid als Base verwendet. Damit umgeht man die mit Schaumbildung verbundene Kohlendioxidentwicklung bei der Neutralisation des Dions **1**. Zur Abtrennung der unerwünschten Enoether **4** wurden in den präparativen Ansätzen die rohen Alkylierungsprodukte in der Regel in einem Gemisch von Methanol und Wasser (2 : 1) unter Zusatz von Schwefelsäure 1 Stunde zum Sieden erhitzt oder in Dichlormethan mit wässriger Salzsäure behandelt.

Die erarbeiteten Alkylierungsbedingungen machen insbesondere **3e** zu einer einfach zugänglichen Verbindung. Hinsichtlich der Ausbeute bzw. der Ausgangsmaterialien sollte das Verfahren den bisher beschriebenen Synthesen^{7,9,10} vorzuziehen sein. Wegen der glatten Hydrierbarkeit der Allylgruppe an Palladium auf Calciumcarbonat konnte auch 2-Methyl-2-propyl-cyclopentan-1,3-dion⁷ leicht in grösserer Menge hergestellt werden.

Wegen unseres besonderen Interesses an (1 - Methyl - 2,5 - dioxo - cyclopentyl)essigsäuremethylester (**3h**) als Ausgangsprodukt für die Synthese von 8-Methyl-prostaglandin C_2^3 untersuchten wir auch die Alkylierung von **1** mit Bromessigsäuremethylester: Obwohl das Verhältnis von C- zu O-Alkylierungsprodukt in Wasser mit 1:0.15 hoch ist, kann Wasser nicht als geeignetes Lösungsmittel angesehen werden, da unter den Reaktionsbedingungen die Estergruppe sowohl im Ausgangsmaterial als auch im Endprodukt zum Teil verseift wird. Die Gesamtausbeute an **3h** und **4h** erreicht nur 37% (Versuch 18). In Methanol als Lösungsmittel wird eine Verseifung der Estergruppen zwar ausgeschlossen, der Umsatz erreicht aber auch nur 35% bei einem Verhältnis von **3h** zu **4h** von 1 : 0.2 (Versuch 19). In tert. Butanol steigt der Umsatz auf 52%, das Verhältnis von **3h** zu **4h** sinkt jedoch auf 1 : 0.53 (Versuch 20). In Dimethylformamid sinkt das Verhältnis auf 1 : 0.65 (Versuch 22). Eine erhebliche Steigerung des Umsatzes lässt sich bei Verwendung von 18-Krone-6 in Benzen erzielen. Das

Verhältnis von **3h** zu **4h** sinkt jedoch auf 1 : 1.14 (Versuch 26).†

Für alle diese Versuche mit Bromessigsäuremethylester wurde das isolierte Kaliumsalz **2** eingesetzt. Ein Vergleich der Versuche 22 bis 24 zeigt, dass mit dem Übergang vom Kaliumsalz zum Lithiumsalz das Verhältnis von **3h** zu **4h** nur geringfügig verändert wird.

Eine Auswertung der Versuche 18–26 zwingt zu der Feststellung, dass die Alkylierung von **1** mit Bromessigsäuremethylester keinen günstigen Weg zur Synthese von **3h** darstellt. Diese Verbindung wurde von uns deshalb vorteilhafter durch Oxydation von **3e** mit Kaliumpermanganat und anschliessende Veresterung mit Methanol gewonnen.¹²

DISKUSSION

Vergleicht man die in dieser Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse über die Regioselektivität der Alkylierung von 2-Methyl-cyclopentan-1,3-dion mit dem Ergebnis der Alkylierung von 3-Alkyl-pentan-2,4-dionen (offenkettigen 1,3-Diketonen)¹³, 2 - Alkyl - 3 - oxo - butansäure - ethylestern (offenkettigen β -Ketosäureestern),¹⁴ Cyclopentan - 2 - on - carbonsäure - ethylestern (cyclischen β -Ketosäureestern)¹⁴ und 2-Alkyl-cyclohexan-1,3-dionen (cyclischen 1,3-Diketonen),^{13,15} so kommt man zu der Feststellung, dass für alle diese Typen von 1,3-Dicarbonylverbindungen gleiche Gesetzmässigkeiten gelten: Bei gegebener 1,3-Dicarbonylverbindung führen polare, protonische Lösungsmittel (Wasser, Alkohole), Alkylierungsmittel hoher S_N2 -Reaktivität (Allyl- und Benzylverbindungen) mit weichen Abgangsgruppen (Iodid, Bromid) zu höchsten C-Alkylierungsraten. Polare, aprotonische Lösungsmittel (DMSO, DMF, HMPT) und Alkylierungsmittel verminderter S_N2 -Reaktivität mit harten Abgangsgruppen (Chlorid, Alkylsulfat, Tosylat) begünstigen dagegen die O-Alkylierung.¹⁶ In welchem Umfang sich diese Faktoren auf die Regioselektivität der Alkylierungsreaktionen auswirken, hängt in entscheidendem Masse von der Struktur der 1,3-Dicarbonylverbindung selbst ab. Bei 3-Alkyl-pentan-2,4-dionen^{17,18} und 2-Alkyl-3-oxo-butan-säure-ethylestern^{17,19–21} überwiegt zumindest bei Verwendung von primären Alkyljodiden und -bromiden selbst in Lösungsmitteln wie DMF, HMPT oder DMSO das C-Alkylierungsprodukt, während bei 2-Alkyl-cyclohexan-1,3-dionen¹⁵ und den hier untersuchten 2-Alkyl-cyclopentan-1,3-dionen eine bevorzugte C-Alkylierung nur noch bei Zusammenwirken aller begünstigenden Faktoren zu erzwingen ist. Cyclopentan-2-on-carbonsäureester^{22–24} nehmen eine Mittelstellung ein. Verallgemeinernd lässt sich zusammenfassen, dass die Neigung zur C-Alkylierung in der Reihe der betrachteten 1,3-Dicarbonylverbindungen mit steigender Acidität abnimmt.

Wenn im Ergebnis der durchgeführten Untersuchungen besonders betont wird, dass für die Regioselektivität der Zweitalkylierung von 2-Methyl-cyclopentan-1,3-dion die gleichen allgemeinen Gesetzmässigkeiten gelten wie für andere Typen von 1,3-Dicarbonylverbindungen, dann geschieht das deshalb, weil in der Literatur verschiedene Alkylierungsversuche von **2** beschrieben worden sind, die diese Gesetzmässigkeiten nicht berücksichtigen: Die Alkylierung des Natriumsalzes **2** mit substituierten Allyl-²⁵ bzw. Propargylhalogeniden²⁶ in verschiedenen Steroidtotalsynthesen sollte in Wasser bessere Ergebnisse liefern als in DMF oder DMSO. Die C-Alkylierung des Thallium(I)salzes **2** mit 7 - Brom - hept

†Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und Begünstigung der O-Alkylierung durch Zusatz von Kronenethern wurden auch bei der Alkylierung von Cyclohexan-2-on-carbonsäure-ethylester beobachtet.¹¹

- 5 - insäure - methyl - ester in Benzen verläuft mit hohen Ausbeuten.⁵ Der Grund dafür dürfte aber nicht in der Verwendung des Thalliumsalses, sondern in der Verwendung der reaktiven Halogenverbindung liegen. Es zeigt sich nämlich, dass schon das Natriumsalz 2 in wässrigem Medium in hohen Ausbeuten von 6- bzw. 7-substituierten 1-Brom-alk-2-inen C-alkyliert wird.²⁷ Analoges sollte auch für die Umsetzung des Thalliumsalses von 2 - [2 - (7 - Methoxy - 4 - thia - chromyriden)ethyl]cyclopentan - 1,3 - dion mit Allyl- bzw. Benzylbromid gelten.²⁸

Die für die Regioselektivität der Alkylierung von 1 gewonnenen Erkenntnisse gelten offensichtlich auch für das unsubstituierte Cyclopentan-1,3-dion. Obwohl dazu bisher keine systematischen Untersuchungen durchgeführt worden sind, entsprechen die fehlgeschlagenen Versuche zur C-Alkylierung des Thalliumsalses mit 7-Brom- bzw. 7-Iod-heptansäure-ethylester²⁹ und Methyljodid bzw. Ethylbromid³⁰ sowie die erfolgreiche C-Alkylierung des Natriumsalses mit 1-Brompent-2-in³¹ den dargelegten Erwartungen.

EXPERIMENTE

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heitzschmikroskop nach Boetius bestimmt. Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit dem Varian-Gerät A 60-A aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind auf $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm bei innerem Standard bezogen.

Alkylierung des Dions 1 in Gegenwart von Kaliumcarbonat (Versuche 1-17)

5.6 g (50 mmol) 1, 6.91 g (50 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat und 62.5 mmol des Alkylierungsmittels RX wurden in 60 ml des jeweiligen Lösungsmittels unter intensivem Rühren 10 h auf 70° erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde bei Verwendung organischer Lösungsmittel zunächst der unlösliche Salzurückstand abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Destillations- und Salzurückstand wurden anschliessend vereinigt, in 50 ml Wasser suspendiert und zur Gewinnung der Alkylierungsprodukte 3 und 4 fünfmal mit je 20 ml Ether extrahiert. Bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel für die Alkylierungsreaktion wurde die Reaktionslösung direkt mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *i. Vak.* eingedampft.

Das Verhältnis von 3 zu 4 in dem so gewonnenen Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektrometrisch durch Vergleich der Intensität geeigneter Signale bestimmt.

Alkylierung von Alkalisalzen des Dions 1 mit Bromessigsäuremethylester (Versuche 18-26)

50 mmol des Kalium-, Natrium- oder Lithiumsalses des Dions 1† und 62.5 mmol Bromessigsäuremethylester wurden in 60 ml des entsprechenden Lösungsmittels unter intensivem Rühren 10 h auf 70° erhitzt. Die Aufarbeitung und die Bestimmung des Verhältnisses von 3h zu 4h erfolgte analog zu vorstehender Vorschrift.

2-Allyl-2-methyl-cyclopentan-1,3-dion 3e

(a) *Unter Verwendung von Allylbromid.* Zu einer Lösung von 20 g (0.5 mol) Natriumhydroxid in 400 ml Wasser gibt man zunächst 56 g (0.5 mol) 1 und nach vollständigem Auflösen 72.6 g (0.6 mol) Allylbromid. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 1.5 h unter intensivem Rühren auf 60° erhitzt und nach dem

Abkühlen fünfmal mit je 50 ml Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Vakuum-Rotationsverdampfer eingeeengt. Der lösungsmittelfreie Rückstand wird *i. Vak.* über eine 20 cm Vigreux-Kolonne destilliert. Ausb. 60.8 g (80% d.Th.); Kp. 107-110°/15 Torr, 82-85°/3 Torr. (Lit.⁹: Kp. 61-62°/1 Torr).—NMR (CDCl₃): $\delta = 1.03$ (s, CH₃); 2.28 (d, $J = 7.5$ Hz, CH₂-CH=CH₂); 2.72 (s, CH₂-CH₂); 4.82-5.92 (m, CH₂-CH=CH₂).

(b) *Unter Verwendung von Allylchlorid.* Zu einer Lösung von 200 g (5 mol) Natriumhydroxid, 560 g (5 mol) 1 und 51.5 g (0.5 mol) Natriumbromid in 400 ml Wasser werden 478 g (6.25 mol) Allylchlorid gegeben und das Gemisch unter intensivem Rühren 10 h in einem Bad von 60° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird fünfmal mit je 250 ml Methylenechlorid extrahiert und anschliessend aufgearbeitet wie unter (a) beschrieben. Ausb. 532 g (70% d.Th.); Kp. 82-85°/3 Torr.

2-Allyl-2-ethyl-cyclopentan-1,3-dion

Analog zu 3e (Variante a) aus 63 g (0.5 mol) 2-Ethylcyclopentan-1,3-dion, 20 g (0.5 mol) Natriumhydroxid und 72.6 g (0.6 mol) Allylbromid in 400 ml Wasser durch (10stündiges Erhitzen auf 60° unter intensivem Rühren. Zur Abtrennung des mitentstandenen Enolethers wird das Rohprodukt in 300 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 150 ml Wasser und 5 ml konz. Schwefelsäure 1 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Methanols wird die wässr. Phase mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels *i. Vak.* destilliert. Ausb. 62.2 g (75% d.Th.); Kp. 117-120°/15 Torr.—NMR (CDCl₃): $\delta = 0.70$ (t, $J = 8$ Hz, CH₃); 1.63 (q, $J = 8$ Hz, CH₂-CH₃); 2.28 (d, $J = 8$ Hz, CH₂-CH=CH₂); 2.63 (s, CH₂-CH₂); 4.86-5.78 (CH=CH₂).—C₁₆H₁₄O₂ (166.2). Ber. C, 72.26; H, 8.49; Gef. C, 72.06; H, 8.69%.

2-Methyl-2-propargyl-cyclopentan-1,3-dion (3f)

Zu einer Lösung von 220 g (6.6 mol) Natriumhydroxid und 616 g (5.5 mol) 1 in 4.4 l Wasser werden 655 g (5.5 mol) Propargylbromid gegeben und das Gemisch unter intensivem Rühren 7 h auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen kristallisiert ein Gemisch von 3f und 4f aus. Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wird dreimal mit 500 ml Methylenechlorid extrahiert. Der nach Abdestillieren des Methylenechlorids erhaltene feste Rückstand (70 g) wird zusammen mit dem vorher abgesaugten Produkt (610 g) in einem Gemisch aus 1 l Methanol, 500 ml Wasser und 15 ml konz. Schwefelsäure unter intensivem Rühren 1 h zum Sieden erhitzt, um den Enolether 4f zu spalten. Anschliessend wird das Methanol durch Abdestillieren am Rotationsverdampfer entfernt. Aus der zurückbleibenden Suspension von 1 und 3f in Wasser wird 3f durch Extraktion mit Methylenechlorid herausgelöst. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Methylenechlorids erhält man 3f als Rohprodukt, das durch Umkristallisieren aus Tetrachlormethan unter Zusatz von Aluminiumoxid gereinigt wird. Ausb. 577 g (70% d.Th.); F. 70-72° (Lit.³²: F. 70.5-71.5°). Aus der angesäuerten wässr. Reaktionslösung und der wässr. Phase der Enoletherspaltung lassen sich durch kontinuierliche Extraktion mit Ether insgesamt etwa 100 g 1 zurückgewinnen.—NMR (CDCl₃): $\delta = 1.14$ (s, CH₃), 1.99 (t, $J = 2.7$ Hz, C≡CH); 2.47 (d, $J = 2.7$ Hz, CH₂-C≡C); 2.83 (s, CH₂-CH₂).—C₉H₁₀O₂ (150.2). Ber. C, 71.98; H, 6.71; Gef. C, 71.79; H, 6.64%.

2-Ethyl-2-propargyl-cyclopentan-1,3-dion

Zu einer Lösung von 4 g (0.1 mol) Natriumhydroxid und 12.6 g (0.1 mol) 2-Ethyl-cyclopentan-1,3-dion in 80 ml Wasser werden 11.9 g (0.1 mol) Propargylbromid gegeben und das Gemisch 7.5 h unter intensivem Rühren auf 60° erwärmt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch fünfmal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Zur Spaltung von gebildetem Enolether wird der Dichlormethan-Extrakt 1 h mit 30 ml 2N HCl intensiv gerührt. Nach Abtrennen der wässr. Phase wird die organische Phase mit Wasser und Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungs-

†Diese Salze wurden durch Neutralisation von 56 g (0.5 mol) 1 mit der äquivalenten Menge Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid bzw. Lithiumcarbonat in Wasser hergestellt. Nach Abdampfen des Wassers wurden die Salze durch Umkristallisation aus Methanol unter Zusatz von Ether gereinigt und bei 100° *i. Hochvak.* getrocknet.

mittel befreit. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Ausb. 11.5 g (70% d.Th.); Kp. $75-80^{\circ}/8 \cdot 10^{-4}$ Torr.—NMR (CDCl_3): $\delta = 0.80$ (t, $J = 7.5$ Hz, CH_3); 1.70 (q, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.12 (t, $J = 2.7$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$); 2.82 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).— $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (164.2). Ber. C, 73.14; H, 7.37; Gef. C, 73.44; H, 7.67%.

2-Benzyl-2-methyl-cyclopentan-1,3-dion 3g

Zu einer Lösung von 8 g (0.2 mol) Natriumhydroxid, 22.4 g (0.2 mol) I und 3.0 g (0.02 mol) Natriumiodid in 400 ml Wasser werden 25.3 g (0.2 mol) Benzylchlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 10 h unter intensivem Rühren auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Anschliessend wird fünfmal mit Ether extrahiert, der Etherextrakt mit Natriumhydrogen-carbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Der Rückstand wird zur Spaltung des Enolethers 4g in einem Gemisch von 100 ml Methanol, 100 ml Wasser und 5.2 ml konz. Schwefelsäure 2 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Methanols am Vakuumrotationsverdampfer wird 3g mit Ether extrahiert. Nach Waschen des Extraktes mit Natriumhydrogen-carbonat-lösung wird das Lösungsmittel *i. Vak.* abdestilliert und der Rückstand aus einem Gemisch von Ether/Hexan (1:3) umkristallisiert. Ausb. 20.3 g (50% d.Th.); F. $50-52^{\circ}$.—NMR (CDCl_3): $\delta = 1.19$ (s, CH_3); 1.76–2.88 (AA'BB'-System, $J_{AB} = J_{A'B'} = -19.5$ Hz, $J_{AB} = J_{A'B} = 7$ Hz, $J_{AA'} = J_{BB'} = 11$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.96 (s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 6.95–7.38 (m, C_6H_5).— $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (202.2). Ber. C, 77.20; H, 6.98; Gef. C, 77.08; H, 7.02%.

2-Methyl-2-propyl-cyclopentan-1,3-dion

76 g (0.5 mol) 3e werden in 500 ml Methanol in Gegenwart von 3.8 g 2prozentigem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator bei Normaldruck hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand *i. Vak.* destilliert. Ausb. 69.3 g (90% d.Th.); Kp. $53-54^{\circ}/2 \cdot 10^{-3}$ Torr.—NMR (CDCl_3): $\delta = 1.11$ (s, CH_3); 2.78 (s, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$).— $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (154.2). Ber. C, 70.10; H, 9.15; Gef. C, 70.35; H, 9.06%.

Danksagung—Frau A. Mahrow und Frau S. Ballschuh danken wir für experimentelle Mitarbeit.

LITERATUR

- ¹I. Mitteilung: H. Schick, S. Schwarz und U. Eberhardt, *J. Prakt. Chem.* **319**, 213 (1977).
- ²L. Velluz, I. Valls und G. Nominé, *Angew. Chem.* **77**, 185 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **4**, 181 (1965).
- ³H. Schick, H.-P. Welzel, H. Schwarz, S. Schwarz, G. Truckenbrodt, G. Weber und M. Meyer, *Pharmazie* **34**, 359 (1979).

- ⁴G. V. Kondrat'eva, G. A. Kogan, T. M. Fadejewa und S. I. Zav'jalov, *Izvest. Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 1648.
- ⁵D. Rosenthal und K. H. Davis, *J. Chem. Soc. C* **1973** (1966).
- ⁶W. C. Agosta und A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **35**, 3856 (1970).
- ⁷D. J. Crispin, A. E. Vanstone und J. S. Whitehurst, *J. Chem. Soc. C* **10** (1970).
- ⁸E. J. Corey und H. S. Sachdev, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8483 (1973).
- ⁹M. S. Newman und J. H. Manhart, *J. Org. Chem.* **26**, 2113 (1961).
- ¹⁰B. M. Trost und D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5699 (1980).
- ¹¹R. R. Whitney und D. A. Jaeger, *Tetrahedron* **36**, 769 (1980).
- ¹²H. Schick, H.-P. Welzel und S. Schwarz, *DDR-Patent* 138 768; *C.A.* **93**, 94883 (1980).
- ¹³H. Stetter in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., Bd. 7/2b, S. 1423. Thieme, Stuttgart (1976).
- ¹⁴H. Hennecke, *Ibid.* 4. Aufl., Bd. 7/2b, S. 1435. Thieme, Stuttgart (1976).
- ¹⁵H. Stetter und E. Klauke, *Chem. Ber.* **86**, 513 (1953).
- ¹⁶W. J. Le Noble, *Synthesis* **1970**, 1.
- ¹⁷A. L. Kurts, N. K. Genkina, A. Macias, I. P. Beletskaya und O. A. Reutov, *Tetrahedron* **27**, 4777 (1971).
- ¹⁸J. Bloomfield, *J. Org. Chem.* **26**, 4112 (1961).
- ¹⁹F. J. Marshall und W. N. Cannon, *Ibid.* **21**, 245 (1956).
- ²⁰W. N. Cannon und R. G. Jones, *Ibid.* **23**, 126 (1958).
- ²¹H. E. Zaugg, D. A. Dunnigan, R. J. Michaels, L. R. Swett, T. S. Wang, A. H. Sommers und R. W. Denet, *Ibid.* **26**, 644 (1961).
- ²²S. J. Rhoads und R. W. Holder, *Tetrahedron* **25**, 5443 (1969).
- ²³S. J. Rhoads und R. W. Hasbrouck, *Ibid.* **22**, 3557 (1966).
- ²⁴D. M. Pond und R. L. Cargill, *J. Org. Chem.* **32**, 4064 (1967).
- ²⁵J. Ruppert, U. Eder und R. Wiechert, *Chem. Ber.* **106**, 3636 (1973).
- ²⁶T. Hiraoka und I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.* **14**, 262 (1966).
- ²⁷H. Schick, H. Schwarz, A. Finger und S. Schwarz, *Third IUPAC Symposium on Organic Synthesis*. Madison, Wisconsin, U.S.A., Juni (1980).
- ²⁸W. M. B. Könst, J. van Bruynsvort, W. N. Speckamp und H. O. Huisman, *Rec. Trav. Chim.* **91**, 869 (1972).
- ²⁹D. Misiti, A. Caputo und O. Attanasi, *Il Farmaco, Edizione scientifica* **30**, 3 (1975).
- ³⁰J. M. McIntosh und P. M. Beaumier, *Can. J. Chem.* **51**, 843 (1973).
- ³¹P. Oberhänsli, *Deutsche Offenlegungsschrift* 2008 878, *C.A.* **73**, 109 363 (1970).
- ³²P. T. Lansbury, A. K. Serelis, J. E. Hengeveld und D. G. Hanguer, *Tetrahedron* **36**, 2701 (1980).