

HEINZ PAUL

Über Bicyclo-[0.3.3]-octane, IV^{1a)}

3-Alkyl-2-thia-bicyclo-[0.3.3]-octadiene-(3.5(1)) und 3,4-Cycloalkylene-2-thia-bicyclo-[0.3.3]-octadiene-(3.5(1))

Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität zu Berlin

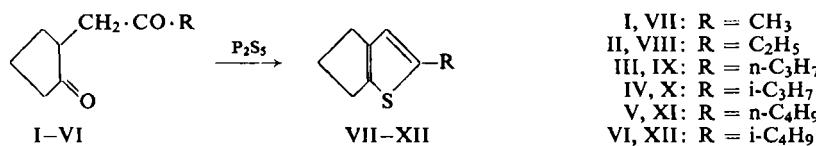
(Eingegangen am 20. Juni 1960)

Semicyclische sowie zwei bicyclische 1,4-Diketone werden durch Schwefelung nach PAAL in Abkömmlinge des 2-Thia-bicyclo-[0.3.3]-octans übergeführt.

Die Umsetzung von Natriumacylessigsäureestern mit 2-Chlor-cyclopentanon-(1) in Benzol führt in guter Ausbeute zu α -[2-Oxo-cyclopentyl]-acylessigsäureestern, deren Ketonspaltung semicyclische 1,4-Diketone liefert, die zur Synthese einer Reihe heterocyclischer Verbindungen besonders geeignet erscheinen. Die 1,4-Diketone I – III sowie V und VI sind beschrieben^{1b)}.

Bisher wurden nur wenige Derivate von Thia-bicyclo-[0.3.3]-octanen beschrieben. St. F. BIRCH, R. A. DEAN, N. J. HUNTER und E. V. WHITEHEAD²⁾ wie auch L. N. OWEN und A. G. PETO³⁾ konnten Stammkörper dieses heterocyclischen Systems auf relativ kompliziertem Wege darstellen, das *cis*-2-Thia-bicyclo-[0.3.3]-octan und *cis*- sowie *trans*-3-Thia-bicyclo-[0.3.3]-octan. Weiter haben R. MAYER und I. LIEBSTER⁴⁾ durch Umsetzung von 1-[2-Bromäthyl]-cyclopentanon-(2) mit Alkalihydrogensulfid und Schwefelwasserstoff in äthanolischer Lösung das 2-Thia-bicyclo-[0.3.3]-octen-(5(I)) erhalten.

Die Umsetzung unserer semicyclischen 1,4-Diketone mit Phosphorpentasulfid nach der Methode von C. PAAL⁵⁾ führt in die Reihe des 3-Alkyl-2-thia-bicyclo-[0.3.3]-octadiens-(3.5(1)). Bei dieser klassischen Synthese liefern die semicyclischen 1,4-Diketone I bis VI bessere Ausbeuten an Thiophenabkömmlingen als für die meisten anderen 1,4-Diketone beschrieben worden ist. Die Erleichterung des Ringschlusses, offenbar konstellativ bedingt, kommt auch darin zum Ausdruck, daß die Reaktionen schon um 70° einsetzen. Normalerweise wird der Beginn einer heftigen Reaktion um 150° erwartet, gebildetes Thiophenderivat destilliert dabei ab^{6a)}. Bei den semicyc-



¹⁾ a) III. Mitteil.: H. PAUL, Chem. Ber. 90, 2764 [1957]; b) II. Mitteil.: H. PAUL und I. WENDEL, Chem. Ber. 90, 1342 [1957].

²⁾ J. org. Chemistry 20, 1178 [1955].

³⁾ Chem. and Ind. 1955, 65

⁴⁾ Angew. Chem. 70, 105 [1958].

5) Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 551 [1886].

6) H. D. HARTOUGH, Thiophene and its Derivatives, Interscience Publishers, New York - London 1952; a) S. 63, b) S. 82.

lischen Diketonen konnte die Reaktion unterhalb von 100° zu Ende geführt werden, so daß Verharzung und Nebenreaktionen zu vermeiden waren.

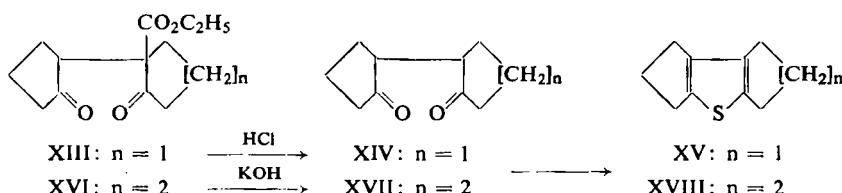
Die Produkte VII-XII sind farblose bis schwach gelbliche Öle von charakteristischem Geruch. Sie geben mit konz. Schwefelsäure prächtige Weinrotfärbung, die nach einiger Zeit in Braunschwarz übergeht.

Zur Herstellung von 1-Acetyl-cyclopentanon-(2) (I) wurde gelegentlich die Alkylierung des Natriumenolates des Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylesters mit Bromaceton herangezogen. Der 1-Acetyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester konnte mit wäßriger Salzsäure leicht zu I gespalten werden. Die Identität des so gewonnenen I mit dem aus Natriumacetessigester und 2-Chlor-cyclopentanon-(1) erhaltenen wurde durch Mischprobe der Bis-2,4-dinitrophenylhydrazone und der Disemicarbazone sichergestellt. Die Darstellung von I aus Acetessigester ist die rationellere Methode^{1b}.

Inzwischen gelang R. GRIOT⁷⁾ die Synthese von I auch durch Umsetzen des 2-Brom-cyclopentanons-(1) mit Natriumacetessigester in Toluol und nachfolgende Ketonspaltung. Weiter wurde I von Griot analog unserem zweiten Verfahren aus dem Kaliumenolat des Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylesters und Chloraceton in Benzol mit anschließender Ketonspaltung erhalten.

Um auch einen zweiten Ring in 3,4-Stellung am 2-Thia-bicyclo-[0.3.3]-octadien-(3.5(I)) anzugliedern, wurde die Umsetzung mit 2-Chlor-cyclopentanon-(1) auf den Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester sowie den Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester übertragen. Der 2,2'-Dioxo-bicyclopentyl-carbonsäure-(1)-äthylester (XIII) entsteht glatt und wird durch Kochen mit 20-proz. Salzsäure in guter Ausbeute der Ketonspaltung zum 2,2'-Dioxo-bicyclopentyl (XIV) unterworfen. Dieses bicyclische 1,4-Diketon wurde bereits von B. J. F. HUDSON und R. ROBINSON⁸⁾ durch Dimerisierung des Cyclopentanon-(2)-carbonsäureesters-(1)-natriumenolats mit Jod und folgende Ketonspaltung oder durch doppelten Ringschluß eines entsprechenden Tetracarbonsäureesters nach DIECKMANN in sehr geringer Ausbeute erhalten.

Der entsprechend dargestellte 1-[2-Oxo-cyclopentyl]-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (XVI) ist gegen Kochen mit konz. Salzsäure völlig beständig. Die Ketonspaltung gelingt jedoch leicht mit einer äquivalenten Menge wäßriger Kalilauge, wobei Ringsprengung zur substituierten Pimelinsäure vermieden wird. Man erhält das 1-[2-Oxo-cyclopentyl]-cyclohexanon-(2) (XVII) als farbloses Öl. Die bicyclischen 1,4-Diketone bilden leicht Bis-2,4-dinitrophenylhydrazone.



Die Schwefelung von XIV gelingt unter milden Bedingungen, allerdings zeigt sich eine erhebliche Tendenz zur Verharzung. Das i. Vak. abdestillierte 3,4-Cyclopenteno-

⁷⁾ Helv. chim. Acta **42**, 67 [1959].

⁸⁾ J. chem. Soc. [London] **1942**, 691.

2-thia-bicyclo-[0.3.3]-octadien-(3.5(1)) (XV) erstarrt im Kühlschrank kristallin und kann aus Äthanol leicht zu prismatischen Kristallen umgelöst werden.

Der charakteristische Thiophengeruch der bicyclischen Verbindungen VII—XII hat hier einem schwachen terpenigen Geruch Platz gemacht.

Das aus XVII erhaltene 3,4-Cyclohexeno-2-thia-bicyclo-[0.3.3]-octadien-(3.5(1)) (XVIII) ist, wohl infolge seiner geringeren Symmetrie, ein Öl.

Für gewissenhafte Durchführung von Experimenten hat der Verfasser Herrn cand. chem. Fred v. LAMPE und Fräulein Erika SCHATTE zu danken.

Die Ausführung der Analysen lag in den bewährten Händen von Frau U. HÄHNERT, geb. SCHRÖTER.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁹⁾

1-Acetonyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester: Zu 11.5 g Natriumstaub unter 150 ccm siedendem Benzol lässt man 78 g (0.5 Mol) Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester tropfen. Sobald alles Natrium gelöst ist, lässt man 68.5 g (0.5 Mol) Bromacetan zutropfen und hält unter Röhren 3 Stdn. im gelinden Sieden. Nach dem Abkühlen löst man mit wenig Wasser das abgeschiedene Natriumbromid und trennt ab. Nach Entfernen des Benzols wird i. Vak. abdestilliert und die Fraktion von 115—150°/4 Torr erneut über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Man erhält den Ester in einer Ausb. von 29 g (26.8% d. Th.) vom Sdp.₃ 132—134°.



1-Acetonyl-cyclopentanon-(2) (I): 28 g (0.132 Mol) des vorstehenden Esters werden in 250 ccm 20-proz. Salzsäure 2 Stdn. gekocht, nach dem Abkühlen mit 15-proz. Natronlauge neutralisiert und mit Ammoniumsulfat gesättigt. Das *Acetonyl-cyclopentanon* äthert man gut aus und gewinnt es wie üblich durch Destillation. Ausb. 13 g (70% d. Th.) vom Sdp.₆ 93°.

Das *Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon*, aus Essigester umgelöst (Schmp. 226°), gibt mit einem authent. Präparat^{1b)} gleicher Vorbehandlung, vom Schmp. 224°, keine Depression.



3-Alkyl-2-thia-bicyclo-[0.3.3]-octadiene-(3.5(1)) (VII—XII): Man versetzt 0.1 Mol frisch dest. *1,4-Diketon I—VI* in einem mit Rührer, Rückflußkühler und Gasableitung versehenen

Nr.	-2-thia-bicyclo-[0.3.3]-octadien-(3.5(1))	Sdp.°C/ Torr	Ausb. (% d. Th.)	Summen- formel (Mol.- Gew.)	Analysendaten		n_D^{20}
VII	Methyl-	81—82/16	89	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{S}$ (138.2)	Ber. C 69.52 H 7.30 S 23.19	Gef. C 69.86 H 7.58 S 22.87	1.5503
VIII	Äthyl-	95/16	72	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{S}$ (152.3)	Ber. C 70.97 H 7.94 S 21.09	Gef. C 70.57 H 8.00 S 21.30	1.5428
IX	n-Propyl-	118—119/16	87	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{S}$ (166.3)	Ber. C 72.22 H 8.48 S 19.30	Gef. C 72.49 H 8.06 S 19.30	1.5363
X	i-Propyl-	104/13	55	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{S}$ (166.3)	Ber. C 72.22 H 8.48 S 19.30	Gef. C 72.24 H 8.38 S 19.0	1.5335
XI	n-Butyl-	134—136/18	74	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{S}$ (180.3)	Ber. C 73.27 H 8.94 S 17.78	Gef. C 73.51 H 8.33 S 18.02	1.5300
XII	i-Butyl-	111—112/13	51	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{S}$ (180.3)	Ber. C 73.27 H 8.94 S 17.78	Gef. C 73.35 H 8.99 S 17.67	1.5292

⁹⁾ Schmelzpunkte im Messingblock, unkorr.

Kolben mit 10 g fein gepulvertem *Phosphorpentasulfid* und heizt im Wasserbad langsam auf, bis die Reaktion einsetzt und bei 70–80° in etwa 40 Min. lebhaft zu Ende geht. Bei siedendem Wasserbad röhrt man noch 10 Min., gießt das dunkle Reaktionsprodukt von harzigen Anteilen ab und destilliert i. Vak. sofort zur Trockne. Auch der Rückstand wird zur Trockne abdestilliert. Die vereinigten Destillate fraktioniert man i. Vak. und destilliert zur Analyse von wenig Natrium ab.

α-[2-Oxo-cyclopentyl]-isobutyrylessigsäure-methylester (A): Zu 5.4 g Natriumstaub unter 150 ccm Benzol läßt man in einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben 34 g (0.236 Mol) *Isobutyrylessigsäure-methylester* in 100 ccm absol. Benzol tropfen. Sobald der Ester völlig in das Enolat verwandelt ist, werden nach einigem Abkühlen 28 g (0.236 Mol) *2-Chlor-cyclopentanon-(1)* in 50 ccm absol. Benzol zugegeben. Die Mischung hält man 4 Stdn. lang eben im Sieden. Das entstandene Natriumchlorid wird mit zweimal je 200 ccm Wasser vorsichtig entzogen und die über Natriumsulfat getrocknete Benzolschicht abdestilliert. Die Destillation i. Vak. ergibt bei geringem Vorlauf 29.4 g (55 % d. Th.) *A* vom Sdp.₂ 139–146°. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion ist rotviolett.

$C_{12}H_{18}O_4$ (226.3) Ber. C 63.69 H 8.02 Gef. C 63.94 H 8.23

I-[β-Oxo-γ-methyl-butyl]-cyclopentanon-(2) (IV): 23.6 g (0.104 Mol) *A* werden in 150 ccm 20-proz. Salzsäure 2 Stdn. gelinde im Sieden gehalten und nach dem Abkühlen mit 15-proz. Natronlauge vorsichtig neutralisiert. Nach Sättigen mit Ammoniumsulfat wird ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet. Die Destillation i. Vak. ergibt 11.5 g (66 % d. Th.) *IV* vom Sdp.₃ 107–108°.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168.2) Ber. C 71.41 H 9.59 Gef. C 71.52 H 9.48

2.2'-Dioxo-bicyclopentyl-carbonsäure-(1)-äthylester (XIII): In einem mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehenen 0.5-*l*-Kolben wird aus 52.5 g (0.336 Mol) *Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester* und 7.7 g Natriumpulver in 150 ccm absol. Benzol das Natriumenolat hergestellt. Zur Beschleunigung führt man die Reaktion auf siedendem Wasserbad zu Ende. Dann gibt man ein Drittel der Lösung von 39.8 g (0.336 Mol) *2-Chlor-cyclopentanon-(1)* in 50 ccm Benzol zu, läßt den Rest während 1/2 Stde. zutropfen und kocht die Mischung 1 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird die benzolische Lösung dreimal mit je 200 ccm Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat unter Benutzung einer kurzen Vigreux-Kolonne destilliert. Nach einem Vorlauf unumgesetzten Cyclopentanoncarbonsäureesters destilliert von 191–198°/16–17 Torr *XIII* als farbloses Öl über (49 g, 62 % d. Th.). Ein höhersiedender Nachlauf wurde verworfen. Zur Analyse wurde nochmals destilliert, Sdp.₁₄ 178–180°.

$C_{13}H_{18}O_4$ (238.3) Ber. C 65.53 H 7.61 Gef. C 65.69 H 7.52

2.2'-Dioxo-bicyclopentyl (XIV): 94 g (0.566 Mol) *XIII* kocht man in 280 ccm 20-proz. Salzsäure 6 Stdn. unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch bleibt nahezu farblos. Nach Abkühlung wird mit Natronlauge neutralisiert, ausgeäthert und aufgearbeitet. Bei Destillation i. Vak. über eine kurze Vigreux-Kolonne erhält man 45.5 g (68 % d. Th.) *XIV* als farbloses Öl, Sdp.₁₅ 147–148°. Das Öl erstarrt alsbald zu farblosen Kristallen vom Schmp. 50–60°. Aus Petroläther Schmp. 67–68°.

Bis-2,4-dinitrophenylhydrazone: Gelborangefarbene Nadelchen aus Pyridin/Essigester. Zersetzt sich unter Verkohlung ab 220°.

$C_{22}H_{22}N_8O_8$ (526.5) Ber. C 50.19 H 4.21 N 21.29 Gef. C 50.10 H 4.25 N 20.98

3,4-Cyclopenteno-2-thia-bicyclo-[0.3.3]-octadien-(3,5(1)) (XV): 16 g (0.1 Mol) *XIV* werden im Zweihalskolben mit Rührer auf einem Wasserbad von etwa 60° zum Schmelzen ge-

bracht, mit 8.5 g fein gepulvertem *Phosphorpentasulfid* versetzt und innerhalb von 15 Min. auf 80° erwärmt. Durch wechselndes Entfernen und Unterstellen des Bades mäßigt man den Ablauf der Reaktion. Nach 45–60 Min. gießt man die dunkelviolette Flüssigkeit ab und destilliert diese wie den Rückstand getrennt i. Vak. ab. Die vereinigten, gelben Fraktionen werden erneut destilliert. Von 135–144°/16–17 Torr geht der Hauptlauf *XV* über, 9.8 g (60% d. Th.). Er erstarrt zu derben, farblosen Nadeln, Schmp. 36–37°. Zur Analyse kristallisiert man aus Äthanol um, Schmp. 38.5°. *XV* ist löslich in Äther und Äthanol, gut löslich in Petroläther.

$C_{10}H_{12}S$ (164.3) Ber. C 73.10 H 7.38 S 19.51 Gef. C 73.30 H 7.45 S 19.55

1-(2-Oxo-cyclopentyl)-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (XVI): In einem Kolben mit Rührer und Rückflußkühler werden auf dem Wasserbad 16.7 g Natriumstaub unter 350 ccm Benzol aus einem Tropftrichter nach und nach mit 123.7 g (0.726 Mol) *Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester* versetzt und so lange gekocht, bis das gesamte Natrium umgesetzt ist. Nach dem Erkalten des Enolates läßt man 83 g (0.7 Mol) *2-Chlor-cyclopentanon-(1)* in 150 ccm Benzol zutropfen. Die Mischung erwärmt sich dabei und wird dann noch 2 Stdn. in gelindem Sieden gehalten. Ausgeschiedenes Natriumchlorid löst man mit Wasser, die benzolische Schicht wird über Calciumchlorid getrocknet und fraktioniert. Man erhält 80 g (45.2% d. Th.) *XVI* als gelbliches Öl vom Sdp.₃ 171–180°.

$C_{14}H_{20}O_4$ (252.3) Ber. C 66.64 H 7.99 OC_2H_5 17.9 Gef. C 66.49 H 7.82 OC_2H_5 17.5

1-(2-Oxo-cyclopentyl)-cyclohexanon-(2) (XVII): 8.6 g *XVI* werden mit 1.9 g Kaliumhydroxyd in 15 ccm Wasser 12 Stdn. bei 95° gehalten und dann noch bis zum Ende der Kohlendioxydentwicklung unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von wenig Wasser äthert man gut aus, wäscht den Extrakt mit Wasser und trocknet über Calciumchlorid. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Destillieren i. Vak. erhält man 5.9 g (95% d. Th.) *XVII* als farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 151°.

$C_{11}H_{16}O_2$ (180.2) Ber. C 73.31 H 8.95 Gef. C 73.10 H 8.99

Bis-2,4-dinitrophenylhydrazone: Gelbes Pulver, mit Äthanol dreimal ausgekocht, bei 100° i. Vak. über Phosphorpentoxyd getrocknet, Schmp. 213–214° (Zers.).

$C_{23}H_{24}N_8O_8$ (540.5) Ber. C 51.10 H 4.48 Gef. C 50.89 H 4.78

3,4-Cyclohexeno-2-thia-bicyclo-[0.3.3]-octadien-(3,5(1)) (XVIII): 18 g (0.1 Mol) *XVII* erwärmt man mit 10 g *Phosphorpentasulfid* innerhalb von 15 Min. unter Rühren auf 70°. Nach Abklingen der stürmischen Reaktion wird noch 1/2 Stde. auf 60° gehalten, das violette Reaktionsprodukt abgegossen und i. Vak. destilliert, gelbes Öl, Sdp.₁₂ 139–140°; Ausb. 11.4 g (64% d. Th.). Zur Analyse wurde nochmals von etwas Natrium abdestilliert; *XVIII* ist dann ein farbloses Öl hoher Lichtbrechung, n_D^{20} 1.5716.

$C_{11}H_{14}S$ (178.3) Ber. C 74.09 H 7.92 S 17.98 Gef. C 73.97 H 8.11 S 17.93