

## DALEEP SINGH DEORHA und PADMA GUPTA

## Studien über die Reformatsky-Reaktion, I

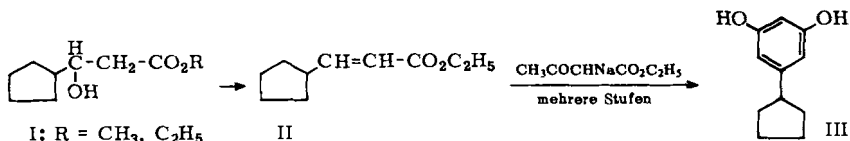
Aus dem „Chemistry Department, University of Rajasthan“, Jaipur, Indien

(Eingegangen am 22. August 1963)

Die Reformatsky-Reaktion zwischen Cyclohexenoxym und Bromessigester wurde erneut untersucht und die Ausbeute an  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -cyclopentyl-propionsäure-äthylester (I) verbessert. Für die Ringverengung wird ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen. I spaltet mit Phosphoroxychlorid in Pyridin Wasser ab zum  $\beta$ -Cyclopentyl-acrylsäureester, der bei der Michael-Addition mit Acetessigester 4-Carbäthoxy-5-cyclopentyl-cyclohexandion-(1.3) ergibt.

5-Substituierte Resorcine werden bequem über die entsprechenden 5-substituierten Dihydroresorcine (Cyclohexandione-(1.3)) erhalten, die im allgemeinen entweder durch Michael-Addition eines  $\alpha$ -Diesters an ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton<sup>1)</sup> oder eines  $\beta$ -Ketoesters an einen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester<sup>2,3)</sup> und anschließende Dieckmann-Cyclisierung der Addukte hergestellt werden.

Für die Synthese von 5-Cyclopentyl-resorcin (III) auf diesem Wege benötigten wir  $\beta$ -Cyclopentyl-acrylsäure-äthylester (II), erhältlich durch Wasserabspaltung aus dem bekannten  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -cyclopentyl-propionsäureester I. G. R. CLEMO und J. ORNSTON<sup>4)</sup> erhielten I durch die ungewöhnliche Reaktion zwischen Cyclohexenoxym und Bromessigester unter Reformatsky-Bedingungen. Die Ausbeute dabei war jedoch so gering, daß die Suche nach anderen Wegen zu I gerechtfertigt war.



Der  $\beta$ -Hydroxy-äthylester I ( $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ) entsteht durch Reformatsky-Reaktion aus Cyclopentylformaldehyd und Bromessigester. Die katalytische Hydrierung des leicht zugänglichen Cyclopenten-(1)-aldehyds-(1)<sup>5)</sup> zum benötigten Cyclopentylformaldehyd ergab jedoch nur geringe Ausbeuten.

Aus Cyclopenten-(1)-aldehyd-(1) und Bromessigsäure-methylester ist durch Reformatsky-Reaktion leicht  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -[ $\Delta^1$ -cyclopentenyl]-propionsäure-methylester zu erhalten. Bei dessen katalytischer Hydrierung entstand jedoch statt I ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) der  $\beta$ -Cyclopentyl-propionsäureester (im IR keine Hydroxylbande).

Deshalb untersuchten wir erneut die Reformatsky-Reaktion zwischen Cyclohexenoxym und Bromessigester. Für die Ringverengung bei dieser Reaktion schien uns das  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Ion verantwortlich zu sein. Tatsächlich erbrachte ein Zusatz von  $\text{ZnCl}_2$  eine

1) D. VORLÄNDER, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 2053 [1894].

2) V. VON SCHILLING und D. VORLÄNDER, Liebigs Ann. Chem. **308**, 195 [1899].

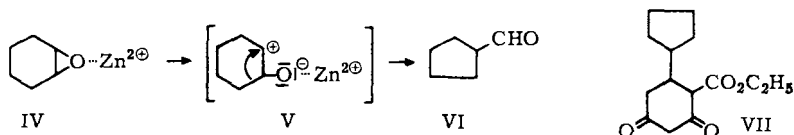
3) A. SONN, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 926 [1928].

4) J. chem. Soc. [London] **1932**, 1782.

5) E. URION, Ann. Chem. **1**, 43 [1934].

stark erhöhte Ausbeute an I. Um die Menge an polymerem Material herabzusetzen, verkürzten wir zusätzlich die Reaktionszeit und erhielten I durchweg in Ausbeuten von 48% d. Th. gegenüber 26% bei früheren Bearbeitern<sup>4)</sup>. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Mg anstelle von Zn erhalten.

Wir nehmen folgenden Mechanismus für die Reaktion an:



Das  $\text{Zn}^{2+}$ -Anlagerungsprodukt IV unterliegt einer WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung über V zu Cyclopentylformaldehyd (VI). Addition des Essigesteranions liefert dann  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -cyclopentyl-propionsäure-äthylester (I,  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ).

Für diese Ansicht spricht auch der Befund, daß Cyclohexenoxid mit Magnesiumbromid unter ähnlicher Ringverengung etwas Cyclopentylformaldehyd ergab<sup>6)</sup>, wobei das  $\text{Mg}^{II}$ -Ion für die Umlagerung verantwortlich ist.

Die Behandlung von I mit Phosphoroxychlorid in Benzol<sup>7)</sup>, Phosphorpentoxid in Benzol oder Ameisensäure<sup>8)</sup> lieferte nur nichtflüchtige, teerartige Produkte; vermutlich ist I säureempfindlich. Die Wasserabspaltung erreichten wir schließlich mit Phosphoroxychlorid in Pyridin. II, das einzige Reaktionsprodukt, wurde durch das IR-Spektrum<sup>9)</sup> identifiziert, das eine Bande mittlerer Intensität bei 1639 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ , konjugiert) und eine Bande bei 1725/ $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CO}}$ , konjugiert) zeigt. Der Ester wurde als Hydrazid charakterisiert, welches sich wesentlich langsamer als das von I bildete.

Die Reaktion von Cyclopentylformaldehyd mit  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  ergab ein Produkt, das mit dem oben erhaltenen identisch war. Die Einzelheiten dieser Versuche werden in einer weiteren Veröffentlichung enthalten sein.

Die Michael-Reaktion des  $\beta$ -Cyclopentyl-acrylesters II mit einem fünffachen Überschuß von Acetessigester in siedendem Äthanol/Natriumäthylat lieferte nach 8 Stdn. ein saures, gelbes harziges Produkt zusammen mit unverändertem Ausgangsmaterial. Die nur in sehr geringer Ausbeute gewonnene reine Verbindung wurde als 4-Carbäthoxy-5-cyclopentyl-cyclohexandion-(1.3) (VII) durch Analyse, Eigenschaften und die Ähnlichkeit des UV-Spektrums ( $\lambda_{\text{max}}$  259  $\text{m}\mu$ ,  $\log \epsilon$  4.18) mit dem von 4-Carbäthoxy-5-methyl-cyclohexandion-(1.3) ( $\lambda_{\text{max}}$  255  $\text{m}\mu$ ,  $\log \epsilon$  4.15) identifiziert.

Von welchen Nebenreaktionen die Michael-Addition mit Acetessigester begleitet wird, ist nicht klar, da Benzyliden-aceton gut kondensiert<sup>10)</sup>.

Der Diketoester VII wurde dann nach R. M. ANKER und A. H. COOK<sup>11)</sup> in 5-Cyclopentyl-resorcin (III) umgewandelt.

<sup>6)</sup> G. R. CLEMO und J. ORMSTON, J. chem. Soc. [London] 1932, 1778.

<sup>7)</sup> G. A. R. KON und K. S. NARGUND, J. chem. Soc. [London] 1932, 2461.

<sup>8)</sup> J. W. COOK und C. L. HEWETT, J. chem. Soc. [London] 1934, 365.

<sup>9)</sup> Die IR-Absorptionsdaten wurden interpretiert mit Hilfe von L. J. BELLAMY, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, Methuen & Co. Ltd., London 1954.

<sup>10)</sup> D. VORLÄNDER und A. MICHAEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2126 [1894].

<sup>11)</sup> J. chem. Soc. [London] 1945, 312.

Die Verfasser möchten Herrn Prof. Dr. R. C. MEHROTRA, Vorstand der chemischen Abteilung der Universität Rajasthan, für die Möglichkeiten zur Durchführung dieser Arbeiten ihren verbindlichsten Dank aussprechen.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Cyclopentylformaldehyd* (VI): Eine Lösung von 20 g *Cyclopenten-(1)-aldehyd-(1)<sup>5)</sup>* in absol. Methanol wurde unter  $H_2$  bei Normaldruck und Raumtemperatur mit Pd-Kohle (aus 2 g Aktivkohle und 20 ccm 2-proz. Palladiumchlorid-Lösung) geschüttelt. Bei der langsamen Wasserstoffaufnahme waren nach 18 Stdn. 5010 ccm (entspr. 1 Mol-Äquiv.) aufgenommen. Das Filtrat der Reaktionsmischung wurde fraktioniert. Ausb. 5.2 g farbloser, stechend riechender *Cyclopentylformaldehyd*, Sdp.<sub>753</sub> 135–138°. *Semicarbazon*: Farblose Plättchen (aus heißem Wasser), Schmp. 124° (Lit.<sup>11a)</sup>: 123°).

Außerdem erhielt man eine hochsiedende Fraktion, Siedebereich 161–175°/753 Torr.

*β-Hydroxy-β-[Δ<sup>1</sup>-cyclopentenyl]-propionsäure-methylester*: Zu 14.5 g Zinkstaub (gereinigt mit 2-proz. Salzsäure, gewaschen mit Wasser, Äthanol, Aceton, absol. Äther und getrocknet) in einem Dreihalskolben (mit Tropftrichter, Rührer mit Quecksilberverschluß, Rückflußkühler, CaCl<sub>2</sub>-Röhrchen) ließ man unter Rühren eine Lösung von 19.2 g *Cyclopenten-(1)-aldehyd-(1)<sup>5)</sup>* und 31.2 g *Bromessigsäure-methylester* in 50 ccm trockenem Benzol/Äther (1:1) tropfen. Ein Jodkristall setzte die äußerst heftige Reaktion in Gang. Durch Regulieren der Tropfgeschwindigkeit hielt man die Mischung im leichten Sieden. Nach Aufhören der Reaktion wurde noch 30 Min. unter Rühren und Rückfluß gekocht, dann in Eis gekühlt und mit 150 ccm eiskalter 2n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zersetzt. Man trennte die Schichten, extrahierte die wäßr. Phase 2 mal mit 50 ccm Äther, wusch die vereinigten Extrakte mit Natriumcarbonatlösung und Wasser und trocknete mit MgSO<sub>4</sub>. Nach Abdampfen der Lösungsmittel hinterblieb ein Öl, das i. Vak. destilliert wurde und nach einem Vorlauf von Bromessigesther 19.7 g farblosen *β-Hydroxy-β-[Δ<sup>1</sup>-cyclopentenyl]-propionsäure-methylester* lieferte, Sdp.<sub>5</sub> 108–110°.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.74 H 8.46

*Bis-(3,5-dinitro-benzoat)*: 1.00 g des vorstehenden *β-Hydroxy-esters*, 1.35 g *3,5-Dinitrobenzoylchlorid* und 10 ccm Dimethylanilin ließ man 3 Tage bei 0° reagieren. Nach Zersetzen der dunklen Reaktionsmischung mit HCl/Eis und Isolieren des Produktes mit Äther erhielten wir ein gelbes Öl, das beim Anreiben erstarrte. Aus Petroläther (60–80°) Ausb. 0.65 g farblose, glänzende Nadeln, Schmp. 81–83°.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (364.3) Ber. C 52.75 H 4.43 N 7.69 Gef. C 52.88 H 4.54 N 7.77

*β-[Δ<sup>1</sup>-Cyclopentenyl]-acrylsäure*: 9.6 g *Cyclopenten-(1)-aldehyd-(1)<sup>5)</sup>*, 12.0 g *Malonsäure*, 20 ccm Pyridin und 0.5 ccm Piperidin wurden zusammen 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die abgekühlte homogene Mischung verdünnte man mit 100 ccm 2n HCl, sammelte nach einer Stde. den gelben Niederschlag, wusch ihn mit 2n HCl und Wasser und erhielt aus Äthanol (Aktivkohlezusatz) 10.0 g *β-[Δ<sup>1</sup>-Cyclopentenyl]-acrylsäure* in irregulären, blaßgelben Prismen vom Schmp. 162°. Die Säure ist gut löslich in Äther und Aceton, wenig in Benzol und Äthanol und unlöslich in Petroläther.

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (138.2) Ber. C 69.54 H 7.29 Gef. C 69.62 H 7.41

*β-Cyclopentyl-propionsäure-methylester*: Eine Lösung von 10.0 g *β-Hydroxy-β-[Δ<sup>1</sup>-cyclopentenyl]-propionsäure-methylester* in 100 ccm Methanol wurde in Gegenwart von Pd/Kohle (aus 80 ccm 0.5-proz. Palladiumchlorid-Lösung und 2 g Aktivkohle) unter Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb von 20 Min. wurden 2830 ccm H<sub>2</sub>, entspr. 2 Mol-Äquiv., aufgenommen.

<sup>11a)</sup> O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. **347**, 326 [1906].

Nach Entfernen des Lösungsmittels aus dem Filtrat hinterblieb ein gelbes Öl, das man i. Vak. destillierte. Ausb. 9.2 g farbloser  $\beta$ -Cyclopentyl-propionsäure-methylester, Sdp.<sub>20</sub> 90—92°.

$C_9H_{16}O_2$  (156.2) Ber. C 69.19 H 10.32 Gef. C 69.49 H 10.20

$\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -cyclopentyl-propionsäure-äthylester (I): In einem 500-ccm-Dreihalskolben ließ man zur Mischung von 30 g Zinkstaub (aktiviert) und 1 g  $ZnCl_2$  (wasserfrei) etwa 25 ccm einer Lösung von 42.5 g Cyclohexenoxyl<sup>12)</sup> und 75.0 g Bromessigsäure-äthylester in 150 ccm absol. Benzol zufließen. Auf eine kurze Induktionsperiode folgte eine heftige Reaktion, das Rühren wurde unterbrochen. Nach Abklingen der Umsetzung tropfte man die Benzollösung so zu, daß die Mischung leicht kochte. Die Zugabe war nach ca. 30 Min. beendet, danach wurde noch 1½ Stdn. unter Rühren auf dem Dampfbad gekocht. Man dekantierte die Benzolschicht von der erkalteten Reaktionsmischung und extrahierte das zurückbleibende Zink mit weiteren 50 ccm heißem Benzol. Die vereinigten gelben Benzolextrakte wurden 3 mal mit 150 ccm 2*n*  $H_2SO_4$  ausgeschüttelt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Benzols i. Vak. destillierte man den dunklen Ölrückstand i. Vak. und erhielt 38.5 g I als farbloses Öl, Sdp.<sub>0.3</sub> 84°. Es hinterblieb eine große Menge Teer, dessen Destillation bei Drucken über 5 Torr weitgehende Zersetzung verursachte.

$C_{10}H_{18}O_3$  (186.2) Ber. C 64.48 H 9.74 Gef. C 64.25 H 9.62

Hydrazid: Der  $\beta$ -Hydroxy-ester I wurde ½ Stde. mit überschüss. Hydrazinhydrat auf dem Dampfbad erwärmt. Aus der abgekühlten Lösung schieden sich farblose Kristalle ab. Aus Wasser Schmp. 153—154° (Lit.<sup>13)</sup>: 154°).

$\beta$ -Cyclopentyl-acrylsäure-äthylester (II): 38.5 g des vorstehenden  $\beta$ -Hydroxy-esters I löste man in 150 ccm absol. Pyridin, kühlte auf 0° und behandelte unter Eiskühlung 30 Min. mit 32.9 g (19.7 ccm) frisch destilliertem Phosphoroxchlorid. Nach 48 Stdn. bei Raumtemperatur wurde mit 300 g Eis und 200 ccm Äther zersetzt und die wäßr. Phase mit weiteren 200 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden gut mit 20-proz. Salzsäure gewaschen, dann mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und mit  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Äthers fraktionierte man die goldfarbene Flüssigkeit i. Vak. Ausb. 22.7 g farbloses II, Sdp.<sub>0.5</sub> 50—51°, mit terpeninähnlichem Geruch.

$C_{10}H_{16}O_2$  (168.2) Ber. C 71.39 H 9.58 Gef. C 71.21 H 9.39

Hydrazid: II gab mit 95-proz. Hydrazinhydrat nach 30 Stdn. bei Raumtemperatur das Hydrazid. Aus Petroläther (60—80°) farblose Blättchen, Schmp. 107—108°.

$C_8H_{14}N_2O$  (154.2) Ber. C 62.30 H 9.15 N 18.17 Gef. C 62.41 H 9.32 N 18.35

4-Carbäthoxy-5-cyclopentyl-cyclohexandion-(1.3) (VII): Zur Mischung von 25.0 g Acetessigester und äthanol. Natriumäthylat (1.32 g Natrium und 40 ccm Äthanol) wurden 10.0 g Acrylsäureester II gegeben. Dann wurde unter Stickstoff 16 Stdn. rückfließend gekocht, anschließend gekühlt und das Äthanol i. Vak. entfernt. Den viskosen Rückstand gab man in 50 ccm Wasser, extrahierte 2 mal mit 50 ccm Äther und gewann aus den getrockneten Ätherextrakten 6.2 g unveränderten Acrylsäureester zurück, identifiziert als Hydrazid, Schmp. und Misch-Schmp. 108°.

Beim Ansäuern der wäßr. Phase schied sich ein orangefarbenes Öl ab, das mit 2 mal 50 ccm Äther ausgeschüttelt wurde. Nach Waschen der vereinigten Ätherlösungen mit 3 mal 25 ccm gesätt. Natriumcarbonatlösung und Ansäuern dieser Waschlösungen erhielt man ein öliges halbfestes Produkt, das mit Äther isoliert wurde (5.3 g). Es kristallisierte beim Stehenlassen, konnte aber nicht chromatographisch gereinigt werden und zersetzte sich beim Destillieren

<sup>12)</sup> Org. Syntheses I, 185 [1948].

<sup>13)</sup> G. R. CLEMO und J. ORMSTON, J. chem. Soc. [London] 1933, 362.

unter 0.01 Torr. Wiederholtes Umkristallisieren aus Petroläther (60–80°) ergab 1.4 g VII in kleinen farblosen Prismen, Schmp. 86–88°. UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  259 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  4.18) (Äthanol).

$C_{14}H_{20}O_4$  (252.3) Ber. C 66.64 H 7.99 Gef. C 66.82 H 7.83

VII ist gut löslich in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther, aus dem es mit einiger Schwierigkeit umkristallisiert werden kann. Es löst sich ebenfalls gut in wäBr. Hydrogencarbonat- und Natriumhydroxydlösung. In Äthanol gibt VII eine rotbraune Farbe mit  $FeCl_3$ -Lösung.

*5-Cyclopentyl-resorcin* (III): 15.0 g des Esters VII in 40 ccm Eisessig wurden langsam mit 10 ccm Brom behandelt. Man erhitzte schließlich auf 60°, bis die HBr-Entwicklung aufgehört hatte, verdünnte nach 12 Stdn. und gewann das Öl wie üblich. Es wurde in Petroläther gelöst und die Lösung über Nacht auf 0° gekühlt, wobei sich 2.0 g mikroskopisch kleine Prismen vom Schmp. 79° ausschieden.

$C_{14}H_{16}Br_2O_4$  (408.1) Ber. Br 39.16 Gef. Br 39.46

2.0 g des Dibromesters in 20 ccm 1 *n* NaOH wurden bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck über Pd/Kohle hydriert, wobei rasch fast 90% der ber. Menge  $H_2$  aufgenommen wurden. Der Katalysator wurde entfernt und das Filtrat angesäuert. Das abgeschiedene Öl ergab mit Petroläther bei 0° über Nacht ein Rohprodukt vom Schmp. 82°.

Man hydrolysierte den rohen Ester, decarboxylierte ihn 2 Stdn. mit Natriumhydroxydlösung (1 g in 10 ccm Wasser), säuerte an, kochte erneut 3 Min. und extrahierte mit Äther. Nach Trocknen und Entfernen des Äthers lieferte der Rückstand aus Petroläther 150 mg *5-Cyclopentyl-resorcin* (III) in Plättchen vom Schmp. 61°.

$C_{11}H_{14}O_2$  (178.2) Ber. C 74.15 H 7.92 Gef. C 73.81 H 7.86