

Synthese von spiro-substituierten Cyclopentenonen und analogen Verbindungen**

Frank Kienzle* und Rudolf E. Minder

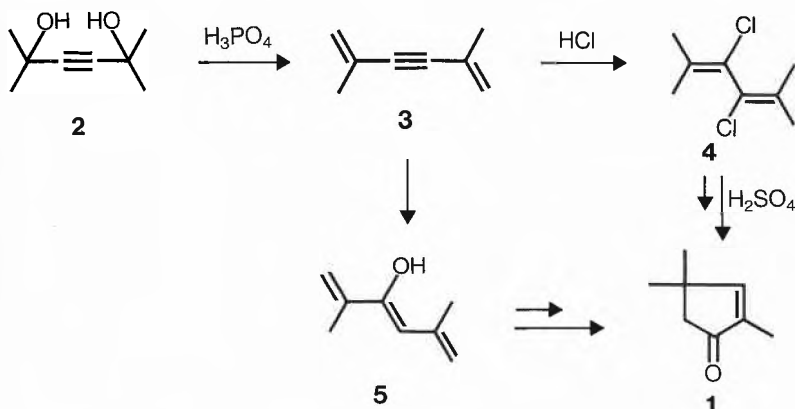
Abstract: Symmetric diols derived from cyclic ketones and acetylene cyclize under the influence of acids to spiro-substituted 2-cyclopentenones. The scope of the reaction is being discussed.

Über die Verwendung von 2,4,4-Trimethyl-2-cyclopenten-1-on **1** zur Synthese von Norcarotinoiden haben wir berichtet^[1]. Dieses Keton wurde aus 2,5-Dimethyl-3-hexin-2,5-diol (**2**) nach bekanntem Verfahren^[2,3] (Schema 1) hergestellt. Die Reaktion verläuft über das Dienin **3** und die symmetrische Dichlorverbindung **4**;

Säure^[2]. So cyclisieren **6**, **7** und **8** unter Einwirkung von Schwefelsäure oder Salzsäure zu den erwarteten Cyclopentenonen **9**, **10** bzw. **11**. Besonders interessant ist dabei die Bildung der Spiroverbindung **11** aus **8**^[5,6], deren Struktur zuerst falsch als Phenanthron bestimmt worden war^[7].

Edukte für die mehrfach substituierten

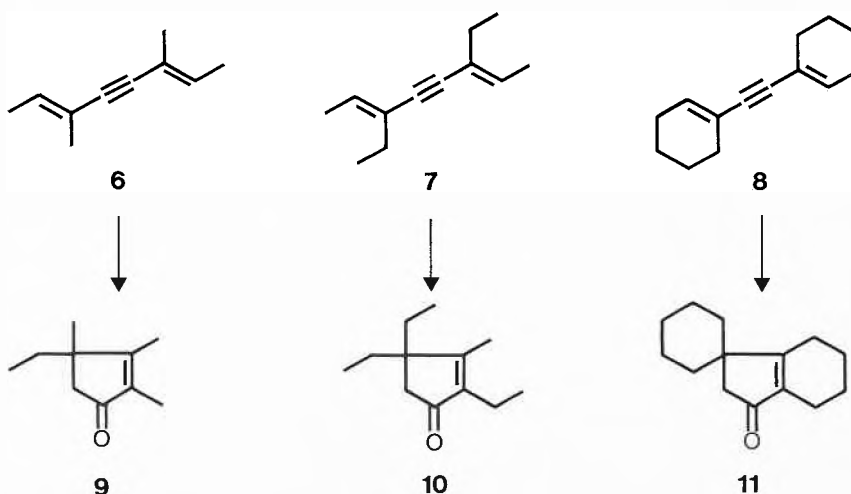
Schema 1



eine säurekatalysierte Hydratisierung von **3** zu **5** und anschliessende Cyclisierung erscheint ebenfalls möglich. Hierbei sind drei verschiedene Säuren (Schema 1) notwendig, da die Umsetzung von **2** oder von isoliertem **3** mit Schwefelsäure allein nur Polymere ergibt^[4]. Diesen Befund konnten wir bestätigen.

Im Gegensatz dazu ist die Bildung von Cyclopentenonen aus Dieninen ohne endständige Doppelbindungen anscheinend unabhängig von der Art der verwendeten

Cyclopentenone **9–11** sind einfach zugängliche, symmetrische Alkindiole. So leitet sich die Struktur **11** von Cyclohexanon und Acetylen ab, die kondensiert im Mol-



*Korrespondenz: Dr. F. Kienzle
Pharmazeutische Forschungsabteilung
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG
CH-4002 Basel

** Für spektroskopische und analytische Untersuchungen danken wir den Kollegen Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold (NMR), Dr. W. Vetter und W. Meister (MS), Dr. L. Chopard (IR), Dr. M. Grosjean (UV) sowie Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen); M. Hohler danken wir für technische Hilfe.

verhältnis 2:1 das symmetrische Diol **13** geben. Für uns war es deshalb von Interesse, die bisher nur mit wenigen Beispielen belegte Reaktion, insbesondere ihre Verwendung zur Herstellung von Spiroverbindungen, eingehender zu untersuchen.

Zunächst synthetisierten wir aus den entsprechenden Ketonen und Magnesiumacetylid die in Tabelle 1 aufgeführten symmetrischen Diole **12–19** sowie die unsymmetrische Verbindung **36**^[10]. Diese Diole können als Diastereomere vorliegen. In zwei Fällen (siehe Tabelle 1) wurden auch verschiedene Diastereomere mit unbekannter Stereochemie erhalten. Da für die weitere Umsetzung die Stereochemie unwichtig ist, wurde auf eine Trennung verzichtet.

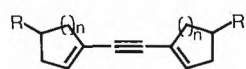
Tabelle 1.

	n	R	m.p. [°C]
12	1	H	113–115 (110–111 ^[8])
13	2	H	108–109 (109–110 ^[6])
14	3	H	80–84
15	4	H	119–121
16	2	CH ₃	158–160
17	2	C ₂ H ₅	131–133 und 86–88 ^[a,b]
18	2	C ₆ H ₅	203–205 und 159–161 ^[a,c]
19	8	H	164–165

^[a] Das Isomer mit höherem m.p. läuft chromatographisch langsamer (Essigester/Hexan 1:2). ^[b] Verhältnis 1:1. ^[c] Verhältnis 2:1.

Jedes Diol wurde nacheinander mit *ortho*-Phosphorsäure, Salzsäure und Schwefelsäure behandelt. In einigen Fällen wurde das als Zwischenstufe entstehende Olefin (Tabelle 2) nach der Phosphorsäurebehandlung isoliert. Es zeigte sich bald, dass die Verwendung von drei verschiedenen Säuren nicht notwendig ist. Es erwies sich zwar als vorteilhaft, die Diole zuerst schonend mit Phosphorsäure zu dehydrieren und dann die nicht speziell gereinigten Olefine mit Salzsäure oder Schwefelsäure zu hydratisieren und zu cyclisieren, doch führte eine einzige Behandlung der Diole mit einer der beiden letztgenannten Säuren gleich zu Cyclopentenonen,

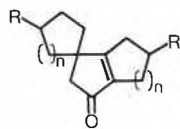
Tabelle 2.



	n	R	m.p. [°C]
20	1	H	64–65 (58–60 ^[9])
21	2	CH ₃	79–81
22	2	C ₆ H ₅	184–185

wenn auch in etwas geringerer Ausbeute. Die Salzsäurereaktion ist sauberer als die entsprechende Schwefelsäurereaktion, die teilweise zu Zersetzungsprodukten und Polymeren führt. In Tabelle 3 sind die erhaltenen Spiroverbindungen zusammengestellt. Ausgehend von **36** isolierten wir nur das Tetrahydroindanon **37**, das schon auf anderem Wege synthetisiert worden war^[11]. Wir fanden keinerlei Hinweise (GC/MS) auf die möglicherweise ebenfalls in dieser Reaktion entstehende Spiroverbindung **38**.

Tabelle 3.



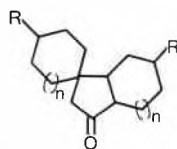
	n	R	m.p. [°C]	UV $\lambda_{\max}$ [nm]	m.p. [°C] 2,4-DNP
23	1	H	–	–	–
24	2	H	36–38 (39 ^[5])	240	225
25	3	H	44–45	243	198–200
26	4	H	67–68	244	194–195
27	8	H	–	–	–
28	2	CH ₃	38–40	241	183–185
29	2	C ₂ H ₅	^[a]	240	149–151
30	2	C ₆ H ₅	–	–	215–217

^[a] b.p. 170°C/0.2 Torr.

Nicht alle Dirole oder die davon abgeleiteten Olefine eignen sich für eine Cyclisierung. So bildete Bis(cyclopentenyl)acetylen **20** selbst mit schwachen Säuren nur ein dunkles Harz. Ebenso verhielt sich die Cyclododecanverbindung **19**. Bis(4-phenylcyclohexyl)acetylen **18** gab nur wenig unreine Spiroverbindung **30**, von der wir allerdings ein reines 2,4-Dinitrophenylhydrazon-Derivat herstellen konnten.

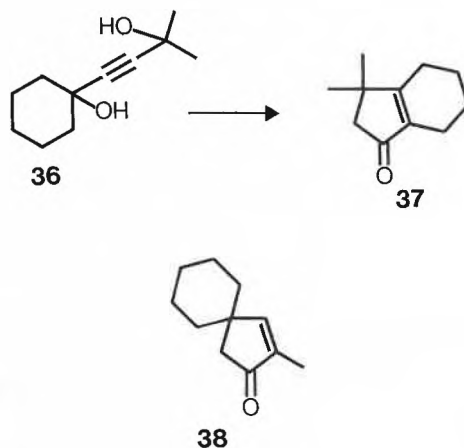
Die ungesättigten Ketone lassen sich leicht zu den entsprechenden gesättigten Verbindungen (Tabelle 4) hydrieren.

Tabelle 4.



	n	R	m.p. [°C]	m.p. [°C] 2,4-DNP
31	1	H	45	–
32	2	H	43–45	–
33	3	H	Öl	145–147
34	1	CH ₃	Öl	220–221
35	1	C ₂ H ₅	Öl	229–231

Neben korrekten Elementaranalysen und massenspektrometrisch nachgewiesenen Molekülionen stützt sich die Strukturzuordnung für die Cyclopentenone auf spektroskopische Befunde: In ihren IR-Spektren zeigen alle ungesättigten Ketone eine starke CO-Absorption zwischen 1695 und 1699 cm⁻¹, die gesättigten Ketone eine Bande zwischen 1734 und 1738 cm⁻¹. Eine CO-Absorption für entsprechende Sechsringe wäre bei ca. 1680 bzw. 1720 cm⁻¹ zu erwarten. Die Werte für $\lambda_{\max}$ der UV-Spektren kommen den nach der Woodward-Regel^[12, 13] errechneten Werten nahe, wobei zu berücksichtigen ist, dass Cyclopentenone diese Regel nicht genau befolgen^[14].



Die ¹H-NMR Spektren der ungesättigten Verbindungen zeigen alle keine Signale für olefinische Wasserstoffatome, so dass nur ein Molekül mit tetrasubstituierter Doppelbindung in Frage kommt. Alle jedoch zeigen bei ca. $\delta = 2.2$ ein scharfes Singulett für die –CH₂CO-Protonen.

Der Mechanismus der Reaktion wurde nicht näher untersucht. Bei der Synthese von **1** entsteht eindeutig^[3], wie auch von uns bestätigt, intermediär die symmetrische Dichlorverbindung **4**. Diese muss unter Umlagerung und HCl-Abspaltung in ein Trien umgewandelt werden, das dann cyclisieren kann^[1]. Bei der Schwefelsäurebehandlung von **4** beobachteten wir deshalb auch eine starke HCl-Entwicklung. Bei den erwähnten leichter verlaufenden Cyclisierungen mit Salzsäure allein liess sich keine analoge Dichlorverbindung eindeutig nachweisen.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Vgl.^[1]. Alle Substanzen wurden durch Elementaranalyse und Massenspektrum (MS) identifiziert. Die Dirole (Tabelle 1) wurden aus den entsprechenden Ketonen und Acetylen entweder nach dem Mg-Verfahren^[7] oder mit Kalium-tert-butylalkoholat^[15] hergestellt.

Herstellung der Olefine (Tabelle 2): 1 mol Diol (Tabelle 1) wird mit 700 mL 60proz. H₃PO₄ mehrere Stunden (4–16) bei 80°C gerührt. Bei Diolen, die sich schlecht lösen (z. B. **18**), werden 100 mL *n*-Butanol als Lösungsvermittler zugesetzt. Nach beendeter Reaktion (DC) wird abgekühlt,

mit Wasser verdünnt und mit Hexan extrahiert. Die Hexanlösung wird eingedampft und der Rückstand direkt weiter umgesetzt. Um reines Olefin zu isolieren, genügte es, die Hexanlösung durch eine kurze Silicagelsäule zu filtrieren und das Lösungsmittel abzuziehen.

Cyclisierung zu Cyclopentenonen:

a) 3-Säure-Verfahren (siehe^[11]).

b) Mit HCl aus Diol oder Olefin: 0.1 mol Edukt wird mit 100 mg Cu₂O, 200 mg NH₄Cl, 50 mg Cu und 50 mg Cetrimid in 100 mL conc. HCl langsam (≈ 1 h) auf 70°C erwärmt und bei dieser Temperatur 6 h gerührt. Dann wird abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Hexan + 10proz. Essigester). Die Ausbeuten der Produkte (Tabelle 3) betragen ca. 60%.

c) Mit H₂SO₄ aus Diol oder Olefin: 0.1 mol Edukt wird mit 150 mL 85proz. H₂SO₄ 5 h bei 50–70°C gerührt. Dann wird abgekühlt und aufgearbeitet wie unter (b). Die Ausbeuten betragen ca. 30%.

Hydrierungen: Die Cyclopentenone werden in Essigester gelöst und in Anwesenheit von Pd/C-Katalysator hydriert. Die gesättigten Ketone werden so ziemlich rein erhalten. In den meisten Fällen erübrigte sich eine chromatographische Reinigung. 2,4-Dinitrophenylhydrazone der gesättigten und ungesättigten Ketone wurden nach bekanntem Verfahren^[16] hergestellt.

Eingegangen am 14. Februar 1985 [FC 12]

- [1] F. Kienzle, R.E. Minder, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 439.
- [2] G.F. Hennion, R.B. Davis, *J. Org. Chem.* 16 (1951) 1289.
- [3] H.J. Loewenthal, *Isr. J. Chem.* 4 (1966) 31.
- [4] D.T. Mitchell, C.S. Marvel, *J. Am. Chem. Soc.* 55 (1933) 4276.
- [5] R. Weiss, *J. Chem. Eng. Data* 11 (1966) 375.
- [6] L.H. Schwartzman, *J. Org. Chem.* 15 (1950) 517.
- [7] P.S. Pinkney, G.A. Nesty, R.H. Wiley, C.S. Marvel, *J. Am. Chem. Soc.* 58 (1936) 972.
- [8] Y.S. Zal'Kind, I.M. Gverdtsiteli, *J. Gen. Chem. USSR* 9 (1939) 855.
- [9] P.S. Pinkney, C.S. Marvel, *J. Am. Chem. Soc.* 59 (1937) 2669.
- [10] A.T. Babayan, *J. Gen. Chem. USSR* 10 (1940) 1177.
- [11] J.M. Conia, M.L. Leriverend, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1970) 2981.
- [12] R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 63 (1941) 1123.
- [13] L.F. Fieser, M. Fieser: *Steroids*, Reinhold, New York 1959.
- [14] A.E. Gillam, T.F. West, *J. Chem. Soc.* (1942) 486.
- [15] G.N. Burkhardt, N.C. Hindley, *J. Chem. Soc.* (1938) 987.
- [16] R.L. Shriner, R.C. Fuson, D.Y. Curtin: *The Systematic Identification of Organic Compounds*, Wiley, New York 1964.