

Addition von β -Dicarbonylverbindungen an 2-Acetyl-*p*-benzochinon, 3. Mitt.¹⁾:

Untersuchung der Umsetzung mit α -Hydroxymethylencycloalkanonen^{*)}

Uwe Kuckländer*, Ute Herweg-Wahl, Krystina Kuna

Institut für Pharmazeutische Chemie

und Alois Steigel

Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 16. November 1989

Die Umsetzung des α -Hydroxymethylencyclopentanons **2** mit Acetylchinon **1** gibt die Spiroverbindung **3**. Aus α -Hydroxymethylencyclohexanon **7** entstehen das Dibenzopyran **8** mit der Spiroverbindung **9** als Nebenprodukt. Die Verbindungen **3**, **8** und **9** sind instabil, die Umlagerung zu **6** bzw. **11** wird NMR-spektroskopisch verfolgt. Die Acetylierung von **6** und **11** führt zu **5** und **12**. Mit Salzsäure werden die Spiroverbindungen **6** und **11** zu **16** und **17** umgelagert.

Addition of β -Dicarbonyl Compounds to 2-Acetyl-*p*-benzoquinone, III¹⁾:

Examination of the Reaction with α -Hydroxymethylencycloalkanones

The reaction of α -hydroxymethylencyclopentanone **2** with acetylquinone **1** yields the spiro-compound **3**. α -Hydroxymethylencyclohexanone **7** gives the dibenzopyran **8** and the spiro-compound **9** as by-product. Compounds **3**, **8**, and **9** are labile, rearrangement to **6** and **11** is examined by NMR spectroscopy. Acetylation of **6** and **11** yields **5** and **12**. With hydrochloric acid the spiro-compounds **6**, **11** are rearranged to **16** and **17**, respectively.

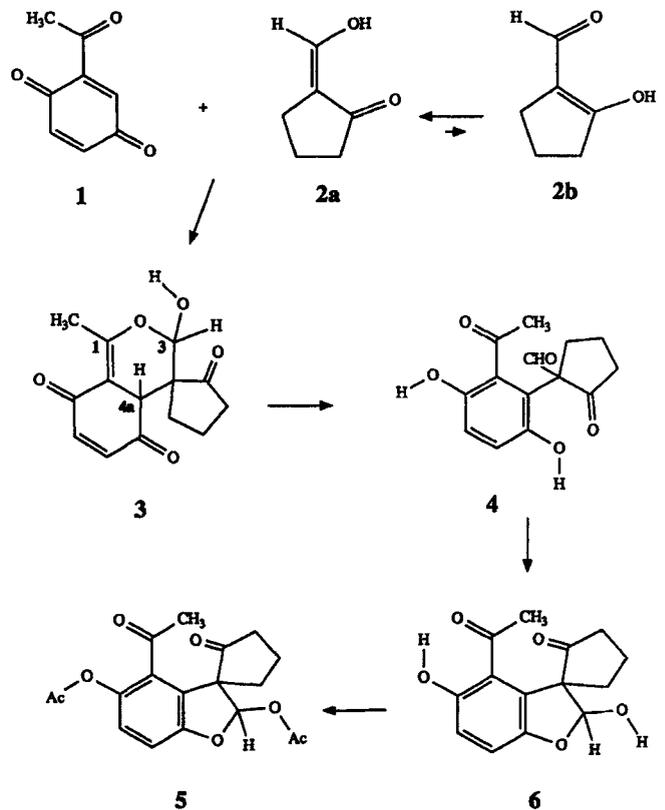
Die Michael-Addition von β -Ketoestern und β -Diketonen an Acetylchinon **1** wurde bereits vor längerer Zeit von Eugster²⁾ untersucht. Während Diels-Alder-Reaktionen von Acetylchinon als Dienophil bekannt sind³⁾, haben wir kürzlich¹⁾ festgestellt, daß Acetylchinon (**1**) als Heterodien eine [4+2]Cycloaddition eingeht, wenn man es mit fluorierten 1,3-Diketonen umsetzt.

In Fortführung unserer Untersuchungen haben wir nun die Umsetzung von **1** und den α -Hydroxymethylencycloalkanonen **2** bzw. **7** untersucht.

Das Cyclopentan-Derivat **2** liegt überwiegend in der exocyclischen Enol-Form **2a** vor, während das Cyclohexan-Derivat **7** hauptsächlich in der endocyclischen Enol-Form **7a** existiert⁴⁾⁵⁾. Entsprechend unterschiedlich verläuft die Reaktion mit Acetylchinon **1**.

Bei der Umsetzung mit dem Cyclopentan-Derivat **2** bei -15°C in Toluol kristallisiert das Cycloaddukt **3** aus, wie die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des instabilen Rohproduktes ergab. Die Existenz des Adduktes **3** in D₈-Dioxan läßt sich aufgrund unserer früheren Erfahrungen¹⁾ an der homoallylischen Kopplung zwischen 4a-H und der CH₃-Gruppe an C-1 (Tab. 1) nachweisen.

Wir interpretieren die zeitabhängig gemessenen NMR-Spektren des Primärproduktes **3** folgendermaßen: In Dioxan erfolgt innerhalb von 24 h eine Umlagerung zu **6**. Es liegt dann als Diastereomeren-Gemisch zu etwa 60% bzw. 30% ($\delta = 5.55$ ppm, d, $J = 10$ Hz, 2-H; 5.73 ppm, d, $J = 10$ Hz, OH) bzw. ($\delta = 5.65$ ppm, d, $J = 7$ Hz, 2-H; 6.20 ppm, d, $J = 6$ Hz, 2-OH) und 10% des Aldehyds **4** mit zwei phenolischen OH-Gruppen bei $\delta = 8.3$ und 5.8 ppm und für CHO bei $\delta = 9.4$ ppm vor.



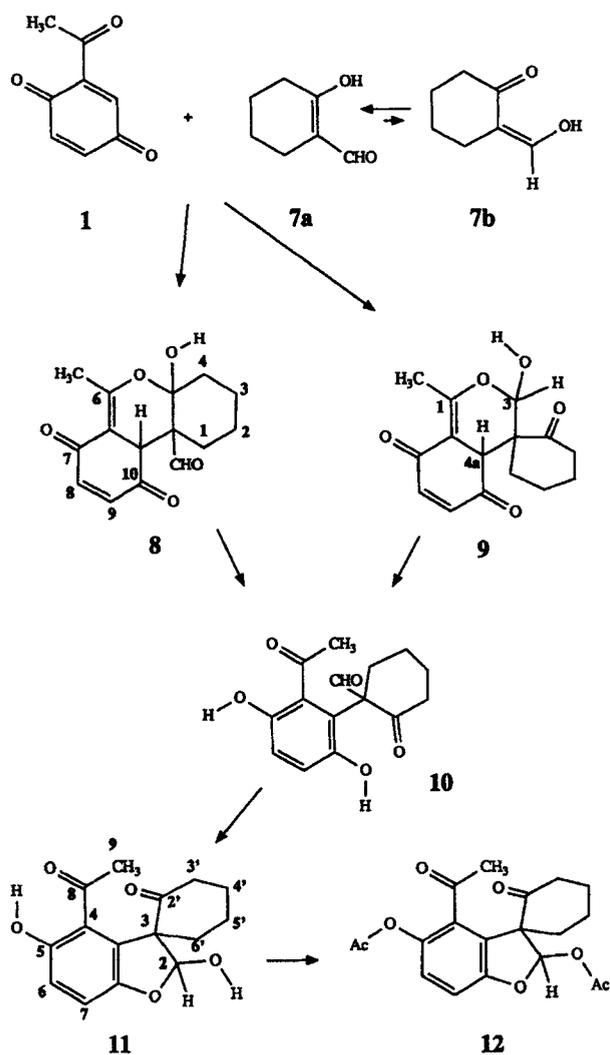
Schema 1

In [D₆]DMSO findet sofortige Umlagerung des Primärproduktes **3** zu **6**, das als Diastereomeren-Gemisch (1:1)

^{*)} Herrn Prof. Dr. F. Eiden zum 65. Geburtstag gewidmet

Tab. 1: $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten: δ (ppm) in D_8 -Dioxan

Verbdg.	CH_3 (d)	4a-H (q)	J (Hz)	3-H (d)	3-OH (d)	J (Hz)
3	2.25	4.14	1.6	5.15	6.35	4.8
9	2.27	4.51	1.6	5.16	6.36	4.7



Schema 2

vorliegt, statt. Nach Umkristallisation aus Toluol wird **6** ebenfalls als Diastereomeren-Gemisch (1:1) erhalten.

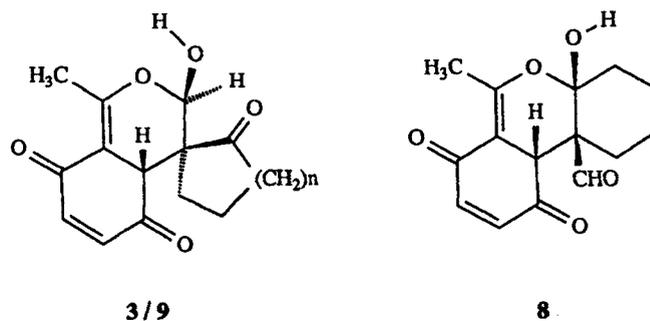
Nach der Umsetzung des *Cyclohexan-Derivates* **7** konnten wir nur durch Abziehen des Lösungsmittels i. Hochvak. eine Substanz isolieren, der nach ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Untersuchung in Dioxan die Struktur **8** zukommt, und zwar aufgrund des gleichzeitigen Nachweises eines quartären Carbinol-C-Atoms bei 104.7 ppm und eines Aldehyd-Carbonyl-C-Atoms bei 202.8 ppm, sowie im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit einem Signal bei $\delta = 4.6$ ($J = 1.7$ Hz) für 10a-H als Quartett aufgrund der Kopplung mit der Methyl-Gruppe an C-6 bei 2.3 ppm, sowie dem Aldehyd-Proton bei 9.63 ppm. Das Addukt **8** lagert sich in Dioxan langsam innerhalb von 7 Tagen in **11** um, wie zeitabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Messungen ergaben.

Aus den Mutterlauge der Primärfällung von **8** konnte die Spiro-Verbindung **9** als Nebenprodukt isoliert und in $[\text{D}_8]$ Dioxan $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch vermessen (Tab. 1 und Exp. Teil) werden. **9** dürfte aus **7b** analog zu **3** entstanden sein. Es lagert sich in $[\text{D}_6]$ DMSO in 24 h zu **11** (60%) und **10** (40%) ($^1\text{H-NMR}$: $\delta = 9.91$ s (OH), 9.44 s (CHO), 7.01 s (OH)) bzw. in Dioxan in 24 h vollständig zu **11** um. **11** kann nach Umkristallisation mit 95 proz. Diastereomerenreinheit dargestellt werden.

Offenbar führt die Tendenz zur Epimerisierung des halb-acetalischen C-2 von **6** bzw. **11** zur Bildung von Diastereomeren, deren Verhältnis vom Lösungsmittel und der thermodynamischen Stabilität beeinflusst wird.

Stereochemie

Bei der Umsetzung von **1** und **2** bzw. **7** zu den Addukten **3**, **8**, **9** werden drei Chiralitätszentren gebildet. Die einheitliche Stereochemie der Primäraddukte (es werden keine Diastereomeren beobachtet) spricht bei den gewählten Reaktionsbedingungen für einen konzertierten Verlauf der *Diels-Alder*-Reaktion, also für eine cis-Stellung der OH- und CO-Gruppe am Pyran-Ring. Aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren könne keine Rückschlüsse auf die stereochemischen Verhältnisse (Endo/Exo) gezogen werden, da vicinale H-H-Kopplungen, die darüber Aufschluß geben könnten, nicht zur Verfügung stehen. Aufgrund der Analogie zur durch Röntgenstrukturanalyse geklärten Struktur des Hexafluoracetylaceton-Adduktes¹⁾ läßt sich für **3** und **9** die Struktur des Exo-Adduktes postulieren.



Auch für **8** kann nach Molecular Modeling (MMX-Kraftfeld, AM1) die Struktur eines Exo-Adduktes (Abb. 1) diskutiert werden, da die auffällige Hochfeld-Verschiebung des axialen Protons an C-1 bei 1.01 ppm durch den magnetischen Anisotropieeffekt der konjugierten Enoetherstruktur des Pyranringes mit der Folge einer erhöhten Abschirmung erklärt werden kann. Im Lösungsmittel Dioxan wird die Formyl-Gruppe offenbar durch eine intermolekulare H-Brücke in einer Konformation fixiert, die eine W-Anordnung und Kopplung (1.9 Hz) mit 1-H ermöglicht.

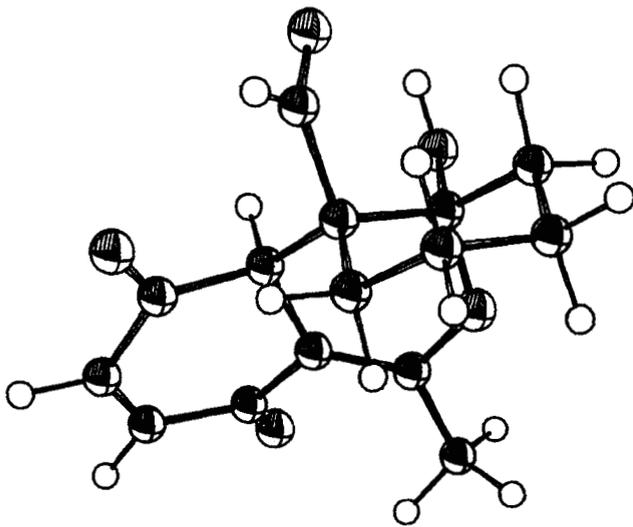
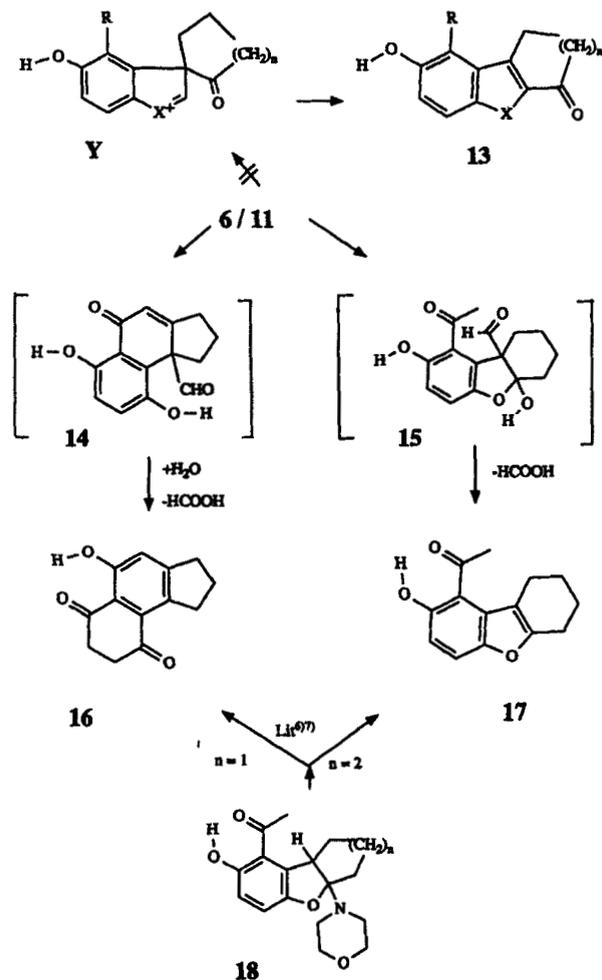


Abb. 1: Ortep-Plot von 8



Schema 3

Die Spiroverbindungen 5 und 11 lassen sich mit Acetanhydrid zu den diastereomerenreinen Verbindungen 6 und 12 umsetzen, ohne daß eine Umlagerung unter

Ringerweiterung zu 13 erfolgt, wie wir das bei der Umsetzung von *p*-Chinonen mit den von α -Hydroxymethylencycloalkanonen abgeleiteten Enaminen beobachtet haben⁶⁾. Dies dürfte auf die geringe Tendenz zur Bildung der entsprechenden Oxoniumsalze Y (X = O) im Vergleich zu den entsprechenden Iminium-Ionen Y (X = N-R) zurückzuführen sein.

Unter dem Einfluß von Mineralsäuren findet dagegen eine andersartige Umlagerung statt: Im Falle des Cyclopentan-Derivates 6 entsteht vermutlich über die Zwischenstufe 14 der tricyclisch kondensierte Kohlenwasserstoff 16. Das Cyclohexan-Derivat 11 führt jedoch über 15 zum Heterocyclus 17.

Eine Abspaltung des Formylrestes haben wir schon früher⁷⁾ beobachten können. Die Umlagerungsprodukte 16 und 17 wurden kürzlich von Valderrama^{8,9)} aus Addukten des Acetylchinons mit Morpholinocyclohexen bzw. -penten 18 ebenfalls erhalten.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 177. - Massenspektren (70 eV): Finnigan 3500. - NMR-Spektren: Varian CFT 20 (¹³C-NMR: 20 MHz, ¹H-NMR: 80 MHz), Varian VXR 300 (¹³C-NMR: 75 MHz, ¹H-NMR: 300 MHz). Bezifferung: Strukturformeln im Formelschema. - UV-Spektren: Perkin-Elmer 550 SE.

4,4'-Dihydro-3'-hydroxy-1'-methyl-3'H-spiro(cyclopentan)-1,4'-benzo[c]pyran-2,5',8'-trion (3)

Eine Lösung von 0.46 g (4.1 mmol) Hydroxymethylencyclopentanon 2 in 5 ml Toluol wird mit einer Lösung von 0.42 g (2.8 mmol) Acetylchinon 1 bei -15°C versetzt und kurz gerührt. Der nach 20 h bei Raumtemp. gebildete gelbe Niederschlag wird abgenutscht: 0.48 g (65%). Schmp. 107°. - IR (KBr): 1645; 1685; 1740; 3240 cm⁻¹. - C₁₄H₁₂O₅ (262.3)

4-Acetyl-2,5-dihydroxy-spiro(benzofuran-3[2H]-1'-cyclopentan)-2'-on (6)

0.75 g (5 mmol) 1 und 0.56 g (5 mmol) 2 werden in 20 ml Toluol gelöst und 24 h bei Raumtemp. im Dunkeln abgestellt. Nach Einengen und Versetzen mit Ether werden die Kristalle abgenutscht und aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (83%). Schmp. 132°C. - IR (KBr): 3220, 1715, 1635 cm⁻¹. - MS (180°): m/z (%) = 262 (M⁺, 3%), 244 (2), 216 (7), 150 (17), 137 (14), 112 (31), 108 (20), 56 (38), 55 (52), 43 (100). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 9.82 s/9.72 s (OH), 7.68 (d, J = 6.6 Hz, 2-OH)/7.30 (d, J = 5.4 Hz, 2-OH), 6.78 (s, 2H, arom.), 5.70 (d, J = 5.4 Hz, 2-H)/5.58 (d, J = 6.6 Hz, 2-H), 2.42 (s, CH₃CO), 2.37-1.91 (m, 3xCH₂). - C₁₄H₁₂O₅ (262.3) Ber. C 64.1 H 5.38 Gef. C 64.0 H 5.28.

2,5-Diacetoxy-4-acetyl-spiro(benzofuran-3[2H]-1'-cyclopentan)-2'-on (5)

2.62 g (10 mmol) 6 werden in 10 ml Acetanhydrid 3 h unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. eingengt, und der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert. Ausb. 0.87 g (25%). Schmp. 135°C. - IR (KBr): 1760, 1735, 1685 cm⁻¹. - MS (120°): m/z (%) = 346 (M⁺, 1%), 304 (2), 244 (5), 216 (10), 202 (15), 43 (100). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7.20 (s, 2H, arom.), 6.59 (s, 2-H), 2.35 (s, CH₃CO), 2.33 (s, CH₃COO-5), 2.28-2.19 (m, 3xCH₂), 1.93 (s, CH₃COO-2). - C₁₈H₁₈O₇ (346.3) Ber. C 62.4 H 5.24 Gef. C 62.2 H 5.23.

10b-Formyl-2,3,4,4a,10a,10b-hexahydro-4a-hydroxyl-6-methyl-1H-dibenzo[b,d]pyran-7,10-dion (8)

0.60 g (4.0 mmol) **1** und 0.46 g (3.7 mmol) Hydroxymethylencyclohexanon **7** werden jeweils in 5 ml Toluol gelöst. Nach Abkühlung auf -15°C wurden beide Lösungen gemischt und für 6 h bis 3 d bei -15°C belassen. Nach dem Einengen bei Raumtemp. i. Hochvak. (0.01 mm) wird der ölige Rückstand mit Ether versetzt: gelbe Kristalle (0.30 g, 29%). Schmp. 107° . - IR (KBr): 1645; 1675; 1715; 3260 cm^{-1} . - $^{13}\text{C-NMR}$ (D_8 -Dioxan): δ (ppm) = 202.8 (d, C-11), 196.2 (s, C-10), 185.3 (s, C-7), 162.4 (s, C-6), 146.4 (d, C-8), 137.9 (d, C-9), 104.7 (s, C-4a), 99.2 (s, C-6a), 50.2 (s, C-10b), 47.2 (d, C-10a), 35.7, 24.5, 22.7 und 21.0 (t, C-1, C-2, C-3 und C-4), 20.0 (q, C-12). - $^1\text{H-NMR}$ (D_8 -Dioxan): δ (ppm) = 9.63 (d, $J = 1.9\text{ Hz}$, CHO), 6.83 und 6.64 (d, $J = 10.3\text{ Hz}$, 8-H und 9-H), 5.99 (s, OH), 4.61 (q, $J = 1.65\text{ Hz}$, 10a-H), 2.30 (d, $J = 1.65\text{ Hz}$, CH_3), 2.1 (m, CH), 1.8-1.9 und 1.4-1.7 (m, $3\times\text{CH}_2$), 1.01 (ddd, $J = 13.7, 4.8, 1.9\text{ Hz}$, 1-H). $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (276.3)

4',4a'-Dihydro-3'-hydroxy-1'-methyl-3H'-spiro(cyclohexan-1,4'-benzo[c]pyran)-2',5',8'-trion (9)

Beim Einengen der Toluol-Mutterlaugen eines Ansatzes bei der Darstellung von **8** bei -15°C erhalten (5%). Schmp. 113° . - IR (KBr): 1640; 1690; 3280 cm^{-1} . - MS (120°C): m/z (%) = 276 (M^+ , 0.5%), 258 (1), 230 (2), 150 (16), 126 (28), 108 (20), 43 (100). - $^1\text{H-NMR}$ (D_8 -Dioxan): δ (ppm) = 1.85 (m, 6H, CH_2), 2.27 (d, CH_3 , 1.6 Hz), 2.50 (m, CH_2), 4.51 (q, 4a-H, $J = 1.6\text{ Hz}$), 5.16 (d, 3-H, $J = 4.7\text{ Hz}$), 6.36 (d, 3-OH, $J = 4.7\text{ Hz}$), 6.60 (d, $J = 10.3\text{ Hz}$) und 6.76 (d, $J = 10.3\text{ Hz}$) 6-H und 7-H. - $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (276.3) Ber. C 65.2 H 5.84 Gef. C 64.8 H 5.70.

4-Acetyl-2,5-dihydroxy-spiro(benzofuran-3[2H],1'-cyclohexan)-2'-on (11)

Darstellung analog **6** mit 0.63 g (5 mmol) α -Hydroxymethylencyclohexanon **7**. Ausb. 1.26 g (91%). Schmp. 137°C . - IR (KBr): 3220, 1690, 1630 cm^{-1} . - MS (120°C): m/z (%) = 276 (M^+ , 18%), 258 (36), 231 (21), 230 (100). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 9.51 (s, OH), 7.27 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 2-OH), 6.74 (s, 2H, arom.), 5.82 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 2-H), 2.48 (s, CH_3CO), 2.43-2.30 (m, $2\times\text{CH}_2$), 1.86-1.69 (m, $2\times\text{CH}_2$). - $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 103.3 (s, C-2), 64.7 (s, C-3), 126.5 und 127.8 (s, C-3a und C-4), 112.0 und 115.8 (d, C-6 und C-7), 150.4 und 149.3 (s, C-5 und C-7a), 31.3 (q, C-9), 204.3 und 203.2 (s, C-2' und C-8), 41.6 (t, C-3'), 25.4 und 22.0 (t, C-4' und C-5'), 36.7 (t, C-6'). - $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (276.3) Ber. C 65.2 H 5.83 Gef. C 65.5 H 5.79.

2,5-Diacetoxy-4-acetyl-spiro(benzofuran-3[2H],1'-cyclohexan)-2'-on (12)

Darstellung analog **5**. Ausb. 32%. Schmp. 169°C . - IR (KBr): 1775, 1750, $1720, 1690\text{ cm}^{-1}$. - MS (120°C): m/z = 360 (M^+ , 1%), 318 (2), 258

(3), 230 (5), 216 (49), 215 (5), 187 (5), 55 (8), 43 (100). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 7.13 (s, 2H, arom.), 6.76 (s, 2-H), 2.43 (s, CH_3CO), 2.31 (s, $\text{CH}_3\text{COO-5}$), 1.96 (s, $\text{CH}_3\text{COO-2}$), 2.30-1.80 (m, $4\times\text{CH}_2$). - $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (360.4) Ber. C 63.3 H 5.60 Gef. C 63.2 H 5.65.

4-Acetyl-5-hydroxy-2,3-tetramethylenbenzofuran (17)

0.36 g (10 mmol) **11** werden in 20 ml H_2SO_4 (10%) 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten und Dekantieren wird der Rückstand mit Cyclohexan erhitzt, dekantiert und eingengt. Der Niederschlag wird aus n-Pentan umkristallisiert. Ausb. 0.1 g (48%). Schmp. 45°C (Lit.⁶⁾: $61-62^{\circ}\text{C}$). - IR (KBr): 1620, 1595 cm^{-1} . - MS (60°C): m/z (%) = 230 (M^+ , 65%), 215 (100). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 11.60 (s, OH), 7.46 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 7-H), 6.78 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 6-H), 2.86-2.69 (m, $2\times\text{CH}_2$), 2.63 (s, CH_3CO), 2.00-1.74 (m, $2\times\text{CH}_2$). - $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (230.3) Ber. C 73.0 H 6.13 Gef. C 73.2 H 6.01.

5-Hydroxy-2,3,7,8-tetrahydro-1H-benzo[e]indan-6,9-dion (16)

0.55 g (2.1 mmol) **6** werden in 8 ml wäßriger 3.5 N HCl 30 min unter Rückfluß erhitzt, dann wird mit CHCl_3 extrahiert, zur Trockene eingengt und **1b** aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 0.045 g (10%). Schmp. 130°C (Lit.⁶⁾: $129-130^{\circ}\text{C}$). - IR (KBr): 1640, 1680 cm^{-1} . - MS (100°C): m/z (%) = 216 (M^+ , 100%). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.08 (m, 2H), 2.8-3.1 (m, 6H), 3.23 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 7.11 (s, 1H, arom.), 12.51 (s, OH). - $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (216.) Ber. C 72.2 H 5.55 Gef. C 72.4 H 5.64.

Literatur

1. Mitt.: U. Kuckländer, U. Herweg-Wahl, W. Massa und G. Baum, Chem. Ber. *120*, 1791 (1987).
2. Mitt.: U. Kuckländer, U. Herweg-Wahl, W. Poll und L. Rickerich, Chem. Ber. *121*, 1841 (1988).
3. S.E. Fumagalli und C.H. Eugster, Helv. Chim. Acta *54*, 959 (1971).
4. M.F. Ansell, B.W. Nash und D.A. Wilson, J. Chem. Soc. *1963*, 3013.
5. b S.C. Cooper und P.G. Sammes, J. Chem. Soc., Perkin Trans. *1*, *1984*, 2407.
6. J.C.J. Barna und M.J.T. Robinson, Tetrahedron Lett. *16*, 1455 (1977).
7. A.I. Koltsov und G.M. Kheifets, Russ. Chem. Rev. *40*, 773 (1971).
8. U. Kuckländer und H. Töberich, Chem. Ber. *114*, 2238 (1987).
9. U. Kuckländer, H. Töberich und K. Kuna, Arch. Pharm. (Weinheim), *320*, 312 (1987).
10. R. Cassis, R. Tapia und J.A. Valderrama, J. Heterocycl. Chem. *21*, 869 (1984).
11. R. Cassis, M. Scholz, R. Tapia und J.A. Valderrama, Tetrahedron Lett. *26*, 6281 (1985). [Ph791]