

141. Notiz über die Verwendung von 3-(Arylsulfonyl)-2-cycloalkenonen als 2-Cycloalkinon-Synthese-Equivalente

von Frank Kienzle* und Rudolf E. Minder

Pharmazeutische Forschungsabteilung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(7.VII.87)

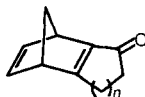
Note on the Use of 3-(Arylsulfonyl)-2-cycloalkenones as Synthesis Equivalents of 2-Cycloalkynones

3-(Arylsulfonyl)-2-cyclopentenones and 3-phenylsulfonyl-2-cyclohexenone undergo *Diels-Alder* reactions with cyclopentadiene. Elimination of arylsulfinic acid leads to products, which would have been obtained directly from a *Diels-Alder* reaction of 2-cyclopentynone or 2-cyclohexynone.

2-Cyclopentanon (**1**) und 2-Cyclohexanon (**2**) sind nicht bekannt und auch nicht existenzfähig. Der erste bekannte Vertreter dieses Verbindungstyps ist das sehr reaktive, kurzlebige 2-Cyclooctinon [1]. Noch grössere Ringe sind stabiler und einige davon sind hergestellt worden [2]. 2-Cyclooctinon ist als Dienophil in *Diels-Alder*-Reaktionen brauchbar [1]. Mit **1** oder **2** und Cyclopentadien wären die bis jetzt unbekannt tricyclischen Ketone **3–6** (s. *Schema*) zugänglich. Ein Zugang zu diesen Verbindungen ist nicht nur von theoretischem Interesse; es war auch zu erwarten, dass diese Ketone ein interessantes Aroma besitzen würden.



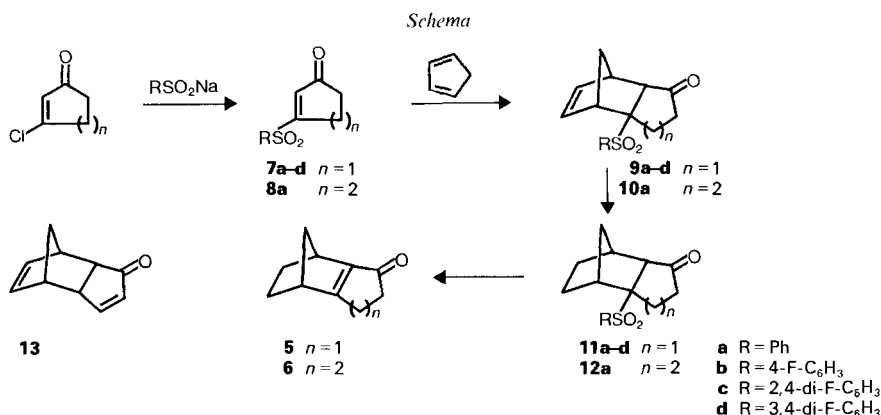
1 $n = 1$
2 $n = 2$



3 $n = 1$
4 $n = 2$

Alkenyl-sulfone, wie Vinyl-sulfone [3], 1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethylen [4] und β -(Phenylsulfonyl)nitroalkene [5] wurden schon als Alkin-Synthese-Äquivalente in *Diels-Alder*-Reaktionen eingesetzt. Es lag daher nahe, 3-(Arylsulfonyl)-2-cyclopentenon und das entsprechende 2-Cyclohexenon herzustellen und ihre Verwendung in *Diels-Alder*-Reaktionen zu untersuchen. Es war dabei zu hoffen, dass eine Arylsulfonyl-Gruppe in β -Position des α,β -ungesättigten Ketones dessen Reaktivität als Dienophil erhöhen würde. Bekanntlich [6] reagieren 2-Cycloalkenone in *Diels-Alder*-Reaktionen nur schwer.

Wir haben nun gefunden, dass 3-(Phenylsulfonyl)-2-cyclopentenon (**7a**) und die entsprechende Cyclohexen-Verbindung **8a** in der Tat in der gewünschten Weise reagieren (*Schema*). Allerdings sind beide nicht besonders reaktiv und erhöhte Temperaturen sind auch hier noch notwendig. Um die Reaktivität zu erhöhen, synthetisierten wir die mit elektron-anziehendem Fluor substituierten Verbindungen **7b–d**. Wie erhofft, reagieren diese nun schon bei RT. Die F-Substituenten beschleunigen auch die später durchzuführende basische Abspaltung der Arylsulfinsäure.



Bei der *Diels-Alder*-Reaktion entstehen die *endo*-Isomere als Hauptprodukt (Verhältnis ca. 2:1), die *exo*-Isomere lassen sich aber auch nachweisen. Die jeweilige Struktur ist durch ¹H-NMR leicht bestimmbar. Bei der *endo*-Verbindung koppelt das entsprechende nun *exo*-ständige H-Atom (Position 7a) mit dem benachbarten brückenkopfständigen H-Atom mit ca. 3–4 Hz. Bei der *exo*-Verbindung ist die vergleichbare Kopplung des hier dann *endo*-ständigen H-Atoms praktisch 0.

Durch Umkristallisation wird das reine *endo*-Isomere erhalten. Nach katalytischer Hydrierung der *Diels-Alder*-Produkte (**9a–d**, **10**) erhält man die gesättigten tricyclischen Verbindungen **11a–d** und **12a**.

Zur Basen-katalysierten Abspaltung der Arylsulfinsäure aus diesen tricyclischen Produkten hat sich am besten 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) bewährt. Andere Basen, wie Na₂CO₃, Et₃N, NaOMe, basisches Alox oder basischer Ionenaustauscher, bewirken ebenfalls eine Abspaltung, diese jedoch langsamer und unter Auftreten von Nebenprodukten. Die Leichtigkeit der Abspaltung nimmt mit dem Fluorierungsgrad des Ph-Ringes zu. Bei den difluorierten Präparaten ist sie schon nach 30 min bei RT. vollständig. Aus den hydrierten Produkten **11a–d** und **12a** können so die beiden tricyclischen Ketone **5**, bzw. **6** erhalten werden. Die Abspaltung von Phenylsulfinsäure aus **10** führt zum erwarteten Produkt **4**. Aus **9a–d** lässt sich jedoch das Keton **3** nicht herstellen. Hier erhält man unter den basischen Abspaltbedingungen das bekannte Keton **13** [7]. Vermutlich erfolgt hier die Abspaltung der Arylsulfinsäure nicht wie gewünscht aus der α,β -, sondern aus der β,γ -Position. Als nicht fassbare Zwischenverbindung wäre ein β,γ -ungesättigtes Keton anzunehmen, das sofort in das konjugierte Keton **13** tautomerisiert. Das Keton **5** besitzt einen Cumarin-ähnlichen, an Isophoron erinnernden Geruch. Die Verbindungen **4** und **6** sind geruchlich nicht besonders hervorstechend.

Wir danken folgenden Kollegen für zahlreiche spektroskopische und analytische Untersuchungen: Dr. W. Vetter und W. Meister (MS), Drs. G. Englert und W. Arnold (¹H-NMR), und Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [8]. Alle Substanzen wurden durch Elementaranalyse und Spektren (IR, ¹H-NMR, MS) identifiziert. Spektrale Daten werden nur in besonderen Fällen angegeben. Die als Ausgangsmaterial verwendeten 3-Chlor-2-cycloalkenone wurden nach [9] hergestellt.

Herstellung der 3-(Arylsulfonyl)-2-cycloalkenone. 3-Chlor-2-cycloalkenon (0,29 mol) wird in 30 ml abs. DMF gelöst und zu einer Lsg. von 0,3 mol Natriumaryl-sulfinat in 250 ml abs. DMF getropft. Das leicht exotherme Gemisch wird 20 h gerührt, dann auf 5 l Eiswasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Das feuchte Nutschgut wird in CH_2Cl_2 gelöst und getrocknet (Na_2SO_4). Nach dem Eindampfen wird der Rückstand chromatographisch gereinigt (AcOEt/Hexan 1:2). Die Ausbeute beträgt zwischen 75 und 90%. Auf diese Weise wurden hergestellt: 3-(Phenylsulfonyl)-2-cyclohexenon (**8a**; Schmp. 78°); 3-(Phenylsulfonyl)-2-cyclopentenon (**7a**; Schmp. 92–94°); 3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-2-cyclopentenon (**7b**; Schmp. 100°); 3-[(2,4-Difluorphenyl)sulfonyl]-2-cyclopentenon (**7c**; Schmp. 155°); 3-[(3,4-Difluorphenyl)sulfonyl]-2-cyclopentenon (**7d**; Schmp. 110°).

Diels-Alder-Reaktion. Eine Lsg. von 0,1 mol 3-(Arylsulfonyl)-2-cycloalkenon in 100 ml Benzol und 150 ml destilliertem Cyclopentadien wird im Falle der fluorierten Verbindungen 20 h bei RT., im Falle der unsubstituierten Verbindungen 20 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion lässt sich chromatographisch (AcOEt/Hexan 1:2) verfolgen. Es entsteht ein Gemisch der erwarteten *endo*- und *exo*-Produkte, wobei das chromatographisch schnellere *endo*-Isomere das Hauptprodukt ist (ca. 3:1). Das Gemisch wird unter Wasserstrahlvakuum eingedampft und chromatographisch gereinigt (Lösungsmittel: Zuerst Toluol, dann AcOEt/Hexan 1:2). Für die weitere Reaktion ist es nicht notwendig, die *endo*- und *exo*-Isomere zu trennen.

Bei den folgenden Produkten handelt es sich jedoch um die gereinigten *endo*-Isomere. Die Ausbeuten an Isomeregemisch liegen zwischen 60 und 80%. Auf diese Weise wurden hergestellt: 3a,4,7,7a-Tetrahydro-3a-(phenylsulfonyl)-4,7-methanoindan-1-on (**9a**; Schmp. 150–151°); 3a-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindan-1-on (**9b**; Schmp. 122–123°); 3a-[(2,4-Difluorphenyl)sulfonyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindan-1-on (**9c**; Schmp. 105–106°); 3a-[(3,4-Difluorphenyl)sulfonyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindan-1-on (**9d**; Schmp. 127–129°); 4,4a,6,7,8,8a-Hexahydro-8a-(phenylsulfonyl)-1,4-methanonaphthalin-5(1H)-on (**10a**; Öl).

Hydrierung. Diels-Alder-Produkte (*endo*-Isomer; 0,1 mol) wird in 100 ml EtOH in Anwesenheit von 300 mg Pd (5% auf C) hydriert. Nach Aufnahme von 1 equiv. H_2 wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das kristalline Produkt (Ausbeute über 90%) wird aus AcOEt/Hexan umkristallisiert. Die folgenden Produkte wurden erhalten: Hexahydro-3a-(phenylsulfonyl)-4,7-methanoindan-1-on (**11a**; Schmp. 139–140°); 3a-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]hexahydro-4,7-methanoindan-1-on (**11b**; Schmp. 132–134°); 3a-[(2,4-Difluorphenyl)sulfonyl]hexahydro-4,7-methanoindan-1-on (**11c**; Schmp. 141–142°); 3a-[(3,4-Difluorphenyl)sulfonyl]hexahydro-4,7-methanoindan-1-on (**11d**; Schmp. 161–163°); Octahydro-8a-(phenylsulfonyl)-1,4-methanonaphthalen-5(1H)-on (**12a**; Öl).

Abspaltung von Arylsulfinsäure. Eine Lsg. von 0,1 mol Diels-Alder-Produkt oder hydriertes Diels-Alder-Produkt in 300 ml THF und 30 ml DBU wird solange bei RT. gerührt, bis chromatographisch (AcOEt/Hexan 1:2) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist (1–24 h). Dann wird abgedampft, der Rückstand in eiskalter 1N HCl aufgenommen und mit Et_2O extrahiert. Die Et_2O -Phase wird mit 1N HCl, ges. NaHCO_3 -Lsg., schliesslich mit H_2O gewaschen, getrocknet, eingedampft und chromatographisch gereinigt. Das Produkt (Ausbeute 60–80%) wird im Kugelrohr destilliert. Folgende Produkte wurden erhalten:

4,6,7,8-Tetrahydro-1,4-methanonaphthalin-5(1H)-on (**4**). Sdp. 70°/0,1 Torr. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,53, 3,96, (2 br. s, H—C(1), H—C(4)); 6,85 (m, H—C(2), H—C(3)). MS: 160 (63, M^+), 104 (100). 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 171°.

2,3,4,6,7,8-Hexahydro-1,4-methanonaphthalin-5(1H)-on (**6**). Sdp. 70°/0,1 Torr. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,91, 3,30 (2 br. s, H—C(1), H—C(4)). MS: 162 (47, M^+), 134 (90), 106 (100). 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 199°.

4,5,6,7-Tetrahydro-4,7-methanoindan-1-on (**5**). Sdp. 80°/0,1 Torr. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,08, 3,18 (2 br. s, H—C(4), H—C(7)). MS.: 148 (34, M^+), 92 (100). 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 209–211°.

3a,4,7,7a-Tetrahydro-4,7-methano-1H-inden-1-on (**13**). Schmp. 63–64°. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,37 (q, 1 H, olef. H); 5,95 (m, 2 H, olef. H); 5,28 (m, 1 H, olef. H). MS: 146 (54, M^+), 66 (100).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. E. Eaton, C. E. Stubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *89*, 5722.
- [2] K. Utimoto, M. Tanaka, M. Kitai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2301.
- [3] R. V. C. Carr, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 853.
- [4] L. A. Paquette, H. Kunzer, G. K. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4789.
- [5] N. Ono, A. Kamimura, A. Kaji, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 1595.
- [6] H. Wollweber, 'Diels-Alder Reaktion', G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972.
- [7] I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977.
- [8] F. Kienzle, R. E. Minder, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 439.
- [9] R. D. Clark, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 636.