

AROMATISIERUNG VON CYCLOHEXENON-DERIVATEN  
ÜBER SELENORGANISCHE ZWISCHENSTUFEN [1]

Lutz-F. Tietze \*, Günter v. Kiedrowski und Bernhard Berger  
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen, Germany

Summary: Reaction of the hydroaromatic compounds (1a) and (3a) with lithium-diisopropylamide followed by phenylselenenyldichloride gives the selenides (1b) and (1c) resp. (3b), which form exclusively the phenols (4) resp. (6) after oxidation with 3-chloroperbenzoic acid in the presence of 3,5-dimethoxyaniline (7a).

Die Synthese von Naturstoffen mit einem aromatischen Ringsystem sowie von anderen aromatischen Verbindungen erfolgt im allgemeinen durch elektrophile oder nucleophile Substitution an aromatischen Edukten. Nachteile solcher Umsetzungen sind die häufig geringe Regio- und Stereoselektivität sowie die meist wenig milden Reaktionsbedingungen. Zum Aufbau von aromatischen Verbindungen lassen sich jedoch auch Hydroaromaten verwenden, die u.a. durch eine regio- und stereoselektiv verlaufende Cycloaddition gebildet werden können. So konnten wir vor kurzem zeigen<sup>[2]</sup>, daß die Umsetzung von R-Citronellal mit 1,3-Cyclohexandion das Dibenzopyran-Derivat (1a) ergibt<sup>[3]</sup>, das dem Grundgerüst des Tetrahydrocannabinols<sup>[4]</sup> (2) entspricht. In (2) liegt jedoch der Ring C als Phenol vor; zur Synthese von (2) oder verwandten Verbindungen über Hydroaromaten vom Typ (1a) war es daher erforderlich, das Cyclohexenon-System in (1a) zu aromatisieren.

In dieser Arbeit beschreiben wir nun eine neue milde Methode zur Synthese von Phenolen aus Cyclohexenon-Derivaten, die auch als "Eintopf-Reaktion" durchgeführt werden kann. Neben (1a) wurde als weitere Modellverbindung das Cyclohexenon-Derivat (3a)<sup>[5]</sup> eingesetzt.

Zur Aromatisierung von (1a) und (3a) überführte man (1a) und (3a) mit Lithium-diisopropylamid in die "Carbanionen", die mit Phenylselenenyldichlorid die Selenide (1b)<sup>[6]</sup> und (1c) (3 : 1; 76%; 1b: Schmp. 107°C) sowie (3b) (45%; Schmp. 89°C)<sup>[7]</sup> ergaben. Die besten Ausbeuten wurden bei Verwendung von 2.2 Mol Base und Sele-nierungs-Reagenz erhalten. Oxidation von (1b) und (1c) sowie (3b) mit m-Chlorperbenzoësäure bei -35° bis -25°C in Dichlormethan führte zu den entsprechenden Selenoxiden, die beim Erwärmen auf 20°C durch syn-Eliminierung die Phenole (4) sowie (6) lieferten.

In dieser Form, die der üblichen Überführung eines gesättigten Ketons in ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton entspricht [8], ist die Reaktion jedoch nicht anwendbar, da die bei der Umsetzung gebildete Phenylselenensäure die elektronenreichen Phenole (4) und (6) elektrophil substituiert. So erhält man aus (1b/c) neben (4) auch die mono- und diselenierten Phenole (5a) und (5b). Zur Vermeidung dieser unerwünschten Nebenreaktion wurden daher nach Überführung in die Selenoxide verschiedene aromatische Verbindungen (7) - (10) sowie Diethylamin und Aluminium-oxid zugefügt, die als "Abfangreagenzien" für die bei der syn-Eliminierung entstehende Phenylselenensäure dienen können (Tab.1). Die besten Ergebnisse erhielt man hierbei mit 3,5-Dimethoxyanilin (7a). So ergab die Oxidation von (1b) sowie (3b) in Gegenwart von 2 Mol (7a) die Phenole (4) [9] sowie (6) mit 66% bzw. 73% Ausb.. Selenierte Phenole konnten nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde das selenierte Abfangreagenz (7c) (Schmp. 92°C) erhalten, das sich durch einfache Filtration über Kieselgel abtrennen ließ.

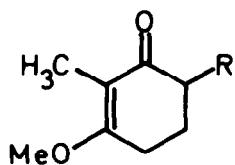
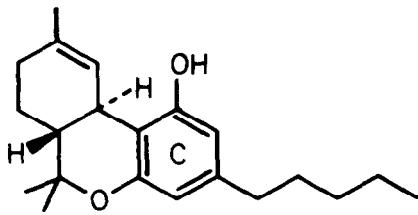
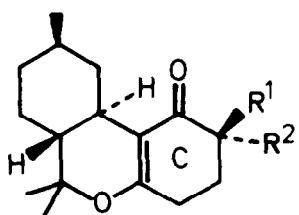
Die Reaktion kann auch ohne Isolierung der Selenide als Eintopfreaktion durchgeführt werden. Die Ausbeuten für einfache Cyclohexenon-Derivate wie (3a) sind dabei jedoch geringer. Doppelbindungen im Molekül stören bei der Reaktion nicht.

Um den Wert der neuen Methode abschätzen zu können, wurden andere Aromatisierungs-Verfahren [10] an (1a) untersucht. Man erhielt hierbei entweder keine Umsetzungen oder weit geringere Ausbeuten unter Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten. So lässt sich bei Verwendung der klassischen Methode zur Aromatisierung mit Bromoniumion-Überträgern die Bildung von bromierten Phenolen nicht vermeiden, da hier im Gegensatz zu der beschriebenen Aromatisierung über selenorganische Zwischenstufen die Einführung der Abgangsgruppe und die nachfolgende Eliminierung nicht als Zweistufenprozeß durchgeführt werden kann. Die Zugabe von elektronenreichen Aromaten als "Abfangreagenzien" ist daher bei dieser Reaktion nicht möglich.

Tab.1. Verhältnis von (4) zu (5a+b) bei Oxidation von (1b) in Gegenwart von (7) - (10) sowie  $\text{Et}_2\text{NH}$  und  $\text{Al}_2\text{O}_3$  [11]

| Fänger        | -    | (7a)  | (7b)  | (8a)  | (8b)  | (8c)  | (9a)* | (9b)  | (10)  | $\text{Et}_2\text{NH}$ | $\text{Al}_2\text{O}_3$ * |
|---------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------------|---------------------------|
| (4)<br>(5a+b) | 7/93 | 100/0 | 22/78 | 52/48 | 45/55 | 48/52 | 100/0 | 79/21 | 82/18 | 43/57                  | 29/71                     |

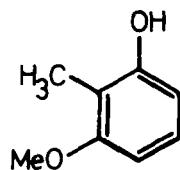
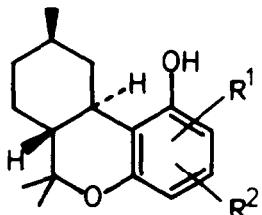
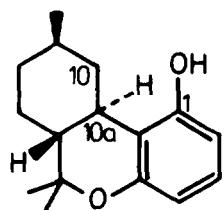
\* Die Ausb. von (4) bzw. (4) und (5a/b) sind um 50% niedriger als bei Verwendung von (7a).



| 1 | R¹   | R²   |
|---|------|------|
| a | H    | H    |
| b | SePh | H    |
| c | H    | SePh |

2

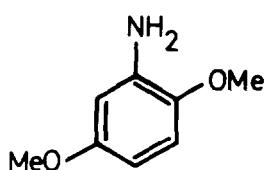
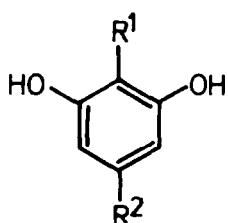
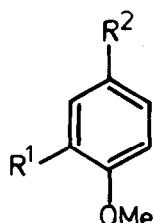
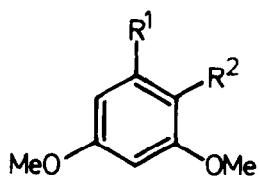
| 3 | R    |
|---|------|
| a | H    |
| b | SePh |



4

| 5 | R¹   | R²   |
|---|------|------|
| a | H    | SePh |
| b | SePh | SePh |

6



| 7 | R¹  | R²   |
|---|-----|------|
| a | NH₂ | H    |
| b | OMe | H    |
| c | NH₂ | SePh |

| 8 | R¹  | R²       |
|---|-----|----------|
| a | H   | NH₂      |
| b | OMe | CH₂-NH₂  |
| c | OMe | CH₂-COOH |

| 9 | R¹   | R²      |
|---|------|---------|
| a | COOH | OH      |
| b | H    | n-C₅H₁₁ |

10

Literatur und Anmerkungen

- [1] Intramolekulare Cycloadditionen: 3.Mitteilung; 2.Mitteilung:  
L.-F.Tietze und G.v.Kiedrowski, Tetrahedron Lett. 1981, 219.
- [2] L.-F.Tietze , G.v.Kiedrowski, K.Harms, W.Clegg und G.Sheldrick, Angew.Chem. 92, 130 (1980); Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 19, 134 (1980).
- [3] Durch Eintropfen einer Lösung von Cyclohexan-1,3-dion in wasserfreiem DMF in eine Lösung von (R)-Citronellal in DMF bei 100°C konnte die Ausb. auf 64% verbessert werden. Zur Umsetzung wurde technisches (R)-Citronellal der Firma Fluka (85-90%) verwendet.
- [4] R.Mechoulam, N.K.McCallum und S.Burstein, Chem.Rev. 76, 75 (1976).
- [5] S.Eskola, A.Auvinen, A.Hirvimies, T.Rinne und R.Waris, Suomen Kem. 27, 88 (1954) .
- [6] Die Konfiguration und Konformation von (1b) wurde durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt.  
W.Clegg, K.Harms, G.Sheldrick, G.v.Kiedrowski und L.-F.Tietze, Acta Cryst. B 36, 3159 (1980) .
- [7] Es entsteht zusätzlich zu 13% 3-Methoxy-2-methyl-6,6-diphenylseleno-cyclohex-2-enon, Schmp. 101°C.
- [8] H.J.Reich, Acc.Chem.Res. 12, 22 (1979); D.L.J.Clive, Tetrahedron 34, 1049 (1978) .
- [9] (4): Schmp. 58°C;  $[\alpha]_D^{25} = -62.5^\circ$  (c = 0.2 in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.94$  (d, J = 6 Hz; 3 H, 9- $\text{CH}_3$ ), 1.05 (s; 3 H, 6  $\alpha\text{-CH}_3$ ), 1.35 (s; 3 H, 6  $\beta\text{-CH}_3$ ), 0.5 – 2.0 (m; 7 H), 2.47 (td, J = 10 Hz, J = 2.5 Hz; 1 H, 10  $\alpha\text{-H}$ ), 3.02 (dm, J = 12 Hz; 1 H 10  $\alpha\text{-H}$ ), 4.65 (s; OH), 6.16 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz; 1 H, 2-H), 6.33 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz; 1 H, 4-H), 6.85 (t, J = 8 Hz; 1 H, 3-H).
- [10] M.T.Reetz und W.Stephan, Liebigs Ann.Chem. 1980, 533; H.E.Zimmermann und R.J.Pasteris, J.Org.Chem. 45, 4876 (1980); A.Focella, S.Teitel und A.Brossi, J.Org.Chem. 42, 3456 (1977); L.Blanco, P.Amice und J.M.Conia, Synthesis 1976, 194; P.L.Stotter und K.A.Hill, J.Org.Chem. 38, 2576 (1973); R.S.Marmor, J. Org.Chem. 37, 2901 (1972).
- [11] Das Mengenverhältnis von (4) zu (5a/b) bestimmte man durch UV-Spektroskopie unter Verwendung der molaren Extinktionskoeffizienten von (4) und (5a). Es wurde hierbei vernachlässigt, daß auch geringe Mengen von (5b) gebildet werden.

(Received in Germany 14 October 1981)