

Direkte Synthese von Trifluormethylketonen aus Carbonsäureestern: Trifluormethylierung mit Trimethyl(trifluormethyl)silan**

Jürgen Wiedemann, Thomas Heiner, Gregorz Mloston, G. K. Surya Prakash* und George A. Olah*

Trifluormethylketone sind potentielle Inhibitoren hydrolytisch wirksamer Enzyme, da sie stabile Hydrate bilden können, die dem Übergangszustand der Substrate solcher Enzyme ähneln.^[1] Darüber hinaus zeichnet sich die Trifluoracetyl-Gruppe durch eine äußerst starke elektronenziehende Wirkung aus. Bis heute existieren nur wenige Methoden zur Synthese von Trifluormethylketonen.^[2] Während Aryl(trifluormethyl)ketone mittels Friedel-Crafts-Acylierungen zugänglich sind,^[3] werden alicyclische und aliphatische Trifluormethylketone gewöhnlich nur über mehrstufige Synthesen erhalten.^[4,5] Dies verringert ihre Verwendungsmöglichkeiten und erschwert die Handhabung komplizierter Zwischenprodukte pharmakologisch interessanter Zielmoleküle.

Trimethyl(trifluormethyl)silan (TMS-CF₃ **2**) reagiert mit Aldehyden und Ketonen unter Fluorid-induziertem Trifluormethyltransfer, wobei Trifluormethylalkohole gebildet werden.^[6–8] Zur Chemie von TMS-CF₃ und gleichartigen Reagentien ist vor kurzem eine Übersicht erschienen.^[9] Wurden α -Ketoester als Substrate in THF umgesetzt, so beobachtete man, daß TMS-CF₃ nur an die Ketogruppe addiert wurde, wobei Säurederivate vom Mosher-Typ entstanden.^[10] Nicht aktivierte Ester erwiesen sich im allgemeinen als nicht reaktiv gegenüber TMS-CF₃^[11] in THF.

Wir berichten hier über die erste erfolgreiche nucleophile Trifluormethylierung von Estern mit TMS-CF₃. Unsere neue Methode ermöglicht die Umwandlung der Esterfunktion in die Trifluormethylcarbonylfunktion in einer einzigen Stufe ohne Bildung von Doppeladditionsprodukten. Bemerkenswert ist, daß sie sowohl bei nicht enolisierbaren als auch bei enolisierbaren Estern angewendet werden kann.

Die Umsetzung von Methylbenzoat **1a** mit TMS-CF₃ (1.25 Äquiv.) in wasserfreiem Toluol ergab Phenyl(trifluormethyl)keton **6a** in einer Ausbeute von 95 %. Der Initiator, wasserfreies Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), wurde bei –78 °C zugegeben, danach ließ man die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur kommen, rührte 18 h und behandelte anschließend das leicht gelbliche Gemisch mit 2 M HCl-Lösung. Die Zugabe des Initiators bei 0 °C führte stets zu Gemischen aus **6a** und dem Bis(trifluormethyl)alkohol, der durch doppelte Addition von TMS-CF₃ entstand.

Tabelle 1 zeigt die optimierten Reaktionsbedingungen für mehrere Ester. Die Ausbeuten sind gut bis hervorragend:

Tabelle 1. Bedingungen und Ausbeuten der Reaktionen von TMS-CF₃ (1.25 Äquiv.) mit einer Reihe von Estern unter Zusatz von 2.5 Mol-% TBAF in THF.

Edukt 1	Lösungsmittel	<i>t</i> [h]	Produkt 6	Ausb. [%]
a PhCO ₂ Me	Toluol	18		95
b	CH ₂ Cl ₂	18		81
c	Pentan	24		85
d Ph≡C-CO ₂ Me	Pentan	24		0[a]
e CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO ₂ Me	Pentan	24		75
f	Pentan	48		72
g <i>t</i> Bu-CO ₂ Me	Pentan	72		68
h	Pentan	72		70

[a] Polymerisation.

Methylmyristat **1e** lieferte in wasserfreiem Pentan das entsprechende Trifluormethylketon **6e** in einer Ausbeute von 75 %; der α,β -ungesättigte Ester Methylcinnamat **1c** ergab ausschließlich **6c** in einer Ausbeute von 85 %, und selbst sterisch anspruchsvolle Ester, wie Methylpivalat **1g** und Methyladamantan-1-carboxylat **1h**, ließen sich glatt zu den entsprechenden Trifluormethylketonen umsetzen. Hingegen gelang es im Falle von Methyl-3-phenylpropinat **1d** nicht, das gewünschte Produkt **6d** zu isolieren. Unter den genannten Reaktionsbedingungen konnte nur Polymerisation beobachtet werden. Generell kann jedes unpolare, aprotische Lösungsmittel, wie Pentan, Benzol, Toluol und Dichlormethan, verwendet werden. Obwohl besonders reaktive Ester wie **1a** auch in Tetrahydrofuran umgesetzt werden können, ist dies nicht das Lösungsmittel der Wahl, da TMS-CF₃ eine langsame Ringöffnung bewirkt, die zu nachweisbaren Mengen an 5,5,5-Trifluor-1-trimethylsiloxypentan als Nebenprodukt führt. Für

[*] Prof. Dr. G. K. S. Prakash, Prof. Dr. G. A. Olah, Dr. J. Wiedemann, Dr. T. Heiner, Prof. Dr. G. Mloston
Donald P. and Katharine B. Loker Hydrocarbon Research Institute and Department of Chemistry
University of Southern California
University Park, Los Angeles, CA 90089-1661 (USA)
Fax: (+1) 213-740-5087
E-mail: prakash@methyl.usc.edu
olah@methyl.usc.edu

[**] Synthetic Methods and Reactions, 201. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Loker Hydrocarbon Research Institute und vom US Air Force Office of Scientific Research (MURI-Programm, Dr. C. Lee) gefördert. J. Wiedemann wurde von der Alexander-von-Humboldt-Stiftung und T. Heiner durch ein Feodor-Lynen-Stipendium unterstützt. – 200. Mitteilung: [8].

die Synthese niedrigsiedender Trifluormethylketone eignet sich Pentan besonders als Reaktionsmedium, das allerdings bei Löslichkeitsproblemen ohne weiteres durch Dichlormethan ersetzt werden kann. Entscheidend für das Gelingen der Reaktionen ist die besonders sorgfältige Trocknung aller einzusetzender Reagentien und Lösungsmittel. Dementsprechend mußte die käuflich erhältliche TBAF-Lösung (1M in THF) vor ihrem Einsatz 4 h mit aktiviertem 4-Å-Molekularsieb (4 mL Lösung auf 1 g Molekularsieb) behandelt werden.

Der Mechanismus der TMS- CF_3 -Addition ist in Schema 1 zusammengefaßt. Die nucleophile Trifluormethylierung wird durch die Reaktion von TBAF mit TMS- CF_3 eingeleitet, der

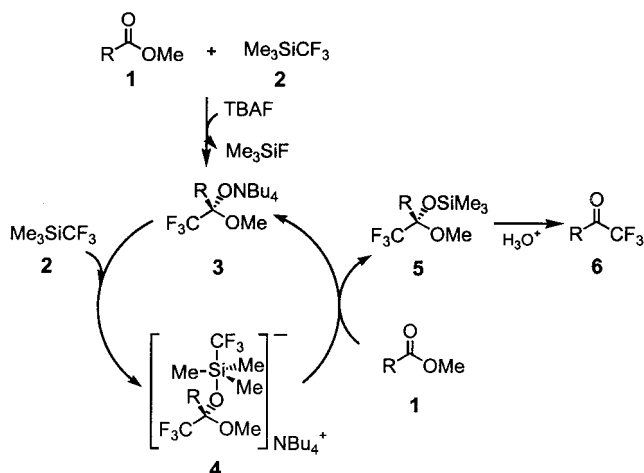
aktiviert durch die Bildung der negativ geladenen, penta-koordinierten Siliciumverbindung **4** ein zweites Molekül TMS- CF_3 und ermöglicht somit die CF_3 -Übertragung auf ein weiteres Estermolekül, wobei **5** entsteht und zugleich die katalytisch aktive Spezies **3** neu gebildet wird.

Wird der Initiator bei höheren Temperaturen (bei oder über 0°C) zugegeben, so kann aus **3** ein Methanolat-Ion abgespalten werden, und das als Zwischenprodukt gebildete Trifluormethylketon kann infolge seiner erhöhten Reaktivität eine zweite Addition eingehen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß wir eine vielseitige Methode zur einfachen und effizienten Synthese von Trifluormethylketonen aus Methylestern entwickelt haben.

Eingegangen am 17. September 1997 [Z10939]

Stichwörter: Fluor • Nucleophile Additionen • Synthesemethoden • Trifluormethylketone



Schema 1. Mechanismus der Fluorid-induzierten nucleophilen Trifluormethylierung von Carbonsäureestern mit TMS- CF_3 .

die Übertragung des CF_3 -Restes auf die Esterfunktion folgt. Das resultierende deprotonierte Halbacetal **3** übernimmt die Rolle der katalytisch aktiven Spezies. Diese wiederum

- [1] M. H. Gelb, J. P. Svaren, R. H. Abales, *Biochemistry* **1985**, 24, 1813–1817.
- [2] J. P. Bague, D. Bonnet-Delphon, *Tetrahedron* **1991**, 47, 3207–3258; Y. Yokoyama, K. Mochida, *Synlett* **1997**, 907–910.
- [3] T. Keumi, M. Shimada, M. Takahashi, H. Kitajima, *Chem. Lett.* **1990**, 783–786.
- [4] W. F. Cockburn, R. A. B. Bannard, *Can. J. Chem.* **1957**, 35, 1285–1292.
- [5] M. Nassal, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1510–1523.
- [6] G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393–395; R. Krishnamurti, A. D. R. Bellew, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984–989.
- [7] S. P. Kotun, J. D. O. Anderson, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1124–1131.
- [8] J. S. Brunck, A. Koch, G. Mloston, S. Lehnhoff, P. Margaretha, G. K. S. Prakash, G. Rasul, A. R. Bau, G. Olah, *J. Org. Chem.*, eingereicht.
- [9] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757–786.
- [10] P. Ramaiah, G. K. S. Prakash, *Synlett* **1991**, 643–644.
- [11] J. Grobe, J. Hegge, *Synlett* **1995**, 641–642.