

Experimentelles

Physikalische Daten von **4**: λ_{\max} = 414 (100%), 534 (10%) 570 (4%); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 8.61 (d, 4H, H-2,8,12,18, J = 4.5 Hz), 8.56 (d, 4H, H-3,7,13,17, J = 4.5 Hz), 8.06 (m, 4H, H-2'',6''), 7.94 (m, 4H, H-3'',5''), 7.58 (m, 4H, H-2',6'), 7.33 (m, 4H, H-3',5'), 5.9–5.6 (br. m, 28H, 2OH), 5.0–4.8 (m, 14H, anomeres H), 4.7–4.4 (m, 12H, 1OH), 3.8–3.25 (m, 84H, β -CD (H-2,3,4,5,6,6')), 2.65 (s, 6H, ArCH_3); MALDI-TOF-MS: m/z : 3007 $[\text{M}^+]$, 3024 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]$; HPLC (LiChrospher 100Rp-18 (5 μm), 250-4) R_t = 9.43 min (20–60% Acetonitril in 20 min, Flow 1.5 mL min $^{-1}$).

Allgemeine Vorschrift für die oxidative Spaltung: Der Rutheniumkomplex **4** (2.3 mg, 10 Mol-%) wurde in H_2O (1 mL) unter Argon in einem geschlossenen 25-mL-Kolben gelöst und anschließend wurden 30 μL TBHP (70-proz. Lösung in Wasser, 30 Äquiv. bezogen auf **1**) hinzugefügt. β , β -Carotin **1** (4 mg) wurde in 10 mL Hexan/Chloroform (9/1) gelöst und hinzugegeben. Das resultierende Zweiphasensystem wurde während der gesamten Reaktionsdauer heftig mit einem Magnetrührer im Dunkeln gerührt, wobei zur Probenentnahme (20 μL) aus der organischen Phase jeweils das Rühren unterbrochen wurde. Die Aliquote wurden per HPLC analysiert (LiChrospher 100Rp-18 5 μm , Länge \times ID = 125 mm \times 4.6 mm, 25 °C, 1 mL min $^{-1}$, Gradient: Acetonitril/1-proz. $\text{NH}_4\text{OAc}_{(\text{aq})}$ (1/1) (100%) \rightarrow Acetonitril/*i*PrOH (1/1) (100%) in 10 min, dann 5 min Acetonitril/*i*PrOH (1/1) (100%), anschließend Acetonitril/*i*PrOH (1/1) (100%) \rightarrow Acetonitril/1-proz. $\text{NH}_4\text{OAc}_{(\text{aq})}$ (1/1) (100%) in 2 min. Detektion mit einem Dioden-Array-Detektor. R_t = 10.39 (**2**), 12.05 (**9**), 12.20 min (**10**). In allen Reaktionen wurden die Carotinoide **1** (R_t = 14.0 min) und **8** (R_t = 15.3 min) innerhalb von 24 h vollständig umgesetzt.

Eingegangen am 11. November 1999 [Z14254]

Eine unerwartete Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz als Einstieg zu neuartigen Dreikomponenten-Pyrazolinsynthesen**

Thomas J. J. Müller,* Markus Ansorge und Daniel Aktah

Konsekutivreaktionen^[1] sind immer stärker in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, denn effiziente Synthesen stellen selbstredend den Anspruch, in wenigen Schritten mit hoher Chemo-, Regio- und Stereoselektivität aus einfachen Startmaterialien und in guten Ausbeuten ein Maximum an struktureller Komplexität aufzubauen. Dabei wird jeweils in der unmittelbar vorangehenden Reaktion die für den Folgeschritt notwendige Funktionalität gebildet. Für die Entwicklung neuer Kaskadenreaktionen, gerade im Hinblick auf Mehrkomponentenreaktionen, sind Methoden zur In-situ-Bildung reaktiver funktioneller Gruppen daher besonders gefragt. Idealerweise laufen dann alle diese Prozesse, gegebenenfalls unter sukzessiver Zugabe der Reagentien, ohne Isolierung der Intermediate im Sinne einer „Eintopfsynthese“ ab. Ein Vorbild für solche Konsekutivprozesse sind sowohl Mehrkomponenten-Kondensationen^[2] als auch palladiumkatalysierte Kaskadenreaktionen,^[3] die sich nicht zuletzt wegen der milden Reaktionsbedingungen und der ausgeprägten Toleranz für funktionelle Gruppen in vielen Fällen als besonders vielfältig gezeigt haben.

Im Laufe unserer Arbeiten zur Chemie von Aren- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Komplexen mit konjugierten Seitenketten^[4] haben wir nun gefunden, dass die sonst sehr zuverlässige Sonogashira-Kupplung^[5] der Chlorarenkomplexe **1** mit 1-Arylprop-2-inolen **2** nicht zu den erwarteten Alkinkupplungsprodukten, den Propargylalkoholen **3**, führt, sondern dass sich in guten Ausbeuten die isomeren arylkomplexierten Chalcone **4**^[6] bilden (Schema 1).

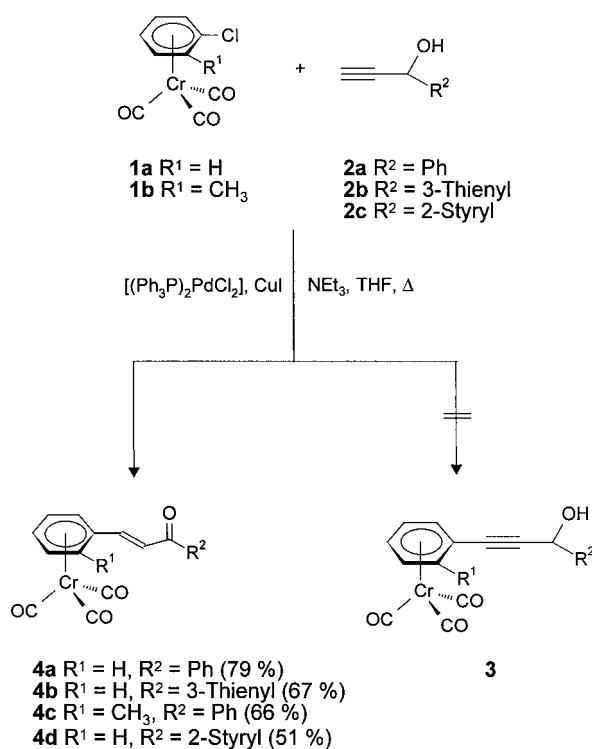
Durch ein selektiv ^1H -entkoppeltes ^{13}C -NMR-Experiment konnte die Konstitution des komplexierten Chalcones **4a** zweifelsfrei aufgeklärt und somit eine Meyer-Schuster-Umlagerung^[7] ausgeschlossen werden. Bemerkenswerterweise entstehen die Chalcone mit ausgezeichneter *trans*-Selektivität (3J = 16 Hz), was unter anderem auf eine thermodynamisch kontrollierte Bildung der Doppelbindung hinweist.

Unseres Wissens wurde diese ungewöhnliche Reaktion bisher nur im Fall der Kupplung von 2-halogensubstituierten Pyrimidinen beobachtet.^[8] Daher boten die Autoren als plausible Erklärung die Koordination eines Intermediates eines Hydropalladierungs-Dehydropalladierungs-Katalysezyklus an das heterocyclische Stickstoffatom an.^[8c] Es sind unter anderem bereits einige Übergangsmetall-katalysierte Redox-isomerisierungen von Propargylalkoholen zu α,β -ungesättig-

- [1] J. A. Olson, N. I. Krinsky, *FASEB J.* **1995**, *9*, 1547–1550, zit. Lit.
- [2] X.-D. Wang, G.-W. Tang, J. G. Fox, N. I. Krinsky, R. M. Russel, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *285*, 8–16.
- [3] J. A. Olson, *J. Nutr.* **1989**, *119*, 105–108.
- [4] G. Wirtz, Dissertation, Universität Basel (Schweiz), **1998**.
- [5] G. Wirtz, A. Giger, R. K. Müller, H. Schneider, W.-D. Woggon, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [6] R. R. French, W.-D. Woggon, J. Wirz, *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 1521–1527.
- [7] Q.-X. Guo, T. Ren, Y.-P. Fang, Y.-C. Liu, *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1995**, *22*, 251–256.
- [8] S. Takagi, T. K. Miyamoto, *Inorg. Chim. Acta.* **1990**, *173*, 215–221.
- [9] R. R. French, P. Holzer, W.-D. Woggon, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [10] J. T. Groves, T. E. Nemo, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5786–5791.
- [11] E. N. Jacobsen in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: G. W. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel, L. S. Hegadus), Pergamon, New York, **1995**, Kap. 11.1.
- [12] C.-J. Liu, W.-Y. Yu, C.-M. Che, C.-H. Yeung, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7365–7374.
- [13] 6^A-*O*-(*p*-Tosyl)- β -cyclodextrin wurde bezogen von Cyclodextrin Technologies Development, Inc., Gainesville, FL 32068 (USA).
- [14] Die Porphyrinkondensation lieferte nach Entfernung der Schutzgruppen eine Mischung aus sechs metallfreien Porphyrinen, aus der der gewünschte Ligand **4** durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform + 1% Ethanol) in reiner Form abgetrennt wurde; physikalische Daten von **4**: siehe Experimentelles.
- [15] G. Wirtz, C. Bornemann, W.-D. Woggon, Herbstversammlung der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie, Jena, **1998**.
- [16] M. G. Leuenberger, Dissertation, Universität Basel (Schweiz).
- [17] C. Bornemann, M. G. Leuenberger, W.-D. Woggon, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [18] P. Holzer, Dissertation, Universität Basel (Schweiz).

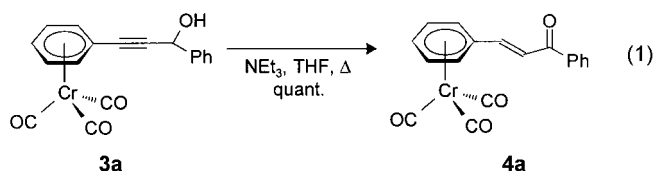
[*] Dr. T. J. J. Müller, Dipl.-Ing. M. Ansorge, D. Aktah
Institut für Organische Chemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-7717
E-mail: tom@cup.uni-muenchen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn Prof. Dr. Herbert Mayr für die großzügige Unterstützung.

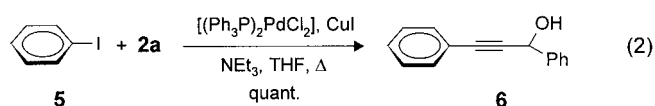


Schema 1. Synthese chromcarbonylkomplexierter Chalcone auf der Basis einer Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz.

ten Carbonylverbindungen beschrieben worden.^[9] Allerdings scheidet diese Erklärung für die Bildung der Komplexe **4** mangels Heteroatomkoordination aus. Vielmehr konnten wir nun zeigen, dass diese Isomerisierung ausschließlich basenkatalysiert abläuft. Denn erhitzt man den komplexierten Diphenylpropargylalkohol **3a** (R¹ = H, R² = Ph), das mutmaßliche Primärprodukt der Sonogashira-Kupplung von **1a** mit **2a**, in THF in Gegenwart von Triethylamin, so bildet sich rasch das komplexierte Chalcon **4a** [Gl. (1)]. Führt man



hingegen die Kupplung des Propargylalkohols **2a** mit Iodbenzol **5** anstelle des Chlorbenzolkomplexes durch, das ähnlich schnell die oxidative Addition am Palladiumkomplex eingeht, so entsteht ausschließlich der Diphenylpropargylalkohol **6** [Gl. (2)]. Die elektronische Natur der Halogenaren-



komponente spielt offenbar für die nachfolgende Isomerisierung eine Schlüsselrolle. Daher nehmen wir an, dass diese Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz weitaus allgemeiner an-

wendbar ist als nur mit Heteroarenen und chromcarbonylkomplexierten Arenen.

Weist die Halogenkomponente **7** (π steht für eine Struktureinheit mit π-Elektronensystem) eine elektronenziehende Gruppe (EWG) in Konjugation zum Halogenkohlenstoffatom auf, wie z. B. bei acceptorsubstituierten Halogen(hetero)arenen, (Z)-3-Bromacrylsäureester oder 3-Bromcyclohex-2-enon, und ist der Substituent am Propargylzentrum in **2** ein ausgedehntes π-System, dann entstehen die Enone **8** in guten bis sehr guten Ausbeuten [Gl. (3); Tabelle 1].

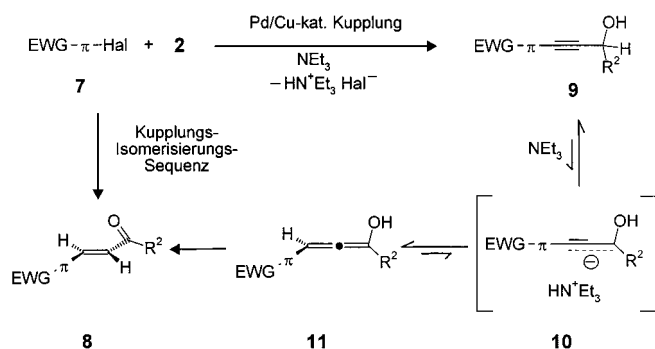


Tabelle 1. Kupplungs-Isomerisierungs-Reaktion [Gl. (3)].

Nr.	EWG-π-Hal 7	Propargylalkohol 2	Enon 8 ^[10]	Ausb. [%] ^[11]
1		2a R ² = Ph		80
2		2a R ² = Ph		57
3		2b R ² = 3-Thienyl		100
4		2a R ² = Ph		85
5		2b R ² = 3-Thienyl		90
6		2b R ² = 3-Thienyl		97

Aus der Produktanalyse und dem Kontrollexperiment zur basenkatalysierten Isomerisierung von **3a** zu **4a** lässt sich daher der mechanistische Verlauf dieser Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz wie folgt skizzieren (Schema 2). Die Sonogashira-Kupplung des terminalen Arylpropargylalkohols **2** mit einem hinreichend elektronenarmen sp²-hybridisierten Halogenkupplungspartner **7** führt zur Bildung eines acceptorsubstituierten Propargylalkohols **9**. Die Base Triethylamin deprotoniert unter Gleichgewichtsbedingungen am Propargylzentrum, wodurch ein resonanzstabilisiertes Propargyl-Allenyl-Anion **10** entsteht, das zum thermodynamisch günstigeren Allen **11** protoniert wird. Die abschließende Allenol-Enon-Tautomerie führt selektiv zur Bildung des *trans*-konfigurierten Enons **8**.

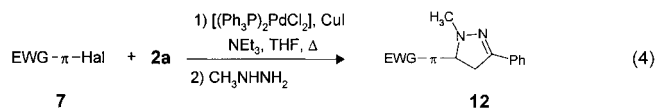
Die milden Reaktionsbedingungen lassen diese Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz als kompetitive Enonsynthese zur Aldolkondensation erscheinen, besonders dann, wenn die entsprechende Aldehydkomponente schwer zugänglich ist



Schema 2. Angenommener mechanistischer Verlauf der Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz.

(z.B. das korrespondierende 3-Formylcyclohex-2-enon^[12]) oder wenn eine alkaliempfindliche Funktionalität (**7b–d**) ohne aufwändige Schutzgruppenstrategie die Reaktion unbeschadet überstehen soll. Auch sind Propargylalkohole wesentlich leichter zu handhaben als Vinylketone, die zwar im Sinne einer Heck-Reaktion zu Enonen gekuppelt werden können, aber sehr zur Polymerisation neigen. Interessanterweise führt die Kupplungs-Isomerisierungs-Reaktion zu einer vollständigen *Z-E*-Isomerisierung der Doppelbindung des Acrylsterfragments (**8e**^[13]), was unter anderem auch eine thermodynamisch kontrollierte Bildung der Enonfunktionalität (via Delokalisierung der intermediär gebildeten negativen Ladung am Propargylzentrum) stützt. Sonogashira-Kupplungen hingegen verlaufen stereospezifisch unter Erhaltung der Alkenkonfiguration.^[5] Auf diese Weise lassen sich leicht und stereoselektiv elektronenarme Diene^[14] (**8e, f**) synthetisieren, die ihrerseits interessante Substrate für Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf^[15] sind.

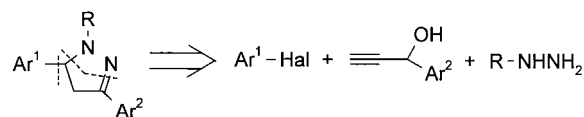
Des Weiteren ermöglicht diese milde Enonsynthese die Entwicklung neuer Eintopfreaktionen, die unter Nutzung der neu entstandenen Enonfunktionalität ablaufen können. Mit den Reaktionsbedingungen ist unter anderem nach erfolgter Kupplung der Zusatz von *N*-Methylhydrazin kompatibel. Denn erst nach der basenkatalysierten Isomerisierung der Propargylalkohole zu den Enonen reagiert das Hydrazin unter Michael-Addition im Sinne einer cyclisierenden Kondensation mit den α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen unter Bildung der 2-Pyrazoline **12**^[16] [Gl. (4); Tabelle 2].



Durch die von uns entwickelte neuartige Eintopf-synthese von 3,5-disubstituierten 2-Pyrazolinen, einer wichtigen Pharmakophorklasse,^[17] ist es möglich, heterocyclische Systeme unter Anwendung einer Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz aus einem Arylhalogenid, einem Propargylalkohol und einem Hydrazin Retrosyntheseschritte in einer ungewohnten Weise aufzubauen (Schema 3). Weitere Heterocyclensynthesen, auch im kombinatorischen Sinne, sind nun zwanglos auf Basis dieser Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz konzipierbar.

Tabelle 2. Dreikomponenten-Eintopf-Pyrazolinsynthese [Gl. (4)].

Nr.	EWG-π-Hal 7	Pyrazolin 12 ^[10]	Ausb. [%] ^[11]
1			90
2			63
3			77
4			69



Schema 3. Retrosynthese von 3,5-Diaryl-2-pyrazolinen.

Experimentelles

Enon-Synthese (8a): Zu einer Lösung von 0.25 g (1.00 mmol) **7a**, 22 mg (0.02 mmol) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ und 2 mg (0.01 mmol) CuI in 10 mL wasserfreiem THF und 5 mL Triethylamin unter Stickstoff tropft man über 30 min eine Lösung von 0.14 g (1.05 mmol) **2a** in 10 mL THF zu und erhitzt dann die Reaktionsmischung 10 h unter Rückfluss zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man die Mischung mit 30 mL Diethylether und filtriert. Das nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum erhaltene Rohprodukt wird adsorptiv an Kieselgel (10 cm, Durchmesser 1 cm; Eluens: Diethylether/Pentan) filtriert. Dabei erhält man 0.40 g (80 %) **8a**, Schmp. 161–162 °C (Lit. [18]: 160–161 °C). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.76 (dd, ³J(H,H) = 7.7 Hz, 2 H; CH), 7.85 (m, 1 H), 7.88 (d, ³J(H,H) = 15.8 Hz, 1 H; CH), 8.01 (d, ³J(H,H) = 8.7 Hz, 2 H; CH), 8.05 (d, ³J(H,H) = 15.4 Hz, 1 H; CH), 8.27 (d, ³J(H,H) = 8.6 Hz, 2 H; CH), 8.50 (d, ³J(H,H) = 8.8 Hz, 2 H; CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 124.14 (CH), 125.66 (CH), 128.52 (CH), 128.76 (CH), 128.88 (CH), 133.30 (CH), 137.47 (C_{quart}), 140.98 (C_{quart}), 141.41 (CH), 148.49 (C_{quart}), 189.55 (C_{quart}).

Eintopf-Pyrazolinsynthese (12a): Zu einer Lösung von 0.25 g (1.00 mmol) **7a**, 22 mg (0.02 mmol) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ und 2 mg (0.01 mmol) CuI in 10 mL wasserfreiem THF und 5 mL Triethylamin unter Stickstoff tropft man über 30 min eine Lösung von 0.14 g (1.05 mmol) **2a** in 10 mL THF zu und erhitzt dann die Reaktionsmischung 10 h unter Rückfluss zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man die Mischung mit 0.15 mL (3.76 mmol) *N*-Methylhydrazin und erhitzt weitere 5 h unter Rückfluss zum Sieden. Das nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum erhaltene Rohprodukt wird adsorptiv an Kieselgel (10 cm, Durchmesser 1 cm; Eluens: Diethylether/Pentan) filtriert. Dabei erhält man 0.26 g (92 %) **12a**, Schmp. 118–119 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 2.84 (s, 3 H, CH₃), 2.96 (dd, ³J(H,H) = 14.0, 16.1 Hz, 1 H; CH), 3.56 (dd, ³J(H,H) = 10.1, 16.1 Hz, 1 H; CH), 4.25 (dd, ³J(H,H) = 10.1, 14.0 Hz, 1 H; CH), 7.33–7.40 (m, 3 H; CH), 7.61–7.68 (m, 4 H, CH), 8.23 (d, ³J(H,H) = 6.8 Hz, 2 H; CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 41.78 (CH₃), 43.54 (CH₂), 72.63 (CH), 124.02 (CH), 125.88 (CH), 128.31 (CH), 128.61 (CH), 129.05 (CH), 132.27 (C_{quart}), 147.68 (C_{quart}), 148.16 (C_{quart}), 149.81 (C_{quart}); MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 281 (100) [*M*⁺]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1607 cm⁻¹ (C=N); Elementaranalyse (%): ber. für C₁₆H₁₅N₃O₂: C 68.31, H 5.37, N 14.93; gef.: C 68.21, H 5.47, N 14.62.

Eingegangen am 6. Oktober 1999 [Z14116]

