

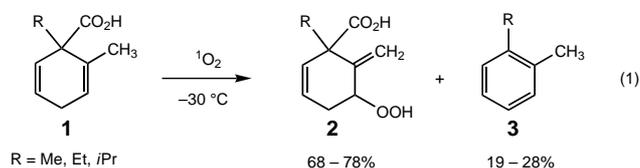
## Regioselektive Aren-Alkylierung

 Einfache zweistufige *ipso*-Substitution aromatischer Carbonsäuren durch Alkylhalogenide\*\*

Katja Vorndran und Torsten Linker\*

Die Transformation von Arenen ist auch heutzutage ein wichtiges Forschungsgebiet der Organischen Chemie und stellt den Schlüsselschritt in vielen Synthesen der chemischen Industrie dar. Von besonderem Interesse ist der gezielte Aufbau von C-C-Bindungen an Arenen, wobei klassische Verfahren wie die Friedel-Crafts-Alkylierung nur geringe Regioselektivitäten ergeben.<sup>[1]</sup> Attraktiver sind hier moderne Varianten wie die Heck-Reaktion oder die Stille- und Suzuki-Kupplung,<sup>[2]</sup> die über eine formale *ipso*-Substitution bereits im aromatischen Ring vorhandener funktioneller Gruppen verlaufen und somit nur ein Regioisomer liefern. Allerdings erfordern diese Methoden häufig eine aufwendige Synthese der Edukte. Aromatische Carbonsäuren, die zu den kostengünstigsten Arenen zählen, wären eine interessante Alternative als Vorstufen für C-C-Verknüpfungsreaktionen. Wir berichten hier über eine zweistufige formale *ipso*-Substitution dieser Arene durch Alkylhalogenide, die sich durch einfache Reagentien, sehr gute Ausbeuten und die Bildung nur eines Regioisomers auszeichnet.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Photooxygenierung von 1,4-Cyclohexadienen **1**<sup>[3]</sup> beobachteten wir neben den erwarteten Hydroperoxiden **2** die überraschende Bildung der Arene **3** [Gl. (1)].

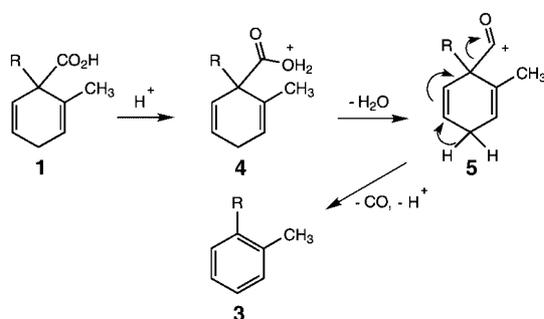


[\*] Prof. Dr. T. Linker, Dr. K. Vorndran  
 Institut für Chemie  
 Universität Potsdam  
 Karl-Liebknecht-Straße 24–25, 14476 Golm (Deutschland)  
 Fax: (+49) 331-977-5056  
 E-mail: linker@chem.uni-potsdam.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie und die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert.

Unsere ersten mechanistischen Vorstellungen zu dieser Reaktion basierten auf einer säurekatalysierten Grob-Fragmentierung der Hydroperoxide **2**.<sup>[4]</sup> Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die Photooxygenierungen in Gegenwart von einem Äquivalent Schwefelsäure durchgeführt. Tatsächlich konnte so die Ausbeute der Arene **3** auf über 70% gesteigert werden. Alternativ ist eine oxidative oder radikalische Decarboxylierung der Cyclohexadiencarbonsäuren **1** denkbar. Beispielsweise ergeben oxidative Decarboxylierungen mit Bleitetraacetat mäßige Ausbeuten.<sup>[5]</sup> Ein Kontroll-experiment unter Argonatmosphäre zeigte jedoch, dass die Arene **3** auch unter Ausschluss von Sauerstoff nur mit Schwefelsäure entstehen.

Offensichtlich verläuft die Aromatisierung im ersten Schritt über eine Protonierung der Carbonsäure durch die Mineralsäure (Schema 1). Die intermediär gebildeten Kationen **4** reagieren unter Dehydratisierung zu den Acyliumionen **5**, die durch *Decarbonylierung* und Abspaltung eines Protons die Arene **3** liefern. Dieser Mechanismus konnte IR-



**Schema 1.** Postulierter Mechanismus der säurekatalysierten Aromatisierung der Cyclohexadiene **1**.

spektroskopisch durch Nachweis von Kohlenmonoxid in der Gasphase und chemisch durch Reduktion von Pd<sup>II</sup> zu Pd<sup>0</sup> untermauert werden. Somit kann eine oxidative *Decarboxylierung* ausgeschlossen werden. Bei der hier beschriebenen Umsetzung handelt es sich somit formal um eine Retro-Koch-Reaktion.<sup>[6]</sup>

Um die Ausbeute an den Arenen **3** für präparative Anwendungen weiter zu steigern, wurde der Einfluss verschiedener Säuren auf die Decarbonylierung untersucht. Die besten Resultate lieferte Chlorsulfonsäure, da sie nicht nur als starke Säure, sondern auch dehydratisierend wirkt. Die gewünschten Produkte **3** entstehen in Ausbeuten über 90%, die Reaktionssequenz Birch-Reduktion/Protonierung ermöglicht folglich eine einfache und hochregioselektive Alkylierung von Arenen. Derartige Decarbonylierungen von 1,4-Cyclohexadiencarbonsäuren wurden bisher noch nicht beschrieben. Ein bekanntes Beispiel für eine säurekatalysierte Wasserabspaltung mit anschließender Decarbonylierung ist die Umwandlung von Zitronensäure in Acetondicarbonsäure.<sup>[7]</sup>

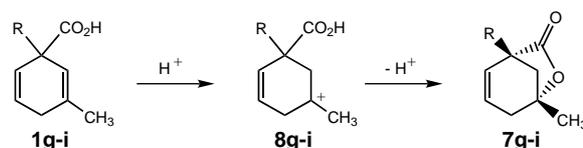
Um die Anwendungsbreite des neuen Verfahrens auszuloten, wurde eine Anzahl von 1,4-Cyclohexadienen **1** synthetisiert (Tabelle 1). Neben den regioisomeren Methylben-

**Tabelle 1:** Zweistufige *ipso*-Substitution der aromatischen Carbonsäuren **6** zu den Arenen **3**.

R'	R	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>			
		<b>1</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	
<b>6a</b>	H	Me	<b>1a</b> [96]	<b>3a</b> [74]	<b>7a</b> [0]
<b>6a</b>	H	Et	<b>1b</b> [99]	<b>3b</b> [76]	<b>7b</b> [0]
<b>6a</b>	H	<i>i</i> Pr	<b>1c</b> [98]	<b>3c</b> [89]	<b>7c</b> [0]
<b>6b</b>	<i>ortho</i> -Me	Me	<b>1d</b> [98]	<b>3d</b> [95]	<b>7d</b> [0]
<b>6b</b>	<i>ortho</i> -Me	Et	<b>1e</b> [74]	<b>3e</b> [86]	<b>7e</b> [0]
<b>6b</b>	<i>ortho</i> -Me	<i>i</i> Pr	<b>1f</b> [98]	<b>3f</b> [98]	<b>7f</b> [0]
<b>6c</b>	<i>meta</i> -Me	Me	<b>1g</b> [99]	<b>3g</b> [32]	<b>7g</b> [53]
<b>6c</b>	<i>meta</i> -Me	Et	<b>1h</b> [89]	<b>3h</b> [38]	<b>7h</b> [52]
<b>6c</b>	<i>meta</i> -Me	<i>i</i> Pr	<b>1i</b> [89]	<b>3i</b> [35]	<b>7i</b> [49]
<b>6d</b>	<i>para</i> -Me	Me	<b>1j</b> [92]	<b>3j</b> [81]	<b>7j</b> [0]
<b>6d</b>	<i>para</i> -Me	Et	<b>1k</b> [87]	<b>3k</b> [87]	<b>7k</b> [0]
<b>6d</b>	<i>para</i> -Me	<i>i</i> Pr	<b>1l</b> [86]	<b>3l</b> [93]	<b>7l</b> [0]

[a] Ausbeute an isolierten Produkten nach Säulenchromatographie, Kristallisation oder Destillation.

zoesäuren **6b–d** diente auch unsubstituierte Benzoesäure (**6a**) als Edukt. Ein Vorteil der Strategie besteht darin, dass die Reaktionssequenz Birch-Reduktion/Alkylierung für diese Arene sehr glatt verläuft.<sup>[8]</sup> Umsetzung von **1** mit Chlorsulfonsäure ergab die gewünschten Arene **3a–f** und **3j–l** in sehr guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (Tabelle 1). Die etwas schlechteren Ausbeuten bei den Reaktionen der unsubstituierten Cyclohexadiene **1a–c** sind auf Probleme bei der Aufarbeitung der leichtflüchtigeren Produkte **3a–c** zurückzuführen. Interessanterweise werden mit *meta*-Methylbenzoesäure (**6c**) neben den Arenen **3g–i** auch die Lactone **7** isoliert. Diese Beobachtung kann durch konkurrierende Protonierung der elektronenreichen Doppelbindung unter Bildung von Carbeniumionen **8** erklärt werden, die durch die Säuregruppe intramolekular abgefangen werden (Schema 2).



**Schema 2.** Postulierter Mechanismus der säurekatalysierten Bildung der Lactone **7**.

Die Reaktionssequenz Birch-Reduktion/Protonierung erlaubt also eine einfache und hochregioselektive Alkylierung von Arenen. Ausgezeichnete Ausbeuten werden für *ortho*- und *para*-substituierte Produkte erzielt, während mit *meta*-Methylbenzoesäure auch Lactone entstehen. Die Bildung der Arene verläuft mechanistisch über eine Protonierung, die Abspaltung von Wasser und anschließende Decarbonylierung. Toxisches Bleitetraacetat muss nicht eingesetzt werden. Aufgrund der kostengünstigen Reagentien und der

Möglichkeit, bei der Birch-Reduktion verschiedenste aromatische Carbonsäuren und Elektrophile als Edukte einzusetzen, sollte die hier vorgestellte formale *ipso*-Substitution für weitere präparative Anwendungen von großem Interesse sein.

### Experimentelles

Zu 100 mmol der Carbonsäure **6** werden 400 mL Ammoniak bei  $-60^{\circ}\text{C}$  kondensiert und 1.60 g (230 mmol) Lithium portionsweise bis zur permanenten Blaufärbung zugegeben. Nach 30 min bei dieser Temperatur werden 400 mmol Alkylhalogenid innerhalb von 5 min tropfenweise zugegeben. Man lässt den Ammoniak über Nacht verdampfen und nimmt den Rückstand in 400 mL Wasser auf. Es wird mit konz. Salzsäure auf pH 1–2 angesäuert und mit  $3 \times 200$  mL *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels können die 1,4-Cyclohexadiencarbonsäuren **1** direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt oder durch Umkristallisation gereinigt werden. 10 mmol 1,4-Cyclohexadiencarbonsäure **1** werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und bei  $0^{\circ}\text{C}$  mit 1.16 g (10 mmol) Chlorsulfonsäure versetzt, wobei starke Gasentwicklung eintritt. Nach 10 min neutralisiert man mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert die wässrige Phase mit  $4 \times 20$  mL Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Entfernung des Lösungsmittels werden die Arene **3** durch Destillation oder Säulenchromatographie gereinigt.

Eingegangen am 3. Februar 2003 [Z51087]

**Stichwörter:** Arene · Protonierungen · Reaktionsmechanismen · Reduktionen · Synthesemethoden

- [7] a) J. v. Pechmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1891**, 261, 151–172; b) F. Germer (Boehringer), Ger. 1,160,841, **1964** [*Chem. Abstr.* **1964**, 60, 6753c].
- [8] a) H. van Bekkum, C. B. van den Bosch, G. van Minnen-Pathuis, J. C. de Mos, A. M. van Wijk, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1971**, 90, 137–149; b) P. W. Rabideau, Z. Marcinow, *Org. React.* **1992**, 42, 1–334.
- [1] a) G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Interscience, New York, **1963–1964**; b) R. M. Roberts, A. A. Khalaf, *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry: A Century of Discovery*, Marcel Dekker, New York, **1984**; allerdings verlaufen Friedel-Crafts-Acylierungen mit höherer Regioselektivität (z. B. M. Eissen, J. O. Metzger, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3580–3585).
- [2] Heck-Reaktion: R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345–390; A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2379–2411; S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 99–166; Stille-Kupplung: V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, 50, 1–652; Suzuki-Kupplung: A. Suzuki in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 49–97; S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633–9695.
- [3] a) T. Linker, L. Fröhlich, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2064–2066; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1971–1972; b) T. Linker, L. Fröhlich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2694–2697.
- [4] a) C. A. Grob, P. W. Schiess, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 1–14; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 1–15; b) C. A. Grob, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 543–554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 535–546.
- [5] a) A. J. Baker, A. C. Goudie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 951; b) A. J. Birch, J. Slobbe, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2079–2082; c) G. Binmore, J. C. Walton, L. Cardellini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 27–28.
- [6] a) C. W. Bird, *Chem. Rev.* **1962**, 62, 283–302; b) Y. T. Eidus, A. L. Lapidus, K. V. Puzitskii, B. K. Nefedov, *Russ. Chem. Rev.* **1973**, 42, 199–213.