

C-C-Kupplungen

Synthese von 1,4-Diketonen durch aerobe oxidative C-C-Kupplung von Styrol mit 1,3-Dicarbonylverbindungen**

Michael Rössle, Thomas Werner, Angelika Baro,
Wolfgang Frey und Jens Christoffers*

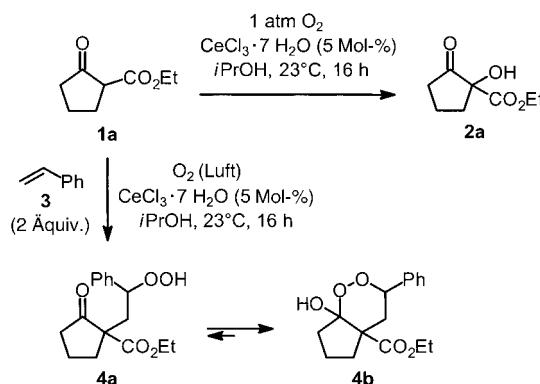
1,4-Dicarbonylverbindungen^[1] stellen vielseitige Syntheseverstufen für heterocyclische Struktureinheiten wie Furan-,^[2] Thiophen- oder Pyrrol-Derivate dar.^[3] Der klassische Weg zu 1,4-Dicarbonylverbindungen ist die Umsetzung von α -Halogenketonen mit Enolaten (Feist-Bénary-Synthese von Furanderivaten).^[4] Moderne Strategien nutzen dagegen die Umpolung von Aldehyden, z.B. durch Verwendung des

[*] M. Rössle, Dr. T. Werner, Dr. A. Baro, Dr. W. Frey, Prof. J. Christoffers
Institut für Organische Chemie
Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55
70569 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-685-4269
E-mail: jchr@oc.uni-stuttgart.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Stetter-Reagens^[5] oder durch Umwandlung in 1,3-Dithianderivate.^[6]

Kürzlich haben wir über die Cer-katalysierte α -Hydroxylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen wie **1** (Schema 1)



Schema 1. Cer-katalysierte α -Hydroxylierung von β -Oxoester **1a** mit O_2 und oxidative C-C-Kupplung mit Styrol **3**.

berichtet. Dabei ist molekularer Sauerstoff anderen für diesen Reaktionstyp verwendeten Oxidationsmitteln unter ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten deutlich überlegen.^[7] Die Hydroxylierung verläuft vermutlich über radikalische Zwischenstufen, und tatsächlich erhielt man bei der Reaktion in Gegenwart von Olefinen wie Styrol (**3**) als Hauptprodukte die Hydroperoxide **4**, die als Halbacetale wie **4b** mit endoperoxidischem 1,2-Dioxanring isoliert wurden.^[8]

Überraschenderweise sind die kristallinen Endoperoxide bemerkenswert stabil, was die definierten Schmelzpunkte von 50–150°C andeuten, aber sie fallen als kaum trennbare Diastereomerengemische an. Wegen der aufwändigen und schwierigen Reinigung und Charakterisierung sind die 1,2-Dioxanderivate jedoch wenig attraktiv für weitere Synthese-anwendungen, und somit ist die Überführung in stereochemisch einheitliche Produkte erforderlich. Dazu boten sich die Oxidation, Reduktion sowie die Disproportionierung der Peroxideinheit an.^[9] Nach eingehenden Untersuchungen von übergangsmetallkatalysierten Umwandlungen^[10] haben wir uns auf die durch Pyridin/Acetylchlorid vermittelte Kornblum-DeLaMare-Fragmentierung^[11] konzentriert. Um die aufwändige Reinigung der Endoperoxid-Diastereomerengemische zu umgehen, haben wir die oxidative C-C-Kupplung und Kornblum-DeLaMare-Fragmentierung als sequenzielle Eintopfreaktion durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Ergebnisse unseres optimierten Verfahrens.

Mit Luftsauerstoff als Oxidationsmittel ließen sich in Gegenwart von 10 Mol-% $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ als Katalysator die 1,3-Dicarbonylverbindungen **1a–h** mit Styrol (**3**) in 2-Propanol bei Raumtemperatur umsetzen (Tabelle 1). Unter höherem O_2 -Partialdruck ist dagegen die Bildung der unerwünschten α -Hydroxyverbindungen **2** begünstigt.

Da **3** teilweise polymerisiert, wurde die Reaktion mit zwei Äquivalenten **3** gestartet, und nach 4 h wurde ein weiteres Äquivalent zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h

Tabelle 1: Synthese der 1,4-Dicarbonylverbindungen **5** durch eine zweistufige Eintopfreaktion aus Cer-katalysierter C-C-Kupplung mit Styrol (**3**) und Kornblum-DeLaMare-Fragmentierung.^[a]

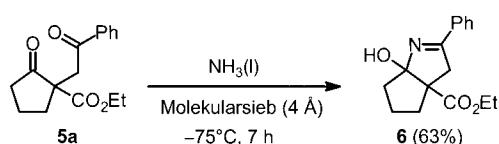
Produkt	Ausb. [%] ^[b]	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
5a	71	5e	50 ^[c]
5b	62	5f	71
5c	87 ^[c]	5g	68
5d	72	5h	72

[a] Reaktionsbedingungen siehe *Experimentelles*; Bn = Benzyl. [b] Gesamtausbeute über zwei Stufen. [c] 5 Mol-% $CeCl_3 \cdot 7H_2O$.

wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Gemisch aus rohem Peroxid **4**, Polystyrol und Cer-haltigem Material wurde direkt mit einer Mischung aus Pyridin (5 Äquivalente) und AcCl (6 Äquivalente) in CH_2Cl_2 versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Filtrieren über Kieselgel und anschließende Chromatographie lieferte die 1,4-Diketone **5** in 50–90 % Gesamtausbeute über beide Stufen (Tabelle 1).

Neben carbocyclischen und offenkettigen β -Oxoestern und 1,3-Diketonen wurden auch heterocyclische Verbindungen untersucht. Wie Tabelle 1 zeigt, wurde das beste Ergebnis für Lacton **5c** erzielt (87 % Gesamtausbeute), während die Ausbeute für das Cyclohexanonderivat **5e** nur 50 % beträgt. Für alle anderen Substrate, Lactam **5d** sowie die carbocyclischen und offenkettigen 1,3-Dicarbonylverbindungen, liegen die Gesamtausbeuten im Bereich von 62–72 %. Unter diesen Bedingungen war auch der Siebenringester **5f** (71 %) zugänglich, und im Unterschied zur α -Hydroxylierung reagierte sogar das in α -Position unsubstituierte Substrat **1h** ($R' = H$) glatt mit **3** zu **5h** (72 %; Tabelle 1).

Um die Eignung der 1,4-Diketone **5** mit einem quartären Kohlenstoffatom als Baustein in der Synthese von Heterocyclen zu zeigen, wurde Verbindung **5a** mit flüssigem NH_3 behandelt. Nach chromatographischer Aufarbeitung konnte das bisher nicht beschriebene bicyclische 3,4-Dihydro-2H-pyrrol-Derivat **6** als einziges Diastereomer in 63 % Ausbeute isoliert werden (Schema 2). Eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt die Molekülstruktur von **6** (Abbildung 1).^[12] Verbindung **6** ist das Produkt einer unterbrochenen Paal-Knorr-Pyrrolsynthese, denn das quartäre Kohlenstoffzentrum verhindert die abschließende Eliminierung von Wasser. Darüber hinaus ist die Lage der Doppelbindung unerwartet für diesen Reaktionstyp.^[4a,b]



Schema 2. Unterbrochene Paal-Knorr-Reaktion der 1,4-Dicarbonylverbindung **5a** zum Pyrrolderivat **6**.

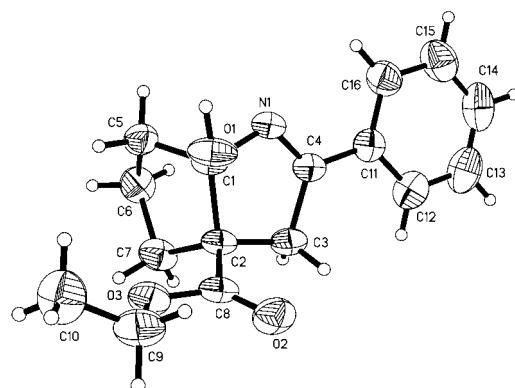


Abbildung 1. Molekülstruktur des 3,4-Dihydro-2H-pyrrol-Derivats **6** im Kristall.

Die 1,4-Diketone **5** wurden mit der beschriebenen Methode einfach in einer sequenziellen Eintopfreaktion mit befriedigenden Gesamtausbeuten von 50–87% hergestellt. Unser Synthesekonzept aus oxidativer Cer-katalysierter C-C-Kupplung der 1,3-Dicarbonylverbindungen **1** mit Styrol (**3**) und Pyridin/AcCl-vermittelter Kornblum-DeLaMare-Fragmentierung bietet sich als eine wertvolle Alternative zu anderen Umpolungsmethoden an. Die Folgereaktion von 1,4-Diketon **5a** mit NH₃ zum neuen Dihydro-2H-pyrrol-Derivat **6** verdeutlicht, dass die 1,4-Diketone **5** Anwendung als Vorstufen in der Heterocyclensynthese finden können.

Experimentelles

Syrol (**3**, 2 mmol, 2.0 Äquiv.) und die jeweilige 1,3-Dicarbonylverbindung (**1**, 1 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden unter Rühren zu einer Suspension von $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.1 Äquiv.) in *i*PrOH (0.65 mL pro mmol **1**) gegeben. Nach 4 h wurde weiteres **3** (1.0 Äquiv.) zugesetzt und das Reaktionsgemisch anschließend 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (2 mL pro mmol **1**) suspendiert und Pyridin (5.0 Äquiv.) und Acetylchlorid (6.0 Äquiv.) bei 0°C zugegeben. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Petrolether (PE)/Ethylacetat (EA) (2:1) als Laufmittel über SiO_2 filtriert und anschließend an SiO_2 chromatographiert (PE/EA = 5:1). Man erhielt die 1,4-Diketone **5** als Hauptprodukte.

Eingegangen am 23. Juli 2004

Stichwörter: C-C-Kupplungen · Cer · Dicarbonylverbindungen · Heterocyclen · Homogene Katalyse

- Yamamoto, H. Maekawa, S. Goda, I. Nishiguchi, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2755–2758; d) M. Yasuda, S. Tsuji, Y. Shigeyoshi, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7440–7447.

[2] a) H. S. P. Rao, S. Jothilingam, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5392–5394; b) B. W. Greatrex, M. C. Kimber, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekkink, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4239–4246; c) D. S. Mortensen, A. L. Rodriguez, K. E. Carlson, J. Sun, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3838–3848.

[3] a) G. Minetto, L. F. Ravagliola, M. Taddei, *Org. Lett.* **2004**, 6, 389–392; b) R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 468–469; c) B. K. Banik, S. Samajdar, I. Banik, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 213–216; d) R. U. Braun, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3297–3300.

[4] Neuere Beispiele: a) M. A. Calter, C. Zhu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 205–208; b) M. A. Calter, C. Zhu, R. J. Lachicotte, *Org. Lett.* **2002**, 4, 209–212; c) F. Stauffer, R. Neier, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3535–3537.

[5] D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 534–541.

[6] A. B. Smith III, C. M. Adams, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 365–377.

[7] a) J. Christoffers, T. Werner, *Synlett* **2002**, 119–121; b) J. Christoffers, T. Werner, S. Unger, W. Frey, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 425–431; c) J. Christoffers, T. Werner, W. Frey, A. Baro, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1042–1045.

[8] J. Christoffers, T. Werner, W. Frey, A. Baro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4879–4886.

[9] a) B. W. Greatrex, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekkink, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2580–2583; b) B. Greatrex, M. Jevric, M. C. Kimber, S. J. Krivickas, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekkink, *Synthesis* **2003**, 668–672; c) B. W. Greatrex, M. C. Kimber, D. K. Taylor, G. Fallon, E. R. T. Tiekkink, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5307–5314; d) M. C. Kimber, D. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3142–3144; e) T. D. Avery, G. Fallon, B. W. Greatrex, S. M. Pyke, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekkink, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7955–7966.

[10] a) J. Yoshida, S. Nakatani, K. Sakaguchi, S. Isoe, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3383–3389; b) J.-Q. Yu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3232–3233.

[11] a) N. Kornblum, H. E. DeLaMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 880–881; b) S. J. Blanksby, G. B. Ellison, V. M. Bierbaum, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3196–3197.

[12] CCDC-245445 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44)1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).