

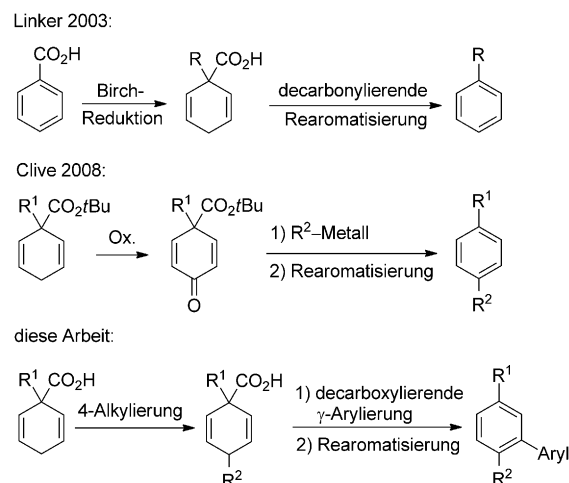
# Regioselektive dreifache aromatische Substitution von Benzoesäurederivaten durch Dearomatisierung, regioselektive Funktionalisierung und Rearomatisierung\*\*

Eva Koch und Armido Studer\*

Substituierte Arene sind wichtige Substanzen, die in vielen Bereichen der modernen Wissenschaften Anwendung finden. So kommen sie in Naturstoffen, Medikamenten, Agrochemikalien, als Liganden in der Katalyse, in der Biologie und in den Materialwissenschaften vor. Trotz der hohen Effektivität klassischer Methoden wie der elektrophilen, nukleophilen und homolytischen aromatischen Substitution zum Aufbau substituerter Arene ist die Entwicklung neuer Prozesse für die regioselektive Funktionalisierung von Arenen weiterhin von großer Bedeutung.<sup>[1]</sup> Übergangsmetallvermittelte Kupplungen haben sich in der Vergangenheit als sehr wertvoll erwiesen, wobei die jüngste Forschung ihren Schwerpunkt auf die direkte C-H-Funktionalisierung von Arenen und Heteroarenen legt.<sup>[1,2]</sup> In vielen Umwandlungen dieser Art ist jedoch ein Heteroatom oder eine funktionelle Gruppe als dirigierende Einheit zur regioselektiven *ortho*-Funktionalisierung erforderlich.<sup>[2]</sup> In jüngster Zeit sind auch einige spannende Beiträge über Aren-Funktionalisierungen in *meta*-Position zu einer dirigierenden Gruppe<sup>[3]</sup> sowie wenige Berichte über die *para*-Arylierung erschienen.<sup>[4]</sup> Einen eleganten alternativen Ansatz stellten Linker und Mitarbeiter vor (Schema 1).<sup>[5]</sup> Benzoesäurederivate wurden durch eine alkylierende Birch-Reduktion regioselektiv in *ipso*-Stellung alkyliert. Die anschließende decarboxylierende Rearomatisierung lieferte schließlich die entsprechenden *ipso*-substituierten Arene.

Kürzlich erweiterten Clives und Sunasee dieses Konzept und entwickelten eine Reaktionssequenz, die eine *ipso,para*-Disubstitution von Benzoesäuren ermöglicht.<sup>[6]</sup> Hier zeigen wir nun, dass der Dearomatisierungs-Rearomatisierungs-Ansatz zur hoch regioselektiven dreifachen Substitution verschiedener Benzoesäurederivate in *ipso*-, *meta*- und *para*-Position angewendet werden kann. Über diesen Weg sind hochsubstituierte Arene einfach zugänglich.

Zuerst testeten wir unser Konzept für die *ipso,meta*-Disubstitution von Benzoesäurederivaten. Zu diesem Zweck stellten wir Cyclohexadiencarbonsäure **1a** über die etablierte alkylierende Birch-Reaktion mit NH<sub>3</sub>, Li und *i*PrI her.<sup>[7]</sup> Die



**Schema 1.** Funktionalisierung von Benzoesäurederivaten über Birch-Reaktion, chemische Modifizierung und Rearomatisierung.

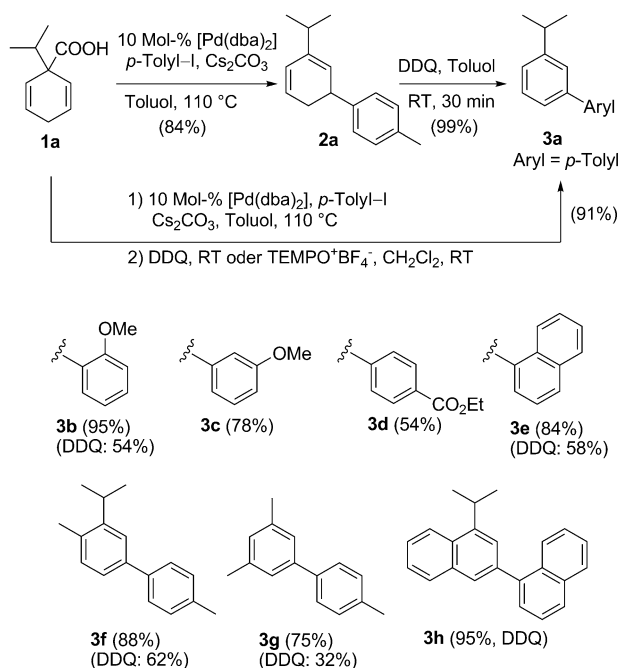
Funktionalisierung der 3-Position gelang durch eine Palladium-katalysierte decarboxylierende  $\gamma$ -Arylierung, die kürzlich von unserer Gruppe eingeführt wurde.<sup>[8,9]</sup> Unter leicht veränderten Bedingungen isolierten wir Cyclohexadien **2a** in 84 % Ausbeute (Schema 2). Quantitative oxidative Rearomatisierung zu **3a** wurde mit DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon) in Toluol bei Raumtemperatur (RT) erzielt.<sup>[10]</sup> Wir stellten fest, dass die 3-Arylierung und Oxidation aus praktischen Gründen am besten im Eintopfverfahren durchgeführt werden. Dabei resultierte **3a** in 91 % Gesamtausbeute. Diverse 1,3-disubstituierte Arene **3b–e** konnten mit dieser Methode erfolgreich in guten bis exzellenten Ausbeuten ausgehend von **1a** hergestellt werden. Allerdings verlief die DDQ-vermittelte Oxidation in einigen Umsetzungen nicht sauber, sodass in diesen Fällen die Rearomatisierung stattdessen mit dem TEMPO<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>–</sup>-Salz<sup>[11]</sup> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt wurde. Ausgehend von substituierten Benzoesäurederivaten oder 1-Naphthylcarbonsäure wurden die Arene **3f–h** erhalten (75–95 % Gesamtausbeute für Arylierung und Rearomatisierung).

Anschließend untersuchten wir die 4-Alkylierung von 1-substituierten Cyclohexa-2,5-dien-1-carbonsäuren **1** und optimierten die Reaktion für das Dien **1f** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = *i*Pr, Tabelle 1).<sup>[12]</sup> Die Herausforderung bestand in der Entwicklung eines Protokolls, das eine hoch regioselektive Alkylierung an der 4-Position des 2,5-Diens ermöglicht. Zudem musste die Alkylierung hoch *trans*-diastereoselektiv ablaufen, da die Palladium-katalysierte decarboxylierende  $\gamma$ -

[\*] E. Koch, Prof. Dr. A. Studer  
Organisch-Chemisches Institut  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
E-Mail: studer@uni-muenster.de

[\*\*] Wir danken dem Fond der Chemischen Industrie für Unterstützung (Stipendium an E.K.).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201300259> zu finden.



**Scheme 2.** Synthese verschiedener 1,3-disubstituierter Arene.

**Tabelle 1:** Diastereoselektive 4-Alkylierung der Säuren **1b,c,f,h**.

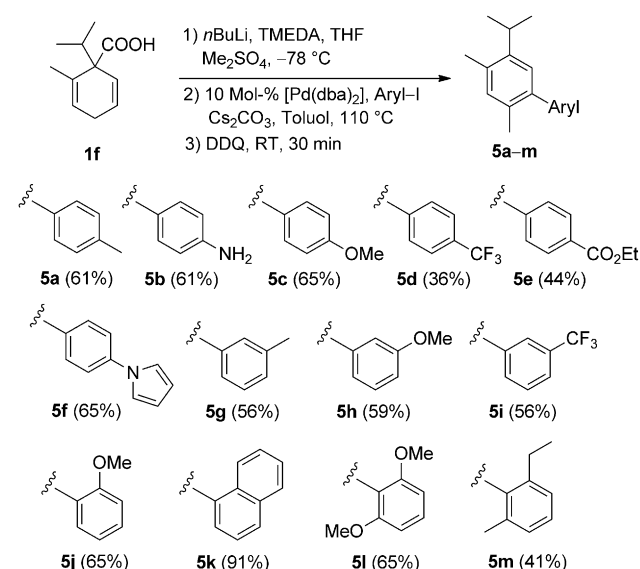
		1) <i>n</i> BuLi, TMEDA THF, -78 °C 2) R <sup>4</sup> -X			
<b>1b,c,f-h</b>				<b>4a-i</b>	

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Produkt	Ausbeute [%]
1	H	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> Pr	CH <sub>3</sub>	<b>4 a</b>	95
2	H	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> Pr	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>4 b</b>	74
3	CH <sub>3</sub>	H	<i>i</i> Pr	CH <sub>3</sub>	<b>4 c</b>	76
4	H	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	<b>4 d</b>	55
5	H	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> Pr	Bn	<b>4 e</b>	84
6	CH <sub>3</sub>	H	<i>i</i> Pr	Bn	<b>4 f</b>	70
7	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>4 g</b>	90
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> Pr	CH <sub>3</sub>	<b>4 h</b>	95
9	-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> -		<i>i</i> Pr	CH <sub>3</sub>	<b>4 i</b>	95

Arylierung von *cis*-4-Alkylcyclohexa-2,5-dien-1-carbonsäuren nur geringe Ausbeuten ergibt.<sup>[13]</sup> Die Deprotonierung lief am besten mit *n*BuLi (2.2 Äquiv.) in THF bei –78 °C in Gegenwart von Tetramethylethylendiamin (TMEDA; 2.2 Äquiv.) ab. Alkylierung mit weichen Elektrophilen wie MeI lieferte nur geringe Ausbeuten an **4a**, wahrscheinlich aufgrund von konkurrierend ablaufenden Ein-Elektronen-Transfer-Reaktionen („single electron transfer“, SET) vom lithiierten Cyclohexadien zum MeI. Die Methylierung mit Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> lieferte hingegen **4a** hoch diastereoselektiv<sup>[14]</sup> in 95 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 1). Andere harte Elektrophile wie Et<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, *i*PrBr und BnCl ergaben ebenfalls gute Ausbeuten in der Alkylierung von **1f** (**4b**, **4d**, **4e**; Nr. 2, 4 und 5). Weitere Substrate des Typs **1** ließen sich mithilfe der Birch-Reduktion herstellen, und nach 4-Alkylierung erhielten wir so die Produkte **4c**, **4f–i** (Nr. 3, 6–9). Bei allen Reaktionen wurde dabei eine vollständige Stereokontrolle beobachtet.

Anschließend testeten wir die dreifache Arensubstitution an einer Reihe unterschiedlicher aromatischer Carbonsäuren, indem wir die folgende Reaktionssequenz anwendeten: Alkylierende Birch-Reaktion, 4-Alkylierung, decarboxylierende  $\gamma$ -Arylierung und DDQ-vermittelte Rearomatisierung. Während wir die Birch-Produkte jeweils aufreinigten, wurden die Intermediate **4** (nach der 4-Alkylierung) direkt weiter eingesetzt. Die anschließende  $\gamma$ -Arylierung/Dearomatisierung erfolgte entsprechend Schema 2 im Eintopfverfahren. Folglich stellt die Reaktionsfolge ausgehend von gut lagerfähigen Birch-Produkten ein sehr robustes, praktikables Protokoll zum Aufbau von Arenbibliotheken dar, bei dem die Intermediate **2** und **3** nicht aufgereinigt werden müssen. Die in den Schemata 3 und 4 angegebenen Ausbeuten entsprechen Gesamtausbeuten an isoliertem Produkt über drei Stufen ausgehend von den Birch-Produkten **1**.

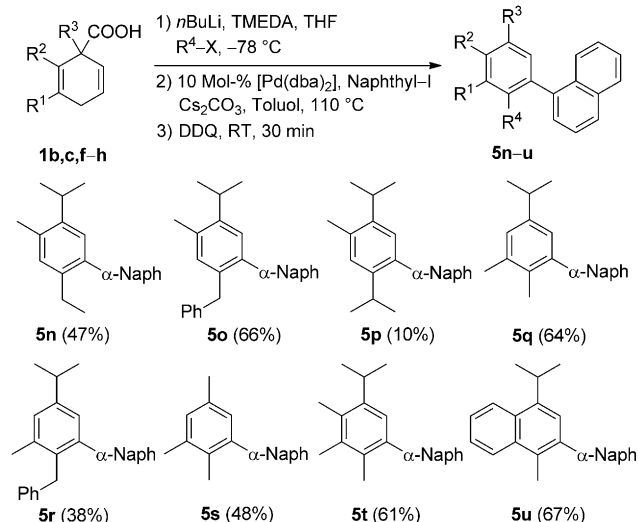
Um die Anwendungsbreite bezüglich des Arylsubstituenten zu dokumentieren, verwendeten wir Cyclohexadien **1f**, das mit Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in der 4-Position alkyliert wurde und anschließend in der Reaktion mit unterschiedlichen Aryliodiden die tetrasubstituierten Arene **5a–m** lieferte (Schema 3).



**Scheme 3.** Umwandlung von **1f** in die Arene **5a–m**.

Diese Mehrstufensequenzen führten wir generell im 0.3-mmol-Maßstab durch. Ein Experiment zur Herstellung von **5c** im 2-mmol-Maßstab resultierte in einer verminderten, aber immer noch guten Ausbeute (65 % bzw. 50 %). Aryliodide mit elektronenschiebenden Substituenten in der *para*-Position ergaben höhere Ausbeuten als solche mit elektronenziehenden Gruppen. Hingegen wurden nur geringe elektronische Effekte bei den *meta*-substituierten Systemen (**5g–i**) festgestellt. Erfreulicherweise ließ sich die Reaktionsfolge auch mit sterisch anspruchsvollen Aryliodiden, die Substituenten in *ortho*-Position tragen, erfolgreich durchführen. Sogar *ortho,ortho'*-disubstituierte Aryliodide lieferten die gewünschten Produkte **5l** und **5m**. Allerdings stellten wir für den sterisch anspruchsvollsten Vertreter **5m** eine deutlich geringere Ausbeute fest. Des Weiteren variierten wir die

Substituenten  $R^1$  bis  $R^4$  unter Verwendung von  $\alpha$ -Naphthyl-iodid als Arylkomponente (Schema 4). Die Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  konnten dabei leicht durch Einsatz der entsprechend substituierten Benzoesäurederivate für die Birch-Reaktion



**Schema 4.** Synthese hochsubstituierter Arene **5n–u**.

verändert werden. Die Variation von  $R^3$  und  $R^4$  wurde durch die entsprechende Wahl der Elektrophile in den beiden Alkylierungsreaktionen erreicht. Diese Reaktionsabfolge ermöglichte die Herstellung verschieden substituierter Arene **5n–u**.<sup>[15]</sup> Wie für **5t** gezeigt, sind auch fünffach substituierte Arene über diesen Ansatz zugänglich. Der Raumbedarf des Substituenten  $R^4$  beeinflusst den Ausgang der Reaktion, und die Ausbeuten sinken beim Wechsel von Methyl (**5k** in Schema 3) über Benzyl (**5o**), Ethyl (**5n**) zu Isopropyl (**5p**). Derivate mit  $R^1 \neq H$  zeigten leicht verminderte Ausbeuten (**5r,s**), und auch substituierte Naphthaline wie **5u** sind über diese neue Route mit vollständiger Regiokontrolle zugänglich.

Zusammenfassend haben wir eine neue Synthesemethode für hochsubstituierte Arene<sup>[16]</sup> ausgehend von leicht zugänglichen Benzoesäurederivaten vorgestellt. Die Reaktionsfolge besteht aus alkylierender Birch-Reduktion, allylischer Cyclohexadienalkylierung, decarboxylierender  $\gamma$ -Arylierung und Rearomatisierung. Alle Reaktionen dieser Sequenz sind robust und experimentell einfach durchzuführen.

## Experimentelles

Allgemeine Reaktionsvorschrift für die stereoselektive Alkylierung von 2,5-Cyclohexadien-1-carbonsäurederivaten, Arylierung durch Pd-katalysierte decarboxylierende Kupplung und Oxidation:

*n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, 2.2 Äquiv.) und TMEDA (2.2 Äquiv.) wurden langsam tropfenweise bei  $-78^\circ\text{C}$  zu einer Lösung der entsprechenden 2,5-Cyclohexadien-1-carbonsäure in wasserfreiem THF (0.3 M) zugegeben, wobei eine gelbe Lösung resultierte. Nach 30 Minuten Rühren erfolgte die tropfenweise Zugabe des Alkylierungsreagenzes (1.1–2.0 Äquiv.). Kam es nach 10 Minuten nicht zu einer deutlichen Aufhellung der Reaktionslösung, wurde die Mischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Am Punkt der

Entfärbung wurde die Temperatur 10 Minuten konstant gehalten, und anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von HCl (2 M, 3 mL) erfolgte die Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10\text{ mL}$ ). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in trockenem Toluol gelöst (0.25 M), und die entsprechenden Aryliodide (1.1 Äquiv.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.1 Äquiv.) und  $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$  (10 Mol-%) wurden hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde unter Argon bei  $110^\circ\text{C}$  für 17–20 h gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und DDQ (1.5 Äquiv.) hinzugegeben. Nach 1 h Rühren wurden die Feststoffe durch Filtration entfernt, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie aufgereinigt.

Eingegangen am 11. Januar 2013

Online veröffentlicht am 26. März 2013

**Stichwörter:** Aromatische Substitutionen · Arylierungen · C-C-Kupplungen · Palladium · Synthesemethoden

- [1] a) *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [2] a) R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Mangel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3242–3272; b) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2447–2464; c) P. Thansandote, M. Lautens, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 5874–5883; d) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9976–10011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9792–9826; e) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624–655; f) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169; g) T. C. Boorman, I. Larrosa, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1910–1925; h) M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8248–8262; i) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1293–1314; j) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4740–4761; k) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1215–1292; l) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 10382–10401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10236–10254; m) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9092–9142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8960–9009.
- [3] a) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, 323, 1593–1597; b) K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9130–9133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8946–8949; c) H. A. Duong, R. E. Gilligan, M. L. Cooke, R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 483–486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 463–466; d) S. Kirchberg, S. Tani, K. Ueda, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2435–2439; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2387–2391; e) D. Leow, G. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Nature* **2012**, 486, 518–522; f) T. Truong, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 11845–11847; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11677–11679. Siehe außerdem: J. M. Murphy, X. Liao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15434–15435, zit. Lit.
- [4] a) C.-L. Ciana, R. J. Phipps, J. R. Brandt, F.-M. Meyer, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 478–482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 458–462; b) X. Wang, D. Leow, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13864–13867; c) C. F. Rosewall, P. A. Sibbald, D. V. Liskin, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9488–9489; d) P. A. Sibbald, C. F. Rosewall, R. D. Swartz, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15945–15951.
- [5] a) K. Vorndran, T. Linker, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2593–2595; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2489–2491; b) T. Krüger, K.

- Vorndran, T. Linker, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12082–12091; c) A. Bramborg, T. Linker, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5552–5563.
- [6] R. Sunasee, D. L. J. Clive, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8016–8020.
- [7] a) P. W. Rabideau, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1579–1603; b) G. S. R. S. Rao, *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1443–1451; c) P. W. Rabideau, Z. Marcinow, *Organic Reactions*, Wiley, **2004**.
- [8] C.-M. Chou, I. Chatterjee, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8773–8776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8614–8617.
- [9] Decarboxylierende Arylierungen: a) A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250–11251; b) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323–10333; c) P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351; d) L. J. Gooßen, G. J. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664; e) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120; f) N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048; g) J. D. Weaver, A. Recio III, A. J. Grenning, J. A. Tunge, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846–1913; h) J. Cornella, I. Larrosa, *Synthesis* **2012**, 653–676; i) W. I. Dzik, P. P. Lange, L. J. Gooßen, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2671–2678; j) K. Ruhland, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2683–2706.
- [10] a) E. A. Braude, A. G. Brook, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3569; b) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., W. A. Benjamin, Menlo Park, CA **1972**, S. 34–44.
- [11] a) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979–1993; b) J. M. Bobbitt, C. Brückner, N. Merbouh in *Organic Reactions*, Vol. 74 (Hrsg.: S. E. Denmark), John Wiley & Sons, New York, **2010**, S. 103–424; c) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138–5174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068.
- [12] Parallel zu unseren Arbeiten berichteten Elliot und Mitarbeiter über ähnliche Umwandlungen: N. J. Bennett, M. C. Elliott, N. L. Hewitt, B. M. Kariuki, C. A. Morton, S. A. Raw, S. Tomasi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3859–3865.
- [13] Die decarboxylierende Arylierung von *cis*-1-Isopropyl-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-carbonsäure mit *p*-Tolyl-I ergab das gewünschten arylierte 2,4-Cyclohexadien in nur 18 % Ausbeute (siehe die Hintergrundinformationen).
- [14] Im NMR-Spektrum des Rohprodukts konnte kein weiteres Isomer identifiziert werden.
- [15] Die verbleibende *ortho*-Position zur Arylgruppe kann mit dieser Chemie nicht substituiert werden, da die decarboxylierende  $\gamma$ -Arylierung für 2,6-disubstituierte 1-Alkylcyclohexa-2,5-dien-1-carbonsäuren nicht möglich ist.
- [16] Alternative Methoden zur Synthese von hoch substituierten Arenen: B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9968–9999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794–9824.