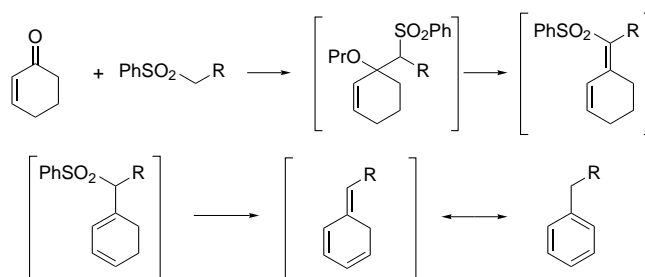


Ein integriertes chemisches Verfahren: Eintopf aromatisierung von cyclischen Enonen durch Doppeleliminierung**

Akihiro Orita, Jayamma Yaruva und Junzo Otera*

Die Aromatisierung von nichtbenzoiden Verbindungen hat seit längerer Zeit viel Aufmerksamkeit erregt. Der übliche Weg besteht in der Dehydrierung von cyclischen Alkanen oder Alkenen, jedoch erfordert diese Methode drastische Reaktionsbedingungen und liefert nicht immer zufriedenstellende Ausbeuten.^[1] Die Trimerisierung von Ketonen ist aufgrund der guten Zugänglichkeit der Ausgangsverbindungen von präparativem Interesse, führt aber ebenfalls zu niedrigen Ausbeuten.^[2] Im Vergleich zu diesen klassischen Methoden hat der Fortschritt in der metallorganischen Chemie in letzter Zeit zu vielen Neuerungen geführt. Die Trimerisierung von Acetylenen hat sich als vielseitig^[3] erwiesen, wenngleich sich die Regiochemie bei den intramolekularen Varianten nicht leicht kontrollieren läßt.^[4] Die [4+2]-Cycloaddition wurde ebenfalls vielfach zum Aufbau von Benzolgerüsten eingesetzt. Die Reaktion von Cyclopentadienonen mit Acetylenen ist die älteste und dennoch recht weitverbreitete Methode.^[5] In neuerer Zeit wurde die Cycloaddition von Cyclopentadienonen^[6] oder Furanen^[7] an Olefine mit anschließender Oxidation beschrieben. Die Reaktion von 1,3-Dienen mit Chinonen führt nach Oxidation der Cycloaddukte ebenfalls zu aromatischen Verbindungen.^[8] Einige intramolekulare [4+2]-Cycloadditionen mit $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Heterocumulenen wurden beschrieben.^[9] Darüber hinaus wurde berichtet, daß die intermolekulare Reaktion von Vinylallen mit Acetylenen regiokontrolliert Alkylbenzole liefert.^[10] Trotz dieser fortschrittlichen Methoden besteht noch ein großer Bedarf an praktischen Verfahren.

Wir haben vor einiger Zeit ein Eintopfverfahren zur Bildung von Dienen und Acetylenen unter dem Begriff „Integrierte chemische Verfahren“ beschrieben.^[11] Dabei werden die Dien- oder Acetyleneinheiten in situ durch die aldolartige Kupplung von Sulfonen mit Aldehyden und anschließende doppelte Eliminierung gebildet. Die vorliegende Untersuchung entsprang der Idee, Cyclohexenone als Carbonylsubstrate einzusetzen (Schema 1). Die folgenden Probleme mußten bei der Umsetzung dieses Verfahrens gelöst werden: 1) Die Addition von α -Sulfonylcarbanionen sollte spezifisch 1,2-Addukte und nicht 1,4-Addukte liefern, 2) der tertiäre Alkohol in den entstehenden Aldolaten mußte effizient durch eine Schutzgruppe abgefangen werden, und 3) die doppelte Eliminierung des sterisch anspruchsvollen β -



Schema 1. Konzept für die Aromatisierung von Cyclohexenonen.

substituierten Sulfons sollte glatt verlaufen. Wir berichten hier, daß diese Probleme leicht überwunden werden können, und stellen eine neue, praktikable Version der Aromatisierung vor, die nur aus einfachen Schritten besteht.

Die Vorgehensweise ist recht einfach (siehe *Experimentelles*). Durch aufeinanderfolgendes Versetzen des Sulfons **2** mit BuLi, Enon **1**, PhCOCl und *t*BuOK (5 Äquivalente) wurde das gewünschte aromatische Produkt **3** in guten Ausbeuten erhalten (Tabelle 1). Neben einfachen Alkylgruppen wie Methyl, Ethyl und *n*-Hexyl können auch säureempfindliche Gruppen eingeführt werden (Nr. 1–7). Bemerkenswert ist, daß auch das Crotonylsulfon **2d** zu 1-Butenylbenzol umgesetzt werden kann, allerdings nur in mäßiger Ausbeute (Nr. 8). Eine Vielzahl von Cyclohexenonen lassen sich glatt aromatisieren. α -Tetralone und ihre höheren Homologen können ebenfalls zur Synthese von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen eingesetzt werden (Nr. 9–14). Es sollte besonders erwähnt werden, daß die primären Alkylgruppen unter vollständiger Regiokontrolle in den aromatischen Ring eingebaut werden – ein großer Vorteil gegenüber der Friedel-Crafts-Reaktion. Die Friedel-Crafts-Reaktion weist eine schlechte Regioselektivität auf, und Alkylgruppen werden auch dann als verzweigte Isomere eingebaut, wenn primäre Alkylhalogenide eingesetzt werden. Schwerwiegender ist aber, daß der Alkylierungsgrad kaum zu kontrollieren ist: Die Polyalkylierung ist gegenüber der Monoalkylierung bevorzugt, weil die Alkylierungsprodukte reaktiver als ihre Vorstufen sind. Unsere Methode meidet all diese Probleme und ermöglichte es uns so, zahlreiche neue polyalkylierte aromatische Verbindungen herzustellen, die durch konventionelle Methoden nicht leicht zugänglich sind.^[12]

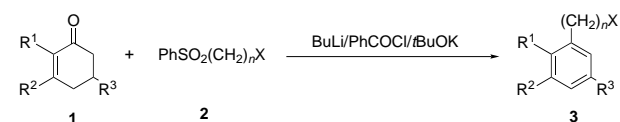
























Als nächstes verfolgten wir die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe, die als neue Materialien derzeit im Mittelpunkt des Interesses stehen.^[13] Der Einsatz von ω -Carboxysulfonen liefert α -Tetralone oder deren höhere Homologen, und die Wiederholung dieses Verfahrens führt im Prinzip zur Anellierung unter Bildung von ausgedehnten aromatischen Gerüsten (Schema 2). Zunächst setzten wir Sulfone mit einer Carboxy- oder Estergruppe an der γ -Position ein, aber die Reaktion der Anionen mit Ketonen gab nicht die gewünschten Aldolprodukte. Wir fanden jedoch eine alternative, geeignete Methode ausgehend von ω -Acetalsulfonen **4**. Durch Versetzen von **4** mit **1** wie oben beschrieben entstand in einer Eintopf aromatisierung **5** (Tabelle 2). Die anschließende Reaktion von **5** mit OXONE (Kaliumperoxomonosulfat) in THF/H₂O führte sowohl zur Entschüttung als auch zur

[*] Prof. Dr. J. Otera, Dr. A. Orita, Dr. J. Yaruva
Department of Applied Chemistry
Okayama University of Science
Ridai-cho, Okayama 700-0005 (Japan)
Fax: (+81)86-256-4292
E-mail: otera@high.ous.ac.jp

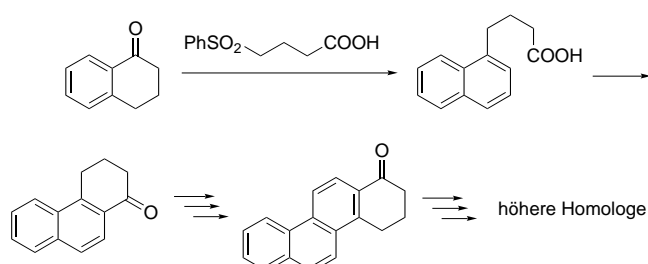
[**] Diese Arbeit wurde von der Japan Society for the Promotion of Sciences (Programm „Research for the Future“, JSPS-PFTF96P00303) gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1. Eintopfsynthese von aromatischen Verbindungen aus cyclischen Enonen.^[a]

					
Nr.	1	2	3	Ausb. [%]	
1		1a PhSO ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃ 2a	 3a	75	
2		1b 2a	 3b	72	
3		1c 2a	 3c	69	
4		1d 2a	 3d	84	
5		1e 2a	 3e	79	
6		1b PhSO ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ 2b	 3f	78	
7		1d PhSO ₂ (CH ₂) ₆ OSiMe ₂ tBu 2c	 3g	72	
8		1a PhSO ₂ CH ₂ CH=CH ₂ 2d	 3h	59	
9		1f 2a ^[c]	 3i	82	
10		1g 2a	 3j	74	
11		1g PhSO ₂ CH ₃	 3k	76	
12		1h 2a	 3l	79	
13		1i 2a ^[d]	 3m	78	
14		1j 2a	 3n	88	

[a] Reaktionsbedingungen: a) **2** (1.2 mmol), BuLi (1.1 mmol), THF, –78 °C, 30 min; b) **1** (1 mmol), PhCOCl (1.5 mmol), –78 °C → RT, 3 h; c) *t*BuOK (5 mmol), Rückfluß, 3 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Säulenchromatographie. [c] **2a** (1.4 mmol), BuLi (1.2 mmol). [d] **2a** (1.3 mmol), BuLi (1.2 mmol).



Schema 2. Syntheseweg zu polycyclischen aromatischen Verbindungen.

Tabelle 2. Eintopfsynthese von aromatischen Verbindungen, die mit einer acetalfunktionalisierten Alkylkette substituiert sind.^[a]

Nr.	1	4	n	5	R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%] ^[b]
1	1a	4a	3	5a	H	H	H	92
2	1b	4a	3	5b	H	Me	H	83
3	1d	4a	3	5c	H	Me	Me	83
4	1f	4a ^[c]	3	5d	–(CH) ₄ –	H	H	55
5	1a	4b	2	5e	H	H	H	78
6	1b	4b	2	5f ^[d]	H	Me	H	78
7	1d	4b	2	5g	H	Me	Me	67
8	1f	4b ^[c]	2	5h	–(CH) ₄ –	H	H	60
9	1a	4c	4	5i	H	H	H	62

[a] Die Reaktionsbedingungen sind identisch mit den in Tabelle 1 angegebenen. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Säulenchromatographie. [c] **4a** (1.4 mmol), BuLi (1.2 mmol). [d] **5f** = **3f** in Tabelle 1.

Oxidation des Acetals und lieferte so direkt die Carbonsäuren **6** (Tabelle 3).^[14] Durch Zugabe von Trifluormethansulfonsäure (TfOH) zu **6** wurde in quantitativer Ausbeute das gewünschte Keton **7** erhalten (Tabelle 3). Methylsubstituierte

Derivate sowie nichtsubstituierte Arene werden glatt gebildet (Tabelle 3, Nr. 1–4). Für die Synthese ebenfalls interessant ist die Herstellung von fünf- und siebengliedrigen Ketonen (neben sechsgliedrigen; Tabelle 3, Nr. 5–9). Es fiel auf, daß beim sechsgliedrigen Keton der Monomethylverbindung (Tabelle 3, Nr. 2) kein Regioisomer nachweisbar war, wohingegen bei den fünfgliedrigen Ketonen zwei Regioisomere entstanden (Tabelle 3, Nr. 6). Ein ähnlicher Selektivitätsunterschied wurde bei der Cyclisierung von Naphthalinderivaten beobachtet (Tabelle 3, Nr. 4 und 8).

Eine Vielzahl von aromatischen Kohlenwasserstoffen mit mehreren Alkylsubstituenten läßt sich unter vollständiger Regiokontrolle in einer Eintopfreaktion aus Cyclohexenon und dessen aromatischen Analoga herstellen. Die vorgestellte Methode kann auch auf die Synthese von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen ausgedehnt werden. Die Nachteile der Friedel-Crafts-Reaktion treten nicht auf, da die Reaktion unter basischen Bedingungen verläuft. Eine ähnliche Strategie wurde für die Reformatsky-Reaktion von α -Tetralonen beschrieben.^[15] Dieses Verfahren beinhaltet jedoch eine Dehydrogenierung unter drastischen Bedingungen und führt zu geringen Ausbeuten. Offensichtlich erleichtert die doppelte Eliminierung die Bildung der C-C-Doppelbindungen. Keine der drei Reaktionsschritte (aldolartige Kuppelung, Benzoylierung und doppelte Eliminierung) erfordert besondere oder drastische Bedingungen. Wegen der milden Bedingungen und der leichten Durchführbarkeit wird das vorgestellte Verfahren vielseitige Anwendung bei der Synthese von aromatischen Verbindungen finden, die auf andere Weise nur schwer zu erhalten sind.

Experimentelles

BuLi (690 μ L, 1.6 M Lösung in Hexan, 1.1 mmol) wurde zu einer Lösung von **4a** (307 mg, 1.2 mmol) in THF (5 mL) bei -78°C gegeben. Die Lösung wurde 30 min gerührt und dann mit **1a** (96 mg, 1.0 mmol) und PhCOCl

Tabelle 3. Cyclisierung von **5**.

Nr.	5	n	6	Ausb. [%] ^[c]	7	R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%] ^[c]
1	5a	3	6a	98	7a	H	H	H	98
2	5b	3	6b	97	7b	H	Me	H	97
3	5c	3	6c	94	7c	H	Me	Me	99
4	5d	3	6d	95	7d	–(CH) ₄ –	H	H	99
5	5f	2	6f	96	7e	H	H	H	99
6	5g	2	6g	93	7f + 7f'		7f		99 ^[d]
7	5h	2	6h	82	7g	H	Me	Me	94
8	5i	2	6i	98	7h + 7h'		7h		97 ^[e]
9	5j	4	6j	79	7i	H	H	H	93

[a] OXONE (3 Äquiv.), THF/H₂O, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h. [b] In TfOH, $5^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Säulenchromatographie. [d] **7f**:**7f'** = 1:1. [e] **7h**:**7h'** = 5:1.

(174 μL , 1.5 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Dann wurde *t*BuOK (562 mg, 5 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde mit wäßriger Ammoniumchloridlösung abgebrochen. Das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert und die organische Phase getrocknet (Na_2SO_4). Eindampfen und Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel (Hexan/EtOAc, 95/5) lieferten **5a** (177 mg, 92%).

Eine Suspension von OXONE (6.46 g, 10.5 mmol) in H_2O (10 mL) wurde zu einer Lösung von **5a** (672 mg, 3.5 mmol) in THF (10 mL) bei 0°C zugegeben. Das Gemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit H_2O /EtOAc versetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/EtOAc, 70/30) und gab **6a** (564 mg, 98%).

Eine Lösung von **6a** (164 mg, 1 mmol) in TFOH (1 mL) wurde 2 h bei 5°C → Raumtemperatur gerührt. Es wurde langsam zerstoßenes Eis zugegeben und das Reaktionsgemisch mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit wäßriger NaHCO_3 -Lösung, Wasser sowie gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/EtOAc, 90/10) und gab **7a** (144 mg, 98%).

Eingegangen am 9. Februar 1999 [Z13018]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2267–2270

Stichwörter: Arene • Eintopfreaktionen • Eliminierungen • Enone • Integrierte chemische Verfahren

- [1] a) L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley, New York, **1967**, S. 778; b) R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1125; c) G. Haberland, *Chem. Ber.* **1936**, 69, 1380; d) W. E. Bachmann, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 624; e) V. C. Burnop, G. H. Elliott, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1940**, 727.
- [2] a) R. Adams, R. W. Hufford, *Org. Synth.* **1941**, I, 341; b) R. L. Frank, R. H. Varland, *Org. Synth.* **1955**, III, 829; c) C. M. Buess, D. D. Lawson, *Chem. Rev.* **1960**, 60, 313.
- [3] a) C. W. Bard, *Transition Metal Intermediates for Organic Synthesis*, Logos, London, **1967**, S. 1; b) H. Bönemann, W. Brijoux in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, S. 114; c) L. Tong, H. Lau, D. M. Ho, R. A. Pascal, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6000; d) V. S. Iyer, K. Yoshimura, V. Enkelmann, R. Epsch, J. P. Rabe, K. Müllen, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2843; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2696.
- [4] Für eine neuere Untersuchung zur regioselektiven Trimerisierung von Acetylenen siehe a) A. Takeda, A. Ono, I. Kadota, V. Gevorgyan, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4547; b) V. Gevorgyan, L. G. Quan, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1244.
- [5] L. F. Fieser, *Organic Synthesis, Collect. Vol. 5*, Wiley, New York, **1973**, S. 604.
- [6] A.-D. Schlüter, M. Löffler, V. Enkelmann, *Nature* **1994**, 368, 831.
- [7] M. Löffler, A.-D. Schlüter, K. Gessler, W. Saenger, J.-M. Toussaint, J.-L. Brédas, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2281; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2209.
- [8] A. D. Thomas, L. L. Miller, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4160.
- [9] a) H. W. Moore, O. H. W. Decker, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 821; b) S. L. Xu, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 326; c) L. Sun, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8194; d) C. A. Merlic, M. E. Pauly, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11319.
- [10] M. Murakami, M. Ubukata, K. Itami, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2248.
- [11] a) A. Orita, Y. Yamashita, A. Toh, J. Otera, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 804; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 779; b) A. Orita, N. Yoshioka, J. Otera, *Chem. Lett.* **1997**, 1023.
- [12] Alle neuen Verbindungen in dieser Untersuchung wurden vollständig spektroskopisch und durch Elementaranalyse charakterisiert (siehe Hintergrundinformationen).
- [13] M. Müller, C. Kübel, K. Müllen, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2099.

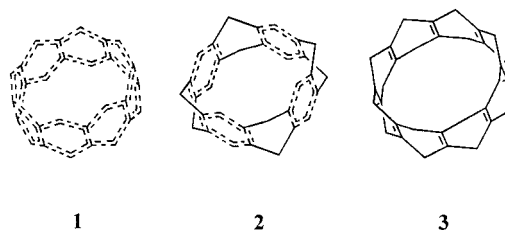
[14] In diesem Verfahren dient die Acetalgruppe als Schutzgruppe für die Carboxygruppe. Da ein basenbeständiger Schutz dieser Gruppe nicht einfach ist, ist das Acetalverfahren eine nützliche Methode.

[15] a) G. Stork, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2936; b) M. S. Newman, A. S. Hussey, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 3023.

Strukturen, magnetische Eigenschaften und Aromatizität von Cyclacenen**

Hyuk Soon Choi und Kwang S. Kim*

Die Herausforderung, die das Design neuer, intellektuell ansprechender Molekülarchitekturen mit interessanten physikalischen und chemischen Eigenschaften darstellt, hat das Interesse vieler experimentell^[1] und theoretisch arbeitender Chemiker^[2] geweckt. Dies führte zur Postulierung einer Reihe gürtelförmiger Moleküle, die aus linear anellierten, teilweise oder völlig ungesättigten Sechsringen bestehen wie Cyclacene **1**, Collarene **2** und Beltene **3**. Während die



Collarene bereits synthetisiert worden sind, blieben die von Vögtle et al.^[3] vorgeschlagenen Syntheseveruche für die Cyclacene auf dem Stadium von deren Vorstufen stehen.^[4] Cyclacene sind wegen ihrer bemerkenswerten Strukturähnlichkeit mit Kohlenstoff-Nanoröhren und der Möglichkeit, ihre zylindrischen Hohlräume in der Wirt-Gast-Chemie zu nutzen, von Interesse.^[4] Daher könnte eine detaillierte Untersuchung ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften für viele Gebiete der Chemie von Nutzen sein. Die vorliegende theoretische Untersuchung von $[n]$ Cyclacenen – wobei n die Zahl der verknüpften Sechsringe bezeichnet – enthüllt ungewöhnliche elektronische und magnetische Eigenschaften, die darauf zurückgeführt werden können, daß die beiden Perimeter zwei verknüpften $[2n]$ Trannulenen – d.h. all-*trans*- $[2n]$ Annulenen, wobei n hierbei die Zahl der C-Atome im Ring bezeichnet, – ähnlich sind. Dies widerspricht der ur-

[*] Prof. K. S. Kim, H. S. Choi
National Creative Research Initiative Center
for Superfunctional Materials
und
Department of Chemistry, Pohang University
of Science and Technology
San 31, Hyojadong, Namgu, Pohang 790-784 (Südkorea)
Fax: (+82) 562-279-8137
E-mail: kim@postech.ac.kr

[**] Diese Arbeit wurde im Rahmen der Creative Research Initiatives des Koreanischen Ministeriums für Wissenschaft und Technologie gefördert.