

Abschlussbericht zum Max-Buchner-Forschungsstipendium 2690

Prof. Dr. Matthias Beller, Leibniz-Institut für Katalyse e. V: an der Universität Rostock

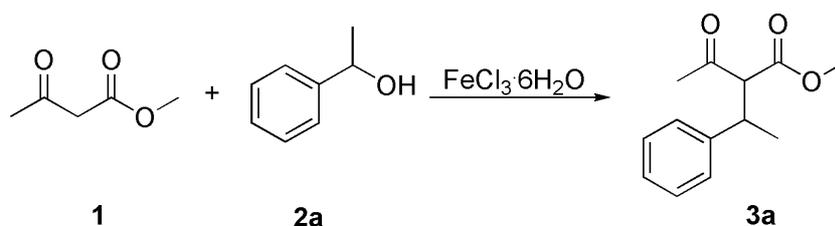
Stipendiatin: Frau Dr. Jette Kischel

Aromaten und Heteroaromaten zählen zu den wichtigsten petrochemischen Grundstoffen und Zwischenprodukten der chemischen Industrie und der Life Science-Industrien. Nach entsprechender Modifizierung finden sie Anwendung als Polymere, Aromastoffe, Pflanzenschutzmittel oder Pharmazeutika. Im Bereich der Wirkstoffe weisen etwa $\frac{3}{4}$ aller bekannten Produkte aromatische Strukturelemente auf, so dass Funktionalisierungsreaktionen von Aromaten von außerordentlicher Bedeutung für die Herstellung von Feinchemikalien und Wirkstoffzwischenprodukten sind. Während atomeffiziente chemische Prozesse im Bereich der aliphatischen Olefinveredelungen in großem Maßstab technisch durchgeführt werden (Oxo-Reaktionen, Oxidationen, Hydrierungen), sind direkte effiziente (katalytische) Verfahren zu einer nachhaltigen Nutzung von Aromaten bis dato nur unzureichend umgesetzt. In der Regel werden auch heute noch in der Aromatenchemie seit über 100 Jahren etablierte klassische organische Reaktionen wie Nitrierungen, Friedel-Crafts-Reaktionen und Halogenierungen unter Anfall stöchiometrischer - häufig überstöchiometrischer - Mengen an Salzabfällen durchgeführt. Weiterhin ist die industrielle Aromatenchemie durch umständliche Schutzgruppentechniken (z.B. Halogenierungen, Dehalogenierungen), die zur regioselektiven Einführung einer Funktionalität notwendig sind, gekennzeichnet. Daher führen die etablierten Produktionsprozesse oft zu mehreren Tonnen Abfall pro Tonne Zielprodukt. Bei (aromatischen) Wirkstoffen fällt mitunter mehr als das 100fache an Abfall im Vergleich zum Wirkstoff an.

Vor diesem Hintergrund untersuchte Frau Dr. Kischel im Rahmen eines Max-Buchner-Forschungsstipendiums neuartige CC-Kupplungsreaktionen von Aromaten und 1,3-Dicarbonylverbindungen, die als salzfreie Aromatenfunktionalisierungen ablaufen. Schwerpunktmäßig entwickelte sie neuartige Benzylierungen von 1,3-Dicarbonylen, aromatischen Olefinen und Aromaten. Dabei konnte insbesondere Eisen(III)-chlorid-

Hexahydrat als billiger, in großen Mengen verfügbarer Katalysator erfolgreich eingesetzt werden und erzielte im Vergleich zu anderen Übergangsmetallsalzen die besten Ergebnisse.

Als Anwendungsbeispiele für dieses Katalysatorsystem wurden im Folgenden Derivate von bekannten pharmakologischen Wirkstoffen wie Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®) und Warfarin (Coumadin®) synthetisiert. In Analogie zur Struktureinheit dieser als Antikoagulantien in der Medizin eingesetzten Verbindungen entwickelte Frau Kischel anschließend eine direkte, allgemein anwendbare Benzylierungsmethode für 1,3-Dicarbonylverbindungen. Dabei diente die Synthese von Methyl-2-acetyl-3-phenylbutanoate (**3a**) ausgehend von Methyl-3-oxobutanoate (**1**) und 1-Phenylethanol (**2a**) als Modellreaktion, an der die verschiedensten Reaktionsparameter untersucht wurden (Schema 1).



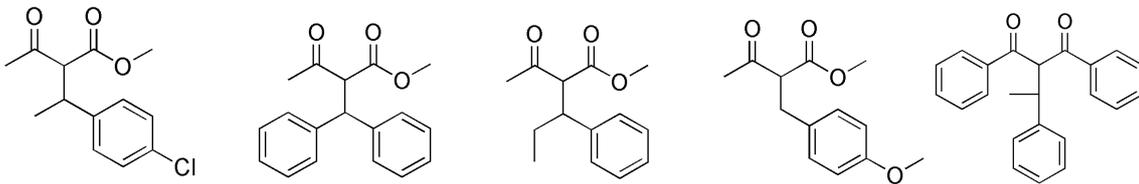
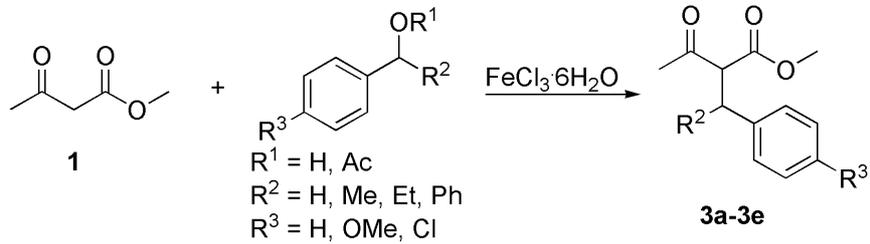
Schema 1 Modellreaktion

Ein Katalysator-Screening von mehr als zwanzig unterschiedlichen Metallprecursoren wies RhCl_3 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ als aktive Katalysatoren für diese Reaktion aus. Interessanterweise ergaben verschiedene Brönsted-Säuren (HCl , HOAc , $p\text{-TSA}$) keine oder nur geringe Ausbeuten an dem benzylierten Zielprodukt.

Da $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ die beste Ausbeute an **3a** lieferte, wurden weitere Optimierungsstudien mit diesem Katalysator durchgeführt. So wurden anschließend für die Modellreaktion sowohl das Substratverhältnis, die Temperatur und die Zeit als auch weitere Lösungsmittel getestet.

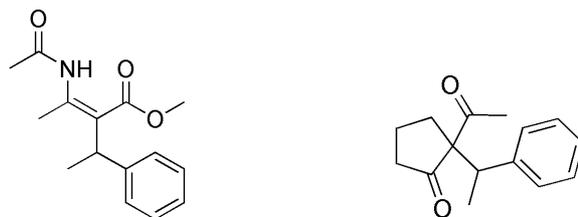
Mit Kenntnis der optimalen Reaktionsbedingungen (5 mol % $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 5 mL CH_3NO_2 ; 50 °C, 4h), stand das Hauptaugenmerk dann auf der Breite der Anwendbarkeit dieser neuen FeCl_3 -katalysierten Benzylierungsmethode. Dazu wurden verschiedene Benzylierungsreagentien mit Methyl-3-oxo-butanoat umgesetzt. Dabei reagierten 1-Phenylethylacetat und Diphenylmethanol jeweils quantitativ zu den entsprechenden Produkten **3a** und **3c**. Eine

Ausbeute von 82 % an **3b** wurde mit 1-(4-Chloro-phenyl)-ethanol als Benzylierungsmittel bestimmt. Gute Produktausbeuten (44%-66%) konnten ebenfalls mit 1-Phenyl-propan-1-ol, (4-Methoxy-phenyl)-methanol und Essigsäure-4-methoxy-benzylester erzielt werden.

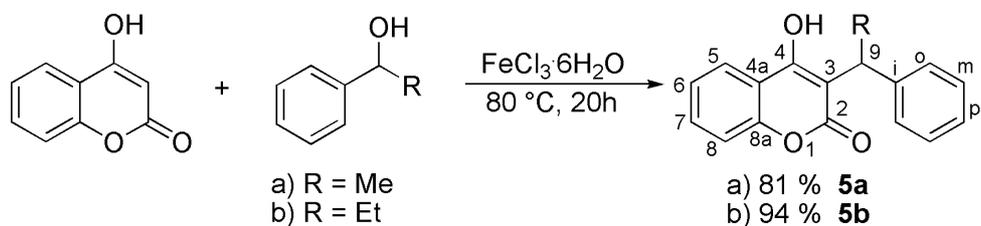


Schema 2 Variationsbreite der Methodik.

Bei den synthetischen Methodenentwicklungen wurde eine Vielzahl unterschiedlicher aromatischer Substrate erfolgreich eingesetzt. An dieser Stelle ist zu bemerken, dass die Isolierung der zum Teil erhaltenen Isomere ngemische zeitaufwendig und keineswegs trivial war. Konkret setzte Frau Kischel verschiedene alternative 1,3-Dicarbonylverbindungen in der Eisen(III)chlorid-katalysierten Benzylierung mit 1-Phenylethanol erfolgreich zu den entsprechenden Produkten in hohen Ausbeuten um. Sogar Enamide wie Methyl-3-acetamidobutanoat lieferten in der Reaktion mit 1-Phenylethylacetat das entsprechende Kupplungsprodukt. Auch 2-Acetyl-cyclopentanone als ein Vertreter zyklischer 1,3-Diketone reagierte erfreulicherweise in 77 % zum gewünschten Produkt.



Darüber hinaus war es möglich, 4-Hydroxycoumarin mit 1-Phenyl-propan-1-ol mit einer sehr guten Ausbeute von 94 % zu Phenprocoumon umzusetzen (Schema 3). Auch die Reaktion des 4-Hydroxycoumarins mit 1-Phenylethanol verlief erfolgreich mit einer guten Ausbeute von **5a** von 81%.



Schema 3 Synthese von Phenprocoumon.

Zusammengefasst wurde eine neue, praktikable Benzylierungsmethode - katalysiert durch FeCl_3 - in dieser ersten Förderperiode entwickelt. Wesentliche Vorteile der Reaktion sind die milden Bedingungen und die breite Anwendbarkeit.