

Ruthenium-katalysierte *ortho*-Alkylierung von Phenolen mit Alkoholen durch dehydratisierende Kupplung**

James W. Walton und Jonathan M. J. Williams*

Alkohole · C-C-Kupplungen · C-H-Aktivierung ·
Phenole · Ruthenium

Die Entwicklung von direkten und effizienten Methoden zur C-C-Bindungsbildung gehört zu den großen Forschungsbereichen der organischen Chemie. Eine der Standardsynthesen ist mittlerweile die übergangsmetallkatalysierte Kupplung, die zumeist mit der oxidativen Addition eines Metalls an eine C-X-Bindung (X = Halogen, Aryl, Sulfonat) beginnt.^[1] Bei dieser Reaktion müssen geeignete C-X-Gruppen vorhanden sein, und oftmals werden stöchiometrische Mengen von HX produziert, die normalerweise durch Zugabe einer Base aus der Reaktionsmischung entfernt werden. Eine vielversprechendere Alternative ist die direkte Aktivierung von C-H-Bindungen. Mit dieser Methode werden weniger Abfallprodukte erzeugt, und zudem könnten so auch andere Derivate des Ausgangsmaterials erhalten werden.

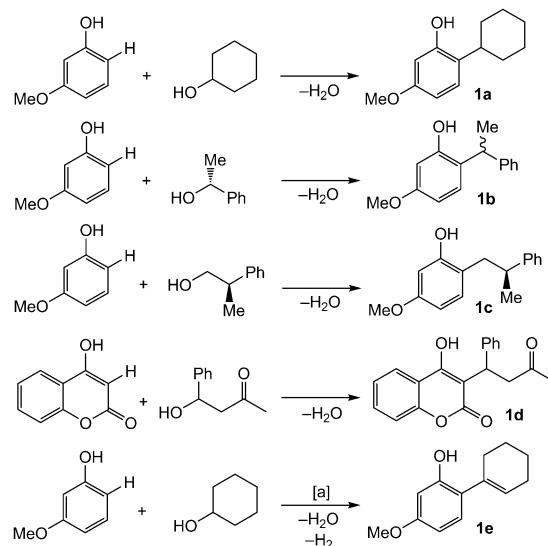
Die übergangsmetallkatalysierte C-H-Bindungsaktivierung wurde erstmals von Murai et al. in Form einer Kupplung von Arylketonen mit Alkenen^[2] und von Oi et al. als Arylierung von 2-Arylpyridinen durchgeführt.^[3] Beide Methoden nutzen Arylsysteme sowie den dirigierenden Effekt einer Chelatisierung; dabei koordiniert eine Lewis-basische Gruppe an das Metallzentrum und bewirkt dadurch eine regioselektive Insertion in die C-H-Bindung in *ortho*-Stellung zur dirigierenden Gruppe. Die C(sp²)-H-Aktivierung ist hierbei am häufigsten,^[4] aber es gibt auch Beispiele für C(sp³)-H-Aktivierungen.^[5]

Nach der Aktivierung der C-H-Bindung läuft in der Regel eine Substitution zu C-C-, C-N- und C-O-Funktionalitäten in *ortho*-Position zur dirigierenden Gruppe des Arylderivats ab.^[6] Selten bewirkt die Metallinsertion eine höhere Reaktivität auch in *para*-Position zur C-M-Bindung.^[7] Als Übergangsmetall wird zumeist Pd eingesetzt,^[8] aber auch andere Metalle wie Ru, Rh, Ni, Ir und Cu wurden verwendet.^[9]

Die Aktivierung von C-H-Bindungen zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen gehört womöglich zu den wichtigsten

Forschungszielen der organischen Synthese. In diesem Highlight befassen wir uns auf einen kürzlich erschienenen Bericht von Yi und Mitarbeitern zur Ruthenium-katalysierten Alkylierung oder Alkenylierung von Phenolen mit Alkoholen.^[10] Das Besondere an diesem Verfahren ist die Verwendung von Alkoholen als Kupplungsreagentien, deren C-O-Bindung gespalten wird, ohne dass es zur energetisch günstigeren Alkoxylierung oder Oxidation kommt. Ein zweiter großer Vorteil ist die Bildung von H₂O als einzigem Nebenprodukt.

In diesem Verfahren reagieren Phenole in hoher Ausbeute (91–95 %) mit primären und sekundären Alkoholen zu den entsprechenden *ortho*-alkylierten Phenolen (Schema 1). Befindet sich eine Methoxygruppe an Position 3, was aber keine Voraussetzung für die Reaktion ist, nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit noch zu, und die Position 6 wird alkyliert. Während die eindeutige Konfiguration des zur OH-Gruppe benachbarten Kohlenstoffatoms verloren geht, (**1b**), bleibt die des nächstfolgenden Kohlenstoffatoms erhalten (**1c**). Mit diesem Verfahren wurden wichtige Biomoleküle wie das Antikoagulans Warfarin (**1d**) hergestellt.

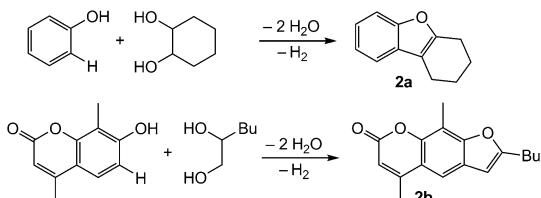


Schema 1. Allgemeine Bedingungen: Ar-H (1.0 mmol), Alkohol (1.2 mmol), Ru-Katalysator **3b** (1 Mol-%), Cyclopenten (0.1 mmol), Toluol (2 mL), 100°C, 8 h, Ausbeute: 91–95 %. [a] 3.0 mmol Cyclopenten.

[*] Dr. J. W. Walton, J. M. J. Williams
Department of Chemistry, University of Bath
Claverton Down, Bath, BA27AY (Großbritannien)
E-Mail: j.m.j.williams@bath.ac.uk
Homepage: <http://www.bath.ac.uk/chemistry/people/jmjwilliams/index.html>

[**] Wir danken dem EPSRC und der University of Bath für finanzielle Unterstützung.

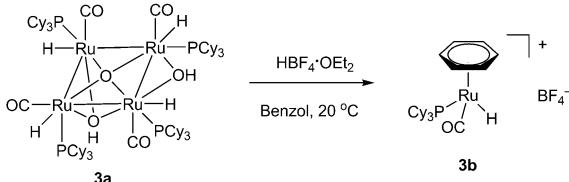
Zugabe von 0.1 Äquivalenten eines Alkens beschleunigte die Reaktion. Am effektivsten war Cyclopenten, und bei drei Äquivalenten Cyclopenten wurde das Kupplungsprodukt zum alkenyierte Produkt **1e** dehydriert, wobei Cyclopenten als Dehydrierungsmittel wirkte.^[11] Die Methode wurde erweitert, um Benzofurane aus Phenolen und 1,2-Diolen herzustellen (Schema 2). Bei dieser Reaktion bildet sich wahr-



Schema 2. Allgemeine Bedingungen: Ar-H (1.0 mmol), Diol (1.2 mmol), Ru-Katalysator **3b** (1 Mol-%), Cyclopenten (3.0 mmol), Toluol (2 mL), 100°C, 8 h, Ausbeute: **2a** 86%, **2b** 67%.

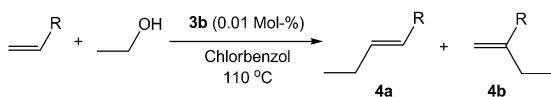
scheinlich zunächst das dehydrierte Kupplungsprodukt, das anschließend H₂O unter Bildung des entsprechenden Benzofurans abspaltet. Ebenso wie bei den früheren Kupplungen war auch hier die Produktausbeute hoch. Mit diesem Verfahren wurde auch das α -substituierte Furanocumarin hergestellt (**2b**), ein gängiger Photosensibilisator für die Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis).

Katalysator der Reaktion ist das Tetrafluoroboratsalz von $[(C_6H_6)(PCy_3)(CO)RuH]^+$ (**3b**; Cy = Cyclohexyl), das durch Protonierung von Komplex **3a** mit $HBF_4 \cdot OEt_2$ in Benzol synthetisiert wird (Schema 3).^[12] Bereits in früheren Studien



Schema 3. Synthese des aktiven Ru-Katalysators.^[12]

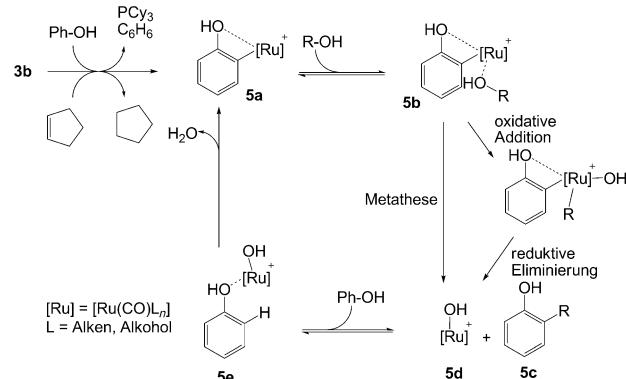
wurde dieser monomere Ru-Komplex, der röntgenkristallographisch und durch Mehrkern-NMR-Spektroskopie charakterisiert wurde, als Katalysator für die C-H-aktivierende Kupplung von Alkenen und Arylketonen,^[13] Arylamiden,^[14] Alkenen^[15] und – was am bemerkenswertesten ist – primären Alkoholen eingesetzt.^[16] Bei letzterer Reaktion läuft nach der Aktivierung der Alkenyl-C-H-Bindung eine dehydratisierende Kupplung des Alkens mit primären und sekundären Alkoholen zu substituierten Alkenen ab (Schema 4). Die Stereo- (*E/Z*=20:1) und die Regioselektivität



Schema 4. Kupplung von terminalen Alkenen und Alkoholen.^[16]

(**4a/4b**=9:1) sind beide gut und können durch raumfüllende R-Gruppen noch gesteigert werden. Dirigierende Gruppen werden für dieses Verfahren nicht benötigt. Bei lediglich 0.01 Mol-% des Katalysators lagen die Ausbeuten zwischen 71 und 97%.

Die oben diskutierten, von $[(C_6H_6)(PCy_3)(CO)RuH]^+$ katalysierten Reaktionen laufen alle nach ähnlichen Mechanismen ab. Bei der Phenol-Alkohol-Kupplung (Schema 5)



Schema 5. Postulierter Mechanismus für die Ru-katalysierte Kupplung von Phenolen und Alkoholen.

inseriert (einhergehend mit der Abspaltung von C_6H_6 und PCy_3 vom Ru-Komplex) das Ru in die *ortho*-C-H-Bindung von Phenol. Mit Cyclopenten als Wasserstoffakzeptor werden somit zunächst Cyclopentan und die chelatisierte Ru-Spezies **5a** gebildet. Nach Koordination des Alkohols an Ru werden sowohl die alkoholische C-O- als auch die Ru-C-Bindung gespalten, und die neue C-C-Bindung zum Phenol-Kupplungsprodukt sowie die Ru-OH-Spezies **5d** werden gebildet. Anschließend koordiniert ein zweites Phenol über seine OH-Gruppe an das Ru-Zentrum, und als letzter Schritt des Katalysezyklus wird H_2O eliminiert. Als Beleg für diesen Mechanismus dienten der Nachweis von Cyclopentan und freiem Benzol in der Reaktionsmischung sowie ein umfangreiches *ortho*-H/D-Austauschmuster infolge der raschen und reversiblen C-H-Bindungsaktivierung. Der ebenfalls beobachtete starke kinetische $^{12}C/^{13}C$ -Isotopeneffekt am *ortho*-Kohlenstoffatom spricht für die C-C-Bindungsbildung als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Das Produkt **5c** bildet sich aus der Zwischenstufe **5b** wahrscheinlich entweder durch oxidative Addition der C-O-Bindung mit anschließender reduktiver Eliminierung unter C-C-Bindungsbildung oder durch einen Kupplungsmechanismus in Form einer σ -Bindungsmetathese.^[17]

Die in diesem Highlight vorgestellten Kupplungsreaktionen sind wichtige Fortschritte für die metallkatalysierte C-C-Bindungsbildung. Die C-H-Bindungsaktivierung hat für die Derivatisierung von Kohlenstoffgerüsten deshalb eine so große Bedeutung, weil sie atomökonomischer und „grüner“ als die klassischen organischen Umsetzungen ist. Ein großer Nachteil des Verfahrens sind jedoch die Reaktionsbedingungen, die wegen der zumeist sehr empfindlich auf molekularem O_2 reagierenden Übergangsmetalle unter anderem eine inerte Atmosphäre erfordern. Daher bleibt die prakti-

sche Umsetzung dieser C-C-Bindungsbildungen schwierig, auch wenn es durchaus einige Beispiele zu oxidativen C-H-Kupplungen unter aeroben Bedingungen gibt.^[18]

Eingegangen am 3. August 2012
Online veröffentlicht am 25. Oktober 2012

-
- [1] Aktuelle Übersichten: a) N. Selander, K. J. Szabó, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2048–2076; b) G. C. Fortman, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151–5169; c) C. M. So, F. Y. Kwong, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4963–4972.
 - [2] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529–531.
 - [3] S. Oi, S. Fukita, Y. Inoue, *Chem. Commun.* **1998**, 2439–2440.
 - [4] a) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; b) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.
 - [5] a) E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Nature* **2012**, *483*, 70–73; b) M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680–3681.
 - [6] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
 - [7] O. Saidi, J. Marafie, A. E. W. Ledger, P. M. Liu, M. F. Mahon, G. Kociok-Köhn, M. K. Whittlesey, C. G. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19298–19301.
 - [8] a) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172–1176; b) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115.
 - [9] a) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761; b) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5604–5605.
 - [10] D.-H. Lee, K.-H. Kwon, C. S. Yi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7325–7328.
 - [11] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703.
 - [12] C. S. Yi, D. W. Lee, *Organometallics* **2010**, *29*, 1883–1885.
 - [13] C. S. Yi, D. W. Lee, *Organometallics* **2009**, *28*, 4266–4268.
 - [14] K.-H. Kwon, D. W. Lee, C. S. Yi, *Organometallics* **2010**, *29*, 5748–5750.
 - [15] a) D. W. Lee, C. S. Yi, *Organometallics* **2010**, *29*, 3413–3417; b) K.-H. Kwon, D. W. Lee, C. S. Yi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1730–1733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1692–1695.
 - [16] D.-H. Lee, K.-H. Kwon, C. S. Yi, *Science* **2011**, *333*, 1613–1616.
 - [17] N. A. Foley, J. P. Lee, Z. Ke, T. B. Gunnloe, T. R. Cundari, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 585–597.
 - [18] a) A. N. Campbell, S. S. Stahl, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 851–863; b) D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676–17677; K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14137–14151.