

C-C-Kupplungen mit Alkoholen als Elektrophilen: der Wasserstoff-Autotransfer**

Gabriela Guillena, Diego J. Ramón* und Miguel Yus*

Stichwörter:

Alkohole · Alkylierungen · C-C-Kupplungen · Syntheseverfahren · Wasserstofftransfer

Der Wasserstoff-Autotransfer ist eine neue Art von Dominoreaktion. Die Sequenz umfasst eine einleitende oxidative Wasserstoffeliminierung, eine nachfolgende C-C-Kupplung verschiedenen Typs und zum Abschluss eine reduktive Wasserstoffanlagerung zur Bildung des Endprodukts. Mithilfe des Wasserstoff-Autotransfers gelingt die Alkylierung nukleophiler Substrate mit Alkoholen als Elektrophilen unter milden Reaktionsbedingungen (schwache Basen, niedrige Temperaturen) und mit Wasser als dem einzigen Beiprodukt. Durch die Einführung verschiedener metallorganischer Katalysatoren konnte der Substratbereich deutlich erweitert werden. Dieser Kurzaufsatz fasst die neusten Fortschritte zusammen.

1. Einleitung

Eine der zentralen Herausforderungen in der Synthesekemie besteht darin, einfache organische Substrate mithilfe effizienter, selektiver und umweltschonender Verfahren in komplexere Moleküle zu überführen.^[1,2] Eine entscheidende Methode hierzu ist die C-C-Kupplung, und speziell die elektrophile Alkylierung dient als eines der nützlichsten Syntheseverfahren.

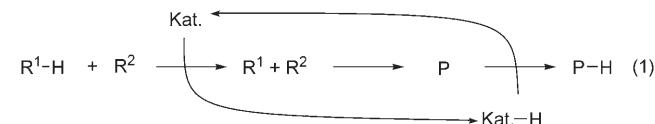
Sehr häufig eingesetzt wird die Kupplung von Enolaten mit Alkylhalogeniden.^[3] Dieser Ansatz bringt jedoch große Nachteile mit sich, wie den Bedarf an starken Basen mit hohem Molekulargewicht, den erheblichen Masseverlust bei der Abspaltung der Abgangsgruppe des alkylierenden Reagens, wodurch die Atomeffizienz des Prozesses sinkt (gewöhnlich weniger als 20%),^[4] und die Bildung problematischer Abfallstoffe.

Das ideale Elektrophil sollte eine niedermolekulare Abgangsgruppe haben, die nicht umweltschädigend ist. Daher sind Alkohole eine gute Wahl, die außerdem noch billig und einfach zu handhaben und zu lagern sind. Im

Allgemeinen werden Alkohole wegen der hohen Energie der C-O-Bindung (ca. 90 kcal mol⁻¹) nicht als Alkylierungsagentien verwendet, zumal eine Deprotonierung unter basischen Bedingungen diese Bindung weiter verstärkt. Dennoch wurden mehrere Strategien entwickelt, um die eher nukleophile Reaktivität der Alkohole umzukehren.^[5] Eine der am besten geeigneten Möglichkeiten hierzu ist der Wasserstoff-Autotransfer.

2. Prinzip des Wasserstoff-Autotransfers

Der Wasserstoff-Autotransfer ist eine Dominoreaktion [Gl. (1)].^[6] Die Sequenz umfasst die einleitende Abstraktion



eines Hydrids von einem der Reaktionspartner (R¹-H) durch den Katalysator (Kat.), anschließend die Reaktion der beiden erzeugten Verbindungen R¹ und R² zu einer neuen, stabilen Verbindung P, die ihrerseits als Wasserstoffakzeptor gegenüber dem hydrierten Katalysator (Kat.-H) fungiert und so den Katalysator regeneriert und das Endprodukt (P-H) liefert.

Mit diesem Synthesekonzept kann ein nukleophiler Alkohol *in situ* in einen stark elektrophilen Aldehyd umge-

[*] Dr. G. Guillena, Dr. D. J. Ramón, Prof. Dr. M. Yus
Instituto de Síntesis Orgánica (ISO) and
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante
Apdo. 99, 03080 Alicante (Spanien)
Fax: (+ 34) 96-590-3549
E-Mail: djramon@ua.es
yus@ua.es

[**] Wir danken dem spanischen Ministerium für Erziehung und Wissenschaft und der Generalitat Valenciana für finanzielle Unterstützung.

wandelt werden, der mit verschiedenen Nukleophilen zu den gewünschten alkylierten Produkten reagieren kann. Als einziges Beiprodukt entsteht Wasser. Im Prinzip ist diese Strategie daher effizienter (nur OH oder H₂O gehen als Abgangsgruppe verloren), billiger (es sind keine wasserfreien Basen und wasserfreie Lösungsmittel erforderlich) und umweltfreundlicher als die klassischen Alkylierungsmethoden.

3. Elektrophile α -Alkylierung von Ketonen

Die Alkylierung von Ketonen mit Alkoholen in Gegenwart von Metallocid-Katalysatoren wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben,^[7] galt aber wegen der hohen Reaktionstemperaturen, der niedrigen Ausbeuten und der vielen Nebenprodukte als kaum praxistauglich. Erst 1969 wurde ein geeignetes Syntheseprotokoll entwickelt.^[8] Die Umsetzung von Ketonen **1** (wie Aceton, Acetophenon, Butanon) mit primären Alkoholen **2** wurde in einem Autoklaven mit [Ru(acac)₃] (acac = Acetylacetonat) als Katalysator und NaOH als Base durchgeführt (Tabelle 1, Verfahren 1). Dabei



Gabriela Guillena wurde 1970 in Alicante (Spanien) geboren. Nach dem Grundstudium an der dortigen Universität (BSc 1993) verbrachte sie ein Jahr an der ETH Zürich in der Gruppe von Prof. D. Seebach, um dann erneut in Alicante ihr Studium fortzusetzen (MSc 1995) und zu promovieren (PhD 2000). Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. G. van Koten an der Universität Utrecht wurde sie 2003 zum Assistant Professor an der Universität Alicante berufen. Ihre Forschungen konzentrieren sich auf die asymmetrische Organokatalyse.



Diego J. Ramón wurde 1965 in Alicante (Spanien) geboren. Nach dem Chemiestudium (BSc 1988, MSc 1989) und der Promotion (PhD 1993) an der dortigen Universität absolvierte er einen zweijährigen Postdoc-Aufenthalt an der ETH Zürich und wurde 2000 zum Associate Professor an der Universität Alicante berufen. 1994 wurde er mit dem Prize for Young Scientists der spanischen Königlichen Gesellschaft für Chemie ausgezeichnet. Seine Forschungssinteressen liegen in der metallorganischen Chemie und der asymmetrischen Synthese.



Miguel Yus promovierte 1973 an der Universität Saragossa (Spanien). Nach einem zweijährigen Postdoc-Aufenthalt am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim wechselte er an die Universität Oviedo, wo er 1977 zum Associate Professor und 1987 zum Full Professor ernannt wurde. 1988 folgte er einem Ruf an die Universität Alicante, wo er gegenwärtig das Institut für Organische Synthese leitet. Seine Forschungssinteressen gelten der Entwicklung metallorganischer Komplexe und deren Anwendung in der organischen Synthese.

entstanden die α -alkylierten Ketone **3** in mäßigen bis guten Ausbeuten und mit interessanten Atomeffizienzen.

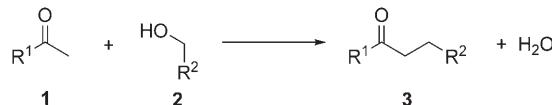
Weiter verbessert wurde die Methode durch die Einführung von [RuCl₂(PPh₃)₃] als Katalysator (Tabelle 1, Verfahren 2).^[9] In diesem Fall war jedoch der Einsatz eines Wasserstoffakzeptors (1-Dodecen) unverzichtbar, weil die überschließende Reduktion des gewünschten alkylierten Ketons zum Alkohol **8** verhindert werden musste (siehe Schema 2; der zusätzliche Wasserstoff für diese überschließende Reduktion stammt vom Lösungsmittel 1,4-Dioxan).^[10] Mit diesem Rutheniumkomplex konnten nicht nur Alkylarylketone, sondern auch Dialkylketone erfolgreich alkyliert werden. Im Falle substituierter Arylalkylketone wurden die Ausbeuten weder durch die Position noch durch die elektronischen Eigenschaften der Substituenten am aromatischen Ring beeinflusst. Für Dialkylketone waren die Ausbeuten allgemein niedriger als für Arylalkylketone. Bei Dialkylketonen fand die Alkylierung ausschließlich an der sterisch weniger gehinderten Position statt. Während Alkylierungen benzokondensierter cyclischer Ketone zufriedenstellend verliefen, er gab die Alkylierung des einfachen Cyclohexanons ein komplexes Produktgemisch.

Mit [RuCl₂(dmso)₄] als Katalysator ließ sich die Reaktion ohne weitere Zusätze durchführen, sodass eine relativ gute Atomeffizienz resultierte (Tabelle 1, Verfahren 3). Die niedrige Reaktivität dieses katalytischen Systems ermöglichte die Umsetzung von heteroaromatischen Ketonen und Alkoholen und sogar die selektive Alkylierung von Methylarylketonen in Gegenwart von Arylalkyl- oder Alkylmethylketonen.^[11] Überraschend war, dass die Alkylierung benzokondensierter cyclischer Ketone nur α,β -ungesättigte Ketone des Typs **6** ergab (Schema 1).

Neben Rutheniumkatalysatoren wurden auch andere Arten von Metallkatalysatoren eingeführt. So wurde Palladium auf Aktivkohle als heterogener Katalysator in Gegenwart eines großen Überschusses von 1-Decen und einer Base verwendet (Tabelle 1, Verfahren 4). Dabei erwies sich das Verhältnis zwischen den eingesetzten Ketonen und Alkoholen als kritisch, da die überschließende Reduktion des Produkts **3** vermieden werden musste.^[12] Ein noch interessanteres Ergebnis wurde mit Palladium-Nanopartikeln erzielt, die in Aluminiumhydroxid dispergiert waren (Tabelle 1, Verfahren 5).^[13] Der Katalysator konnte sechsmal ohne Aktivitätsverlust wiedergewonnen werden, und es war zudem möglich, eine schwache Base wie Kaliumphosphat einzusetzen. Allerdings musste pro Reaktionszyklus ein Äquivalent Base zugegeben werden, um die Reaktionsgeschwindigkeit aufrechtzuerhalten. Ein weiterer Nachteil dieser Methode besteht darin, dass Inertgasbedingungen nötig sind, um die Oxidation des intermediär gebildeten Palladiumhydrids zu vermeiden, da die Reaktion ansonsten auf der Stufe der α,β -ungesättigten Ketone anhält. Nach diesem Syntheseprotokoll wurden Arylmethyl- und Dialkylketone in guten Ausbeuten und mit hoher Regioselektivität alkyliert. Die Alkylierung des Steroids 5-Pregnen-3 β -ol-20-on verdeutlichte, dass das Verfahren mit verschiedenen funktionellen Gruppen und stereogenen Zentren kompatibel ist.

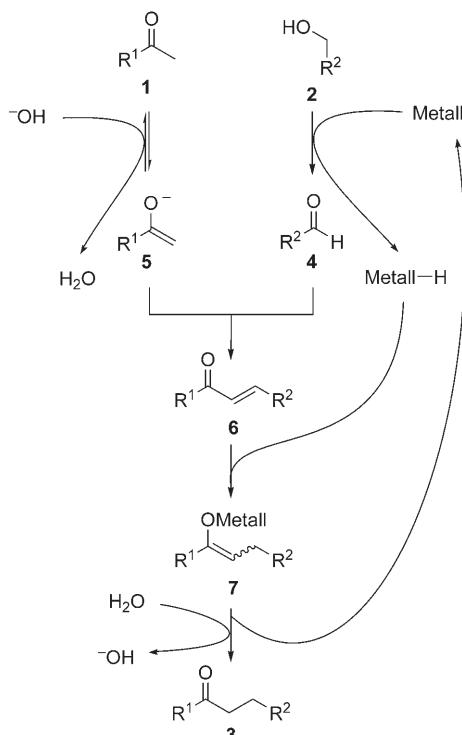
Auch Palladium-Nanopartikel, die in einer Matrix eines Viologenpolymers eingebettet waren, erwiesen sich als ef-

Tabelle 1: Methoden zur α -Alkylierung von Ketonen.



Nr.	Katalysator (Beladung [Mol-%])	Bedingungen (Reagensmenge [Mol-%])	Ausb. [%]	Atomeffizienz für 3a [%] (Ausbeute [%]) ^[a]	Lit. [a]
1	$[\text{Ru}(\text{acac})_3]$ (0.2) ^[b]	1 (147), 2 (100), NaOH (15), H_2O , 145 °C, 2 h	29–93	30 (42)	[8]
2	$[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (2)	1 (100), 2 (100), KOH (100), 1-Dodecen (100), Dioxan, 80 °C, 20 h	48–86	36 (82)	[9]
3	$[\text{RuCl}_2(\text{dmso})_4]$ (2) ^[c]	1 (100), 2 (100), KOH (100), Dioxan, 80 °C, 24 h	41–93	51 (72)	[11]
4	Pd/C (5)	1 (100), 2 (200), KOH (300), 1-Decen (400), Dioxan, 100 °C, 20 h	40–88	11 (66)	[12]
5	Pd/AIO(OH) (0.2)	1 (100), 2 (120), K_3PO_4 (300), Toluol, 110 °C, 8 h	80–98	22 (97)	[13]
6	Pd/Viologenpolymer (5)	1 (100), 2 (200), $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100), H_2O (700), ohne Lösungsmittel, 100 °C, 24 h	82–95	26 (83)	[14]
7	$[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ (0.1) ^[d]	1 (100), 2 (200), KOH (10), PPh_3 (4), ohne Lösungsmittel, 100 °C, 4 h	47–96	50 (86)	[15]

[a] 3a: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$. Atomeffizienz [%] = Ausbeute (3a) [%] $\times M_w$ (3a) / ($\sum_i m_i \times M_{w,i}$) ($i = \text{alle Reagentien und Zusätze}$); chemische Ausbeute [%] in Klammern. [b] acac = Acetylacetonat. [c] dmso = Dimethylsulfoxid. [d] cod = 1,5-Cyclooctadien.



Schema 1. Vorgeschlagener Katalyzyklus für die Alkylierung von Ketonen.

fektive Alkylierungskatalysatoren (Tabelle 1, Verfahren 6).^[14] Zur Herstellung des Katalysators wurde Viologenpolymer mit einer wässrigen Na_2PdCl_4 -Lösung behandelt und das durch Selbstorganisation gebildete Aggregat mit NaBH_4 zu einem schwarzen polymeren Palladiumkatalysator reduziert, der in Wasser unlöslich war. Eine ganze Reihe von Ketonen und Alkoholen konnte mit diesem Katalysatorsystem umgesetzt werden, wobei keinerlei organisches Lösungsmittel erforderlich war und unter Atmosphärenbedingungen gearbeitet werden konnte; lediglich ein großer Überschuss an Wasser ist notwendig.^[14] Der Katalysator konnte dreimal wiedergewonnen werden, ohne dass die Ausbeute sank.

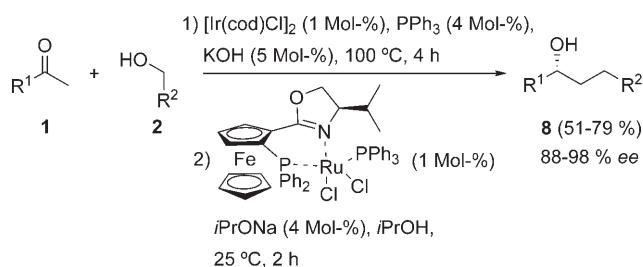
Der dimere Komplex $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ wurde ebenfalls als Katalysator für die α -Alkylierung von Ketonen durch Alkohole eingesetzt.^[15] Die Reaktionen wurden in Gegenwart von PPh_3 als Ligand ausgeführt und kamen ohne organische Lösungsmittel und mit nur substoichiometrischen Mengen an Base aus (Tabelle 1, Verfahren 7). Der einzige größere Nachteil ist ein benötigter Überschuss an primärem Alkohol. Unter diesen Bedingungen konnten mehrere Alkylaryl- und Dialkylketone selektiv mit ausgezeichneten Ausbeuten und Atomeffizienzen alkyliert werden. Das katalytische System ist so aktiv, dass die Reaktion von Aceton mit 2 Äquivalenten Alkohol das α, α' -dialkierte Keton in sehr hoher Ausbeute ergab.

Ein Reaktionsmechanismus für die katalytische Alkylierung von Ketonen wurde vorgeschlagen. Die Reaktion beginnt in allen Fällen mit der Oxidation des primären Alkohols 2 zum Aldehyd 4 unter Bildung eines intermEDIären Metallhydrids (oder Metalldihydrids). Dem folgt eine Aldolkondensation mit dem in situ gebildeten Enolat 5 zum α, β -ungesättigten Keton 6 (Schema 1). Abgeschlossen wird die Sequenz mit der Reduktion der Doppelbindung durch das zuvor gebildete Metallhydrid. Mit $[\text{RuCl}_2(\text{dmso})_4]$ als Katalysator ergaben sich bei Verwendung deuteriummarkierter Reagenzien interessante Ergebnisse.^[11b] Wenn die Base, das Keton oder die Hydroxygruppe markiert waren (d.h. KOD, $\text{Ar}-\text{COCD}_3$ bzw. ROD), resultierten Ketone 3, die nur an der α -Position in unterschiedlichen Anteilen deuteriert waren. Wurde die Reaktion dagegen mit dem markierten Alkohol RCD_2OH durchgeführt, enthielt das entstandene Keton 3 zwei Deuteriumatome in β -Position mit einer sehr hohen Einbaurate (> 94%). Dass kein Deuteriumaustausch beobachtet wurde, deutet darauf hin, dass die Reduktion der Doppelbindung über eine Michael-Hydridaddition abläuft und nicht über eine normale Hydrierung. Die abschließende Hydrolyse des Enolats 7 liefert das alkylierte Keton 3 und regeneriert den aktiven Metallkatalysator.

Anstelle primärer Alkohole können auch Trialkylamine für die Alkylierung verwendet werden, wobei Dialkylketone ebenfalls an der sterisch weniger gehinderten Position alkyliert werden.^[16]

Mit einem Überschuss an primärem Alkohol entstehen sekundäre Alkohole als Hauptprodukte (z.B. **8**, Schema 2). Hierbei schließt sich an die α -Alkylierung eine Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion an.^[17] Mit $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (5 Mol-%) als Katalysator wurden Arylmethylketone und Dialkylketone glatt umgesetzt. In letzterem Fall wurde erneut eine hohe Regioselektivität zugunsten der sterisch weniger gehinderten Methylgruppe beobachtet.^[18] Bei Verwendung von $[\text{RuCl}(\text{dmso})_4]$ als Katalysator führte ein Zusatz von PPh_3 zu besseren Ergebnissen.^[11]

Eine Variante der α -Alkylierung von Ketonen wurde zur einfachen Synthese chiraler sekundärer Alkohole (**8**) angewendet. Nach der Alkylierung, die in Gegenwart eines Iridiumkatalysators bei 100 °C ohne Lösungsmittel ablief, wurden bei Raumtemperatur ein chiraler Rutheniumkomplex und katalytische Mengen von Natrium-2-propoxid in 2-Propanol, das als Lösungs- und Reduktionsmittel fungierte, zugesetzt (Schema 2). Damit gelang die enantioselektive Reduktion

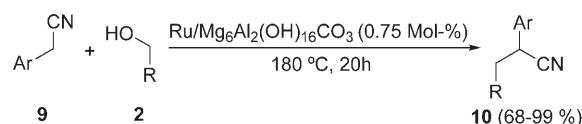


Schema 2. Sequentielle α -Alkylierung und enantioselektive Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion.

des intermediär gebildeten Enons.^[19] Die vollständige Sequenz ergab gute bis sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten, dagegen wurden nur mäßige Enantioselektivitäten erzielt, wenn die gesamte Reaktionssequenz mit dem chiralen Rutheniumkomplex allein ausgeführt wurde. Auch andere Katalysatoren für den ersten Alkylierungsschritt ergeben keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Die Kompatibilität der beiden Katalysatoren – hier $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und der chirale Rutheniumkomplex – ist somit ein entscheidender Faktor für das Gelingen der Transformation.

4. Elektrophile α -Alkylierung von Nitrilen

Ähnlich wie Ketone können auch Nitrile alkyliert werden. Die α -Alkylierung von Phenylacetonitril mit Alkoholen wurde schon in den 70er Jahren beschrieben, allerdings waren die Verwendung von Alkalimetallen und sehr hohe Reaktionstemperaturen notwendig.^[20] Später entwickelten dann Grigg et al. ein Verfahren, das mit milden Reaktionsbedingungen auskommt.^[21] Die Umsetzung von Arylacetonitrilen **9** mit einem großen Überschuss Alkohol in Gegenwart von $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$ als Katalysator und stöchiometrischen Mengen an Na_2CO_3 lieferte die erwarteten alkylierten Produkte **10** mit Ausbeuten von 38 bis 78 % (Schema 3). Bessere Ergebnisse wurden mit einem Rutheniumkatalysator auf einem Hydrotalcit-Träger ($\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3$) erzielt, der an seiner



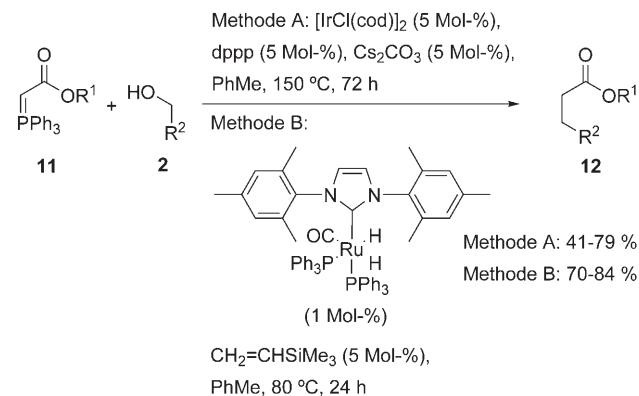
Schema 3. α -Alkylierung von Nitrilen.

Oberfläche sowohl aktive Ru^{IV} -Zentren als auch basische Stellen exponiert. Während die Art des Alkohols keinen Einfluss auf das Ergebnis hat, scheint sich der Substratbereich der Nitrile auf Arylacetonitrile und die entsprechenden Heteroarylderivate zu beschränken.^[22] Die Reaktion musste unter Argon ausgeführt werden, andernfalls wurde nur das alkylierte α,β -ungesättigte Nitrilderivat isoliert. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde durch die Art der Substituenten am aromatischen Ring des Nitrils nicht beeinflusst; die De-protonierung des Nitrils **9** ist somit nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Bemerkenswert ist auch, dass die konzertierte Katalyse der trägerfixierten Rutheniumspezies und der basischen Zentren die Synthese von α,α -dialkylierten Phenylacetonitrilen ermöglichte. In diesem Fall schloss sich an den Wasserstoff-Autotransfer eine Michael-Reaktion der in situ gebildeten monoalkylierten Derivate **10** mit verschiedenen Acrylaten an.

5. Elektrophile Alkylierung α,α -difunktionalisierter Methylenederivate

5.1. Indirekte Wittig-Prozesse

Der Wasserstoff-Autotransfer (oder die „Wasserstoff-Ausleihe“) ist nicht auf die Alkylierung von Ketonen und Nitrilen beschränkt, sondern lässt sich auch auf indirekte Wittig-Reaktionen übertragen, wie Williams et al. in einer eleganten Studie fanden (Schema 4). Die Reaktion von Phosphan-Yliden **11** kann mit Arylmethanolderivaten und katalytischen Mengen von $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ in Gegenwart von Diphaspholiganden ausgeführt werden (Methode A).^[23] Mit anderen inaktivierten Alkoholen und sekundären Alkoholen waren die Ausbeuten spürbar geringer. Bessere Ausbeuten unter mildereren Bedingungen ergaben sich mit einem Ruthe-



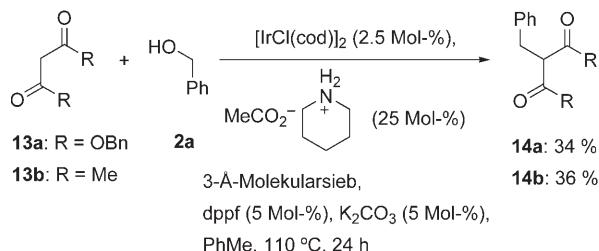
Schema 4. Indirekte Wittig-Reaktion. dppp = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

niumkomplex eines N-heterocyclischen Carbens als Katalysator (Methode B).^[24] In diesem Fall wurde Vinyltrimethylsilan (5 Mol-%) zugegeben, um den Katalysator zu dehydrieren und damit die Reaktion zu starten.

Außer den Estern **11** konnten auch Amide, Nitrile und sogar nichtfunktionalisierte Alkyl- und Arylderivate in diesem $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ -katalysierten Wasserstoff-Autotransfer eingesetzt werden, wenn auch etwas niedrigere Ausbeuten resultierten.^[25] Die verwandte indirekte Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion wurde ebenfalls mit einer Reihe von Phosphonatestern ausgeführt. Die Ausbeuten lagen etwas niedriger als bei der Wittig-Reaktion,^[23,26] und es wird vermutet, dass das β -Carbonylphosphonat an das Metall koordiniert und so dessen Aktivität hemmt.

5.2. Elektrophile Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen

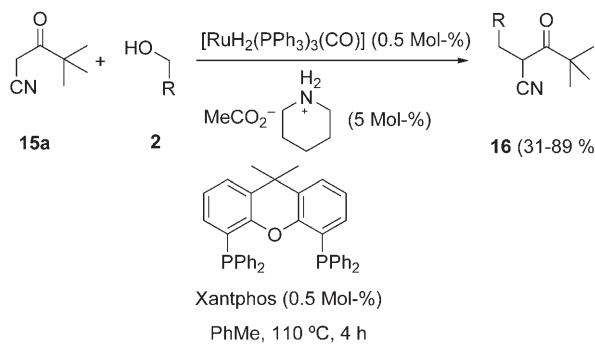
Die Knoevenagel-Reaktion kann mit Dibenzylmalonat (**13a**) in Gegenwart des $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ -Katalysators ausgeführt werden, ergibt allerdings niedrige Ausbeuten. Ähnliches gilt für die Umsetzung von Acetylaceton (**13b**), das die gewünschte alkylierte 1,3-Dicarbonylverbindung **14b** in einer Ausbeute von 36 % liefert (Schema 5).^[26] Auch bei der Alkylierung von Nitroalkanen mit Benzylalkohol wurden unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wechselnde Ausbeuten erzielt (14–70 %).^[26]



Schema 5. α -Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen. Bn = Benzyl, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen.

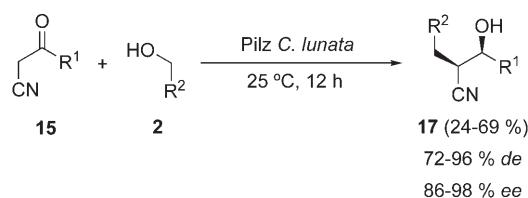
β -Ketonitrile erwiesen sich als geeigneter Nukleophile, denn viele der bei 1,3-Dicarbonylverbindungen auftretenden Probleme wie Metallkoordination, Umesterung, Decarboxylierung und Decarbonylierung spielen hier keine Rolle. Damit lieferte die Reaktion von **15a** mit Arylmethanolderivaten in Gegenwart des $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ -Katalysators die erwarteten Produkte **16** in 30 bis 89 % Ausbeute (Schema 6).^[26] Noch deutlich bessere Ergebnisse wurden kürzlich durch Verwendung eines Xantphos-Rutheniumkomplexes erzielt.^[27] Der große Öffnungswinkel dieses Liganden hatte eine höhere Reaktivität der aktiven Rutheniumverbindung zur Folge. Außer funktionalisierten Benzylalkoholen ließen sich auch andere primäre Alkohole wie aliphatische Alkohole und Heteroarylmethanolderivate als Alkylierungsreagentien verwenden.

Nicht nur Metallkatalysatoren, sondern auch Enzyme sind in der Lage, den alkylierenden Wasserstoff-Autotransfer zu katalysieren. So wurden beispielsweise Zellen des Pilzes



Schema 6. α -Alkylierung des β -Ketonitrils **15a**.

Curvularia lunata als katalytisches System verwendet, um Aryl- und Heteroaryl- β -ketonitrile **15** mit Alkoholen in α -Stellung zu alkylieren (Schema 7). Die Hydroxynitrile **17** re-



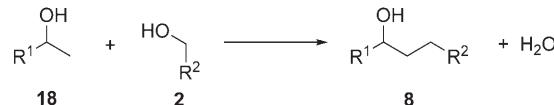
Schema 7. Enzymatische α -Alkylierung von β -Ketonitrilen.

sultieren aus der erwarteten Alkylierungsreaktion und einer anschließenden Reduktion des Ketons **16** (Schema 6) mit einem Überschuss des Alkohols. Der Gesamtprozess liefert nur mäßige chemische Ausbeuten, aber sehr hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten.^[28]

6. Elektrophile β -Alkylierung von Alkoholen

Die Auto- β -Alkylierung primärer Alkohole unter basischen Bedingungen ist ein bekannter Prozess,^[29a] der meist mit niedrigen Ausbeuten abläuft und mit der Bildung mehrerer Nebenprodukte einhergeht.^[29] Die Reaktion ist nicht auf Homokupplungen beschränkt, und Methanol oder Benzylalkohole können als alkylierende Reagenzien für andere primäre Alkohole eingesetzt werden.^[30] Eine sehr interessante Anwendung ist die β -Alkylierung sekundärer Alkohole mit primären Alkoholen, zumal es außer den in Tabelle 2 aufgeführten Methoden keine Möglichkeit gibt, diese Reaktion auf direktem Wege auszuführen. Bei Verwendung von $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ als Katalysator (Tabelle 2, Verfahren 1) war ein großer Überschuss von 1-Dodecen notwendig, um ein gutes Ergebnis zu erzielen; dies führte aber zu einer drastischen Abnahme der Atomeffizienz.^[31] Arylmethylcarbinole **18** konnten durch eine Reihe primärer Alkohole alkyliert werden. Die verwandte Reaktion mit Alkylmethylcarbinolen ergab jedoch spürbar niedrigere Ausbeuten. Alkyliert wurde immer die Methylposition, eine Dialkylierung wurde nicht beobachtet.

Bei Verwendung des Grubbs-Katalysators (Tabelle 2, Verfahren 2) war es möglich, auf einen zusätzlichen Wasser-

Tabelle 2: Methoden zur β -Alkylierung sekundärer Alkohole.

Nr.	Katalysator (Beladung [Mol-%])	Bedingungen (Reagensmenge [Mol-%])	Ausbeute [%]	Atomeffizienz für 8a [%] (Ausb. [%]) ^[a]	Lit.
1	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] (5)	18 (100), 2 (200), KOH (300), 1-Dodecen (500), Dioxan, 80 °C, 40 h	34–90	12 (82)	[31]
2	[RuCl ₂ –CHPh(PCy ₃) ₂] (5) ^[b]	18 (100), 2 (100), LiOH·H ₂ O (15), Toluol, 110 °C, 48 h	74	56 (74)	[32]
3	[RuCl ₂ (dmso) ₄] (2)	18 (100), 2 (100), KOH (200), ohne Lösungsmittel, 100 °C, 74 h	47–98	58 (91)	[33]
4	[IrCp [*] Cl ₂] (2) ^[c]	18 (100), 2 (120), NaOtBu (300), Toluol, 110 °C, 17 h	58–88	29 (75)	[34]

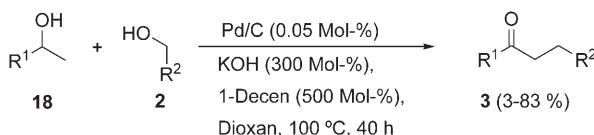
[a] **8a**: R¹ = R² = Ph. Atomeffizienz [%] = Ausbeute (**8a**) [%] × M_w (**8a**) / (Σ_i m_i × M_{w,i}) (i = alle Reagentien und Zusätze); chemische Ausbeute [%] in Klammern. [b] PCy₃ = Tricyclohexylphosphoran. [c] Cp^{*} = Pentamethylcyclopentadienyl.

stoffakzeptor zu verzichten. Außerdem musste der primäre Alkohol nicht im Überschuss eingesetzt werden. Es wurde nur ein Beispiel dieser Reaktion veröffentlicht, nämlich die Synthese des Diphenylderivats **8a**. Das entsprechende Keton **3a** entstand in größeren Mengen als Nebenprodukt (26%).^[32]

Mit [RuCl₂(dmso)₄] als Katalysator wurden bessere Ausbeuten erzielt, bei ebenfalls hoher Atomeffizienz (Tabelle 2, Verfahren 3). Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass auf organische Lösungsmittel verzichtet werden kann.^[33] Die Ausbeuten waren gleichbleibend hoch, wenn aromatische oder heteroaromatische Derivate als primäre und sekundäre Alkoholkomponenten eingesetzt wurden. Etwas geringere Ausbeuten wurden erhalten, wenn eine der beiden Alkoholkomponenten aliphatisch war.

Neben Rutheniumkomplexen eignen sich auch hoch aktive Iridiumkomplexe als Katalysatoren dieser Reaktion (Tabelle 2, Verfahren 4).^[34] Mit Arylmethylcarbinolen **18** waren die Ausbeuten sehr hoch, unabhängig von der Art des primären Alkohols. Lediglich mit aliphatischen sekundären Alkoholen fielen die Ausbeuten deutlich niedriger aus.

Die Reaktion sekundärer Alkohole **18** mit aliphatischen primären Alkoholen **2** kann mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator und einem großen Überschuss von 1-Decen als Wasserstoffakzeptor zu den α -alkylierten Ketonen **3** gelenkt werden. Die besten Ergebnisse ergaben sich mit aromatischen sekundären Alkoholen (Schema 8).^[35]

**Schema 8.** β -Alkylierung sekundärer Alkohole zu Ketonen.

7. Schlussfolgerungen und Ausblick

Der Wasserstoff-Autotransfer ist ein effizientes und sauberes Verfahren, das vielen klassischen Alkylierungsmethoden überlegen ist. Es verwendet einfache Alkohole und Metallhydroxide und vermeidet so den Einsatz starker Basen und der gefährlich zu handhabenden und teuren Alkylhalogenide, -sulfonate oder -sulfate. Darüber hinaus sind sehr milde Reaktionsbedingungen möglich, und als einziges Bei-

produkt entsteht Wasser. Substratbreite und Selektivität des Prozesses wurden in den vergangenen Jahren kontinuierlich verbessert, vor allem durch Optimierung der Metallkatalysatoren, die sich in einigen Fällen auch zurückgewinnen lassen. Hinzu kommt, dass bisweilen auf organische Lösungsmittel verzichtet werden kann, was diese Strategie auch aus wirtschaftlicher Sicht interessant macht. Für die Zukunft ist zu erwarten,^[36] dass eine Erweiterung des Substratbereichs und die Entwicklung chiraler Katalysatoren zu Anwendungen des Wasserstoff-Autotransfers auch in industriellen Prozessen führt.

Eingegangen am 15. September 2006
Online veröffentlicht am 25. Januar 2007

Übersetzt von Dr. Burkard Neuß, Jülich

- [1] a) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969; b) D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867–3870; c) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58; d) P. Arya, R. Joseph, Z. Gan, B. Rakic, *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 163–180; e) S. Fergus, A. Bender, D. R. Spring, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 304–309; f) K. Itami, J.-i. Yoshida, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3966–3974.
- [2] a) J. O. Metzger, M. Eissen, *C. R. Chim.* **2004**, *7*, 569–581; b) J. F. Jenck, F. Agterberg, M. J. Droscher, *Green Chem.* **2004**, *6*, 544–556; c) G. Parthasarathy, R. Hart, E. Jamro, L. Miner, *Clean Technol. Environ. Policy* **2005**, *7*, 219–229.
- [3] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 97–109; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 96–108; b) D. Caine in *Comprehensive Organic Chemistry*, Bd. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–63; c) *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [4] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233–1246; c) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695–705.
- [5] Aktuelle Beispiele für Strategien mit stöchiometrischem Einsatz von Lewis-Säuren: a) S. H. Kim, C. Shin, A. N. Pae, H. Y. Koh, M. H. Chang, B. Y. Chung, Y. S. Cho, *Synlett* **2004**, 1581–1584; b) S. K. De, R. A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8345–8350; aktuelle Übersichten über die allylische Aktivierung mit katalytischem Palladium: c) J. Muzart, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4179–4212; d) Y. Tamaru, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2647–2656; aktuelle Beispiele für eine Ruthenium-Allylidien-Strategie: e) V. Cadierno, S. Conejero, M. P. Gamasa, J. Gimeno in *Perspectives in Organometallic Chemistry* (Hrsg.: C. G. Screttas, B. R. Steele), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**, S. 283–296; f) Y. Inada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Angew. Chem.* **2005**, *117*,

- 7893–7895; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7715–7717; g) E. Bustelo, M. Jiménez-Tenorio, M. C. Puerta, P. Valerga, *Organometallics* **2006**, *25*, 4019–4025.
- [6] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; c) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Chem. Rev.* **2000**, *20*, 304–322; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619–1665; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143–2173; f) F. Liéby-Muller, C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 432–438.
- [7] a) V. Ipati'ev, N. Kliukvin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, *58*, 4–12; b) V. N. Ipatieff, V. Haensel, *J. Org. Chem.* **1942**, *7*, 189–198; c) K. Ganesan, C. N. Pillai, *J. Catal.* **1989**, *118*, 371–389, zit. Lit.
- [8] P. Chabardes, Y. Querou (Rhone-Poulenc SA), FR1582621, **1969** [Chem. Abstr. **1970**, *73*, 61760].
- [9] C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7987–7989.
- [10] C. S. Cho, S. C. Shim, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4329–4332.
- [11] a) R. Martínez, G. J. Brand, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3683–3686; b) R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8988–9001.
- [12] C. S. Cho, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *240*, 55–60.
- [13] M. S. Kwon, N. Kim, S. H. Seo, I. S. Park, R. K. Cheedrala, J. Park, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7073–7075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6913–6915.
- [14] Y. M. A. Yamada, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1375–1378.
- [15] K. Taguchi, H. Nakagawa, T. Hirabayashi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 72–73.
- [16] C. S. Cho, B. T. Kim, M. J. Lee, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 984–986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 958–960.
- [17] Übersichten über Meerwein-Ponndorf-Verley-Reaktionen:
a) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051–1069; b) C. F. de Graauw, J. A. Peters, H. van Bekkum, J. Huskens, *Synthesis* **1994**, 1007–1017; c) S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226–236; d) J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237–248.
- [18] C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9020–9022.
- [19] G. Onodera, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3903–3906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3819–3822.
- [20] S. Miyano, N. Abe, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2948–2951, zit. Lit.
- [21] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4107–4110.
- [22] K. Motokura, D. Nishimura, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5662–5663.
- [23] M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4934–4937; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4740–4743.
- [24] M. G. Edwards, R. F. R. Jazza, B. M. Paine, D. J. Shermer, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, D. D. Edney, *Chem. Commun.* **2004**, 90–91.
- [25] P. J. Black, M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4367–4378.
- [26] P. J. Black, G. Cami-Kobeci, M. G. Edwards, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 116–125.
- [27] P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6787–6789.
- [28] a) V. Gotor, J. R. Dehli, F. Rebolledo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 307–309; b) J. R. Dehli, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1485–1492.
- [29] a) M. C. R. Guerbet, *C. R. Chim.* **1908**, *146*, 298–300; b) H. Machemer, *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 213–220; c) S. Veibel, J. I. Nielsen, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1723–1733; d) G. Gregorio, G. F. Pregaglia, R. Ugo, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 385–387; e) P. L. Burk, R. L. Pruett, K. S. Campo, *J. Mol. Catal.* **1985**, *33*, 1–14; f) A. S. Ndou, N. Plint, N. J. Coville, *Appl. Catal. A* **2003**, *251*, 337–345; g) C. Carlini, A. Macinai, A. M. R. Galletti, G. Sbrana, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *212*, 65–70.
- [30] a) E. F. Pratt, D. G. Kubler, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 52–56; b) W. Ueda, T. Kuwabara, T. Ohshida, Y. Morikawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1558–1559; c) C. Carlini, M. Marchionna, M. Noviello, A. M. R. Galletti, G. Sbrana, F. Basile, A. Vaccari, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *232*, 13–20, zit. Lit.
- [31] C. S. Cho, B. T. Kim, H.-S. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Organometallics* **2003**, *22*, 3608–3610.
- [32] G. R. A. Adair, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8233–8235.
- [33] R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8982–8987.
- [34] K.-i. Fujita, C. Asai, T. Yamaguchi, F. Hanasaka, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4017–4019.
- [35] C. S. Cho, W. X. Wren, S. C. Shim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1611–1613.
- [36] Nach Einreichung des Manuskripts erschienen mehrere Veröffentlichung zu diesem Thema: a) Alkylierung von Arylacetonitrilen in Gegenwart des $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ -Katalysators: C. Löfberg, R. Grigg, M. A. Whittaker, A. Keep, A. Derrick, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8023–8027; b) Auto- β -Alkylierung primärer Alkohole in Gegenwart des $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ -Katalysators: T. Matsu-ura, S. Sakaguchi, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8306–8308; c) eine ausführliche Studie zur Alkylierung von Arylacetonitrilen mit Rutheniumkatalysatoren auf Hydrotalcit-Trägern: K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8228–8239; d) Alkylierung von 1,3-Dimethylbarbitursäure in Gegenwart des $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ -Katalysators: C. Löfberg, R. Grigg, A. Keep, A. Derrick, V. Sridharan, C. Kilner, *Chem. Commun.* **2006**, 5000–5002.