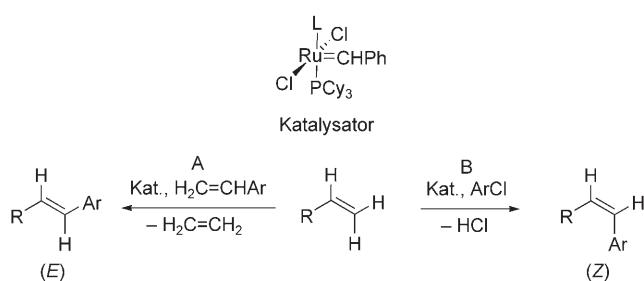


Ruthenium(IV)-Alkylidene als Katalysatorvorstufen für direkte Arylierungen von Alkenen mit Chlorarenen und eine Anwendung auf die sequenzielle Katalyse**

Lutz Ackermann,* Robert Born und Paula Álvarez-Bercedo

Professor Herbert Mayr zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Entwicklung von chemo- und regioselektiven Methoden für die intermolekulare Funktionalisierung von C-H-Bindungen ist ein wichtiges Ziel in der organischen Synthesekemie.^[1–4] Als Alternative zur direkten Funktionalisierung vinylischer C-H-Bindungen wurde die diastereoselektive, von isolierten Ruthenium-Carben-Komplexen katalysierte Olefin-Kreuzmetathese^[5–7] erkannt (Schema 1, Reaktion A).^[8] Ruthenium(IV)-Alkyliden-Komplexe katalysieren außerdem weitere nützliche Reaktionen wie Isomerisierungen, Hydrierungen, Kharash-Additionen und Dihydroxylierungen,^[9] was die Entwicklung von effizienten sequenziellen katalytischen Umwandlungen ermöglichte.^[10–12]



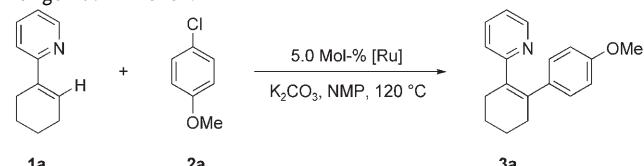
Schema 1. Indirekte (A) und direkte (B) Funktionalisierung von vinylischen C-H-Bindungen in Gegenwart eines Ruthenium(IV)-Carben-Komplexes.

Als Katalysatoren in direkten Arylierungen^[13] mit organischen Elektrophilen^[14] wurden bisher ausschließlich Ruthenium(II)-Komplexe beschrieben.^[15–18] In mechanistischen Studien stellten wir nun fest, dass auch Ruthenium(IV)-

Carben-Komplexe, die diverse funktionelle Gruppen tolerieren, in direkten Arylierungen von Alkenen^[19] mit leicht zugänglichen Chlorarenen eingesetzt werden können.^[20] Wir berichten hier über diese effiziente Funktionalisierung von C-H-Bindungen, die eine zur Olefin-Kreuzmetathese komplementäre Stereoselektivität bietet (Schema 1, Reaktion B). Das Potenzial dieser Methode für Tandemreaktionen^[21] wird anhand einer Sequenz aus C-H-Aktivierung und Hydrosilylierung aufgezeigt.

Zunächst untersuchten wir die katalytische Aktivität mehrerer Rutheniumverbindungen in der direkten Arylierung des Alkens **1a** mit dem elektronenreichen Chloraren **2a** (Tabelle 1, sowie Hintergrundinformationen). Es ist bemerkenswert, dass eine deutliche, wenn auch langsame Produktbildung unter phosphanfreien Reaktionsbedingungen beobachtet werden konnte (Tabelle 1, Einträge 2 und 3). Eine wesentlich effizientere Katalyse wurde mit einem vom sekundären Phosphinoxid **4** (Ad = Adamantyl) abgeleiteten Komplex erreicht (Tabelle 1, Eintrag 4). Auch die Ruthenium(IV)-Carbene **5** und **6** wiesen eine hohe katalytische Aktivität auf (Tabelle 1, Einträge 5 und 6), der beste unter den

Tabelle 1: Optimierung des Rutheniumkatalysators für direkte Arylierungen von Alkenen.^[a]



Nr.	[Ru]	Ausb. [%] ^[b]
1	[Ru ₂ (CO) ₁₂]	–
2	RuCl ₃ ·xH ₂ O	27
3	[{RuCl ₂ (<i>p</i> -Cymol)} ₂]	34
4	[{RuCl ₂ (<i>p</i> -Cymol)} ₂]/(1-Ad) ₂ P(O)H (4)	78
5		54
6	[Cl ₂ (PCy ₃)(IMes)Ru=CHPh] (6) ^[c]	78
7	[Cl ₂ (PCy ₃) ₂ Ru=CHPh] (7)	85

[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (1.0 Äquiv.), **2a** (1.2 Äquiv.), [Ru] (5.0 Mol-%), K₂CO₃ (2.0 Äquiv.), NMP (N-Methylpyrrolidon) (1 mL), 120 °C, 22 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] IMes = N,N'-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden.

[*] Prof. Dr. L. Ackermann, Dipl.-Chem. R. Born, P. Álvarez-Bercedo
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-39-6777
E-Mail: lutz.ackermann@chemie.uni-goettingen.de
Homepage: <http://www.org.chemie.uni-goettingen.de/ackermann/>

[**] Wir danken der DFG (Emmy Noether-Programm), dem spanischen Ministerio de Educación y Ciencia (Stipendium für P.A.B.), dem Fonds der Chemischen Industrie, der Dr. Otto Röhm-Gedächtnisstiftung, der Römer-Stiftung und Sanofi-Aventis (Frankfurt) für die großzügige Unterstützung.

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

getesteten Katalysatoren war jedoch der Komplex **7** (Eintrag 7). Im Hinblick auf die Weiterentwicklung von Katalysatoren ist es von Bedeutung, dass Ruthenium(III)- und Ruthenium(IV)-Komplexe in katalytischen direkten Arylierungen mit organischen Elektrophilen eingesetzt werden können.

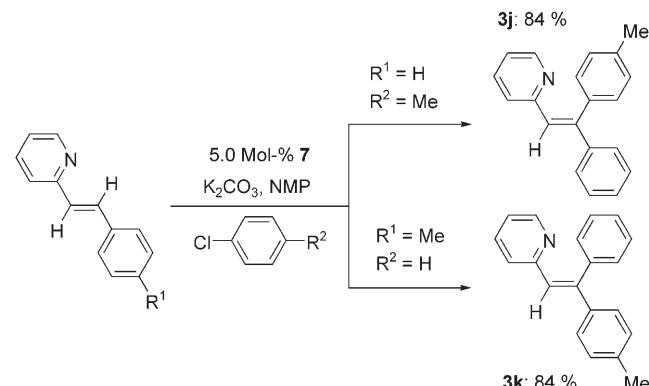
Tabelle 2: Anwendungsbreite des Ruthenium(IV)-Carben-Katalysators **7** in direkten Arylierungen von Alkenen.^[a]

Nr.	1	2	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1		4-EtO2CC6H4Cl		92
2		4-Me(O)CC6H4Cl		88
3		4-MeOC6H4Cl		84
4		4-MeOC6H4Br		88
5		4-MeOC6H4I		88
6		4-FC6H4Cl		62
7		4-IC6H4Cl		48 ^[c]
8		4-BrC6H4Cl		91
9		4-EtO2CC6H4Cl		84
10		2-MeOC6H4Cl		64
11		4-Me(O)CC6H4Cl		88 ^[d]

[a] Reaktionsbedingungen: **1** (1.0 Äquiv.), **2** (1.2 Äquiv.), **7** (5.0 Mol-%), K₂CO₃ (2.0 Äquiv.), NMP (1 mL), 120°C, 22 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Umsatz laut GC. [d] 100°C.

Die Anwendungsbreite des hochaktiven Katalysators **7** wurde in der direkten Arylierung hochsubstituierter Alkene untersucht (Tabelle 2). Sowohl funktionalisierte elektronenarme als auch elektronenreiche Chlorarene konnten sehr effizient umgesetzt werden (Tabelle 2, Einträge 1–3). Die Methode ist nicht auf Chloride als Abgangsgruppe im Elektrophil beschränkt, sondern kann ebenfalls auf Bromide und Iodide angewendet werden (Einträge 4 und 5). Chlorhalogenbenzole reagierten allgemein mit exzellenter Chemoselektivität (Einträge 6–8). Eine effiziente Katalyse konnte außerdem mit einem *ortho*-substituierten Chloraren (Eintrag 10) oder auch bei deutlich tieferer Reaktionstemperatur (Eintrag 11) erzielt werden.

Die regio- und stereoselektive Synthese hochsubstituierter Alkene gehört zu den größten Herausforderungen in der organischen Syntheseschemie.^[22,23] Deshalb untersuchten wir das Potenzial unserer Methode für die diastereoselektive Synthese triarylsubstituierter Alkene (Schema 2). Bemerkenswerterweise ermöglichte die überlegte Wahl der Substrate die hochregioselektive Synthese eines gewünschten Isomers.



Schema 2. Stereoselektive Synthese hochsubstituierter Alkene.

Die Anwendung eines einzigen Katalysators in mehr als einer chemischen Umsetzung in einer Eintopfreaktion ist ein wichtiges Thema der aktuellen Forschung.^[24–26] Da Ruthenium(IV)-Carben-Komplexe eine Reihe wichtiger Reaktionen katalysieren,^[9,11,12] prüften wir die Möglichkeiten sequenzieller Katalysen, die von einer direkten Arylierung ausgehen. Wir untersuchten zunächst eine Eintopfreaktionssequenz bestehend aus einer direkten Arylierung und einer Hydroisilylierung, die durch das Rutheniumcarben **7** katalysiert wird (Tabelle 3). Eine Reihe von substituierten Phenonen konnte in diesem Eintopfprozess erfolgreich umgesetzt werden (Tabelle 3, Einträge 1–6). Dabei ist es von Bedeutung, dass die Ruthenium(IV)-Carben-katalysierte C-H-Funktionalisierung nicht auf Alkene beschränkt ist und auch Arene als Pronucleophile eingesetzt werden konnten (Tabelle 3, Einträge 7–12). Die Anwesenheit des 2-Pyridylsubstituenten ist kein notwendiges Kriterium für direkte Arylierungen. So können auch Pyrazolyl- (Tabelle 3, Einträge 9 und 10) und Oxazolyl-substituierte (Einträge 11 und 12) Pronucleophile verwendet werden. Praktischerweise ist es nicht notwendig, das Lösungsmittel auszuwechseln oder zu entfernen, um die

Tabelle 3: Direkte Arylierungs-/Hydrosilylierungs-Sequenz mit dem Katalysator 7.^[a]

Nr.	1	2	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
				[%] ^[b]
1				
2		a) 5.0 Mol-% 7 K ₂ CO ₃ , NMP, 120 °C b) Et ₃ SiH, 60 °C		
3		4-Me(O)CC ₆ H ₄ Cl		85
4		4-Bu(O)CC ₆ H ₄ Cl		64 ^[c]
5		4-Ph(O)CC ₆ H ₄ Cl		90
6		4-Ph(O)CC ₆ H ₄ Br		74
7		3-Me(O)CC ₆ H ₄ Cl		88
8		3-Ph(O)CC ₆ H ₄ Cl		90
9		4-Et(O)CC ₆ H ₄ Cl		61 ^[c]
10		4-Me(O)CC ₆ H ₄ Cl		75
11		4-Me(O)CC ₆ H ₄ Cl		76 ^[c]
12		4-Ph(O)CC ₆ H ₄ Cl		74 ^[c]
13		4-Me(O)CC ₆ H ₄ Cl		85

Tabelle 3: (Fortsetzung)

Nr.	1	2	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
12		4-Ph(O)CC ₆ H ₄ Cl		86

[a] Reaktionsbedingungen: **1** (1.0 Äquiv.), **2** (1.2 Äquiv.), **7** (5.0 Mol-%), K₂CO₃ (2.0 Äquiv.), NMP (1 mL), 120 °C, 22 h; Et₃SiH (5.0 Äquiv.), 60 °C, 22 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Isoliert nach Entschützung mit TBAF (Tetrabutylammoniumfluorid).

Produkte der sequenziellen Katalyse in hohen Ausbeuten zu erhalten.

Wir haben nachgewiesen, dass Rutheniumkomplexe der Oxidationsstufe + III und + IV aktive Katalysatorvorstufen in direkten Arylierungen von Arenen und Alkenen mit organischen Elektrophilen sind. Bemerkenswerterweise war der Ruthenium(IV)-Carben-Komplex **7** der aktivste Katalysator in der bisher nicht beschriebenen Arylierung von Alkenen mit Chlorarenen. Das Potenzial Ruthenium(IV)-Alkylen-katalysierter direkter Arylierungen für die sequenzielle Katalyse wurde mit der Entwicklung einer Sequenz aus direkter Arylierung und Hydrosilylierung aufgezeigt.

Experimentelles

Repräsentatives Syntheseprotokoll für die direkte Arylierungs-/Hydrosilylierungs-Sequenz (Tabelle 3, Eintrag 1): Eine Lösung von **7** (20.6 mg, 0.025 mmol, 5.0 Mol-%), K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol), 2-Cyclohex-1-enylpyridin (82.3 mg, 0.517 mmol) und 1-(4-Chlorophenyl)ethanon (93.1 mg, 0.602 mmol) in wasserfreiem NMP (1.0 mL) wurde 22 h bei 120 °C unter N₂ gerührt. Anschließend wurde Et₃SiH (293 mg, 2.52 mmol) bei Umgebungstemperatur über eine Spritze zugegeben, und die Reaktion wurde 22 h bei 60 °C gerührt. Die auf Umgebungstemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Et₂O (40 mL) und H₂O (40 mL) versetzt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, n-Pentan/Et₂O, 15:1 → 10:1) lieferte **8a** in Form eines gelben Öls (174 mg, 85 %).

Eingegangen am 18. April 2007
Online veröffentlicht am 19. Juli 2007

Stichwörter: Alkene · C-H-Aktivierung · Hydrosilylierungen · Rutheniumcarbene · Sequenzielle Katalyse

- [1] B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 154–162.
- [2] V. Ritoleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731–1769.
- [3] G. Dyker, *Handbook of C-H Transformations*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [4] K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, 312, 67–72.
- [5] S. J. Connolly, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1944–1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900–1923.

- [6] R. H. Grubbs, *Handbook of Olefin Metathesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [7] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.
- [8] A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3303–3306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3171–3174.
- [9] B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1258–1262.
- [10] Ein kürzlich veröffentlichtes, elegantes Beispiel: S. Beligny, S. Eibauer, S. Maechling, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1933–1937; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1900–1903, zit. Lit.
- [11] C. Bruneau, S. Derien, P. H. Dixneuf, *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *19*, 295–326.
- [12] B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865–1880.
- [13] D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- [14] Rutheniumkatalysierte Arylierungen mit Organometallverbindungen: a) F. Kakiuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698–1699; b) F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936–5945; c) Y. J. Park, E.-A. Jo, C.-H. Jun, *Chem. Commun.* **2005**, 1185–1187; d) S. J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220–14221.
- [15] S. Oi, E. Aizawa, Y. Ogino, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113–3119, zit. Lit.
- [16] L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123–3125.
- [17] L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7789–7792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619–2622.
- [18] L. Ackermann, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, DOI: 10.1002/3418 2007 062.
- [19] Ruthenium(II)-katalysierte Arylierungen von Alkenen mit Bromarenen: S. Oi, K. Sakai, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4009–4011.
- [20] Eine kürzlich beschriebene, stöchiometrische $C(sp^2)$ -Cl-Aktivierung: T. Ritter, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11768–11769.
- [21] Eine palladiumkatalysierte Dominoreaktion mit einer direkten Arylierung aus unserer Arbeitsgruppe: L. Ackermann, A. Althammer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1652–1654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627–1629.
- [22] K. Itami, M. Mineno, N. Muraoka, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11778–11779.
- [23] K. Itami, J.-i. Yoshida, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3966–3974.
- [24] T. J. J. Müller, *Metal Catalyzed Cascade Reactions*, Springer, Berlin, 2006.
- [25] L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
- [26] Ausgewählte Beispiele aus unserer Arbeitsgruppe: a) L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 439–442; b) L. T. Kaspar, L. Ackermann, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11311–11316.