

Rutheniumkatalysierte regioselektive direkte Alkylierungen von Arenen mit nichtaktivierten Alkylhalogeniden unter C-H-Bindungsspaltung**

Lutz Ackermann,* Petr Novák, Rubén Vicente und Nora Hofmann

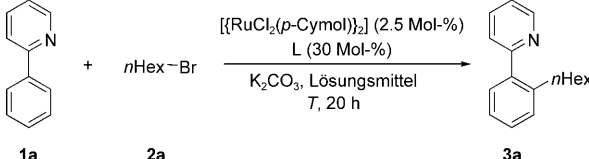
Ressourcenschonende direkte Arylierungen von Arenen unter C-H-Bindungsbruch sind im zunehmenden Maße gangbare Alternativen zu Kreuzkupplungsreaktionen mit stöchiometrischen Mengen metallorganischer Reagentien.^[1,2] Während die Entwicklung stabilisierender Liganden den Einsatz nichtaktivierter Alkylhalogenide in diesen etablierten Kreuzkupplungen ermöglichte,^[3–5] sind allgemein anwendbare Methoden zur intermolekularen^[6] regioselektiven direkten Alkylierung von Arenen^[7] mit Alkylhalogeniden^[8] unter C-H-Bindungsbruch bislang nicht bekannt.

Kürzlich berichteten wir über den positiven Einfluss von Carbonsäuren^[9] als Additiven auf rutheniumkatalysierte direkte Arylierungen^[10,11] mit Arylbromiden, -chloriden oder -tosylaten.^[12] Wegen der deutlich besseren Aktivität dieses in situ gebildeten Katalysatorsystems untersuchten wir seine Anwendung auf bislang unbekannte rutheniumkatalysierte direkte Alkylierungen^[13] mit nichtaktivierten Alkylhalogeniden^[14,15] als Elektrophilen. Wir stellen hier unsere Arbeiten zur Entwicklung derartiger C-H-Bindungsfunktionalisierungen vor, welche die effiziente Umsetzung primärer und sekundärer Alkylhalogenide sowie die Verwendung neopentylsubstituierter Elektrophile ermöglichte.

Zunächst prüften wir unterschiedliche Additive in der rutheniumkatalysierten direkten Alkylierung von 2-Pyridylbenzol (**1a**) mit dem Alkylbromid **2a** in NMP als Lösungsmittel (Tabelle 1). Verschiedene Phosphane übten keinen merklichen Einfluss auf die gewünschte Reaktion aus (Tabelle 1, Nr. 1–4). Dagegen wurden vielversprechende Ergebnisse mit katalytischen Mengen an Carbonsäuren als Additiven erzielt (Tabelle 1, Nr. 5–9), wobei sich 1-AdCO₂H mit dem sperrigen 1-Adamantyl-Rest als besonders geeignet erwies (Tabelle 1, Nr. 9).

Reaktionen in Toluol^[16] als Lösungsmittel verliefen weniger effizient (Tabelle 1, Nr. 10), und andere Solventien wie THF, 1,4-Dioxan, DMSO oder *N,N*-Dimethylacetamid lieferten merklich geringere Ausbeuten des gewünschten Pro-

Tabelle 1: Optimierung der rutheniumkatalysierten direkten Alkylierung.^[a]



Nr.	L	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute [%]
1	–	NMP	120	– ^[b]
2	–	NMP	120	13
3	PPh ₃	NMP	120	21
4	PCy ₃	NMP	120	23
5	MesCO ₂ H	NMP	120	33
6	MeCO ₂ H	NMP	120	45
7	<i>n</i> PrCO ₂ H	NMP	120	53
8	<i>i</i> PrCO ₂ H	NMP	120	61
9	1-AdCO ₂ H	NMP	120	69
10	1-AdCO ₂ H	Toluol	120	51
11	1-AdCO ₂ H	NMP	120	49 ^[c]
12	1-AdCO ₂ H	NMP	100	68
13	1-AdCO ₂ H	NMP	80	68
14	1-AdCO ₂ H	NMP	60	73
15	1-AdCO ₂ H	NMP	23	17
16	1-AdCO ₂ (<i>n</i> Hex)	NMP	100	–

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1a** (1.0 mmol), **2a** (3.0 mmol), [RuCl₂(*p*-Cymol)]₂ (2.5 Mol-%), L (30 Mol-%), K₂CO₃ (2.0 mmol), Lösungsmittel (4.0 mL), 20 h, Ausbeute an isoliertem Produkt. NMP = *N*-Methylpyrrolidinon; Ad = Adamantyl. [b] Ohne [RuCl₂(*p*-Cymol)]₂. [c] RuCl₃·*n*-H₂O (5.0 Mol-%) anstelle von [RuCl₂(*p*-Cymol)]₂.

dukts **3a**. In einer ökonomisch interessanten Alternative konnte RuCl₃·*n*-H₂O^[17] als Katalysatorvorstufe verwendet werden (Tabelle 1, Nr. 11).^[18] Direkte Alkylierungen des Pyridins **1a** konnten mit vergleichbarer Effizienz bei Reaktionstemperaturen von 60 °C ausgeführt werden (Tabelle 1, Nr. 13–15). Die Verwendung des unabhängig synthetisierten Esters 1-AdCO₂(*n*Hex) zeigte eindeutig, dass sein Auftreten nicht für die Bildung der katalytisch aktiven Rutheniumspezies von Bedeutung ist (Tabelle 1, Nr. 16).

Die Anwendungsbreite des optimierten Katalysatorsystems wurde in der direkten Alkylierung von Pyridinen **1** untersucht (Tabelle 2). Zahlreiche Alkylbromide mit β-Wasserstoffatomen ermöglichten regioselektive direkte Alkylierungen (Tabelle 2, Nr. 1–8). Während ein Alkylidiod ebenfalls befriedigende Ausbeuten lieferte (Tabelle 2, Nr. 9), waren diese für das entsprechende Alkylchlorid geringer (Tabelle 2, Nr. 10). Die Anwendung des in situ gebildeten Katalysatorsystems war nicht beschränkt auf primäre Alkylhalogenide,

[*] Prof. Dr. L. Ackermann, Dr. P. Novák, Dr. R. Vicente, N. Hofmann
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität
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 und der Alexander von Humboldt-Stiftung (Stipendium für R.V.) für großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200902458> zu finden.

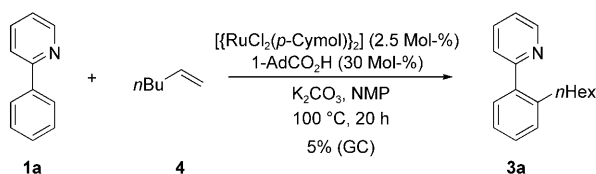
Tabelle 2: Rutheniumkatalysierte direkte Alkylierung von Pyridinderivaten **1**.^[a]

Nr.	R _{alkyl} -X	T [°C]	3	R ¹	Ausbeute [%]
1	<i>n</i> Bu-Br	100	3b	H	74
2	<i>n</i> Pent-Br	60	3c	H	69
3	<i>n</i> Oct-Br	60	3d	H	80
4	<i>n</i> Dec-Br	100	3e	H	81
5	<i>n</i> Dodec-Br	60	3f	H	78
6	<i>n</i> Tetradec-Br	100	3g	H	80
7	<i>n</i> Hex-Br	100	3h	4-Me	52
8	<i>n</i> Hex-Br	100	3i	4-MeO	53
9	<i>n</i> Hex-I	100	3a	H	61
10	<i>n</i> Hex-Cl	100	3a	H	31 ^[b]
11		100	3j	H	51
12		100	3k	H	57

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1** (1.0 mmol), **2** (3.0 mmol), $[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymol})]_2$ (2.5 Mol-%), 1-AdCO₂H (30 Mol-%), K₂CO₃ (2.0–3.2 mmol), NMP (4.0 mL), 20 h, Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] GC-Analyse.

sondern es gelang auch die Umsetzung eines sekundären Alkylhalogenids, allerdings in geringerer Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 11). Auch Neopentylbromid konnte in direkten Alkylierungen eingesetzt werden (Tabelle 2, Nr. 12), was einen Reaktionsmechanismus wie bei einfachen nucleophilen Substitutionen oder elektrophilen aromatischen Substitutionen (Friedel-Crafts-Reaktionen) wenig wahrscheinlich macht.

Weiterhin konnte ein Mechanismus bestehend aus β -Eliminierung von HX aus dem Alkylhalogenid und nachfolgender rutheniumkatalysierter Hydroarylierung^[14] dadurch ausgeschlossen werden, dass das Alken **4** nur Spuren des Pyridins **3a** unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen lieferte (Schema 1).^[19]



Schema 1. Versuchte Alkylierung mit dem Alken **4**.

Das Katalysatorsystem war nicht auf Pyridinderivate als pronucleophile Substrate beschränkt. So gelangen effiziente Alkylierungen auch mit Pyrazolen (Tabelle 3). Optimierungstudien zeigten hier, dass *meta*-Xylol^[16] als Lösungsmittel effizientere und selektivere C-H-Bindungs-funktionalisierungen ergab. Verschiedene primäre (Tabelle 3, Nr. 1–8) und sekundäre (Tabelle 3, Nr. 9) Alkylbromide wurden um-

Tabelle 3: Rutheniumkatalysierte direkte Alkylierung von Pyrazolderivaten **5**.^[a]

5 + **2** $\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, m\text{-Xylol}, 100^\circ\text{C}, 20\text{ h}]{\{[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymol})]_2\} (2.5\text{ Mol-}\%), 1\text{-AdCO}_2\text{H} (30\text{ Mol-}\%)}$ **6**

Nr.	R _{alkyl} -Br	6	R ¹	Ausbeute [%]
1	<i>n</i> Pent-Br	6a	H	89
2	<i>n</i> Dec-Br	6b	H	87
3	<i>n</i> Undec-Br	6c	H	87
4	<i>n</i> Dodec-Br	6d	H	92
5	<i>n</i> Tetradec-Br	6e	H	91

6		6f	H	75
---	--	-----------	---	----

7		6g	H	58
---	--	-----------	---	----

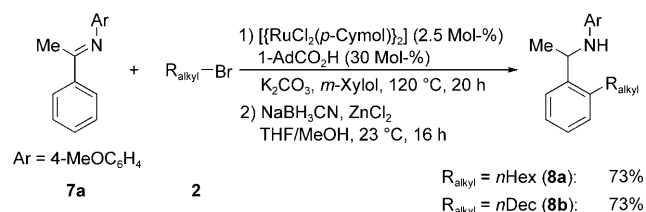
8		6h	5-Me	56
---	--	-----------	------	----

9		6i	H	43
---	--	-----------	---	----

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **5** (1.0 mmol), **2** (3.0 mmol), $[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymol})]_2$ (2.5 Mol-%), 1-AdCO₂H (30 Mol-%), K₂CO₃ (2.0–3.2 mmol), *meta*-Xylol (4.0 mL), 20 h, Ausbeute an isoliertem Produkt.

gesetzt, wobei ein funktionalisiertes Derivat (Tabelle 3, Nr. 6) sowie Neopentylbromid (Tabelle 3, Nr. 7 und 8) besonders hervorzuheben sind. Zusätzlich verlief die direkte Alkylierung eines *meta*-substituierten Arens hochregioselektiv an der sterisch weniger gehinderten *ortho*-Position, wodurch das Pyrazolderivat **6h** als einziges Produkt isoliert wurde (Tabelle 3, Nr. 8).

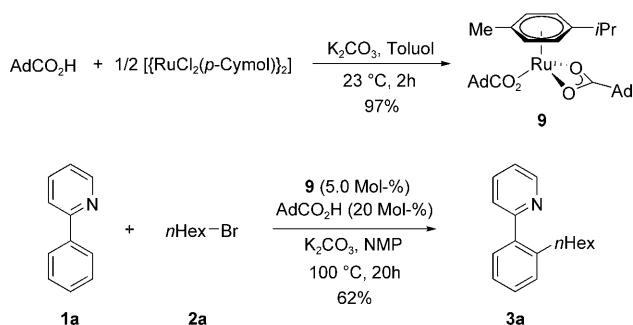
Eine vergleichbare Reaktivität wurde in der Umsetzung des Ketamins **7a** beobachtet. Demnach traten auch hier regioselektive Alkylierungen auf, und nach anschließender Reduktion wurden die sekundären Amine **8a** und **8b** isoliert (Schema 2).^[20]



Schema 2. Rutheniumkatalysierte direkte Alkylierung von Ketamin **7a**.

Abschließend untersuchten wir die Struktur der katalytisch aktiven Spezies. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen der katalytischen C-H-Bindungs-funktionalisierung wurde der Ruthenium(II)-Carboxylatkomplex **9** bereits bei Umgebungstemperatur quantitativ gebildet.^[19] Der wohldefinierte Komplex **9** wies eine ähnliche Aktivität auf wie das in situ gebildete Katalysatorsystem (vergleiche Schema 3 und Tabelle 1, Nr. 12).

Wir haben die ersten rutheniumkatalysierten direkten Alkylierungen von Arenen mit nichtaktivierten Alkylhalo-



Schema 3. Synthese des Rutheniumkomplexes **9** und Einsatz in der katalytischen direkten Alkylierung.

geniden mit β -Wasserstoffatomen beschrieben. Ein Katalysatorsystem mit der Carbonsäure 1-AdCO₂H ermöglichte regioselektive intermolekulare Alkylierungen von Pyridin-, Pyrazol- oder Ketiminderivaten mit primären und sekundären Alkylhalogeniden und erwies sich auf Neopentylbromid als Elektrophil anwendbar. Weiterhin wurde ein katalytisch aktiver Ruthenium(II)-Carboxylatkomplex hergestellt.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift zur rutheniumkatalysierten Alkylierung: **3a** (Tabelle 1, Nr. 12): Eine Suspension aus [(RuCl₂(*p*-Cymol))₂] (15.4 mg, 0.025 mmol, 2.5 Mol-%), 1-AdCO₂H (54.1 mg, 0.30 mmol, 30 Mol-%), K₂CO₃ (276 mg, 2.00 mmol), **1a** (155 mg, 1.00 mmol) und 1-Brom-*n*-hexan (495 mg, 3.00 mmol) in NMP (4 mL) wurde 20 h bei 100 °C unter N₂ gerührt. Die auf Umgebungstemperatur abgekühlte Reaktionslösung wurde mit EtOAc (50 mL) und H₂O (50 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 × 50 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 eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 15:1) lieferte **3a** (163 mg, 68 %) als farbloses Öl.

Eingegangen am 8. Mai 2009

Online veröffentlicht am 11. Juli 2009

Stichwörter: Alkylhalogenide · Alkylierungen · Arene · C-H-Aktivierung · Ruthenium

- [1] L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [2] Aktuelle Übersichten: a) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013–3039; b) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949–957; c) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013–1025; d) T. Satoh, M. Miura, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 61–84; e) L. Ackermann, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 35–60; f) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238; g) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193; h) S. Pascual, P. de Mendoza, A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2727–2734; i) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35–41; j) L. Ackermann, *Synlett* **2007**, 507–526; k) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, D. Shabashov, Q. N. Pham, A. Lazareva, *Synlett* **2006**, 3382–3388; l) J.-Q. Yu, R. Giri, X. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4041–4047.
- [3] Frühe Arbeiten: a) T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 691–694; b) A. Devasagayaram, T. Stuedemann, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2952–2954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2723–2725.
- [4] Ausgewählte Beispiele: a) S. W. Smith, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9474–9476; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9334–9336; b) J. Terao, H. Todo, S. A. Begum, H. Kuniyasu, N. Kambe, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2132–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2086–2089; c) R. B. Bedford, M. Betham, D. W. Bruce, S. A. Davis, R. M. Frost, M. Hird, *Chem. Commun.* **2006**, 1398–1400; d) A. C. Frisch, N. Shaikh, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4218–4221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4056–4059, zit. Lit.
- [5] Übersichten: a) M. Nakamura, S. Ito in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 155–181; b) A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2694–2708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656–2670; c) J. Terao, N. Kambe, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545–1554; d) B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500–1511; e) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680–695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674–688; f) M. R. Neetherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525–1532.
- [6] Palladiumkatalysierte intramolekulare Alkylierungen mit aktivierten Halogeniden wurden beschrieben: α -Chloracetanilide: a) E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084–12085; Benzylhalogenide: b) S. J. Hwang, S. H. Cho, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16158–16159.
- [7] Übersichten zu palladiumkatalysierten Reaktionssequenzen mit Alkylierungen durch den Einsatz von Norbornen: a) M. Catellani, E. Motti, N. Della Ca, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1512–1522; b) Ref. [2f]; c) M. Catellani, *Synlett* **2003**, 298–313; d) ein aktuelles Beispiel für palladiumkatalysierte Alkylierungen eines Heteroarens mit zwei Alkylhalogeniden: C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 647–650.
- [8] Palladiumkatalysierte direkte Alkylierungen mit stöchiometrischen Mengen metallorganischer Reagentien: X. Chen, J.-J. Li, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78–79.
- [9] Pivalinsäure wurde in palladiumkatalysierten direkten Arylierungen eingesetzt: a) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497; b) M. Lafrance, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570–14571; Beispiele aus unserer Arbeitsgruppe: c) L. Ackermann, R. Vicente, R. Born, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 741–748; d) L. Ackermann, A. Althammer, S. Fenner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 207–210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201–204; Übersichten: e) M. Miura, T. Satoh in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 335–361; f) P. de Mendoza, A. M. Echavarren in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 363–400.
- [10] L. Ackermann, R. Vicente in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 311–399.
- [11] Ausgewählte Beispiele rutheniumkatalysierter direkter Arylierungen: a) L. Ackermann, M. Mulzer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5043–5045; b) I. Özdemir, S. Demir, B. Cetinkaya, C. Gourlaouen, F. Maseras, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1156–1157; c) S. Oi, R. Funayama, T. Hattori, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6051–6059; d) L. Ackermann, R. Born, P. Álvarez-Bercedo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6482–6485; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6364–6367; e) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2681–2685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619–2622; f) L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123–3125; g) F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936–5945; h) S. Oi, E. Aizawa, Y. Ogino, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113–3119, zit. Lit.

- [12] L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2299–2302.
- [13] Kürzlich wurde über rutheniumkatalysierte Amino- und Alkoxycarbonylierungen berichtet: T. Kochi, S. Urano, H. Seki, E. Mizushima, M. Sato, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2792–2793.
- [14] Übersichten zu rutheniumkatalysierten Hydroarylierungen: a) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826–834; b) F. Kakiuchi, N. Chatani in *Ruthenium Catalysts and Fine Chemistry* (Hrsg.: C. Bruneau, P. H. Dixneuf), Springer, Berlin, **2004**, S. 45–79; c) F. Kakiuchi, N. Chatani in *Ruthenium in Organic Synthesis* (Hrsg.: S.-I. Murahashi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 219–255.
- [15] Oxidative Alkylierungen mit Cycloalkanen und vier Äquivalenten an Peroxiden: G. Deng, L. Zhao, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6374–6378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6278–6282.
- [16] Produkte nichtdirigierter Alkylierungen der aromatischen Lösungsmittel wurden nicht beobachtet.
- [17] a) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6115–6124; b) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Synlett* **2007**, 2833–2836.
- [18] Wasserfreies RuCl₃ und [RuCl₂(PPh₃)₃] lieferten 12 % bzw. 16 % des Produkts **3a** unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen.
- [19] Ein möglicher Reaktionsmechanismus kann eine Cyclometallierung mit nachfolgender oxidativer Addition des Alkylhalogenids an einen Ruthenacyclus umfassen.
- [20] *N,N*-Dimethylbenzylamin lieferte keine Produkte einer direkten Alkylierung.
- [21] Die Molekülstruktur des entsprechenden Ruthenium(II)-Carboxylatkomplexes der Carbonsäure MesCO₂H wurde durch Einkristallstrukturanalyse bestimmt: L. Ackermann, R. Vicente, C. Schulzke, unveröffentlichte Ergebnisse.