

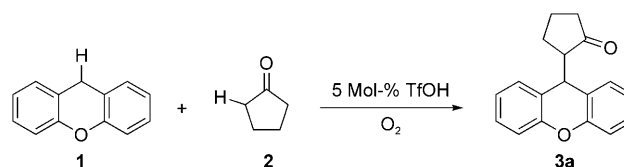
Autoxidative Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen aus Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen**

Aron Pintér, Abhishek Sud, Devarajulu Sureshkumar und Martin Klussmann*

Kreuzkupplungsreaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen sind in der Synthese größerer Moleküle von überragender Bedeutung. Viele erfolgreiche Methoden sind bereits entwickelt worden, allerdings beruhen diese meistens auf speziellen aktivierenden Gruppen oder Abgangsgruppen, die unerwünschten Abfall erzeugen und zusätzliche Synthesestufen für ihre Einführung erfordern. Das Prinzip der „grünen Chemie“ erhöht das Bewusstsein für umweltverträglichere Reaktionen, die unnötigen Abfall, Kosten und Energie vermeiden sollten.^[1] In diesem Zusammenhang ist die Aktivierung von Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen in Kupplungsreaktionen eine vielversprechende Strategie, da C-H-Bindungen in den meisten organischen Verbindungen enthalten sind und somit die Einführung von aktivierenden Gruppen nicht nötig wäre.^[2] Unter oxidativen Bedingungen können zwei C-H-Bindungen zu einer neuen C-C-Bindung gekuppelt werden. Dabei wirkt Wasserstoff als „Abgangsgruppe“, und im besten Fall wird nur Wasser als Koppelprodukt gebildet.^[3] Diese oxidativen Kupplungen können von einfachen Metallsalzen oder redoxaktiven organischen Verbindungen katalysiert werden. Hierbei werden jedoch oft synthetische Oxidationsmittel, harsche Bedingungen oder teure Reagentien benötigt, was die Nachhaltigkeit der Prozesse verringert. Hier stellen wir eine oxidative Kreuzkupplung zur Bildung von C-C-Bindungen aus zwei C-H-Bindungen vor, die weder Metallkatalysatoren noch synthetische Oxidationsmittel erfordert, sondern lediglich katalytische Mengen einer einfachen Säure und elementaren Sauerstoff.

Während der Untersuchung einer metallkatalysierten aeroben oxidativen Kupplung unter sauren Bedingungen führten wir ein Kontrollexperiment ohne Metallkatalysator durch, das unerwarteterweise vergleichbare Ausbeuten des gewünschten Produkts lieferte. Wir erhielten hohe Ausbeuten des Kupplungsprodukts **3a**, wenn wir Xanthen (**1**) als elektrophiles Substrat mit Ketonen wie Cyclopentanon (**2**) und

katalytischen Mengen an Trifluormethansulfonsäure (TfOH) unter erhöhtem Druck behandelten (Schema 1).



Schema 1. Metallfreie, säurekatalysierte aerobe Kupplung von Xanthen (**1**) und Cyclopentanon (**2**).

Bemerkenswert an der Reaktion ist, dass keine redoxaktiven Katalysatoren oder Reagentien beteiligt sind und sie daher großes Potenzial für die Entwicklung nachhaltiger Synthesen mit einfachen und günstigen Reagentien und geringen Mengen Abfall hat. Um eine generell anwendbare Kupplungsmethode zu entwickeln, untersuchten wir diese Reaktion genauer (Tabelle 1).

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Synthese von **3a** durch aerobe Kupplung von Xanthen (**1**) und Cyclopentanon (**2**).^[a]

Nr.	O ₂ [bar]	Säure (Mol-%)	Lösungsmittel	Ausb. [%] ^[b]
1	8 ^[c]	TfOH (5)	–	76
2	1	TfOH (5)	–	64
3	0.2 ^[d]	TfOH (5)	–	59
4	1	–	–	0
5	1	AcOH (5)	–	0
6	1	CF ₃ CO ₂ H (5)	–	20
7	1	CH ₃ SO ₃ H (5)	–	80
8	1	pTsOH (5)	–	76
9	1	CH ₃ SO ₃ H (5)	CH ₂ Cl ₂	69
10	1	CH ₃ SO ₃ H (5)	Hexan	63
11	1	CH ₃ SO ₃ H (5)	EtOAc	65
12	1	CH ₃ SO ₃ H (7)	–	85
13	1	CH ₃ SO ₃ H (10)	–	76
14	1	CH ₃ SO ₃ H (20)	–	70
15 ^[e]	1	CH ₃ SO ₃ H (7)	–	94 (90) ^[f]

[a] **1** (0.5 mmol), **2** (2.5 mmol) und Säure wurden unter einer Sauerstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur für einen Tag gerührt. [b] Ausbeuten wurden durch GC-Analyse der Reaktionsmischung bestimmt, falls nicht anders angegeben. [c] 80 bar einer Mischung von 10% O₂ in N₂ statt Sauerstoff. [d] Luft statt Sauerstoff. [e] 18 h, 40°C. [f] Ausbeute an isoliertem Produkt. pTsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.

Die Kupplung konnte sowohl mit einem hohen Sauerstoff-Partialdruck (bis 8 bar, unter Einsatz von 80 bar einer Mischung von 10% O₂ in N₂) als auch bei Normaldruck mithilfe eines Sauerstoffballons oder unter Luft mit leicht reduzierten Reaktionsgeschwindigkeiten durchgeführt wer-

[*] Dr. Á. Pintér, Dr. A. Sud, Dr. D. Sureshkumar, Dr. M. Klussmann
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1
45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2980
E-Mail: klusi@mpi-muelheim.mpg.de
Homepage: <http://www.kofo.mpg.de/klussmann/>

[**] Wir danken Prof. Benjamin List und der Alexander von Humboldt-Stiftung (Stipendium an D.S.) für finanzielle Unterstützung sowie Esther Böß, Jan Kümmel und Tim Hillringhaus für die Synthese einiger Ausgangsverbindungen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201000711> zu finden.

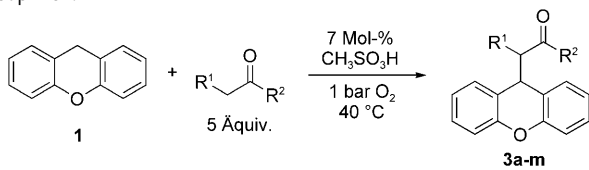
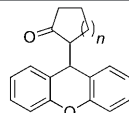
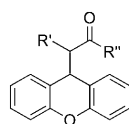
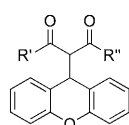
den (Tabelle 1, Nr. 1–3). Eine Reaktion unter Argonatmosphäre lieferte hingegen nur Spuren des gewünschten Produkts **3a** (siehe die Hintergrundinformationen für Details der Optimierung). Um die Reaktionsdurchführung für die weiteren Experimente zu erleichtern, wurde Sauerstoff bei Normaldruck als Standardbedingung gewählt. Es wird eine katalytische Menge einer starken Säure benötigt: Sulfon- oder Mineralsäuren sind sehr effektiv (Tabelle 1, Nr. 2, 7 und 8). Bei der Verwendung von schwächeren Säuren wie Trifluoressigsäure wurden langsamere Reaktionen beobachtet (Tabelle 1, Nr. 5), Essigsäure konnte die Reaktion überhaupt nicht katalysieren (Tabelle 1, Nr. 6), und ohne Zusatz von Säure fand ebenfalls keine Umsetzung statt (Tabelle 1, Nr. 4). Von den Sulfonsäuren lieferten Methansulfonsäure und *p*-Toluolsulfonsäure die besten Ergebnisse, diese waren vergleichbar gut (Tabelle 1, Nr. 7 und 8). Trifluormethansulfonsäure ist beträchtlich teurer als die anderen Sulfonsäuren und gab in einigen Fällen nicht reproduzierbare Ergebnisse. Mit der unlöslichen Sulfonsäure Nafion konnten hohe Umsätze beobachtet werden, jedoch bei deutlich verlängerten Reaktionszeiten.

Für weitere Studien wurde die flüssige Methansulfonsäure gewählt, da diese einfach zu handhaben ist und die höchsten Ausbeuten lieferte. Die Reaktionen verliefen auch unter Zugabe von Lösungsmitteln ohne Probleme: Gute Ergebnisse wurden mit Dichlormethan, Essigester und Hexan erzielt (Tabelle 1, Nr. 9–11). Die besten Ergebnisse lieferten jedoch Reaktionen ohne Lösungsmittel, vorausgesetzt die Reaktionsmischung war homogen (Tabelle 1, Nr. 7). Um sicherzugehen, dass das Xanthen vollständig gelöst war, wurden generell fünf Äquivalente des flüssigen Ketons verwendet, obwohl auch der Einsatz von kleineren Mengen möglich ist. Es zeigte sich, dass eine etwas größere Menge an Säure (7 Mol-%) von Vorteil ist, während noch größere Mengen die Ausbeuten senkten (Tabelle 1, Nr. 12–14). Bei Raumtemperatur ist der Verlauf der Reaktion gut, doch eine leichte Temperaturerhöhung auf 40 °C steigerte die Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute weiter (Tabelle 1, Nr. 15). Höhere Temperaturen haben eine Verringerung der Ausbeuten und die Bildung größerer Mengen des Selbst-Aldol-Kondensationsprodukts von Cyclopentanon zur Folge.

Unter den optimierten Bedingungen wurden verschiedene Kohlenstoff-Nukleophile in der Reaktion mit Xanthen (**1**) getestet (Tabelle 2). In vielen Fällen wurden nach bis zu zwei Tagen vollständiger Umsatz und hohe Ausbeuten erzielt. Die Kupplung von **1** erfolgte mit cyclischen und offenkettigen Ketonen mit Ausbeuten bis 95 % (Tabelle 2, Nr. 1–9). In wenigen Fällen konnte kein kompletter Umsatz erreicht werden, da die Reaktion vorher stoppte, das nicht umgesetzte Xanthen (**1**) konnte aber größtenteils zurückgewonnen werden (Tabelle 2, Nr. 5 und 7). Eine erneute Zugabe der Säure oder verschiedener Mengen des Ketons veranlasste keinen „Neustart“ der Reaktion und änderte die Ausbeuten nicht.

Eine Erhöhung des Sauerstoff-Partialdrucks wirkte sich in einigen Fällen positiv auf die Ausbeuten aus. Beispielsweise wurde das Kupplungsprodukt mit Cyclooctanon, **3d**, bei Normaldruck mit nur 50 % Ausbeute gebildet; bei der Reaktion unter 6 bar Sauerstoff-Partialdruck erhöhte sich die

Tabelle 2: Aerobe Kupplung von Xanthen (**1**) mit verschiedenen C-Nukleophilen.^[a]

			
Nr.	Produkt	Zeit [h]	Ausb. [%] ^[b]
			
1	3a <i>n</i> = 1	18	90
2	3b <i>n</i> = 2	36	94
3	3c <i>n</i> = 3	64	81 ^[c]
4	3d <i>n</i> = 4	64	71 ^[c]
			
5	3e R' = H, R'' = Me	15	34
6	3f R' = Me, R'' = Et	15	68
7	3g R' = H, R'' = Ph	24	49
8	3h R' = Ph, R'' = Me	5	95
9	3i R' = Ph, R'' = <i>n</i> Bu	8	93
			
10	3j R' = Me, R'' = OEt	64	85 ^[c]
11	3k R' = Ph, R'' = OEt	96	80 ^[d]
12	3l R', R'' = OMe	128	42 ^[c,e]
13	3m R', R'' = OEt	128	39 ^[c,e]

[a] Reaktionen wurden unter Normaldruck bei 40 °C durchgeführt, falls nicht anders angegeben. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Reaktion bei einem O₂-Partialdruck von 6 bar. [d] 2.5 Äquiv. Nukleophil. [e] CH₂Cl₂ als Lösungsmittel und 7 Mol-% TfOH.

Ausbeute auf 71 % (Tabelle 2, Nr. 4). Eine ähnliche Tendenz gab es auch beim Einsatz von β-Ketoestern oder 1,3-Diestern als Nukleophile. Hier wurden normalerweise höhere Ausbeuten bei erhöhtem Druck erzielt (Tabelle 2, Nr. 10–13). In einigen Fällen, beispielsweise für die Synthese von **3l** und **3m**, war die Verwendung von Trifluormethansulfonsäure als Katalysator vorteilhaft (Tabelle 2, Nr. 12 und 13). In diesen Beispielen wurden geringe Mengen Lösungsmittel zugesetzt, um eine homogene Lösung zu erhalten.

In früheren Studien zu oxidativen Kupplungen wurde Xanthen bereits verwendet: Hierbei kamen ein Fe^{III}-Katalysator zusammen mit *tert*-Butylperoxid,^[4] stöchiometrische Mengen des Chinons DDQ^[5] oder eine Mn^{III}-Verbindung bei hohen Temperaturen zum Einsatz, um Produkte wie **3e** und **3j–m** zu synthetisieren.^[6] Substituierte Xantheme wie **3e** und **3g** wurden kürzlich über Arine hergestellt.^[7] Die hier vorgestellte Methode bietet eine Alternative mit weniger Syntheseschritten, günstigeren Reagentien und weniger Abfall.

Diphenylmethane reagierten unter diesen Bedingungen nicht, allerdings konnten Acridane **4** mit Ketonen gekuppelt werden (Abbildung 1). Wie schon für die Produkte **3e** und **3g** beobachtet, verlief die Reaktion nicht vollständig, ansonsten

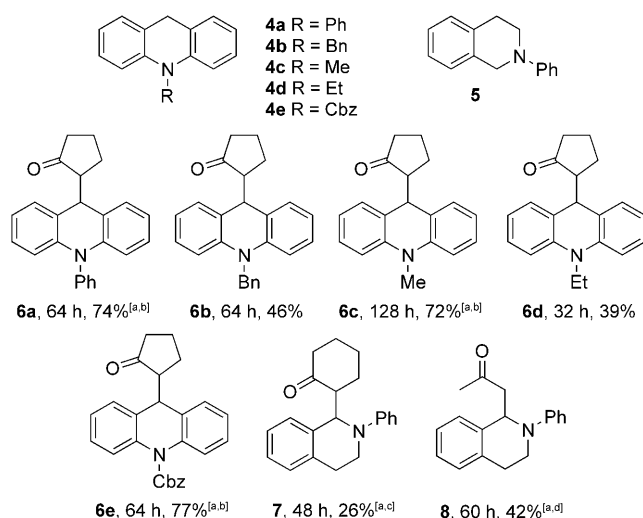


Abbildung 1. Produkte der aeroben Kupplung der Acridane **4** und des Tetrahydroisochinolins **5** mit Ketonen. Die Reaktionen wurden wie in Tabelle 2 beschrieben durchgeführt. [a] Reaktion bei 6 bar Sauerstoff-Partialdruck und Raumtemperatur. [b] Lösungsmittel: CH₂Cl₂. [c] Lösungsmittel: MeOH. [d] 7 Mol % TfOH. Cbz = Benzyloxycarbonyl.

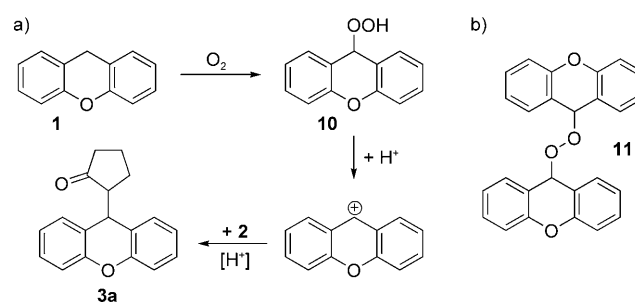
aber glatt. Die Produkte **6b** und **6d** wurden mit Ausbeuten um 40 % isoliert, wenn die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt wurde. Die Ausbeuten für die Produkte **6a**, **6c** und **6e** konnten bei höherem Sauerstoffdruck bis auf 77 % verbessert werden. Es konnten nur tertiäre N-substituierte Substrate zur Reaktion gebracht werden, allerdings sollte die Entschützung der Acridane **6b** und **6e** zu den entsprechenden sekundären Aminen leicht fallen. Auch N-Phenyltetrahydroisochinolin (**5**) wurde bei erhöhtem Druck erfolgreich, wenn auch in moderaten Ausbeuten mit Ketonen zu **7** und **8** gekuppelt,^[8] wobei nicht umgesetztes Startmaterial **5** zurückgewonnen werden konnte.

Das Produkt **6c** wurde bereits durch die Reaktion eines Acridiniumsalzes mit einem zuvor gebildeten Enamin hergestellt,^[9] und die Verbindung **7** war auch durch oxidative Kupfer-Katalyse unter Verwendung eines Silylenolats als Keton-Äquivalent zugänglich.^[10] Frühere Synthesen von **8** verliefen über eine Metallkatalyse bei hohen Temperaturen^[11] oder mit einem Aminosäure-Cokatalysator und einem Peroxid als Oxidationsmittel.^[12] Die hier beschriebene Methode ist eine offensichtliche Verbesserung, da die Ketone direkt und ohne Metallkatalysator eingesetzt werden können.

Anfänglich konnten wir nicht ausschließen, dass Spuren eines Übergangsmetalls die Reaktion katalysieren. Die Analyse der Reaktionsmischung einer erfolgreichen Synthese von **3a** durch Atomabsorptionsspektroskopie zeigte keines der gängigen redoxaktiven Übergangsmetalle wie V, Mn, Fe, Cu, Ru oder Pd oberhalb der Nachweisgrenze von 0.5 ppm. Auch die Durchführung der Reaktion in Gegenwart von

kleinen Mengen (1 Mol-%) verschiedener Metallsalze ergab im besten Fall unveränderte Reaktionsgeschwindigkeiten und Ausbeuten. Cu^{II}- und Fe^{II}-Salze, die wahrscheinliche Verunreinigungen und aktive Redoxkatalysatoren darstellen, inhibierten die Reaktion sogar (siehe die Hintergrundinformationen). Daher nehmen wir an, dass die Reaktion ohne Beteiligung eines Metalls abläuft.

Es ist denkbar, dass der Mechanismus über die autoxidative Bildung des Xanthen-Hydroperoxids **10** verläuft. Dieses würde in einer säurekatalysierten S_N1-Reaktion mit einem Nukleophil, dem Keton **2**, zu dem Produkt **3a** und Wasserstoffperoxid reagieren (Schema 2a). Die Oxidation von **1** zu dem Hydroperoxid **10** könnte ohne Beteiligung eines Metallkatalysators über einen radikalischen Mechanismus



Schema 2. a) Möglicher Mechanismus der autoxidativen Kupplung von Xanthen (**1**) und Cyclopentanone (**2**) über das Hydroperoxid **10**. b) Struktur des isolierten Nebenprodukts **11**.

verlaufen. Solche Autoxidationen sind für viele organische Verbindungen in Gegenwart von Sauerstoff bekannt,^[13] so auch für **5**.^[14] Normalerweise werden Hydroperoxide nicht als Elektrophile eingesetzt, sondern es ist vielmehr bekannt, dass sie säurekatalysierte Umlagerungen eingehen, wie in der Synthese von Phenol aus Cumolhydroperoxid.^[15] Es ist jedoch auch bekannt, dass Peroxide wie **10** und **11** (Schema 2b) über eine C-O-Bindungsspaltung mit Kohlenstoff-Nukleophilen reagieren können.^[16] Unter unseren Reaktionsbedingungen ohne zusätzlichen Sauerstoff konnten wir das Hydroperoxid **10** erfolgreich mit Cyclopentanone zu **3a** umsetzen. Auf ähnliche Weise wurden auch andere Peroxide in Lewis-Säure-vermittelten Alkylierungen als Reagens eingesetzt.^[17]

In Übereinstimmung mit dem vorgeschlagenen Mechanismus haben wir gefunden, dass der Zusatz des Radikalinhibitors 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenol (5 Mol-%) die Reaktion komplett verhindert. In einigen Fällen haben wir Hinweise auf die Bildung von Wasserstoffperoxid gefunden, da durch die Zugabe von MnO₂ am Ende der Reaktion ein Gas freigesetzt wurde, was auf eine katalytische Zersetzung von H₂O₂ hindeutet. Diese Eigenschaft und die Tatsache, dass MnO₂ die Reaktion nicht inhibiert, bieten interessante Verbesserungsmöglichkeiten: MnO₂ kann in der Reaktion verwendet werden, um kontinuierlich das gebildete Wasserstoffperoxid zu zersetzen. Der so gebildete Sauerstoff kann wieder an der Reaktion teilnehmen, und das entstehende Wasser ist schlussendlich das einzige „Abfall“-Produkt.

Wir waren außerdem in der Lage, aus der mit Trifluoressigsäure katalysierten Reaktion (Tabelle 1, Nr. 6) das

- [16] A. G. Davies, R. V. Foster, R. Nery, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2204–2209.
- [17] a) L. Liguori, H.-R. Bjorsvik, F. Fontana, D. Bosco, L. Galimberti, F. Minisci, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8812–8815; b) P. H. Dussault, H.-J. Lee, X. Liu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3006–3013.
- [18] F. G. Bordwell, J. Cheng, G. Z. Ji, A. V. Satish, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9790–9795.
- [19] Wir danken einem Gutachter, der uns auf die folgende Literaturstelle aufmerksam machte, die ein Diphenylmethyl-Antioxidans beschreibt: J. C. Scaiano, A. Martin, G. P. A. Yap, K. U. Ingold, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 899–901.
- [20] Repräsentative Beispiele: a) W. Tang, H. Hioki, K. Harada, M. Kubo, Y. Fukuyama, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2010–2013; b) M. S. T. Gonçalves, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190–212; c) B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6635–6652; d) T. Troxler, K. Hurth, H. Mattes, M. Prasad, P. Schoeffter, D. Langenegger, A. Enz, D. Hoyer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1305–1309; e) K. Chibale, M. Visser, D. van Schalkwyk, P. J. Smith, A. Saravanamuthu, A. H. Fairlamb, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2289–2296; f) R. Pellicciari, G. Costantino, M. Marinozzi, A. Macchiarulo, L. Amori, P. Josef Flor, F. Gasparini, R. Kuhn, S. Urwyler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3179–3182; g) M. Nógrádi in *Science of Synthesis, Vol. 14* (Hrsg.: E. J. Thomas), Thieme, Stuttgart, **2003**, S. 201–273; h) R. H. Prager, C. M. Williams in *Science of Synthesis, Vol. 15* (Hrsg.: D. S. Black), Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 987–1028.
-