

Nachhaltigere Bildung von C-N- und C-C-Bindungen zur Synthese von N-Heterocyclen**

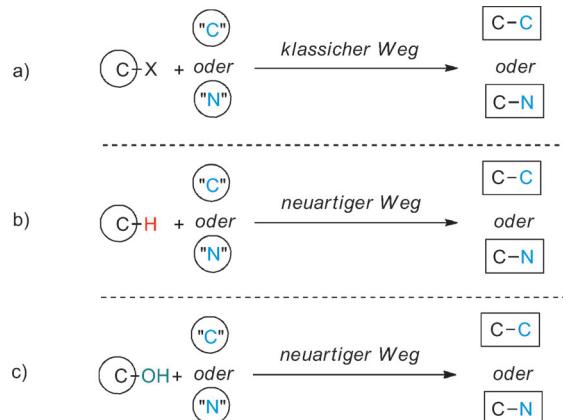
Johannes Schranck, Anis Tlili und Matthias Beller*

C-C-Bindungen · C-N-Bindungen · Heterocyclen ·
Homogene Katalyse · Nachhaltige Chemie

In der organischen Synthese ist die selektive und effiziente kombinierende Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen von großer Bedeutung. Die dabei erzeugten stickstoffhaltigen Substanzen finden sowohl in den Bio- als auch Materialwissenschaften häufige Anwendung. Der klassische Weg zum Aufbau solcher Bindungen sind nukleophile Substitutionsreaktionen oder übergangsmetallkatalysierte Reaktionen entsprechend aktivierter Ausgangsstoffe. Derartige Methoden erfordern im Allgemeinen das Vorhandensein einer guten Abgangsgruppe, wobei es sich meist um Halogenide oder Pseudohalogenide handelt. Auch wenn sich diese Reaktionen in zahlreichen Synthesen zweifellos als effizient herausgestellt haben, beinhalten sie dennoch einige Nachteile. Dazu gehören insbesondere die Bildung signifikanter Mengen an Nebenprodukten und damit Abfall sowie die Notwendigkeit, die Ausgangsstoffe in mehrstufigen Synthesen mit den entsprechend reaktiven funktionellen Gruppen auszustatten (Schema 1a).^[1]

Um die genannten Nachteile zu überwinden, hat sich die selektive Funktionalisierung von inerten C-H-Bindungen zu einem bedeutenden Thema der Katalyseforschung entwickelt (Schema 1b).^[2] Obwohl auf diesem Gebiet bereits Fortschritte gemacht wurden, bestehen einige Herausforderungen nach wie vor, z. B. die Aktivierung nur schwach azider C-H-Bindungen, die Abhängigkeit von dirigierenden Gruppen sowie der Bedarf an effizienteren Katalysatoren in Hinsicht auf katalytische Produktivität (TON) und Effizienz (TOF).

Neben der Aktivierung von C-X-Verbindungen (X = Halogen oder H) bietet die Aktivierung der Hydroxygruppen von Alkoholen eine wertvolle Möglichkeit zum Aufbau neuer C-C- oder C-N-Bindungen (Schema 1c). In Bezug auf ihre Nachhaltigkeit sind Alkohole und Polyole attraktive erneuerbare Ausgangsstoffe. Die meisten von ihnen sind entweder gut verfügbare Naturstoffe oder können mit einfachen Verfahren aus Biomasse erzeugt werden.^[3] Ein klassisches Bei-



Schema 1. Bildung von C-C- oder C-N-Bindungen.

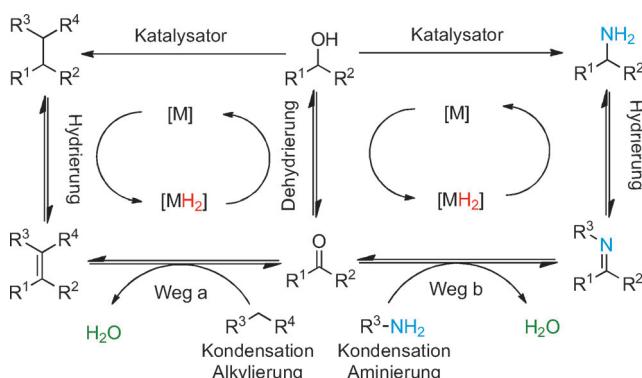
spiel für den Einsatz von Alkoholen zur Erzeugung von C-C-Bindungen ist die Guerbet-Reaktion, bei der primäre Alkohole bei höheren Temperaturen dehydriert werden und die entstehenden Aldehyde unmittelbar Aldolkondensation und Hydrierung durchlaufen, sodass es letztendlich zur Bildung von β -alkylierten Alkoholen kommt.^[4] Obwohl es einige moderne Varianten dieses Verfahrens gibt, müssen solche Reaktionen normalerweise unter drastischen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden und zeigen nur eine geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Alternativ zur Guerbet-Reaktion kann die Aminierung und Alkylierung von Alkoholen auch durch Übergangsmetallkatalyse nach dem sogenannten „Borrowing-Hydrogen“- oder auch „Hydrogen-Autotransfer“-Konzept erfolgen (Schema 2, Wege a und b).^[5]

Während sich umfangreiche Untersuchungen in den vergangenen Jahren auf die Entwicklung besserer Katalysatoren für die Synthese von aliphatischen Aminen konzentriert haben, besteht seit kurzem ein steigendes Interesse, diese Verfahren auch zum Aufbau strukturell komplexerer Heterocyclen zu nutzen. Aktuell sind zahlreiche heterocyclische Verbindungen bei Anbietern von Feinchemikalien erhältlich, und deren Produktion im Tonnenmaßstab trägt signifikant zur Abfallerzeugung dieses Industriezweiges bei. Unter diesem Aspekt ist die Entwicklung von effizienten Synthesen biologisch interessanter Pyrrole ausgehend von 1,2-Aminoalkoholen und Alkoholen oder Carbonylverbindungen durch die Arbeitsgruppen von Kempe, Milstein und Saito außergewöhnlich und soll hier hervorgehoben werden.

[*] J. Schranck, Dr. A. Tlili, Prof. Dr. M. Beller

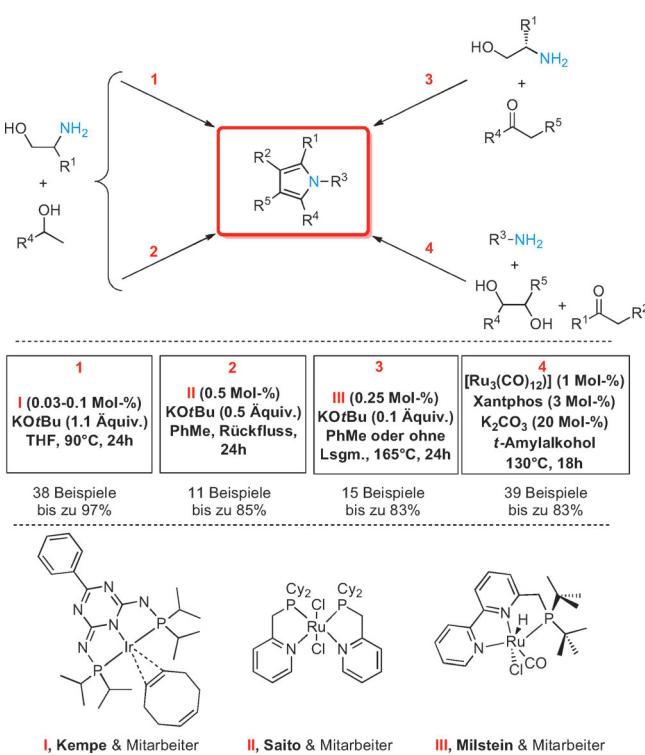
Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)
E-Mail: Matthias.Beller@catalysis.de
Homepage: <http://www.catalysis.de>

[**] Wir danken dem Bundesland Mecklenburg-Vorpommern und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) für finanzielle Unterstützung.



Schema 2. Aminierung und Alkylierung von Alkoholen.

Kempe und Michlik veröffentlichten erstmals die Anwendung definierter Iridium-basierter PNP-Komplexe zur effizienten Synthese von Pyrrolen mittels aufeinanderfolgender C-N- und C-C-Bindungsknüpfung (Schema 3, Weg 1).^[6] Entscheidend für den Erfolg dieser Methode sind die selektive Iridium-katalysierte Dehydrierung und Kondensa-



Schema 3. Verbesserte Methoden zur Synthese von Pyrrolen.

tion von 1,2-Aminoalkoholen und sekundären Alkoholen in Gegenwart eines geringen Überschusses an Base (KOtBu) unter vergleichsweise schonenden Reaktionsbedingungen. Bemerkenswert ist dabei, dass bereits geringe Katalysatorbeladungen (bis zu 0.03 Mol-%) ausreichen, um das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten zu isolieren. Außerdem konnten die Autoren zeigen, dass ihre Methode auch die Synthese von Dipyrrolen und Aminopyrrolen ermöglicht.

Nur wenig später veröffentlichten Milstein und Mitarbeiter eine weitere Pyrrolsynthese, die von Aminoalkoholen und sekundären Alkoholen ausgeht.^[7] In ihrem Verfahren kommen spezielle PNN-Ruthenium-Pinzettenkomplexe (0.5 Mol-%) zum Einsatz, welche die Verwendung von substoichiometrischen Mengen (0.5 Äquiv.) an Base erlauben und die entsprechenden fünfgliedrigen Heterocyclen in guten bis exzellenten Ausbeuten erzeugen (Schema 3, Weg 3). Zusätzlich wurde kürzlich ein weiterer vollständig charakterisierter PNNP-Ruthenium-Komplex von Saito und Mitarbeitern für ähnliche Synthesen veröffentlicht.^[8] In diesem Fall erfolgte die Synthese von Pyrrolen ausgehend von 1,2-Aminoalkoholen und Ketonen in moderaten bis sehr guten Ausbeuten unter höheren Reaktionstemperaturen (165°C). In einigen Fällen waren nur geringen Mengen (10 Mol-%) Base (KOtBu) erforderlich, um eine effiziente Dehydrierung und Kondensation zu erreichen (Schema 3, Weg 2). Um mehr Informationen über den möglichen Reaktionsablauf zu erhalten, wurden Kontrollexperimente ausgehend von einem tertiären 1,2-Aminoalkohol in Gegenwart von Propiophenon durchgeführt. Dabei wurde als Hauptprodukt das α,β -ungeättigte Keton gebildet. Daher gehen die Autoren davon aus, dass zunächst die Bildung der C-C-Bindung erfolgt und anschließend die C-N-Bindungsknüpfung und Aromatisierung. In Ergänzung wurde Anfang dieses Jahres eine ähnliche Ru-katalysierte Dreikomponentenreaktion veröffentlicht, die von Ketonen, 1,2-Diolen und Aminen ausgeht (Schema 3, Weg 4).^[9] Vorteilhafterweise erzeugen all diese kürzlich entdeckten Methoden zur Synthese von Pyrrolen lediglich Wasser und Wasserstoff als Nebenprodukte. Damit sind sie hervorragende Beispiele für atomeffiziente und umweltfreundliche Synthesen. Zudem ermöglichen sie den einfachen und direkten Aufbau zahlreicher substituierter Heterocyclen. So können beispielsweise tetra- und pentasubstituierte Pyrrole in einem einzigen Syntheseschritt aus kommerziell verfügbaren Ausgangsstoffen hergestellt werden. Beachtenswert ist, dass die meisten von Kempe synthetisierten Produkte bis dahin nicht bekannt waren, was den präparativen Wert der Methoden belegt. Zudem ist hervorzuheben, dass das Prinzip der zuvor erwähnten Arbeiten nicht auf die Synthese von Pyrrolen begrenzt ist. Tatsächlich gelang es den Arbeitsgruppen von Kempe und Milstein ebenfalls, eine Reihe von Pyridinen und Chinolinen durch Einsatz ihrer Ir- bzw. Ru-Komplexe zu synthetisieren.^[10] Dabei musste lediglich ein 1,2-Aminoalkohol anstelle des 1,2-Aminoalkohols eingesetzt werden. Zusammenfassend zeigen die hier beschriebenen neuartigen Reaktionen attraktive Alternativen zu den gängigen Synthesewegen von Heterocyclen und bieten ein äußerst interessantes Forschungsgebiet für die nahe Zukunft.

Eingegangen am 11. April 2013
Online veröffentlicht am 17. Juni 2013

[1] a) E.-i. Negishi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738; b) A. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722; c) X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9231; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047; d) Metal-Catalyzed

- Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] Ausgewählte Übersichten zur C-H-Aktivierung: a) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740; b) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; d) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315; e) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; f) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654; g) F. Collet, C. Lescot, P. Daubon, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926.
- [3] A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411; b) J. Zakzeski, P. C. A. Bruijnincx, A. L. Jongerius, B. M. Weckhuysen, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3552.
- [4] a) O. Kose, S. Saito, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 896; b) P. Anbarasan, Z. C. Baer, S. Sreekumar, E. Gross, J. B. Binder, H. W. Blanch, D. S. Clark, F. D. Toste, *Nature* **2012**, *491*, 235.
- [5] Übersichten zum „Borrowing-Hydrogen“-Konzept: a) R. H. Crabtree, *Organometallics* **2011**, *30*, 17; b) G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681; c) T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 753; d) G. W. Lamb, J. M. J. Williams, *Chim. Oggi* **2008**, *26*, 17; e) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555.
- [6] S. Michlik, R. Kempe, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140.
- [7] D. Srimani, Y. B. David, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4104; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4012.
- [8] K. Lida, T. Miura, J. Ando, S. Saito, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1463.
- [9] M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 597.
- [10] a) S. Michlik, R. Kempe, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6450; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6326; b) D. Milstein, D. Srimani, Y. Ben-David, *Chem. Commun.* **2013**, DOI: 10.1039/C3CC43227K.