

Übergangsmetallkatalysierte Wasserstofftransferanellierungen: Zugang zu heterocyclischen Gerüsten

Avanashiappan Nandakumar,* Siba Prasad Midya, Vinod Gokulkrishna Landge und Ekambaram Balaraman*

Anellierungen · Heterocyclen · Synthesemethoden ·
Übergangsmetallkatalyse · Wasserstofftransfer

Übergangsmetall-Wasserstofftransferkatalysatoren ermöglichen ausgehend von einfachen Ausgangsmaterialien einen schnellen Zugang zu wichtigen Strukturmotiven, so auch zu Heterocyclen. Übergangsmetallkatalysierte Wasserstofftransferanellierungen sind umweltverträglich und in hohem Maße atomökonomisch, da sie Wasser und Wasserstoff als Nebenprodukt freisetzen und erneuerbare Alkohole als Ausgangsmaterialien verwenden. Hier werden neueste Fortschritte auf diesem Gebiet im Hinblick auf Anellierungen von Alkoholen mit verschiedenen nucleophilen Reaktionspartnern vorgestellt, bei denen heterocyclische Gerüste gebildet werden.

1. Einleitung

1.1. Thema dieses Kurzaufsatzen

Heterocyclen bilden die größte und vielfältigste Familie an organischen Verbindungen. Sie sind vor allem für Anwendungen in der synthetischen Biologie und den Materialwissenschaften von Bedeutung.^[1] Das Ausmaß, in dem Heterocyclen bei diesen Unterfangen eingesetzt werden können, hängt von der Verfügbarkeit selektiver und effizienter Methoden für ihre Synthese aus einfachen und reichlich vorhandenen Ausgangsmaterialien ab.

In den letzten Jahrzehnten erlangten übergangsmetallkatalysierten Wasserstofftransferreaktionen großes Interesse.^[2] Die Übertragung von H₂ spielt eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung von Substraten für Anellierungen unter Bildung von C-X-Bindungen (X = C, N, O), wobei H₂O und H₂ frei-

gesetzt werden. Darüber hinaus reduziert in einigen Varianten das zunächst abgespaltene H₂ im abschließenden Reaktionsschritt ein Intermediat, das aus dem dehydrierten Vorstufe und einem Nukleophile gebildet wurde, unter Nettofreisetzung von Wasser.^[2g] Während Berichte zu anderen übergangsmetallkatalysierten (Cu, Ni, Zn, Pd usw.) Wasserstofftransferreaktionen gibt,^[3] zeichnen sich Ru-, Ir- und wenige Fe-basierte Katalysesysteme durch eine herausragende Aktivität und Selektivität in Wasserstofftransferanellierungen zur Herstellung heterocyclischer Verbindungen aus. Yamaguchi et al. verfassten 2010 eine Übersicht zur Konstruktion von Stickstoffheterocyclen durch übergangsmetallkatalysierte Wasserstofftransferanellierungen.^[4] In den letzten Jahren hat sich dieses Gebiet hinsichtlich der Katalysatoren, der Liganden und der Reaktionsbedingungen weiterentwickelt, sodass es etablierten Syntheseprozessen den Platz streitig macht. Aus diesem Grund stellen wir hier neueste Fortschritte auf dem Gebiet der Wasserstofftransferanellierungen von Alkoholen mit verschiedenen nucleophilen Reaktionspartnern vor, bei denen heterocyclische Gerüste gebildet werden. Der Stoff dieses Aufsatzes ist in vier verschiedene Kategorien unterteilt: a) Die N-Alkylierung von Aminen durch Alkohole, b) die dehydrierende Amidbildung aus Aminen und Alkoholen, c) die oxidative Cyclisierung von Alkoholen und d) die Anellierung ungesättigter Systeme.

1.2. N-Alkylierung von Aminen durch Alkohole

Die katalytische N-Alkylierung von Aminen ist eine vielversprechende atomökonomische und umweltverträgliche Vorgehensweise für den selektiven Aufbau unterschied-

[*] Dr. A. Nandakumar, S. P. Midya, V. G. Landge, Dr. E. Balaraman
Catalysis Division
CSIR – National Chemical Laboratory (CSIR-NCL)
Dr. Homi Bhabha Road, Pune – 411008 (Indien)
E-Mail: eb.raman@ncl.res.in
balaramane2002@yahoo.com

Dr. A. Nandakumar
Organic Chemistry Division
CSIR – Central Leather Research Institute (CSIR-CLRI)
Adyar, Chennai – 600 020 (Indien)
E-Mail: avnandakumar@gmail.com

licher Aminderivate. Dabei wird ein Alkohol als Alkylierungsreagens verwendet und Wasser als weiteres Produkt gebildet.^[2g,5] Seit langem werden N-Alkylierungen durch die Reaktion von Aminen mit Alkylhalogeniden durchgeführt. Solche Reaktionen sind aufgrund der erhöhten Nucleophilie und Reaktivität des Stickstoffzentrums nach der ersten Alkylierung in Bezug auf die Selektivität der Aminbildung schwer zu kontrollieren. Eine alternative Methode zur Synthese von Aminen ist die Reduktion von Amiden, die aber stöchiometrische Mengen toxischer Reagentien benötigt und große Abfallmengen produziert. Neue Systeme ermöglichen effiziente N-Alkylierungen einer großen Bandbreite an Substraten unter milden Bedingungen durch einen übergangsmetallkatalysierten Wasserstofftransfer. Die Strategie beruht auf der Oxidation eines Alkohols zum Aldehyd unter Freisetzung von H₂, der Bildung eines Imins unter Freisetzung von Wasser und der Reduktion des Imins durch den im ersten Schritt freigesetzten H₂; das Resultat ist eine redoxneutrale Reaktion (Abbildung 1).^[2d] Inter- und intramolekulare Anellierungen ermöglichen die Bildung von gesättigten heterocyclischen Gerüsten mit einem oder zwei Heteroatomen, die anderweitig schwer zugänglich sind und mehrstufige Synthesen erfordern würden. Darüber hinaus konnten mit diesem Prozess gesättigte sekundäre cyclische Aminderivate aufgebaut werden.

1.3. Dehydrierende Amidbildung aus Alkoholen und Aminen

Die Bildung von Amid-/Peptidbindungen spielt in der organischen und biologischen Chemie eine sehr wichtige Rolle.^[6] Konventionelle Methoden zum Knüpfen einer Amidbindungen basieren zumeist auf aktivierten Säurederivaten oder säure-/basekatalysierten Umlagerungen. Be-

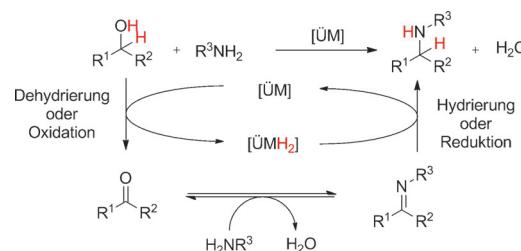


Abbildung 1. N-Alkylierung von Aminen durch Alkohole. ÜM = Übergangsmetall.

kannte Methoden zum Knüpfen einer Amidbindung erfordern für gewöhnlich stöchiometrische Mengen an Reagenzien, und es werden äquimolare Mengen an Abfall produziert. Als erste Synthesemethode für Amide durch übergangsmetallkatalysierten Wasserstofftransfer bildete sich die Reaktion eines Alkohols und eines Amins in Gegenwart einer äquimolaren Menge eines Wasserstoffakzeptors als Additiv heraus.^[7] Eine Weiterentwicklung der Übergangsmetallkatalysatoren führte zu einer akzeptorfreien dehydrierenden Amidbildung als umweltverträgliche und atomökonomische Methode. Die Freisetzung von H₂-Gas verschiebt das Gleichgewicht zugunsten der Amidbildung. Die Strategie ist in Abbildung 2 veranschaulicht. Die anfängliche katalytische Oxidation eines Alkohols zum Aldehyd und die anschließende Reaktion mit einem Amin produzieren ein Halbaminal, das unter Freisetzung von H₂ zum Amid weiteroxidiert wird. Die Oxidation des Halbaminals hängt von den Eigenschaften von Katalysator, Ligand und Substrat ab.^[8] Intramolekulare Anellierungen von Aminoalkoholen ergeben fünf-, sechs- und siebengliedrige Lactame.



Avanashiappan Nandakumar erwarb 2009 einen Master-Abschluss in angewandter Chemie an der Anna University in Chennai (Indien) und promovierte anschließend am CSIR-Central Leather Research Institute unter der Anleitung von Dr. P. T. Perumal. Er erhielt seinen Ph.D. (2014) von der University of Madras sowie einen indischen SERB-Young Scientist Award. Er wird in der Gruppe von Dr. E. Balaraman übergangsmetallkatalysierte Anellierungen erforschen.



Siba P. Midya erwarb seinen Bachelor-Abschluss an der Vidyasagar University und seinen Masters am IIT Bombay (Indien, 2013). Zurzeit arbeitet er als Junior Research Fellow unter der Anleitung von Dr. E. Balaraman im CSIR-National Chemical Laboratory. Seine Forschungen konzentrieren sich auf metallvermittelte organische Transformationen und die Photoredoxkatalyse.



Vinod G. Landge erwarb seinen Bachelor und Masters in organischer Chemie an der SP Pune University (Indien, 2013). Zurzeit arbeitet er als Junior Research Fellow unter der Anleitung von Dr. E. Balaraman im CSIR-National Chemical Laboratory. Seine Forschungen konzentrieren sich auf übergangsmetallkatalysierte C-H-Funktionalisierungen und die Photoredoxkatalyse.



Ekambaram Balaraman erwarb 2002 seinen M.Sc. in Chemie an der University of Madras (Indien). Er promovierte 2008 in Chemie an der Central University of Hyderabad (Indien) und arbeitete von 2008 bis 2012 als FGC-Post Doctoral Fellow am Weizmann Institute of Science. Zurzeit ist er Senior Scientist am CSIR-National Chemical Laboratory in der Abteilung für Katalyse. Seine Forschungen konzentrieren sich auf metallvermittelte organische Transformationen und die Photoredoxkatalyse.

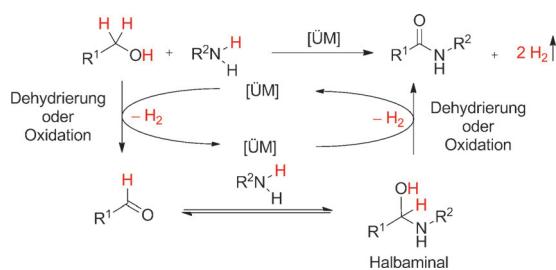


Abbildung 2. Dehydrierende Amidbildung aus Alkoholen und Aminen.

1.4. Oxidative Cyclisierung von Alkoholen

Die übergangsmetallkatalysierte dehydrierende Kupplung von Alkoholen mit verschiedenen nucleophilen Reaktionspartnern führte zur Bildung von C-X-Bindungen ($X = C, N, O$) unter Freisetzung von H_2 und H_2O (Abbildung 3).^[9]

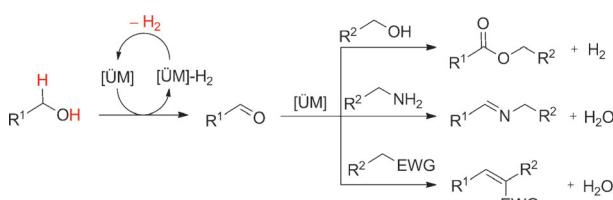


Abbildung 3. Dehydrierende Kupplung von Alkoholen mit Nucleophilen.

Inter- und intramolekulare Wasserstofftransferanellierungen von Alkoholen mit unterschiedlichen Kupplungspartnern ermöglichen die Bildung funktionalisierter gesättigter und aromatischer heterocyclischer Verbindungen. Diese Methode bietet einen direkten Zugang zu diversen heterocyclischen Gerüsten.

1.5. Anellierung ungesättigter Systeme (Alkene und Alkine)

Ungesättigte Systeme wie Alkene und Alkine sind wichtige Bausteine in der Chemie, die nach der Entwicklung neuer übergangsmetallkatalysierter Synthesemethoden zunehmend verstärkt werden.^[10] Übergangsmetallkatalysierte Wasserstofftransferanellierungen dieser Bausteine liefern neuartige heterocyclische Gerüste.^[11]

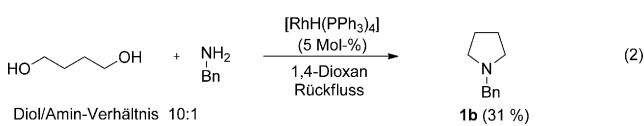
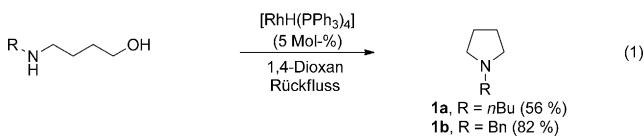
2. Synthese von N-Heterocyclen

Stickstoffheterocyclen sind in der Natur und in biologisch aktiven Verbindungen, einschließlich Nucleobasen in RNA, DNA, Nucleotiden und Nucleosiden sowie in Hämoglobin, allgegenwärtig. Sie sind außerdem Bestandteile von Agrochemikalien und Pharmazeutika, und sie kommen bei der Herstellung von Nahrungsmitteln, Farbstoffen, Waschmitteln und Tensiden zum Einsatz.^[11] Folglich gibt es eine Unmenge an Synthesemethoden für Stickstoffheterocyclen. Übergangsmetallkatalysierte Wasserstofftransferanellierungen

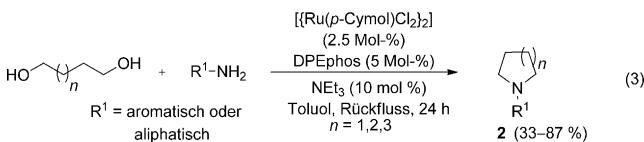
bieten eine Plattform für die effiziente und umweltverträgliche Synthese der Grundgerüste komplexer heterocyclischer Verbindungen in einem einzigen Arbeitsschritt.

2.1. Anellierung mittels N-Alkylierung von Aminen durch Alkohole

Gesättigte Stickstoffheterocyclen sind in vielen Naturstoffen und biologisch wichtigen Verbindungen zu finden. Die erste N-Alkylierung eines Amins durch einen Alkohol mit Hilfe einer Wasserstofftransferanellierung wurde 1981 von Grigg et al. beschrieben. Durch die intramolekulare Reaktion von N-substituierten 4-Aminobutan-1-olen in Gegenwart von 5 Mol-% $[\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4]$ als Katalysator wurden in siedendem 1,4-Dioxan Pyrrolidine gebildet. Die Reaktionskaskade besteht aus einer dehydrierenden Oxidation des Alkohols zum Aldehyd, der Iminbildung mit dem Amin und der Hydrierung des Imins unter Bildung der N-substituierten Pyrrolidine **1a** und **1b** in 56 bzw. 82 % Ausbeute [Gl. (1)]. Ähnliche katalytische Bedingungen wurden bei der Aminierung von Butan-1,4-diol mit Benzylamin im Verhältnis 10:1 eingesetzt, bei der **1b** in 31 % Ausbeute entstand [Gl. (2)].^[12]

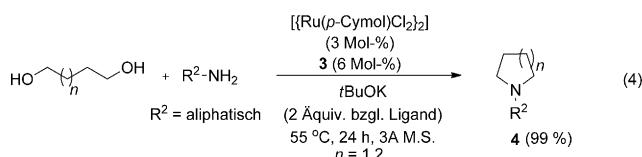


Da Diolderivate einfach zugänglich sind, handelt es sich bei der direkten Kupplung eines Diols mit einem Amin über Wasserstofftransfer um eine der vielversprechendsten Vorgehensweisen zum Aufbau von N-Heterocyclen. $[(\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2)_2]$ öffnete in Kombination mit dem zweizähnigen Liganden DPEphos über die N-Alkylierung von Diolen mit Aminen einen Zugang zu gesättigten fünf-, sechs- und siebengliedrigen N-Heterocyclen [Gl. (3); DPEphos = Bis(2-di-

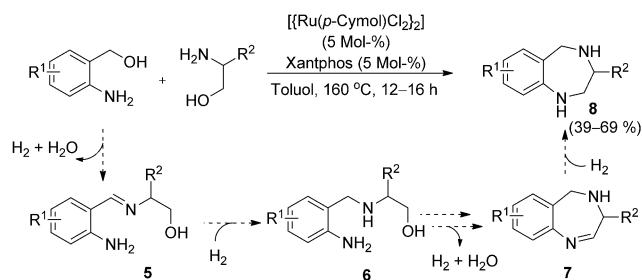


phenylphosphanylphenyl)ether]. 1,4-Butandiol reagierte mit verschiedenen Anilinen und aliphatischen Aminen in Gegenwart von Triethylamin als Additiv in siedendem Toluol zu N-substituierten Pyrrolidinen. 1,5-Pentandiol und 1,6-Hexandiol wurden unter ähnlichen katalytischen Bedingungen ebenfalls zu den entsprechenden N-substituierten Piperidin- und Azepanderivaten umgesetzt.^[13] Enyong et al. verwendeten kostengünstigen und einfach zugänglichen Liganden

(S)-2-Hydroxy-N,3-diphenylpropanamid (**3**) in Kombination mit $[(\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2)_2]$ für die N-Alkylierung von Diolen mit aliphatischen Aminen unter milden Reaktionsbedingungen, wobei das Diol sowohl als Substrat als auch als Reaktionsmedium dient, zur Bildung N-alkylierter Pyrrolidine und Piperidine in 99 % Ausbeute [Gl. (4); M.S. = Molsieb].^[14]



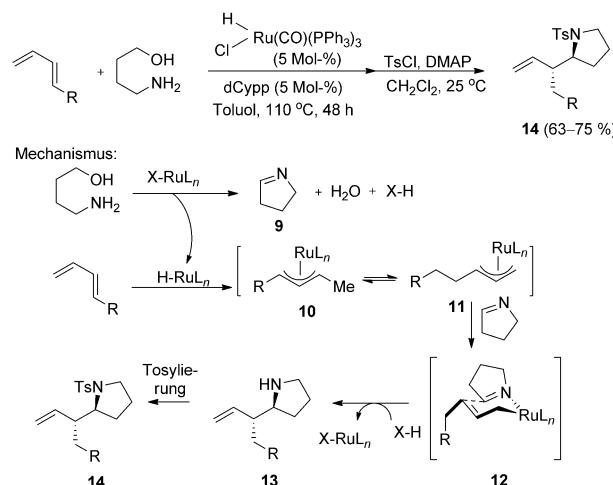
Derselbe Rutheniumkomplex wurde zusammen mit Xantphos zum Aufbau des Benzodiazepingerüsts verwendet, das in der medizinischen Chemie vielfach eingesetzt wird, wobei 2-Aminobenzylalkohole und 1,2-Aminoalkohole in zwei aufeinander folgenden Reaktionschritten unter Wasserstofftransfer umgesetzt wurden (Schema 1). Die Identifi-



Schema 1. Synthese von Benzodiazepinen (**8**). Xantphos = 9,9-Dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphanyl)xanthen.

zierung der Intermediate **6** und **7** im Reaktionsgemisch spricht dafür, dass die Tandemreaktion mit der Oxidation des reaktiveren Benzylalkohols zu einem Aldehyd beginnt. Die nachfolgende Iminbildung mit dem reaktiveren 1,2-Aminoalkohol führt zur N-Alkylierung des Benzylalkohols. Im Anschluss ergibt eine intramolekulare N-Alkylierung des Alkohols mit einem aromatischen Amin das Benzodiazepin.^[15]

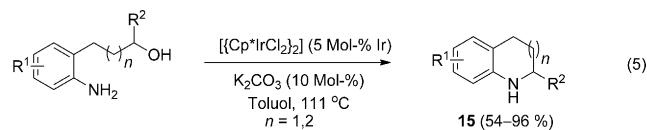
Krische und Mitarbeiter berichteten vor kurzem über eine Methode zur Synthese C2-substituierter Pyrrolidine (**14**) mittels Wasserstofftransfer-Hydroaminoalkylierung von Aminoalkoholen mit Dienen (Schema 2). Die Reaktion ergibt vollständig selektiv das verzweigte Isomer und verläuft mit guter bis hervorragender *anti*-Diastereoselektivität. Bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden *in situ* aus $[\text{HClRu}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ und verschiedenen Phosphanliganden erzeugte Katalysatoren identifiziert, die in hohen Ausbeuten und mit maximaler Diastereoselektivität 2-substituierte Pyrrolidine lieferten. Mechanistisch betrachtet führt die Dehydrierung des Alkohols zu einem elektrophilen Imin, 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol (**9**), und Rutheniumhydrid. Letzteres geht eine Hydrometallierung mit dem Dien zu dem disubstituierten π -Allylrutheniumkomplex **10** ein. Dieser Komplex isomerisiert reversibel zu dem stabileren monosubstituierten π -Allylrutheniumkomplex **11**, der an der Iminaddition über das



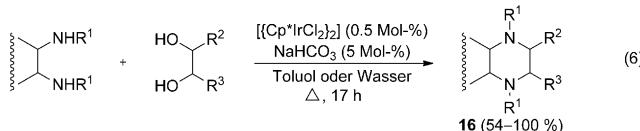
Schema 2. Synthese von C2-substituierten Pyrrolidinen durch Hydroaminoalkylierung von Aminoalkoholen mit Dienen. DMAP = 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin, dCyPP = 1,3-Bis(dicyclohexylphosphanyl)propan, Ts = 4-Toluoxytolylsulfonyl.

(*E*)- σ -Allylruthenium-Haptomer zu C2-substituierten Pyrrolidinen beteiligt ist. Die Reversibilität der Hydrometallierung wurde für die Kupplung eines deuterierten Aminoalkohols [$\text{HOCD}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$] mit Butadien unter Standardreaktionsbedingungen untersucht. Der dabei beobachtete Deuteriumeinbau in allen vinylischen und allylischen Positionen sowie in der Methylgruppe ($R = H$) des Produkts bestätigt die Reversibilität des Hydrometallierungsschritts. Die vollständige Retention des Deuteriums (> 95) in der Methinposition in Nachbarschaft zu dem Stickstoffatom belegt die irreversible Dehydrierung des Alkohols für die Iminbildung. Um die Diastereoselektivität für das *anti*-Produkt zu erklären, wurde das Intermediat **12** vorgeschlagen.^[16]

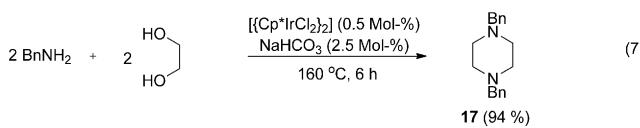
Fujita und Mitarbeiter entwickelten die erste Iridiumkatalysierte intramolekulare Anellierung von 3-(2-Aminophenyl)propanolen zu 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen in mäßigen bis hohen Ausbeuten. Die Reaktion begann mit einer katalytischen Dehydrierung des Alkohols in Gegenwart von 2 Mol-% $[(\text{Cp}^*\text{IrCl}_2)_2]$ als Katalysator. Aromatische Substrate mit unterschiedlichen Substituenten wurden in mäßigen bis hervorragenden Ausbeuten in die entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrochinoline umgewandelt, und außerdem wurde aus 4-(2-Aminophenyl)butanol unter Verwendung desselben Iridiumkatalysators 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzazepin synthetisiert [Gl. (5); $\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$.]^[17] Der Erfolg des



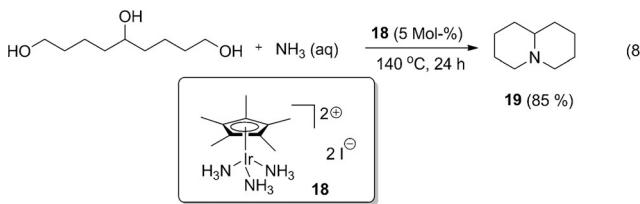
Cp^*Ir -Komplexe wurde auf eine Synthese von Piperazinen aus 1,2-Diaminen und 1,2-Diolen erweitert, die auf einer intermolekularen N-Alkylierung unter Wasserstofftransfer mit einer schwachen Base, wie NaHCO_3 , als Additiv in Wasser oder Toluol beruhte [Gl. (6)]. Zusätzlich wurde die Bildung



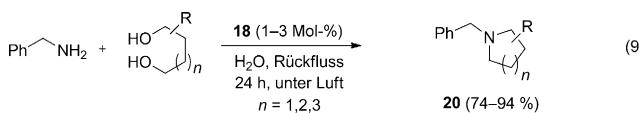
des Piperazins (**17**) aus einem primären Benzylamin und 1,2-Diol abgeleitet, die über die Bildung von vier neuen C-N-Bindungen infolge einer lösungsmittelfreien Wasserstofftransferanellierung bei 160°C verläuft [Gl. (7)].^[18,19]



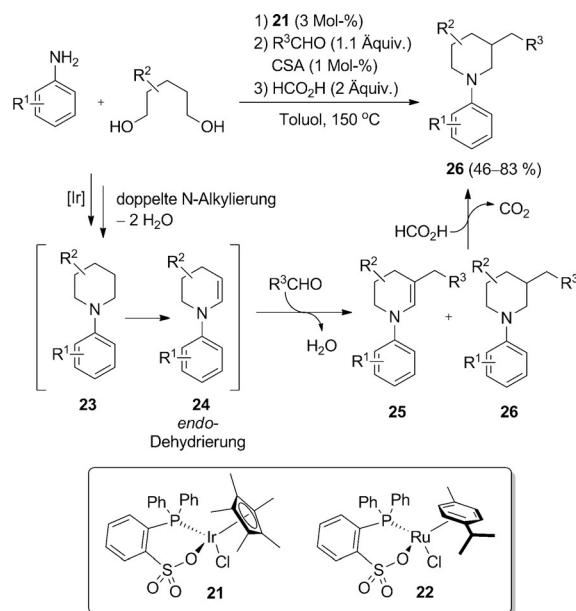
Nachdem die katalytische Leistungsfähigkeit des $[\text{Cp}^*\text{Ir}]$ -Komplexes in N-Alkylierungen unter Wasserstofftransfer erkannt worden war, wurden neue ionische und wasserlösliche $[\text{Cp}^*\text{Ir}]$ -Komplexe mit einem Aminliganden für die N-Alkylierung von Alkoholen in wässrigem Medium synthetisiert. Bemerkenswertweise wurde 1,5,9-Nonantriol unter Verwendung des wasserlöslichen Komplexes **18** als Katalysator mit wässriger Ammoniaklösung als Stickstoffquelle in Chinalizidin (**19**), einen N-Brückenkopf-Heterocyclus, umgewandelt [Gl. (8)].^[20] **18** wurde außerdem zur Anellierung von



Diolen mit Aminen in Wasser an der Luft angewendet. Die Reaktion von Benzylamin mit 1,4-Butandiol, 1,5-Pentandiol und 1,6-Hexandiol ergab in guten Ausbeuten die fünf-, sechs- bzw. siebgliedrigen Heterocyclen **20** [Gl. (9)]. Mit Diethenglykol als Diolvorstufe konnte darüber hinaus auch *N*-Benzylmorpholin erhalten werden.^[21]



C3-funktionalisierte Piperidine (**26**) wurden ausgehend von einfach zugänglichen Anilinen, Diolen und Aldehyden in Gegenwart des Iridium-Phosphansulfonat-Chelatkomplexes **21** aufgebaut (Schema 3). Die Drei-Komponenten-Tandemreaktion umfasst die zweifache N-Alkylierung eines Anilins mit einem Diol gefolgt von der *endo*-Dehydrierung des Piperidins als Schlüsselschritt, der eine hoch regioselektive C3-Funktionalisierung ermöglicht. Die Durchführung dieser Reaktion in Gegenwart des Rutheniumkomplexes **22** ergibt

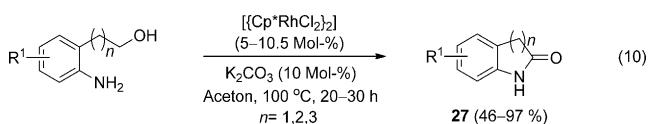


Schema 3. Drei-Komponenten-Tandemreaktion zur Synthese C3-funktionalisierter Piperidine. CSA = D-(+)-Camphersulfonsäure.

die N-alkyierte Verbindung **23** als Hauptprodukt. Andere kommerziell erhältliche Katalysatoren wie $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ und $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ erwiesen sich als ineffektiv. Auf der Grundlage des vollständigen Katalysezyklus ist **21** der einzige Katalysator für N- und C-Alkylierungen durch C-N- und C-C-Kupplung über einen Wasserstofftransfer in einem einzigen Schritt. Substituierte Diole wurden ebenfalls hoch regio- und diastereoselektiv in die entsprechenden Piperidinderivate umgewandelt.^[22]

2.2. Anellierung durch dehydrierende Amidbildung

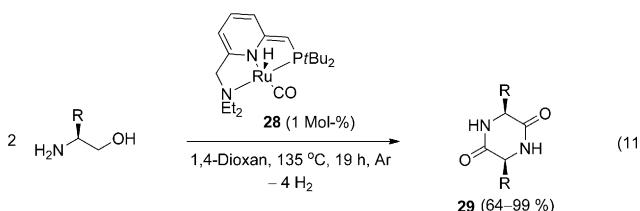
Benzokondensierte Lactame, wie Oxindole, Dihydrochinoindolinone und Tetrahydrobenzazepinone, sind in vielen Naturstoffen und Wirkstoffkandidaten zu finden. Umweltverträgliche und atomökonomische Methoden für die Synthese solcher heterocyclischer Verbindungen sind in hohem Maße wünschenswert. Fujita und Mitarbeiter nutzten einen Cp^* -Rhodium-Komplex in Aceton als selektiven Katalysator für die Synthese benzokondensierter fünf-, sechs- und sieben-gliedriger Lactame (**27**) durch eine dehydrierende Amidbildung [Gl. (10)]. Der Wechsel zu anderen Lösungsmitteln



wie Toluol führte zur Bildung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**15**) aus 3-(2-Aminophenyl)-1-propanol und bestätigte somit, dass Aceton eine Schlüsselrolle als Wasserstoffakzeptor spielt. Ein fünfgliedriges benzokondensiertes Lactam, sprich Oxindol, wurde mit einer geringeren Katalysator-

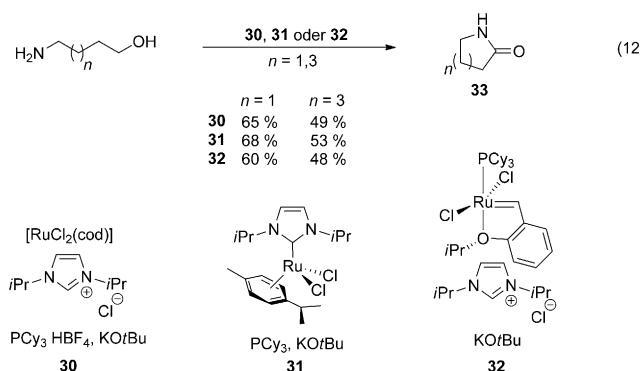
menge (3 Mol-%) durch Erhitzen in siedendem Aceton für 8 Stunden in mäßigen bis hervorragenden Ausbeuten synthetisiert.^[23]

Milstein und Mitarbeiter entwickelten einen definierten Ru^{II}-PNN-Komplex mit Pyridingerüst für die direkte Synthese von Amiden aus Alkoholen und Aminen unter Freisetzung von H₂ im Sinne einer akzeptorfreien Amidbildung ohne Basen und Additive.^[9b] Auf effektive Weise wurden β-Aminoalkohole in Gegenwart des desaromatisierten Ru-PNN-Komplexes **28** in 1,4-Dioxan unter Argon ohne Racemisierung in die cyclischen Dipeptide **29** umgewandelt [Gl. (11)]. Interessanterweise führten große Substituenten

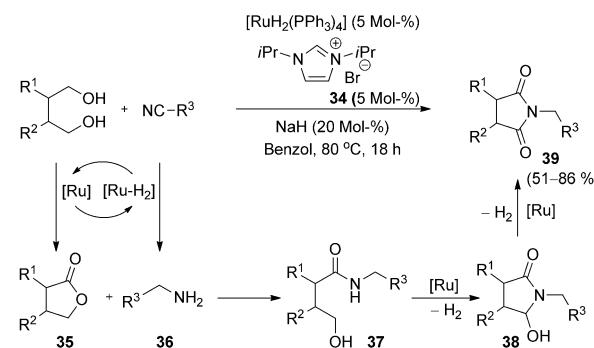


(R ≠ H, Me) in α-Position zu der Aminogruppe zur Bildung des cyclischen Dipeptids als einzigem Produkt, wohingegen (S)-(+)-2-Amino-1-propanol unter denselben katalytischen Bedingungen in 72 % Ausbeute das Polypeptid und eine geringe Menge an cyclischem Dipeptid ergab. Ein plausibler Katalysezyklus umfasst eine Metall-Ligand-Kooperation basierend auf einer Aromatisierung/Desaromatisierung des Liganden.^[24] Der hemilabile N-Arm spielt eine entscheidende Rolle bei der Bildung der Amidbindung; der analoge PNP/Ru^{II}-Komplex liefert das aromatisierte Produkt [siehe Gl. (16)].

Madsen und Mitarbeiter verwendeten Rutheniumkomplexe mit stark elektronenschließenden N-heterocyclischen Carbenen (NHC) als Katalysator für die selektive Synthese von Amiden aus Alkoholen und Aminen. Es wurden drei verschiedene NHC/Ru-Systeme (**30–32**) entworfen und hinsichtlich ihrer Aktivität in der Amidbildung von 1,4- und 1,6-Aminoalkoholen analysiert [Gl. (12); cod = 1,5-Cyclooctadien]. Alle drei Katalysesysteme ergaben ähnliche Reaktivitäten und Produktausbeuten, sodass eine gemeinsame katalytisch aktive Spezies anzunehmen ist.^[25]



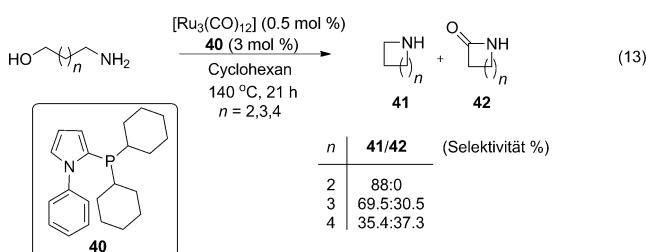
Eine atomökonomische Strategie zur Bildung cyclischer Imide (**39**) aus Diolen und Nitrilen wurde von Hong et al. entwickelt (Schema 4). Sie nutzten einen Rutheniumkomplex



Schema 4. Synthese cyclischer Imide aus Diolen und Nitrilen.

in Kombination mit dem N-heterocyclischen Carben aus **34** als Katalysator. Bemerkenswert ist, dass das aktive Elektrophil **35** und das Nucleophil **36** durch den Ruthenium-katalysierten Wasserstofftransfer vom Diol in einem redoxneutralen Zyklus erzeugt werden. Die Nitrile dienen in der Reaktion als Stickstoffquelle ebenso wie als Wasserstoffakzeptor. Die Reaktion von **35** und **36** ergibt das Hydroxyamid **37**, das über das Halbaminal **38** als potenzielles Intermediat zu einem cyclischen Imid dehydriert werden kann.^[26]

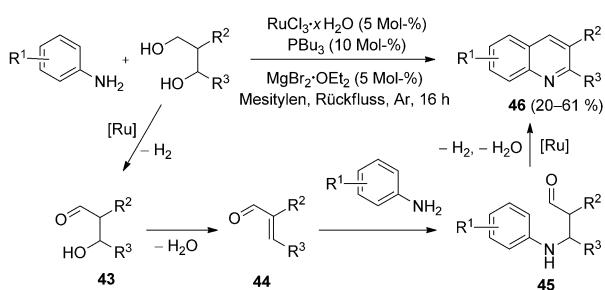
Vogt et al. beschrieben ein Katalyzatorsystem bestehend aus [Ru₃(CO)₁₂] und CataCXiumPCy (**40**) für die intramolekulare Cyclisierung von α,ω-Aminoalkoholen zu den cyclischen Aminen **41** sowie den cyclischen Amiden **42** [Gl. (13)].



Das Verhältnis von **41** zu **42** hängt von der Ringgröße des gebildeten Produkts ab. Die Zugabe von Wasser oder Phenol als Additiv führte zur vollständigen Verschiebung des Gleichgewichts in die Richtung der Aminbildung. Dieses Ergebnis könnte darauf zurückzuführen sein, dass Wasser oder Phenol als schwache Säure wirken und so die Dehydratisierung eines cyclischen Halbaminals zu einem Imin vereinfachen. Bei Zusatz von Propiophenon als Wasserstoffakzeptor wurde die selektiv das Amid gebildet.^[27]

2.3. Anellierung durch oxidative Cyclisierung von Alkoholen

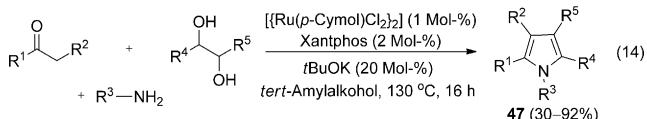
Die oxidative Cyclisierung von Diolen mit Aminen bietet eine Alternative zur Konstruktion fünf- und sechsgliedriger Heteroarene durch konsekutive Bildung von C-C- und C-N-Bindungen unter Wasserstofftransfer. Die Chinoline **46** wurden im Eintopfverfahren aus Anilinen und 1,3-Diolen in Gegenwart katalytischer Mengen an RuCl₃·xH₂O, PBu₃ und



Schema 5. Synthese von Chinolinen aus Anilinen und 1,3-Diolen.
dppf=1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen.

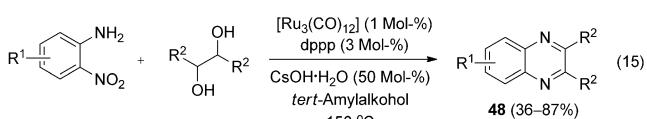
MgBr₂·OEt₂ in Mesitylen synthetisiert (Schema 5). Es wird angenommen, dass die Zugabe eines Magnesiumsalzes die elektrophile Cyclisierung von **45** zu **46** unter C-C-Kupplung verbessert. Substituenten an dem Anilin und dem Diol spielen eine entscheidende Rolle bei den Heterocyclisierungen. Aus der Regioselektivität der Produktbildung ist ersichtlich, dass die Reaktion über den α,β -ungesättigten Aldehyd **44** verläuft, der aus dem Diol durch eine Ruthenium-katalysierte Dehydrierung mit anschließender Eliminierung von Wasser entsteht. Das Anilin geht dann eine Michael-Addition mit **44** ein, gefolgt von einer elektrophilen Cyclisierung zu 2- oder 3-substituierten Chinolinen, die in mäßigen bis guten Ausbeuten gebildet werden und den Produkten der Doebner-von-Miller-Chinolinsynthese ähneln.^[28]

Eine praktische atomökonomische Synthese hoch substituierter/funktionalisierter Pyrrole (**47**) gelang durch eine Ruthenium-katalysierte Drei-Komponenten-Anellierung von Ketonen, Aminen und vicinalen Diolen [Gl. (14)].^[29] Unter



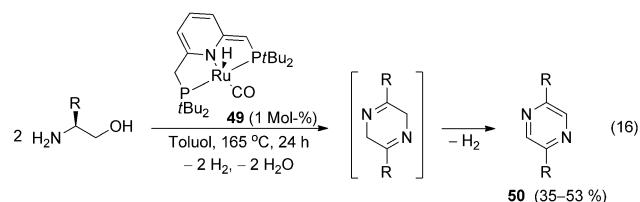
den zahlreichen getesteten Rutheniumkatalysatoren, Liganden und Basen ergab sich eine höhere Aktivität aus der Verwendung von 1 Mol-% $[(\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2)_2]$, 2 Mol-% Xantphos und 20 Mol-% $t\text{BuOK}$ in *tert*-Amylalkohol bei 130 °C. Bezeichnenderweise führten weniger reaktive Ketone und α -funktionalisierte Ketone unter denselben katalytischen Bedingungen zu den entsprechenden Pyrrolerivaten. Aliphatische und aromatische Amine waren für die Pyrrolsynthese geeignet, und Ammoniak ergab NH-Pyrrole.

Aus Biomasse stammende 1,2-Diol-Derivate wurden auf effektive Weise zum Aufbau von Chinoxalinen aus 2-Nitroanilinen über einen Ruthenium-katalysierte Wasserstofftransfer genutzt, in dem das Diol und Nitroanilin als Wasserstoffdonor bzw. -akzeptor dienen [Gl. (15)]. In Optimie-

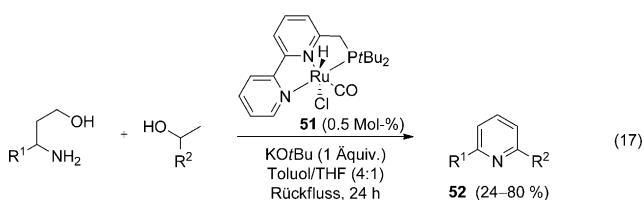


rungsstudien erwies sich $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ in Kombination mit dppp als aktiver Katalysator, wenn in Gegenwart von 50 Mol-% CsOH·H₂O in *tert*-Amylalkohol auf 150 °C erhitzt wurde. Symmetrische und unsymmetrische Diolderivate wurden in die entsprechenden 2,3-substituierten Chinoxalinderivate **48** umgesetzt, und sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten an den Anilinen hatten einen signifikanten Einfluss auf die Produktausbeute.^[9e]

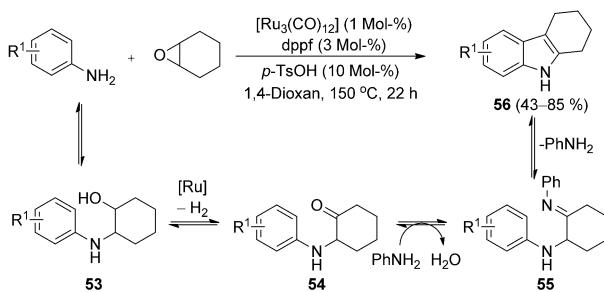
Milstein und Mitarbeiter beschrieben die durch den Ru^{II}-PNP-Komplex **49** katalysierte Synthese der Pyrazine **50** aus β -Aminoalkoholen in Gegenwart einer Base [Gl. (16)]. Die



Lösung eines β -Aminoalkohols in Toluol wurde unter Argon für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei, wahrscheinlich über ein 1,4-Dihydropyrazin-Intermediat, die entsprechenden Pyrazine gebildet wurden.^[9b] Dieselbe Gruppe erforschte einen Ru-„Pincer“-Komplex mit Bipyridingerüst (**51**) zur Synthese substituierter Pyridine (**52**) über eine akzeptorfreie Wasserstofftransferanellierung von γ -Aminoalkoholen mit sekundären Alkoholen [Gl. (17)]. Der Komplex **51** war in Gegenwart von $t\text{BuOK}$ in Toluol/THF (4:1) optimal für den durch den sekundären Alkohol eingeleiteten Anellierungsprozess. Cyclische und acyclische sekundäre Alkohole wurden erfolgreich durch die konsekutive Bildung von C-N- und C-C-Bindungen unter Wasserstofftransfer in das Pyridingerüst der Produkte eingegliedert.^[30]

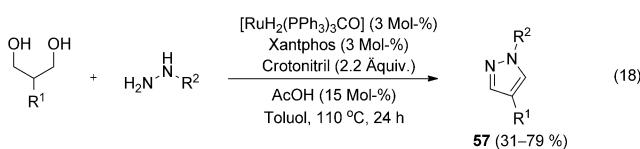


Beller et al. beschrieben einen allgemeinen Weg zu Indolen (**56**) ausgehend von einfach zugänglichen Anilinen und Epoxiden über einen Ruthenium-katalysierten oxidativen Anellierungsprozess (Schema 6).^[31] Nach Überprüfung mehrerer katalytischer Systeme wurden der kommerziell erhältliche Komplex $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und der Ligand dppf als optimal für die effiziente Indolsynthese erkannt (Schema 6). Wie sich zeigte, war *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) dabei sowohl für die Öffnung des Epoxidrings (**53**) als auch für die elektrophile Cyclisierung (**55**–**56**) essenziell. Aniline mit verschiedenen Substituenten cyclisierten in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Indolen. Zunächst führt die Ringöffnung des Epoxids mit dem Anilin zu den 1,2-Aminoalkohol-Derivaten (**53**), die dann in einer oxidativen Cyclisierung die Indolederivate bilden.



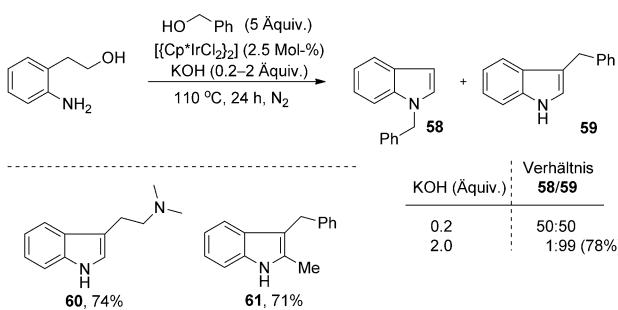
Scheme 6. Synthese von Indolen aus Anilinen und Epoxiden.

Eine Wasserstofftransfer-Strategie ermöglichte die Verwendung von 1,3-Diolen anstelle von potenziell instabilen Carbonylverbindungen zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Pyrazolen [Gl. (18)]. Ein *in situ* aus $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3\text{CO}]$



(3 Mol-%) und Xantphos (3 Mol-%) erzeugter Katalysator wurde für die Synthese der Pyrazole **57** aus 1,3-Diolen und Alkyl- sowie Arylhydrazinen in Gegenwart von Crotonitril als Wasserstoffakzeptor und 15 Mol-% AcOH als Cokatalysator bei 110 °C in Toluol verwendet. Der Wasserstoffakzeptor beschleunigt die Dehydrierung des Diols, der Cokatalysator die Kondensation von Aldehyd und Hydrazin. Fehlt eine dieser Zusatzstoffe, so fällt die Ausbeute drastisch.^[32]

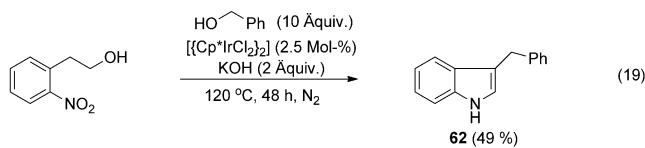
Eine Eintopfreaktion für die Synthese von Indolen mit anschließender C3-Alkylierung wurde beschrieben (Schema 7). Ein Cp^*Ir -Komplex vermittelte sowohl die intramolekulare oxidative Cyclisierung von 2-(2-Aminophenyl)ethanol unter Wasserstofftransfer als auch die nachfolgende intermolekulare C3-Alkylierung mit einem Überschuss an Benzylalkohol in Gegenwart von KOH ohne Lösungsmittelzusatz bei 110 °C für 24 Stunden. Die Menge an Base spielt eine entscheidende Rolle bezüglich der C3- oder N-Alkylierung des Indols. Ein Analogon von kommerziell erhältlichen



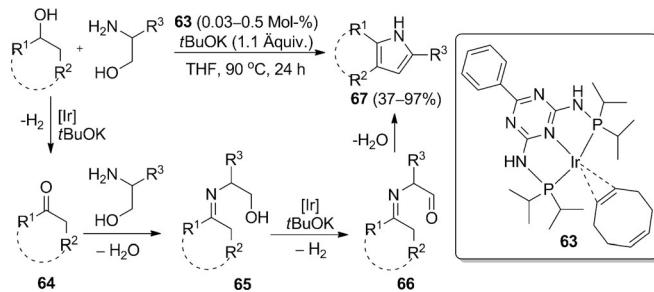
Scheme 7. Synthese von 3-substituierten Indolen mittels oxidativer Cyclisierung/C3-Alkylierung.

lekulare oxidative Cyclisierung von 2-(2-Aminophenyl)ethanol unter Wasserstofftransfer als auch die nachfolgende intermolekulare C3-Alkylierung mit einem Überschuss an Benzylalkohol in Gegenwart von KOH ohne Lösungsmittelzusatz bei 110 °C für 24 Stunden. Die Menge an Base spielt eine entscheidende Rolle bezüglich der C3- oder N-Alkylierung des Indols. Ein Analogon von kommerziell erhältlichen

Migränenmedikamenten, wie *N,N*-Dimethyltryptamin (**60**), wurde ebenfalls mithilfe dieser Methode synthetisiert. Das 2,3-disubstituierte Indol **61** wurde durch eine oxidative Cyclisierung des entsprechenden sekundären Alkoholderivats erhalten. Die Effizienz des Iridiumkatalysators wurde abermals durch die Reaktion von 2-Nitrophenylethylalkohol zu dem C3-alkylierten Indol **62** in Gegenwart eines Überschusses an Benzylalkohol belegt, bei der mehrere Oxidationen und Reduktionen im Rahmen eines einzigen Katalysezyklus stattfanden [Gl. (19)].^[33]

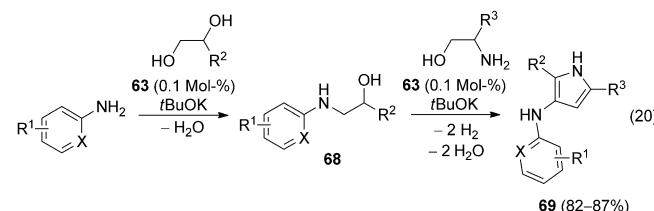


Eine nachhaltige Pyrrolsynthese durch Kondensation erneuerbarer sekundärer Alkohole mit 1,2-Aminoalkoholen beruht auf Iridiumkomplexen von feuchtigkeits- und luftstabilen kristallinen dreizähnigen Liganden (**63**; Schema 8). Auf



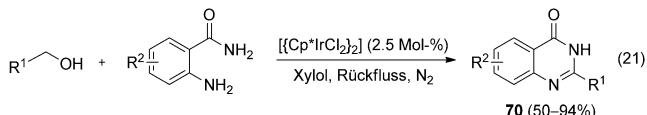
Scheme 8. Synthese von 2,3,5-substituierten Pyrrolen durch Kondensation sekundärer Alkohole mit 1,2-Aminoalkoholen.

die akzeptorfreie Dehydrierung der sekundären Alkohole folgt eine basenvermittelte Kondensation zu dem Iminintermediat **65**, dessen dehydrierende elektrophile Cyclisierung unter milden Bedingungen und in guten Ausbeuten zu den Pyrrolderivaten **67** mit diversen Substituenten führt. **63** wurde auch erfolgreich für die N-Alkylierung der Anilinderivate **68** unter Wasserstofftransfer genutzt, bei der nach anschließender Kondensation mit 1,2-Aminoalkoholen in sehr guten Ausbeuten die 3-Aminopyrrole **69** entstanden [Gl. (20)].^[34]



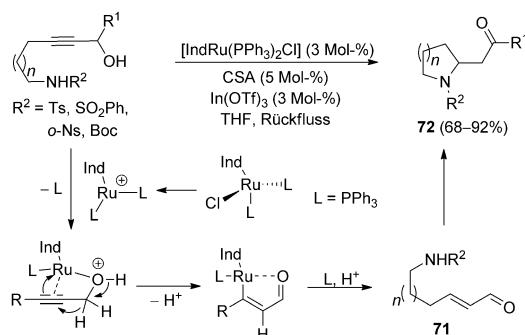
Die In-situ-Erzeugung von Carbonylverbindungen über eine katalytische Dehydrierung bietet viele Möglichkeiten zur Modifikation von Synthesevorschriften, bei denen die

ungewollte Kondensation einer vorhandenen Carbonylfunktion mit einem nucleophilen Reaktionspartner oder Selbst-aldolkondensationen die Effizienz vermindern würden. Die oxidative Cyclisierung von primären Alkoholen mit *o*-Aminobenzamiden bietet eine neue Methode zur Konstruktion von Chinazolinonen (**70**) durch einen basen- und akzeptorfreien Anellierungsprozess unter Wasserstofftransfer [Gl. (21)].^[35]



2.4. Anellierung von Alkoholen mit ungesättigten Systemen

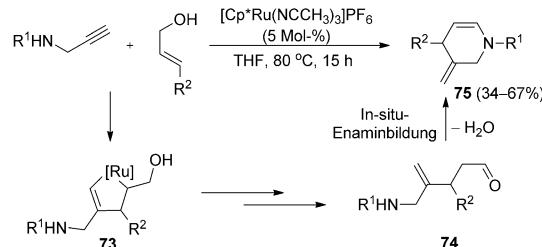
Kombinationen von Alkenen und Alkine mit Alkoholen wurden als Vorstufen für Carbonylverbindungen zum Aufbau heterocyclischer Verbindungen über eine katalytische Wasserstofftransferanellierung verwendet. Eine Ruthenium-katalysierte Redoxisomerisierung von Propargylalkoholen ergab die empfindlichen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **71**, die eine intramolekulare säurekatalysierte Michael-Addition eingehen, wodurch im Eintopfverfahren die fünf- und sechsgliedrigen N-Heterocyclen (**72**) erhalten werden (Schema 9).^[36]



Schema 9. Synthese von N-Heterocyclen durch Isomerisierung/Michael-Addition von Amid-gebundenen Propargylalkoholen. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, Ns = *o*-Nitrophenylsulfonyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

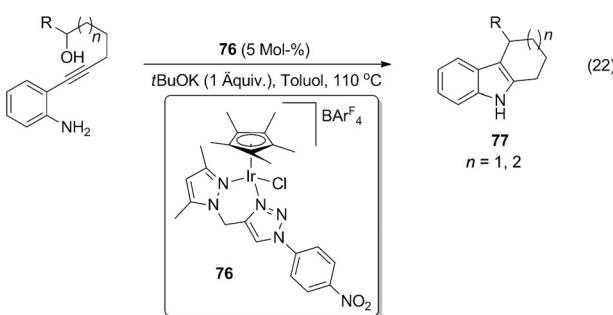
Die selektive intermolekulare Kupplung von terminalen Propargylaminen mit Allylalkoholen an einem kationischen Rutheniumzentrum führt unter Eliminierung von Wasser als einzige weitere Produkt zur Bildung der Piperidinderivate (**75**) mit exocyclischer Oleinfunktion (Schema 10). Die Cp*Ru-katalysierte oxidative C-C-Kupplung von Propargylaminen und Allylalkoholen ergibt in THF das Aminoaldehydintermediat **74**. Die Bildung des Enamins **74** in situ eröffnet einen neuen Weg zur Konstruktion funktionalisierter Piperidine **75**.^[11a]

Messerle et al. beschrieben zweizähnige Pyrazolyl-1,2,3-triazolyl-*N,N'*-Donorliganden zur Koordination an Ruthenium und Iridium für Anellierungen unter C-C- und C-N-Kupplung [Gl. (22)]. Der Komplex **76**, mit elektronenzie-



Schema 10. Synthese funktionalisierter Piperidine aus ungesättigten Systemen.

henden Substituenten am Phenylring, erwies sich als effizient für die Synthese des tricyclischen Indolderivats **77** aus 2-(Hydroxyalk-1-inyl)anilinen über eine Sequenz aus der Bildung einer C-N-Bindung und einer C-C-Bindung unter Wasserstofftransfer im Eintopfverfahren.^[11b]



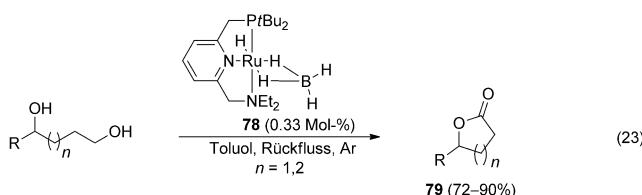
3. Synthese von O- und S-Heterocyclen

Sauerstoff- und Schwefelheterocyclen kommen regelmäßig in der Materialchemie und der biologischen Chemie zum Einsatz.^[37] Cyclische Carboxylate sind in zahlreichen Naturstoffen und biologisch wichtigen Verbindungen vorhanden, und sie sind nützliche Bausteine in der organischen Synthese und der Synthese von Polymeren.^[38] Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte galt der asymmetrischen Synthese chiraler Lactone erhebliche Aufmerksamkeit. Der übergangsmetall-katalysierte Wasserstofftransfer bietet einen umweltverträglichen Zugang zu Lactonen.

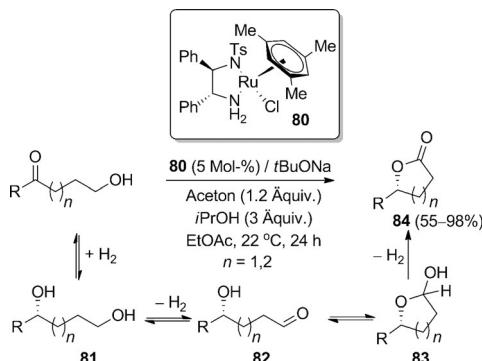
3.1. Anellierung durch oxidative Cyclisierung von Alkoholen

Die dehydrierende Anellierung von Diolen zu Lactonen ist einer der vielversprechendsten Ansätze für den Aufbau cyclischer Ester aus einfach zugänglichen Ausgangsmaterialien. Milstein und Mitarbeiter entwickelten den PNN-Rutheniumdihydridoborhydrid-Komplex **78** als Katalysator für eine basen- und akzeptorfreie dehydrierende Kupplung von Alkoholen zu Estern [Gl. (23)].^[9c] Verschiedene 1,4- und 1,5-Diole wurden in siedendem Toluol zu fünf- und sechsgliedrigen Lactonen (**79**) umgesetzt, was eine akzeptorfreie Strategie unter Freisetzung von H₂ ermöglichte.

Die chemo- und enantioselektive Bildung von fünf- und sechsgliedrigen Lactonen (**84**) gelang ausgehend von 1,4-



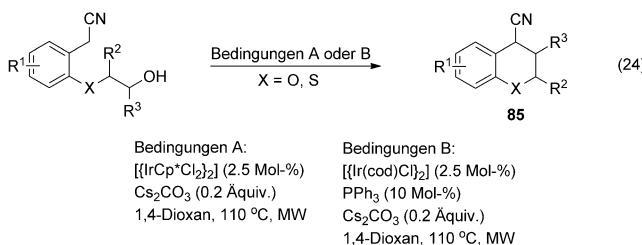
Ketoalkoholen unter Verwendung von Noyoris Transferhydrierungskatalysator (Schema 11). 1,4-Ketoalkohole sind



Schema 11. Enantioselektive Synthese von Lactonen.

Vorstufen für 1,4-Ketoaldehyde, die sich über Aldolreaktionen leicht zersetzen. Der Mechanismus besteht aus der Noyori-Transferhydrierung des Ketons gefolgt von der Oxidation der primären Alkoholfunktion und der Bildung des Lactons über das Halbacetalintermediat 83.^[39]

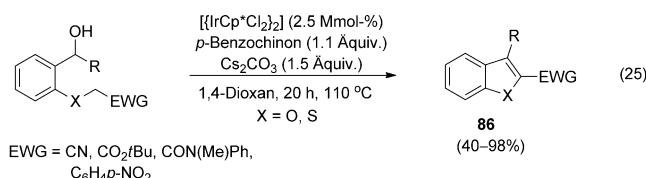
Ausgehend von Alkoholen, die als Vorstufen für Carbonylverbindungen wirken und aktive Methylengruppen enthalten, wurden intramolekulare Knoevenagel-Kondensationen unter Wasserstofftransfer entwickelt, bei denen über die Bildung von C-C-Bindungen cyclische Verbindungen aufgebaut werden. Cossy et al. beschrieben die Synthese von Chromanen und Thiochromanen (85) über einen Iridium-katalysierten Wasserstofftransfer [Gl. (24)].^[40] $\left[\mathrm{Cp}^*\mathrm{IrCl}_2\right]_2$



und $\left[\mathrm{Ir}(\mathrm{cod})\mathrm{Cl}\right]_2/\mathrm{PPh}_3$ erwiesen sich unter Mikrowellenbestrahlung als hocheffektive Katalysatoren. Beide Katalysesysteme hatten ähnliche Reaktivitäten und *cis/trans*-Selektivitäten beim Aufbau von Chromanen, $\left[\mathrm{Ir}(\mathrm{cod})\mathrm{Cl}\right]_2/\mathrm{PPh}_3$ lieferte in der Synthese von Thiochroman-4-carbonitril jedoch bessere Ausbeuten. Die Reaktion beginnt mit der katalytischen Dehydrierung des Alkohols zur Carbonylverbindung und der nachfolgenden Kondensation der Carbonyl-

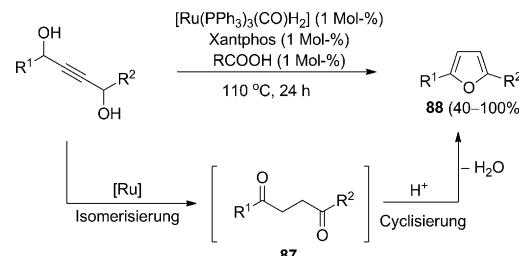
gruppe mit der aktiven Methylengruppe unter Bildung eines Olefins. Eine abschließende Hydrierung des kondensierten Produkts unter Verwendung des zuvor transferierten Wasserstoffs ergibt die entsprechenden O/S-Heterocyclen 85.

Die Kondensation von Alkoholen mit aktiven Methylengruppen unter Wasserstofftransfer in Gegenwart eines Wasserstoffakzeptors, der die abschließende Hydrierung unterdrückt, ist eine Strategie zur Konstruktion von Heterocyclen. Substituierte Benzofurane und Benzothiophene 86 wurden durch eine Iridium-katalysierte intramolekulare dehydrierende Kondensation von Alkoholen mit aktiven Methylengruppen in Gegenwart von *p*-Benzochinon als Wasserstoffakzeptor erhalten [Gl. (25)].^[4d]



3.2. Anellierung von Alkoholen mit ungesättigten Systemen

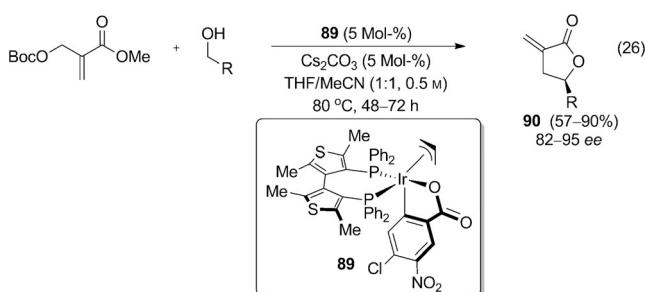
Williams und Mitarbeiter beschrieben die Synthese von 2,5-substituierten Furanen aus einfach zugänglichen 1,4-Alkindiolen über eine Ruthenium-katalysierte Wasserstofftransfersomerisierung. $[\mathrm{Ru}(\mathrm{PPh}_3)_3(\mathrm{CO})\mathrm{H}_2]$ in Kombination mit Xantphos wurde für die Isomerisierung von 1,4-Alkindiolen zu diversen 1,4-Diketonen (87) benutzt, die dann säurekatalysiert zu den 2,5-disubstituierten Furanen dehydratisiert wurden (88; Schema 12).^[41]



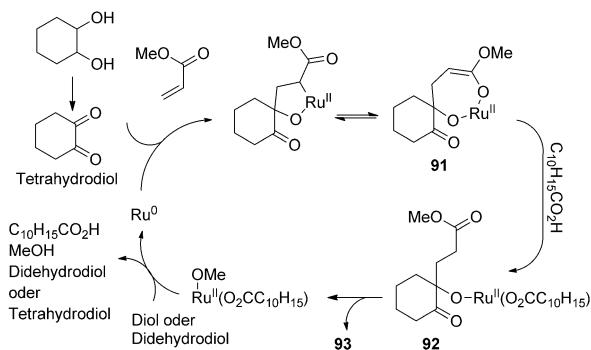
Schema 12. Synthese 2,5-disubstituierter Furane.

Krische et al. berichteten über die enantioselektive Synthese von *α*-*exo*-Methylen-γ-butyrolactonen (90) durch die Bildung einer C-C-Bindung zwischen Acrylaten und Alkoholen mithilfe eines cyclometallierten chiralen Iridiumkomplexes (89) unter milden Reaktionsbedingungen für eine Carbonyl-2-(alkoxycarbonyl)allylierung [Gl. (26)]. Die Reaktion liefert in THF maximale Ausbeuten bei mäßigen *ee*-Werten, wohingegen MeCN mäßige Ausbeuten bei hohen *ee*-Werten ergibt. Um einen Ausgleich zwischen Ausbeuten und *ee*-Werten zu schaffen, wurden die Reaktionen in THF/MeCN (1:1) durchgeführt.^[42]

Wasserstofftransferreaktionen von vicinalen Diolen mit Methylacrylaten unter Bildung von C-C-Bindungen gelangen



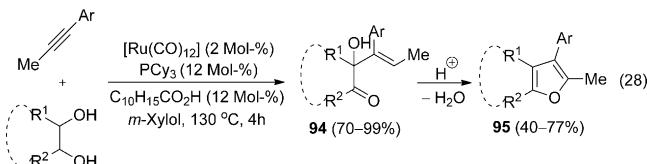
unter Verwendung des Ruthenium(0)-Komplexes $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und dppp. Mit acyclischen und cyclischen Diolen wurden so Lactone bzw. Spirolactone konstruiert. Unterschiedlich substituierte cyclische Diole wurden in guten bis hervorragenden Ausbeuten zu Spirolactonen umgesetzt [Gl. (27)]. Der Mechanismus für die Bildung des Lactons über eine C-C-Kupplung mit anschließender Lactonisierung ist in Schema 13 abgebildet.^[11c]



Scheme 13. Synthese von Lactonen aus Diolen und Methylacrylaten. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

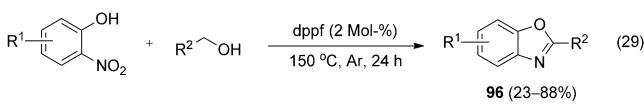


Mithilfe eines in situ erzeugten Rutheniumkomplexes wurden durch Redoxreaktionen ausgelöste C-C-Kupplungen von Diolen mit Alkinen zu β,γ -ungesättigten Ketonen (**94**) ausgeführt [Gl. (28)]. Die Reaktion umfasste eine vollständig regioselektive Hydrohydroxyalkylierung.^[43] Die Kupplung erfolgte durch eine katalytische Menge an $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, PCy_3 und 1-Adamantylcarbonsäure in *m*-Xylo bei 130 °C. Die Behandlung der β,γ -ungesättigten Ketone mit substöchiometrischen Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure ergab über eine Cyclodehydratisierung die tetrasubstituierten Furane **95**.

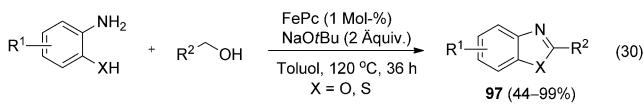


4. Synthese von N,O- und N,S-Heterocyclen durch Anellierungen der entsprechenden Phenol- und Thiophenolderivate

Benzoxazole und Benzothiazole sind häufig anzutreffende Strukturmotive in Naturstoffen, Pharmazeutika und Agrochemikalien. Die übergangsmetallkatalysierte Wasserstofftransferkupplung von Alkoholen mit 2-Aminophenolen und -thiophenolen ermöglicht die nachhaltige Synthese von Benzoxazolen bzw. Benzothiazolen und ersetzt die bisher übliche aromatisierende Kondensation von Alkoholen oder Aldehyden mit 2-Aminophenolen unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Oxidationsmitteln. Es wurde beschrieben, dass die Eisen-katalysierte Bildung von Benzoxazolen durch die Reaktion von 2-Nitrophenol und primären Alkoholen über eine Wasserstofftransferreaktion verläuft, um die Nitrofunktion vor dem Kondensationsschritt zu reduzieren [Gl. (29)].^[44] Kostengünstige und effiziente Metho-

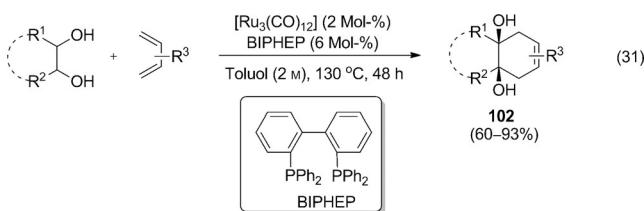


den zur Synthese von Benzoxazolen und Benzothiazolen aus Alkoholen und 2-Aminophenolen bzw. -thiophenolen nutzen Eisen(II)-phthalocyanin (FePc) als Katalysator [Gl. (30)].^[45]

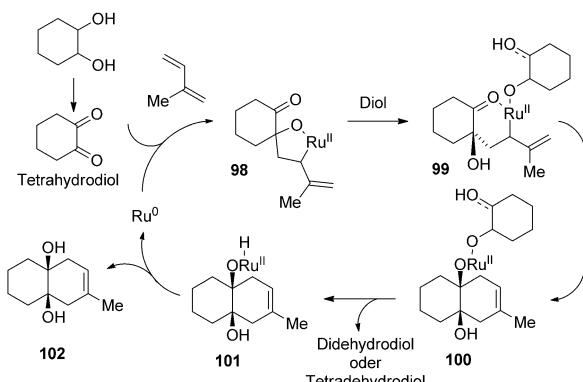


5. Synthese von Carbocyclen durch Anellierung von Alkoholen mit ungesättigten Systemen

Darüber hinaus wurden Wasserstofftransferhydrierungen zur Konstruktion von carbocyclischen Verbindungen aus vicinalen Diolen und Dienen angewendet. Ein aus $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und BIPHEP erzeugter Ruthenium(0)-Komplex wurde zur Synthese carbocyclischer Verbindungen aus Diolen und Dienen über eine [4+2]-Cycloaddition eingesetzt [Gl. (31)].



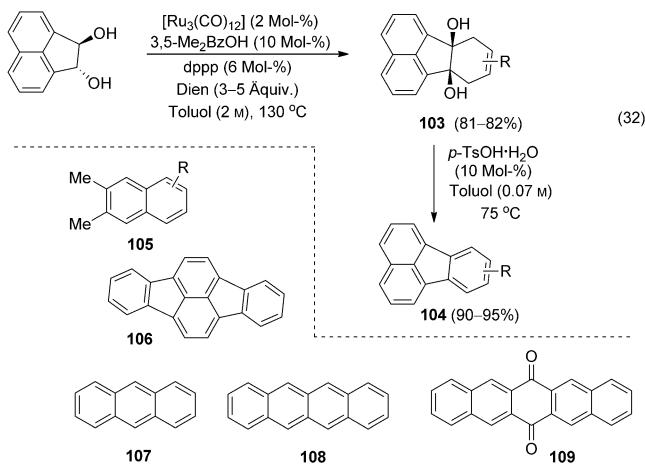
Diese neuartige Strategie umfasst die oxidative Kupplung eines in situ erzeugten Dions mit einem Dien unter Bildung des Oxametallacyclus **98** (Schema 14), dessen Protonolyse durch das Diol zu dem Allylrutheniumkomplex **99** führt. Eine intramolekulare Allylruthenierung von **99** ergibt das Ruthenium(II)-alkoxid **100**, das in einer β -Hydrideliminierung zu dem Rutheniumhydrid **101** reagiert. Aus der reduktiven Eli-



Schema 14. Synthese carbocyclischer Verbindungen mittels [4+2]-Cycloaddition unter Wasserstofftransfer.

minierung von **101** resultiert die carbocyclische Verbindung **102**, und der Ruthenium(0)-Komplex wird regeneriert.^[46]

Polycyclische aromatische Verbindungen wurden auf effiziente Weise über die Ruthenium(0)-katalysierte [4+2]-Cycloaddition von cyclischen Diolen mit Dienen gefolgt von einer säurekatalysierten Aromatisierung hergestellt. Diese Methode wurde für die Konstruktion verschiedener polycyclischer Verbindungen genutzt, wie substituierten Fluoranthenen (**104**), Naphthalinen (**105**), Indeno[1,2,3-*cd*]-fluoranthen (**106**), Anthracen (**107**), Tetracen (**108**) und 6,13-Pentacondion (**109**) [Gl. (32); Bz = Benzoyl].^[47]



6. Zusammenfassung und Ausblick

Dieser Kurzaufsatz bietet einen detaillierten Überblick darüber, wie einfache Alkohole durch einen Übergangsmetallkatalysator für den Wasserstofftransfer in vielseitige Ausgangsmaterialien zum Aufbau diverser heterocyclischer Gerüste umgewandelt werden können. Dieser Reaktionsweg beginnt mit der Abspaltung von H₂ aus dem Alkohol unter Bildung einer elektrophilen Carbonylverbindung, die anschließend in Kondensations-, Additions- oder Kupplungsreaktionen mit verschiedenen nucleophilen Reaktionspart-

nern wie Aminen, Alkoholen und ungesättigten Systemen zu einer breiten Auswahl an Produkten reagiert. Da als weitere Produkte nur H₂O und/oder H₂ entstehen, ist diese Vorgehensweise in hohem Maße atomeffizient und umweltschonend.

Höchst interessant ist, dass die selektive Umwandlung funktioneller Gruppen durch bestimmte Metallkatalysatoren mithilfe von Additiven und Liganden modifiziert werden kann, sodass in den letzten Jahrzehnten erhebliche Erfolge auf dem Gebiet der Wasserstofftransferanellierungen zum Aufbau von Heterocyclen erzielt wurden. Es wurden akzeptorfreie, basenfreie, difunktionelle, wasserlösliche und wiederverwendbare Katalysatorsysteme entwickelt, die diese Strategie zu einer Alternative für konventionelle Synthesen im akademischen und industriellen Umfeld machen.

Trotz etlicher Erfolge auf diesem Gebiet besteht nach wie vor Bedarf an der Entwicklung effizienter Katalysatoren. Vor kurzem erschienen einige Berichte^[44,45] über effiziente Eisen-Wasserstofftransferkatalysatoren, diese Erweiterung steht aber noch ganz am Anfang. Tatsächlich beschreibt dieser Kurzaufsatz den derzeitigen Stand der Dinge im Hinblick auf Wasserstofftransferanellierungen. Das Design effizienter, umweltverträglicher und nachhaltiger katalytischer Systeme für den selektiven und atomökonomischen Aufbau heterocyclischer Grundstrukturen bleibt weiterhin verbessерungsfähig.

Diese Forschungen wurden durch das SERB (SB/FT/CS-065/2013) und das CSIR-NCL (Start-up grant No MLP028726) gefördert. A.N., S.P.M. und V.G.L. danken dem CSIR für Stipendien.

Zitierweise: Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 11022–11034
Angew. Chem. **2015**, *127*, 11174–11186

- [1] R. Properzi, E. Marcantoni, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 779–791.
- [2] a) A. Dobson, S. D. Robinson, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 137–142 (erster Bericht zu akzeptorfreien Dehydrierungen von Alkoholen); b) J. F. Bower, E. Skucas, R. L. Patman, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15134–15135 (erste Anwendung der Dehydrierung zur Begünstigung der formalen C-H-Funktionalisierung von Alkoholen); c) S. Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1853–1864; d) C. Gunanathan, D. Milstein, *Science* **2013**, *341*, 1229712; e) Y. Obora, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3972–3981; f) J. M. Ketcham, I. Shin, T. P. Montgomery, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9142–9150; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9294–9302; g) Q. Yang, Q. Wang, Z. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2305–2329.
- [3] Ausgewählte neue Beispiele: a) D. Banerjee, R. V. Jagadeesh, K. Junge, H. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11556–11560; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11724–11728 (Pd-Katalyse); b) T. T. Dang, B. Ramalingam, S. P. Shan, A. M. Seayad, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2536–2540 (Pd-Katalyse); c) A.-X. Zhou, L.-L. Mao, G.-W. Wang, S.-D. Yang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8529–8532 (Cu-Katalyse); d) J. Yuan, J. Wang, G. Zhang, C. Liu, X. Qi, Y. Lan, J. T. Miller, A. J. Kropf, E. E. Bunel, A. Lei, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 576–579 (Zn-Katalyse); e) A. M. Whittaker, V. M. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1312–1315; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1328–1331 (Ni-Katalyse); f) K.-

- i. Shimizu, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1412–1427 (heterogene Katalyse).
- [4] R. Yamaguchi, K. Fujita, M. Zhu, *Heterocycles* **2010**, *81*, 1093–1140.
- [5] G. Guillena, J. R. D. M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641.
- [6] B. Gnanaprakasam, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1682–1685.
- [7] T. Zweifel, J. V. Naubron, H. Grutzmacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 559–563; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 567–571.
- [8] a) C. Chen, S. H. Hong, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 20–26; b) C. Gunanathan, D. Milstein, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12024–12087.
- [9] a) Y. Shvo, Y. Blum, D. Reshef, M. Menzin, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *226*, C21–C24 (erstes Beispiel zur akzeptorfreien oxidativen Veresterung); b) B. Gnanaprakasam, E. Balaraman, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12240–12244; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12448–12452; c) J. Zhang, E. Balaraman, G. Leitus, D. Milstein, *Organometallics* **2011**, *30*, 5716–5724; d) B. Anxionnat, D. Gomez Pardo, G. Ricci, K. Rossen, J. Cossy, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3876–3879; e) F. Xie, M. Zhang, H. Jiang, M. Chen, W. Lv, A. Zheng, X. Jian, *Green Chem.* **2015**, *17*, 279–284; f) P. Hu, E. Fogler, Y. Diskin-Posner, M. A. Iron, D. Milstein, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6859.
- [10] R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783–1826.
- [11] a) S. Murugesan, F. Jiang, M. Achard, C. Bruneau, S. Derrien, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6589–6591; b) C. M. Wong, K. Q. Vuong, M. R. D. Gatus, C. Hua, M. Bhadbhade, B. A. Messerle, *Organometallics* **2012**, *31*, 7500–7510; c) E. L. McInturff, J. Mowat, A. R. Waldeck, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17230–17235.
- [12] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 611–612.
- [13] M. H. S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766–1774.
- [14] A. B. Enyong, B. Moasser, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7553–7563.
- [15] V. R. Jumde, E. Cini, A. Porcheddu, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1068–1074.
- [16] T.-Y. Chen, R. Tsutsumi, T. P. Montgomery, I. Volchkov, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1798–1801.
- [17] K.-i. Fujita, K. Yamamoto, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2691–2694.
- [18] L. L. R. Lorentz-Petersen, L. U. Nordstrøm, R. Madsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6752–6759.
- [19] Katalyzyklus für die Cp^{*}Ir-katalysierte N-Alkylierung von Aminen durch Alkohole: P. Fristrup, M. Tursky, R. Madsen, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2569–2577.
- [20] R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15108–15111.
- [21] R. Kawahara, K.-i. Fujita, R. Yamaguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1161–1168.
- [22] K. Yuan, F. Jiang, Z. Sahli, M. Achard, T. Roisnel, C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8876–8880; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9006–9010.
- [23] K. Fujita, Y. Takahashi, M. Owaki, K. Yamamoto, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2785–2788.
- [24] C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790–792.
- [25] J. H. Dam, G. Osztrovszky, L. U. Nordstrom, R. Madsen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6820–6827.
- [26] J. Kim, S. H. Hong, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4404–4407.
- [27] D. Pingen, D. Vogt, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 47–52.
- [28] R. N. Monrad, R. Madsen, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 610–615.
- [29] M. Zhang, X. Fang, H. Neumann, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11384–11388.
- [30] D. Srimani, Y. Ben-David, D. Milstein, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6632–6634.
- [31] M. Peña-López, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1818–1824.
- [32] D. C. Schmitt, A. P. Taylor, A. C. Flick, R. E. Kyne Jr., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1405–1408.
- [33] S. Whitney, R. Grigg, A. Derrick, A. Keep, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3299–3302.
- [34] S. Michlik, R. Kempe, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140–144.
- [35] J. Zhou, J. Fang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7730–7736.
- [36] B. M. Trost, N. Maulide, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16502–16503.
- [37] B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 151–264.
- [38] a) R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426–9451; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9590–9615; b) B. Mao, K. Geurts, M. Fañanás-Mastral, A. W. van Zijl, S. P. Fletcher, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 948–951.
- [39] S. K. Murphy, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5553–5556.
- [40] B. Anxionnat, D. Gomez Pardo, G. Ricci, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 4453–4456.
- [41] S. J. Pridmore, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5111–5114.
- [42] T. P. Montgomery, A. Hassan, B. Y. Park, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11100–11103.
- [43] E. L. McInturff, K. D. Nguyen, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3232–3235; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3296–3299.
- [44] M. Wu, X. Hu, J. Liu, Y. Liao, G. J. Deng, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2722–2725.
- [45] M. Bala, P. K. Verma, U. Sharma, N. Kumar, B. Singh, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1687–1693.
- [46] L. M. Geary, B. W. Glasspool, M. M. Kim, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3796–3799.
- [47] L. M. Geary, T. Y. Chen, T. P. Montgomery, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5920–5922.

Eingegangen am 9. April 2015,
veränderte Fassung am 18. Mai 2015
Online veröffentlicht am 12. August 2015
Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen