

C-Alkylierung von Ketonen und verwandten Verbindungen durch Alkohole: Übergangsmetallkatalysierte Dehydrierung

Fei Huang, Zhuqing Liu und Zhengkun Yu*

Alkohole · Alkylierungen · Borrowing-Hydrogen-Reaktionen · Grüne Chemie · Übergangsmetalle

Die übergangsmetallkatalysierte C-Alkylierung von Ketonen und sekundären Alkoholen mit Alkoholen umgeht den Einsatz von metallorganischen oder umweltschädlichen Alkylierungsreagentien über die Borrowing-Hydrogen(BH)- oder Hydrogen-Autotransfer(HA)-Aktivierung der Alkoholsubstrate. Da Wasser als einziges Begleitprodukt entsteht, ist das BH-Verfahren atomökonomisch und umweltfreundlich. Viele homogene und heterogene Übergangsmetallkatalysatoren, Ketone und Alkohole sind in dieser Reaktion einsetzbar, sodass das BH-Verfahren aussichtsreich scheint, die derzeitigen Verfahren zu ersetzen, die herkömmliche Alkylierungsreagentien verwenden. Dieser Kurzaufsatz fasst die Fortschritte in der übergangsmetallkatalysierten α -Alkylierung von Ketonen und β -Alkylierung von sekundären Alkoholen mit Alkoholen mithilfe der BH-Technik während der letzten fünf Jahre zusammen. Auch die Eignung der BH-Strategie zur C-C-Bindungsbildung wird diskutiert.

rungsreagentien als auch an den zugehörigen effektiven Katalysatorsystemen für die C-Alkylierung von Ketonen, sekundären Alkoholen und verwandten Verbindungen.

Alkohole sind einfach verfügbar und gelten als potenzielle Alkylierungsreagentien. Allerdings sind sie als

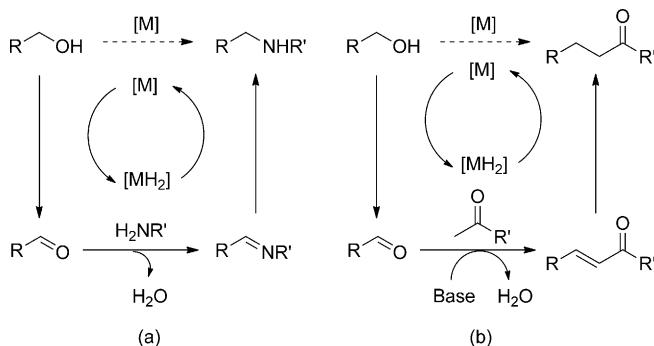
Alkylierungsmittel meist unreaktiv, da ihre OH-Gruppe nicht einfach durch ein nucleophiles Reagens verdrängt werden kann. Daher müssen Alkohole in Form ihrer Halogenide, Tosylate, Triflate, Sulfonate etc. eingesetzt werden, d.h. nach Überführen der OH-Gruppe in eine bessere Abgangsgruppe. Diese Bedingungen gehen oft mit einer geringen Effizienz und der Bildung von unerwünschtem Abfall einher.^[2] In der modernen Synthesechemie werden sowohl in wissenschaftlichen Laboratorien als auch in der Industrie grüne Verfahren angestrebt.

Seit die Arbeitsgruppen von Grigg und Watanabe die übergangsmetallkatalysierte N-Alkylierung von Aminen mithilfe von Alkoholen als Alkylierungsreagentien veröffentlicht haben,^[3,4] wurde beständig an der N-Alkylierung von Aminen und der C-Alkylierung von Ketonen und verwandten Verbindungen mit Alkoholen als Alkylierungsreagentien über eine Borrowing-Hydrogen(BH)-^[5–12] oder Hydrogen-Autotransfer(HA)-Strategie^[2,13,14] gearbeitet. Ein typisches BH- oder HA-Verfahren ist in Schema 1 gezeigt. Dabei überträgt der Alkohol Wasserstoff auf einen Übergangsmetallkatalysator und bildet das entsprechende Aldehyd- oder Ketonintermediat. Anschließend reagiert dieses Intermediat durch Kondensation mit einem Amin zu einem Imin oder mit

1. Einleitung

Die Knüpfung von C-C-Bindungen ist eine der wichtigsten Aufgaben in der organischen Synthese. Zur Bildung dieser chemischen Bindungen können mehrere Reaktionstypen herangezogen werden. In letzter Zeit machte die C-C-Bindungsbildung mithilfe übergangsmetallkatalysierter Kreuzkupplungen große Fortschritte. Jedoch erfordert die übliche Kreuzkupplungsalkylierung zumeist umweltschädliche organische oder metallorganische Kupplungspartner und in einigen Fällen gefährliche Chemikalien.^[1] Obwohl mehrere Alkylierungsreagentien erfolgreich getestet wurden, besteht weiterhin Bedarf sowohl an leicht zugänglichen Alkylier-

[*] F. Huang, Z. Q. Liu, Prof. Dr. Z. K. Yu
Dalian Institute of Chemical Physics
Chinese Academy of Sciences (CAS)
457 Zhongshan Road, Dalian, Liaoning 116023 (China)
E-Mail: zkyu@dicp.ac.cn
Homepage: <http://www.omcat.dicp.ac.cn>
Prof. Dr. Z. K. Yu
State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, CAS, Shanghai 200032 (China)



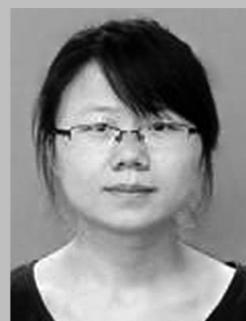
Schema 1. BH- oder HA-Strategie zur Alkoholaktivierung

der α -C-H-Einheit eines Ketons zu einem Olefin. Die nachfolgende Addition von Wasserstoff durch die Übergangsmetallhydridspezies an das Imin- bzw. Olefinintermediat ergibt das Produkt mit einer neuen C-N- (Schema 1a) bzw. C-C-Bindung (Schema 1b), sodass Wasser als einziges Begleitprodukt entsteht. Um die Beschreibungen zu vereinfachen, werden im Folgenden die Konzepte BH und HA beide als BH dargestellt.

Die übergangsmetallkatalysierte BH-Aktivierung fand in den letzten Jahren große Aufmerksamkeit, und es wurden mehrere Übergangsmetallkatalysatoren, anspruchsvolle Substrate sowie Verfahren beschrieben.^[15-19] Anzumerken ist, dass Krische et al. eine alternative Strategie zur Aktivierung von Alkoholen über deren zwischenzeitliche Oxidation zu Aldehyden entwickelt haben, in der eine Dehydrierung des primären Alkohols in Gegenwart eines π -ungesättigten Reaktanten ein Aldehyd-Organometall-Paar liefert, das sich zum Produkt einer Carbonyladdition ohne stöchiometrische Mengen eines Organometallreagens verbindet.^[20] Wir konzentrieren uns hier aber auf die Fortschritte, die seit 2009 in der C-Alkylierung von Ketonen und verwandten Verbindungen mit Alkoholen mithilfe einer BH-Strategie erzielt wurden.

2. Übergangsmetallkatalysierte C-Alkylierung von Ketonen und sekundären Alkoholen mit primären Alkoholen

Die Bildung von C-C-Bindungen mithilfe leistungsfähiger, selektiver und umweltfreundlicher Verfahren ist eine anspruchsvolle Aufgabe der Synthesechemie. Bekanntlich lässt sich eine C-C-Bindung durch α -Alkylierung der Enolate von Ketonen mit elektrophilen Alkylierungsreagentien erzeugen,^[7,21,22] doch dabei werden stöchiometrische Mengen unerwünschter Salze als Abfall gebildet. 2001 veröffentlichten Shim, Cho et al. eine rutheniumkatalysierte Transferhydrierung von Ketonen mit primären Alkoholen, die zu einer C-C-Kupplung führt.^[23] Später beschrieb Cho die rutheniumkatalysierte β -Alkylierung von sekundären Alkoholen mit primären Alkoholen.^[24] Crabtree et al. berichteten über ruthenium- und iridiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen zwischen sekundären Benzylalkoholen und primären Alkoholen.^[25] Diese Ergebnisse bewiesen, dass Alkohole als viel-



Fei Huang studierte Pharmatechnik an der Liaoning University in Shenyang, China, und erwarb den Bachelorgrad im Juli 2011. Seit September 2011 promoviert sie in der Arbeitsgruppe von Prof. Zhengkun Yu am Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences. Dabei befasst sie sich mit kupfervermittelten Cyclisierungen und verwandten homogenen Katalysen.



Zhuqing Liu studierte Chemie an der Qingdao University in Qingdao, China, und erwarb den Bachelorgrad im Juli 2012. Anschließend begann sie mit der Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Zhengkun Yu am Dalian Institute of Chemical Physics. Ihre Forschungsthemen sind die Übergangsmetallkatalyse und Synthesemethoden.

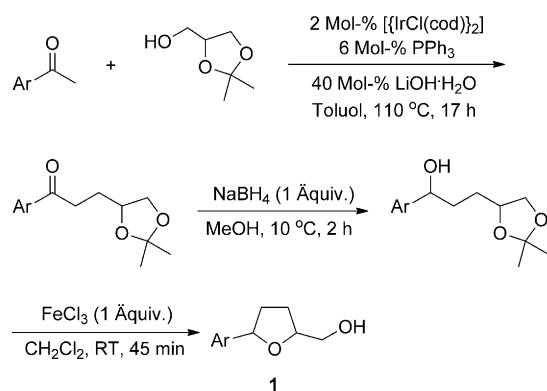


Zhengkun Yu promovierte 1995 am Dalian Institute of Chemical Physics. 1995–2003 war er Postdoktorand bei Prof. Rudolf Auemann (Universität Münster), Prof. John G. Verkade (Iowa State University) und Prof. Chuck Winter (Wayne State University) sowie an der Waseda University/Japan Corporation of Science and Technology. Seit 2003 ist er wieder am Dalian Institute. Im Mittelpunkt seiner Forschungsinteressen stehen neuartige metallorganische Katalysatoren und die Aktivierung inerter C-X-Bindungen.

versprechende grüne Alkylierungsreagentien zur α -Alkylierung von Ketonen und zur β -Alkylierung von sekundären Alkoholen verwendbar sind. Kürzlich erregte die übergangsmetallkatalysierte α -Alkylierung von Ketonen über einen BH-Reaktionsweg beträchtliche Aufmerksamkeit, da dies eine effiziente und atomökonomische Methode zum Aufbau einer C-C-Bindung ist und die bequeme Einführung einer Alkylgruppe an der α -Position von Ketonen gestattet, wobei Wasser als einziges Begleitprodukt entsteht.

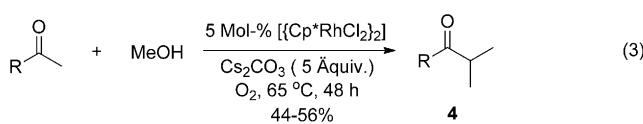
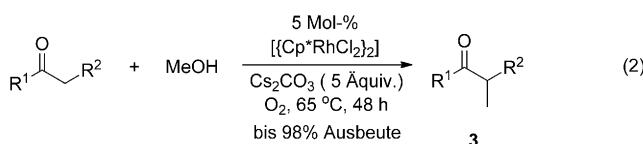
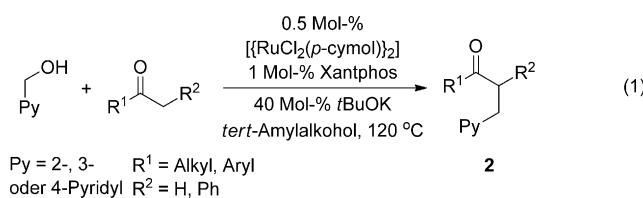
2.1. α -Alkylierung von Ketonen

Die α -Alkylierung von Ketonen mit Alkoholen mithilfe eines BH-Verfahrens lässt sich leicht modifizieren, wobei durch Wahl des Ausgangsketons oder funktionalisierten Alkohols alkylierte Ketone, α,β -ungesättigte Ketone, N-Heterocyclen oder Alkoholderivate als Produkte erhalten werden.^[26,27] Die BH-Methodik wurde in der Synthese von 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen **1** aus Glycerin durch katalytische Ketonalkylierung genutzt (Schema 2).^[28] Eine $[[\text{IrCl}(\text{cod})_2]]$ -katalysierte α -Alkylierung von substituierten Acetophenonen mit Isopropylidenglycerin sowie die anschließende Reduktion und eisenvermittelte Cyclisierung lieferten **1**. Mithilfe des leicht zugänglichen $[[\text{RuCl}_2(p\text{-cy})_3]]$

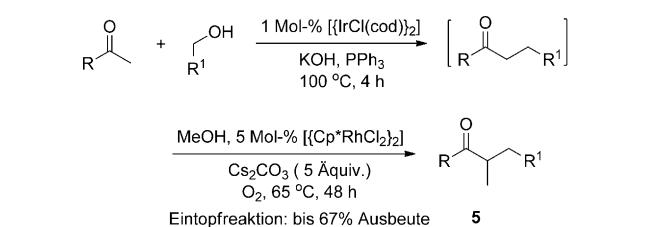


Schema 2. Synthese von 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen.^[28] cod = 1,5-Cyclooctadien.

mol)₂]/Xantphos/tBuOK-Katalysatorsystems gelang die α -Alkylierung von Ketonen mit Pyridylmethanol, was eine einfache Ergänzung zur bereits beschriebenen α -Alkylierung von Ketonen darstellt [Gl. (1); Xantphos = 4,5-Bis(diphenylphosphanyl)-9,9-dimethylxanthen].^[29] Eine Rhodium(III)-katalysierte Methylierung von Ketonen mit Methanol als Alkylierungsreagens wurde ebenfalls realisiert [Gl. (2) und (3)].^[30] Diese Verfahren zeichnen sich durch eine relativ

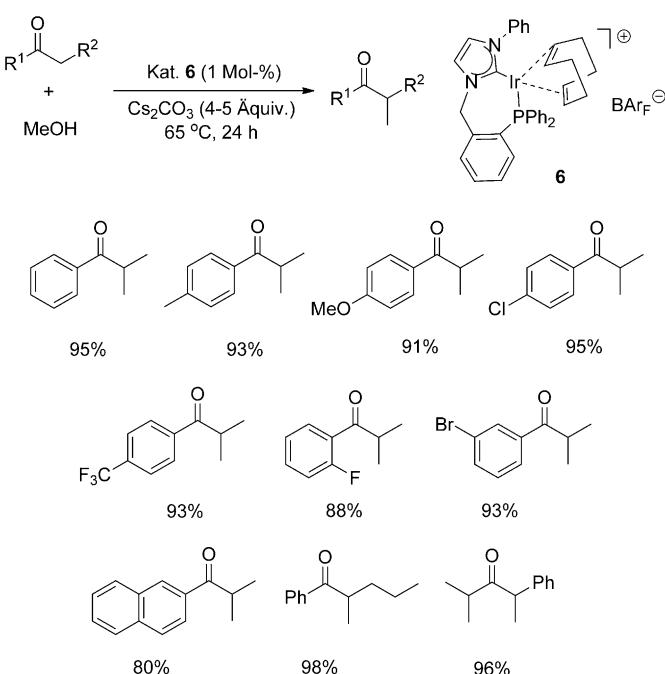


niedrige Reaktionstemperatur aus und ermöglichen die Erzeugung α -verzweigter Ketonprodukte des Typs **3** und **4**. Die doppelte Alkylierung von Methylketonen mit zwei verschiedenen Alkoholen ($\text{R}^1\text{CH}_2\text{OH}$ und MeOH) zu den Ketonen **5** gelang in einem sequenziellen iridium- und rhodiumkatalysierten Eintopfverfahren (Schema 3).^[30] Mit 5 Mol-% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ /50 Mol-% KOH als Katalysatorsystem verlief die α -Methylierung von Ketonen bei 120 °C problemlos, und auf ähnliche Weise gelang auch die Methylierung von Phenylacetonitrilen mit Methanol.^[31] Ein Iridiumkomplex mit einem N-heterocyclischen Carben (NHC) und einem Phosphan als Liganden (Iridium-CNP-Komplex **6**) als Präkataly-



Schema 3. Doppelte Alkylierung von Ketonen.^[30] $\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$.

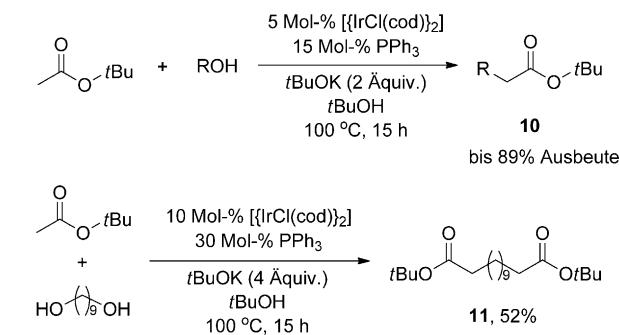
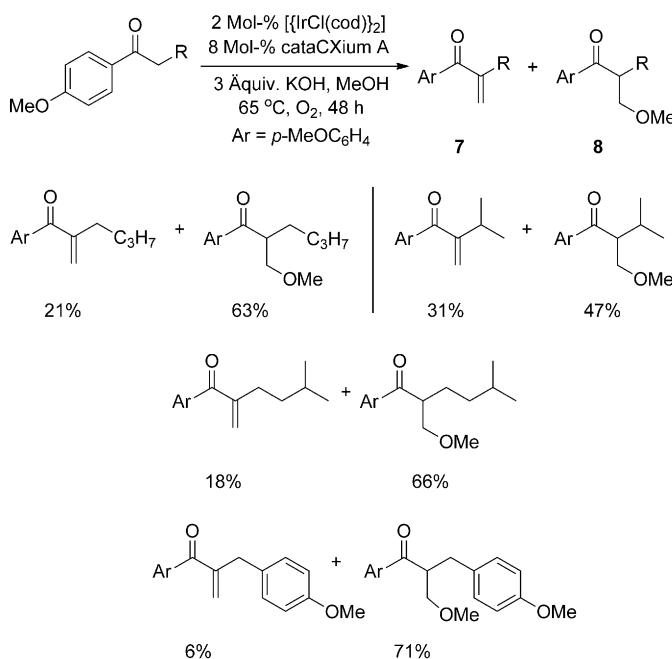
sator ermöglichte in Gegenwart von Cs_2CO_3 die Umsetzung von Ketonen mit Methanol zu einer Reihe verzweigter Ketone in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 4).^[32]



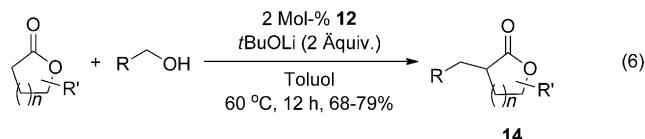
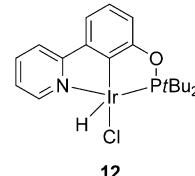
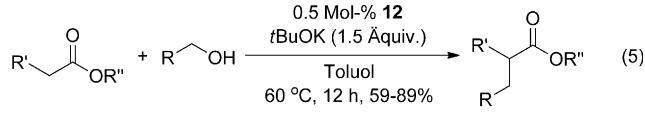
Schema 4. Effiziente Methylierung von Ketonen mit Methanol.^[32]

Als Reaktionsmechanismus schlagen die Autoren eine Dehydrierung von Methanol zu Formaldehyd, eine Aldolkondensation mit dem Ketonsubstrat zu einem konjugierten Keton und eine abschließende Reduktion vor, die das Zielprodukt ergibt. Iridium-CNP-Komplexe^[33,34] und Tris(acetylacetonato)rhodium^[35] wurden auch für die Katalyse der α -Alkylierung von Acetophenonen mit primären Alkoholen eingesetzt.

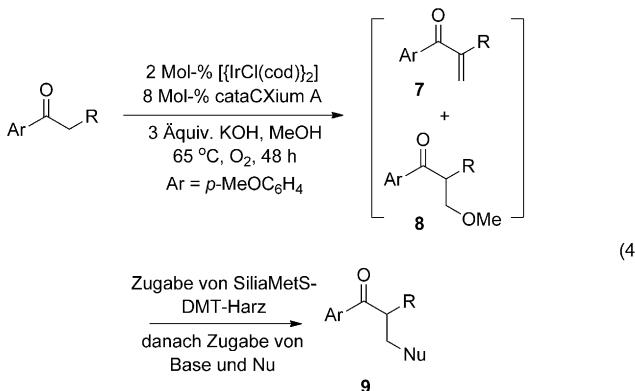
Die unterbrochene HB-Reaktion eines Ketons mit Methanol gelang interessanterweise in Gegenwart eines raumfüllenden einzähnigen Phosphanliganden (cataCXium A,^[36] Schema 5), sodass die anschließende Zugabe eines Pränucléophils zum Reaktionsgemisch eine Methylierung/konjugierte Addition als Eintopfverfahren ermöglichte [Gl. (4)].^[37] Bei diesem iridiumkatalysierten unterbrochenen Prozess wurden sowohl das Enon **7** als auch das Methoxyaddukt **8** nicht isoliert, sondern in situ mit einem externen Nucleophil und zusätzlicher Base umgesetzt. Wie sich zeigte,



Schema 6. α -Alkylierung von Acetaten mit primären Alkoholen oder Diolen.^[40]

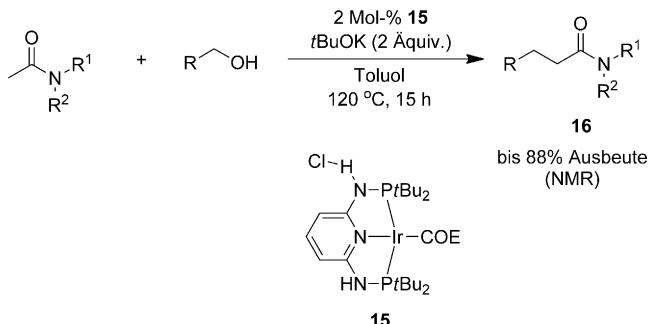


nichtaktivierter Acetamide mit Alkoholen (Schema 7).^[42] Eine α -Alkylierung von Acetamiden mit primären Alkoholen zu Amidprodukten gelang mit $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]/2,6\text{-Bis(pyrazolyl)pyridin}$ als Katalysator.^[43]



wirkt sich eine Behandlung des Reaktionsgemisches mit einem metallbindenden Kunstharz (SiliaMetS DMT)^[38] günstig auf die nachfolgende Reaktion zur Erzeugung der Produkte **9** aus. AgSbF_6 katalysiert, wie berichtet wurde, die direkte α -Alkylierung von nichtaktivierten Ketonen durch Benzylalkohole.^[39]

Mit $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]/\text{PPh}_3$ als Katalysator in Gegenwart von $t\text{BuOK}$ reagieren primäre Alkohole mit *tert*-Butylacetat in $t\text{BuOH}$ bei 100°C zu den α -alkylierten Estern **10** mit Ausbeuten bis 89 % (Schema 6).^[40] Die Umsetzung mit 1,9-Nonandiol als Alkylierungsreagens liefert Di-*tert*-butyltridecanoat (**11**), das in der Synthese des Duftstoffes Ethylenbrassylat (Musk T) eingesetzt werden kann. Eine milde katalytische α -Alkylierung von nichtaktivierten Estern durch Alkohole gelang mithilfe des Iridiumhydridkomplexes **12** als Katalysator [Gl. (5)], und $t\text{BuOLi}$ erwies sich – beim gleichen Katalysator – als wirksame Base zur α -Alkylierung von Lactonen [Gl. (6)].^[41] Der Iridium-Pinzettenkomplex **15** bewies eine gute katalytische Aktivität in der α -Alkylierung

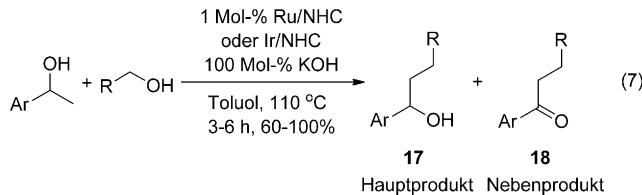


Schema 7. α -Alkylierung von Acetamiden mit primären Alkoholen.^[42] COE = Cycloocten.

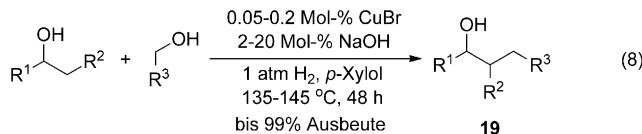
2.2. β -Alkylierung von sekundären Alkoholen

Die direkte C-C-Kreuzkupplung von sekundären und primären Alkoholen lässt sich durch mehrere Übergangsmetallkatalysatoren katalysieren, unter denen Ruthenium- und Iridiumkomplexe die am häufigsten verwendeten

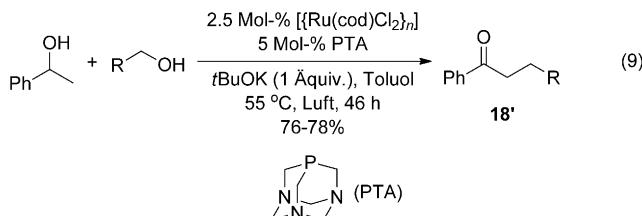
sind.^[25,44,45] Die β -Alkylierung von sekundären Alkoholen mit primären Alkoholen in Gegenwart von KOH und einem Ruthenium(II)- oder Iridium(III)-NHC-Komplex als Katalysator liefert hochselektiv die Alkoholprodukte **17** [Gl. (7)].^[45] Der Rutheniumkomplex $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(2\text{-aminoethyl})]$



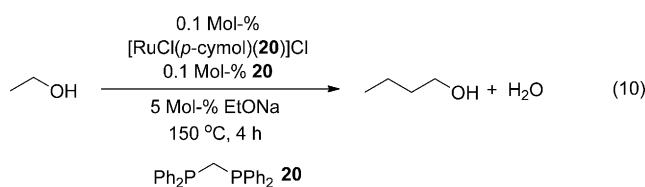
nomethylpyridin)] katalysiert effektiv die β -Alkylierung von aryl- wie alkylsubstituierten sekundären Alkoholen mit Benzyl- und Alkylalkoholen.^[46] In Gegenwart von zugesetztem Wasserstoff kann die als Nebenprodukt gebildete alkylierte Ketonspezies zum entsprechenden alkylierten Alkohol reduziert werden [Gl. (8)].^[47] Tris(acetylacetonato)rhodi-



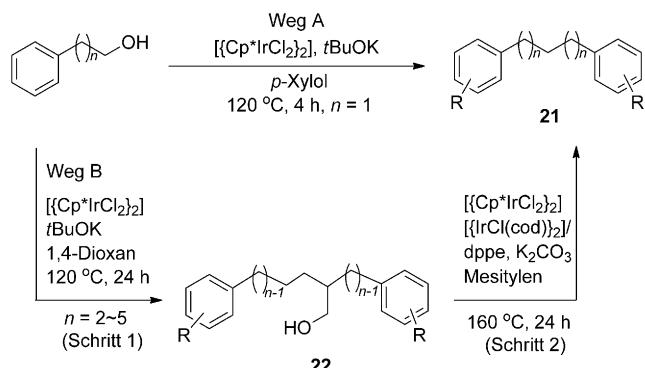
um(III) erwies sich in Gegenwart von DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan) als vielseitiger Katalysator zur Alkylierung aromatischer Amine und in der α -Alkylierung von Ketonen, daneben bewirkt es eine β -Alkylierung sekundärer Alkohole zu den Alkoholprodukten.^[35] Ein Iridium/NHC/KOH-Katalysatorsystem eignet sich für dieselben Reaktionen.^[48] An Luft verlief die $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -katalysierte β -Alkylierung von sekundären Alkoholen mit primären Alkoholen schneller als unter Stickstoff, und durch Temperaturerhöhung ließ sich die Reaktionseffizienz noch weiter steigern.^[49] Dagegen förderte die Mischung $[(\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2)_n]/\text{PTA}/t\text{BuOK}$ ($\text{PTA} = 1,3,5\text{-Triaza-7-phosphadamantan}$) die Umsetzung von 1-Phenylethanol mit primären Alkoholen zu den Ketonprodukten **18'** [Gl. (9)].^[50]



Die Selbstkupplung von Alkoholen eignet sich für die Produktion vielseitiger Alkoholmaterialien.^[10] Ein Beispiel ist die Herstellung von *n*-Butanol, einem modernen Biokraftstoff, aus Ethanol mit einer Selektivität von 94 % und über 20 % Konversion [Gl. (10)].^[51] Iridiumkatalysierte Re-



aktionen mit leicht verfügbaren ω -Arylalkanolen ergaben hingegen α,ω -Diarylalkane (**21**; Schema 8).^[52] Die Umsetzung gelang – abhängig von der Alkylkettenlänge des ver-

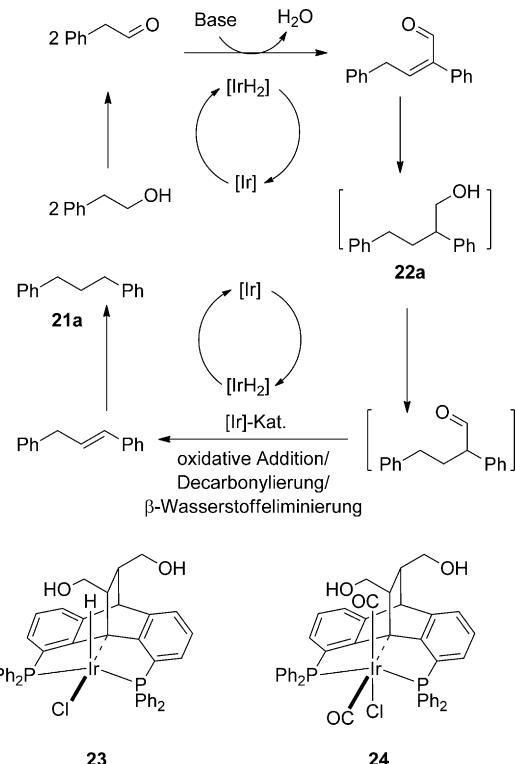


Schema 8. Synthese von α,ω -Diarylalkanen aus ω -Arylalkanolen.^[52]

wendeten ω -Arylalkanols – entweder als direkte einstufige Reaktion (Weg A) oder als sequentielle zweistufige Reaktion über das Intermediat **22** [Weg B: Dehydrierung und β -Alkylierung (Schritt 1), Dehydrierung und Decarbonylierung (Schritt 2)]. Der mögliche Mechanismus lässt sich an der Umwandlung von 2-Phenylethanol in 1,3-Diphenylpropan erklären (**21a**; Schema 9). Die Dehydrierung des Ausgangsalkohols liefert das Aldehydintermediat, das eine Selbstkondensation zum α,β -ungesättigten Aldehyd eingeht. Die Reduktion durch die in situ erzeugte Iridiumhydridspezies führt zu **22a**. Eine nachfolgende Dehydrierung liefert einen weiteren Aldehyd, der durch eine sequentielle Reaktion aus oxidativer Addition, Decarbonylierung und Wasserstoffeliminierung in das Olefinintermediat umgewandelt wird. Die Wechselwirkung dieses Olefinintermediats mit der in situ gebildeten Iridiumhydridspezies bringt das Zielprodukt **21a** hervor. Eine Selbst- oder Kreuzkupplung von Alkoholen konnte ferner mit den ruthenium- und iridumbasierten Katalysatoren **23** bzw. **24** (Schema 9) verwirklicht werden.^[53] Es sei betont, dass die Entwicklung neuer hoch effizienter Übergangsmetallkatalysatoren immer noch die Hauptaufgabe dieses Fachgebiets ist.

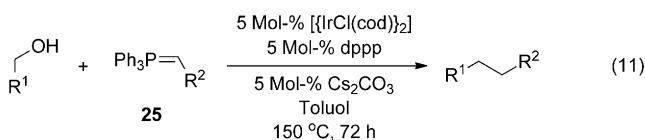
2.3. Indirekte Wittig-Reaktionen zur C-C-Kupplung

Ähnlich wie die Synthese von Aminen über indirekte Wittig-Reaktionen^[54] gelingt eine C-C-Bindungsbildung durch die Reaktion eines Alkohols mit dem Wittig-Ylid **25** [Gl. (11); dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan].^[55] $[(\text{IrCl}(\text{cod}))_2]/\text{dppp}$ fungiert als wirksamer Katalysator und



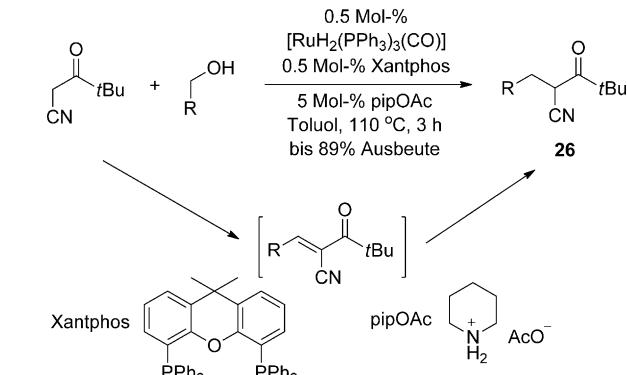
Schema 9. Ein plausibler Reaktionsweg für die Bildung von α,ω -Diarylalkanen^[52] und zwei weitere für die Selbst- oder Kreuzkupplung von Alkoholen geeignete Katalysatoren.^[53]

führt zu einer Eintopfumwandlung von Alkoholen in Alkane. Im Fall von sekundären Alkoholen war die Produktausbeute drastisch verringert.

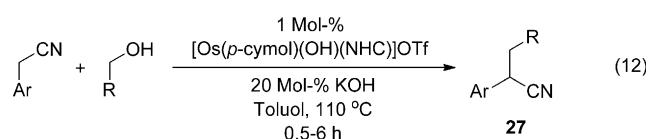


2.4. α -Alkylierung von Nitrilen

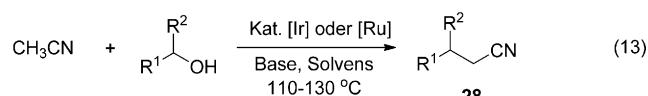
Mithilfe der BH-Strategie gelangen C-C-Kupplungen durch Alkylierung von Ketonitrilen mit Alkoholen. Eine Mischung von $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})]$ mit Xantphos war bei der Alkylierung von $t\text{BuC(O)CH}_2\text{CN}$ mit primären Alkoholen in einem beispielhaften Oxidations/Knoevenagel/Reduktionsprozess katalytisch aktiv (Schema 10).^[56] Als wirksames Additiv zur Förderung der Reaktion erwies sich Piperidiniumacetat. Es wurde vorgeschlagen, dass zunächst ein Olefinintermediat entsteht, das dann durch die Rutheniumhydridspezies zum entsprechenden Alkanprodukt **26** reduziert wird. Die gleichen Reaktionen ließen sich auch mit einem Ru-NHC-Komplex als Katalysator durchführen.^[57] Eine α -Alkylierung von Arylacetonitrilen mit primären Alkoholen gelang mithilfe eines Osmium(II)-Komplexes als Katalysator; sie lieferte effizient die Zielprodukte **27** [Gl. (12); Tf = Trifluormethansulfonat].^[58]



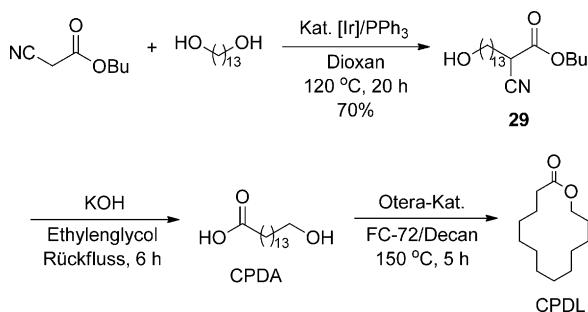
Schema 10. Katalytische Alkylierung von Ketonitrilen mit primären Alkoholen.^[56]



Die durch $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}]$ /PPh₃/KOH unterstützte direkte Kupplung von Arylacetonitrilen mit primären Alkoholen unter Mikrowellenbedingungen führte in Ausbeuten von 74–92% zu α -alkylierten Arylacetamiden.^[59] Mechanistischen Studien zufolge reagieren die Arylacetonitrile mit primären Alkoholen zu α -alkylierten Arylacetonitrilen, die mit dem in diesem Schritt gebildeten Wasser zu den Zielprodukten hydratisiert werden. Mit Acetonitril selbst und primären oder sekundären Alkoholen liefern $[\{\text{Ir}(\text{OH})(\text{cod})\}]$ /PPh₃^[60] und $[\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})]$ ^[61] in Gegenwart einer Base auf einem sehr sauberen und atomökonomischen direkten Syntheseweg substituierte Nitrile **28**, die wichtige Rohstoffe für die organische und industrielle Chemie sind [Gl. (13)].



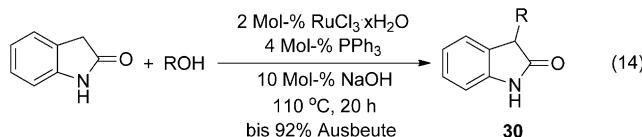
Die iridiumkatalysierte α -Alkylierung von Butylcyanoacetat mit substituierten Benzyl- und Heteroarylalkoholen unter solvensfreien Bedingungen lieferte die entsprechenden monoalkylierten Produkte in mittleren bis hohen Ausbeuten.^[62] Alkylierung des gleichen Nitrils mit 1,13-Tridecanediol in Gegenwart von $[\{\text{IrCl}(\text{cod})\}]$ oder $[\{\text{IrCl}(\text{coe})\}]$ ergab mit einer Ausbeute von 70% Butyl-2-cyano-15-hydroxypentadecanoat (**29**), das in 15-Hydroxypentadecensäure (CPDA) überführt wurde, eine wichtige Vorstufe für Cyclopentadecanolid (CPDL), das meist hergestellte makrocyclische Musk-Lacton. CPDA konnte mithilfe des Otera-Katalysators ($[(n\text{Bu}_2\text{SnCl})_2\text{O}]$) einfach in CPDL umgewandelt werden (Schema 11).^[63]



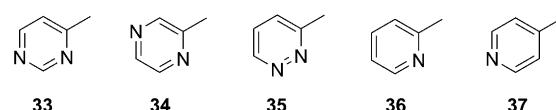
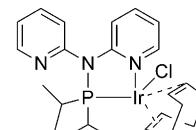
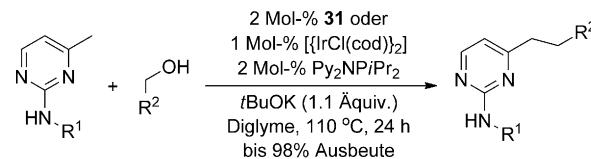
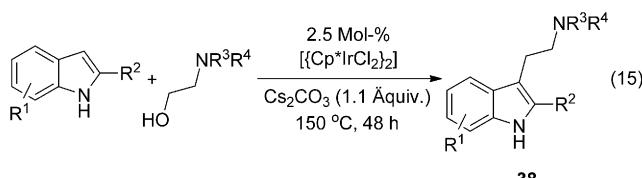
Schema 11. α -Alkylierung von Butylcyanoacetat mit einem Diol.^[63]

2.5. Alkylierung von N-Heterocyclen

Zur Alkylierung von N-Heterocyclen und ihren funktionalen Gruppen setzte man mit Erfolg Alkohole in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren ein. Unter solvensfreien Bedingungen wurde Oxindol mit primären und sekundären Alkoholen und dem *in situ* aus $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, PPh_3 und NaOH erzeugten Katalysator 3-monoalkyliert [Gl. (14)].^[64] Mit einer Vielzahl an aromatischen, hetero-



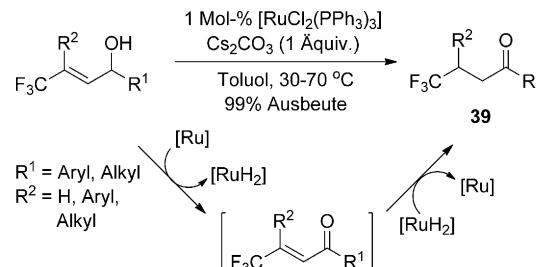
aromatischen und aliphatischen Alkoholen liefen die Umsetzungen zu **30** in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten ab. $[(\text{Cp}^*\text{IrCl}_2)_2]$ katalysierte die 3-Alkylierung von Oxindol und *N*-Methyloxindol mit unterschiedlichen substituierten Benzyl- und Heteroarylalkoholen.^[65] Die katalytische Alkylierung von methylsubstituierten N-Heteroarenen mit Alkoholen gelang in Gegenwart des P,N-ligandenstabilisierten Iridiumkomplexes **31**, der hergestellt oder *in situ* durch Reaktion von $[(\text{IrCl}(\text{cod}))_2]$ mit Py_2NiPr_2 gebildet wurde (Schema 12).^[66] Diese Reaktionen mussten unter basischen Bedingungen durchgeführt werden, um die Zielprodukte **32** zu erhalten; als Substrate wurden auch die N-Heteroarene **33–37** eingesetzt. In Gegenwart eines Co^{III} -Komplexkatalysators gingen *N*-Pyrimidin-2-yl-geschützte Indole mit allylischen Alkoholen eine C2-Alkylierung ein.^[67] Mit $[(\text{Ir}(\text{OH})(\text{cod}))_2]/\text{PPh}_3$ als Präkatalysator ließen sich Methylchinoline mit Alkoholen am Methylsubstituenten alkylieren,^[68] was einen atomökonomischen und bequemen Weg zu Alkylchinolinen ausgehend von leicht erhältlichen Methylchinolinen eröffnete. Auch die selektive 3-Alkylierung von Indolen mit *N*-geschützten Ethanolaminen, mit der Tryptaminderivate **38** zugänglich sind, wurde beschrieben [Gl. (15)].^[69]



Schema 12. Alkylierung von methylsubstituierten N-Heteroarenen mit Alkoholen.^[66]

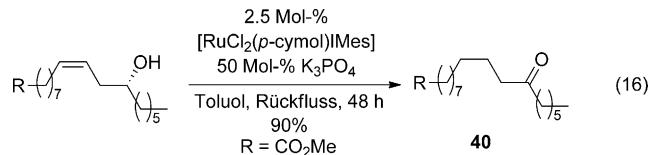
2.6. Nützliche BH-Sequenzen unter Beteiligung von Alkoholen

Intramolekulare BH-Umsetzungen von trifluormethylierten Allylalkoholen unter Rutheniumkatalyse lieferten die redoxisomeren Produkte **39** (Schema 13).^[70] Ein CF_3 -



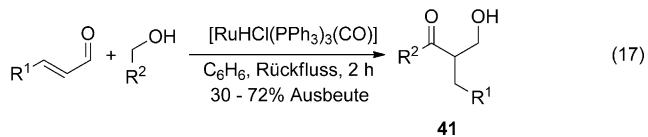
Schema 13. Ein intramolekularer BH-Prozess.^[70]

Substituent an der γ -Position der Substrate ist für den erfolgreichen Verlauf der Reaktion ausschlaggebend, bei der ein α,β -ungesättigtes Keton als Intermediat angenommen wird. Ähnlich ließ sich mit dem Ru^{II} -NHC-Komplex $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymol})\text{IMes}]$ ^[71] die *in-situ*-Dehydrierung/Hydrierung von Methylricinoleat katalysieren. Auf diese Art wurde dieser zur Herstellung von Polyamidmonomeren dienende hydroxyhaltige Fettsäuremethylester (FAME)^[72] in Methyl-12-oxooctadecanoat (**40**) überführt [Gl. (16); $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$.]^[73] Dieses Verfahren ist erfolgversprechend für den industriellen Zugang zu FAME-Derivaten als Polymeradditive.



Der Rutheniumhydridkomplex $[\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})]$ katalysierte die Kreuzkupplung von α,β -ungesättigten Aldehy-

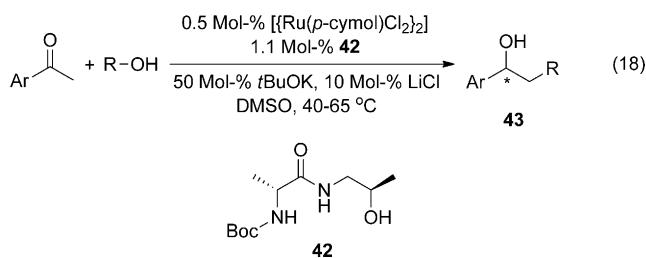
den mit primären Alkoholen zu den 2-Hydroxyketonen **41** [Gl. (17)].^[74] Vermutlich verläuft die Reaktion über die Hydororuthenierung des α,β -ungesättigten Aldehyds und die anschließende Aldolreaktion des resultierenden Enolats mit dem Aldehyd, der in situ aus dem Alkohol entsteht, zu einem α -formylierten Keton. Dessen Transferhydrierung mit dem primären Alkohol liefert dann **41**.



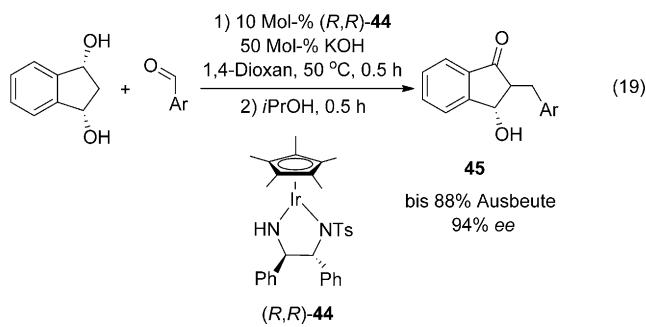
anschließende Aldolreaktion des resultierenden Enolats mit dem Aldehyd, der in situ aus dem Alkohol entsteht, zu einem α -formylierten Keton. Dessen Transferhydrierung mit dem primären Alkohol liefert dann **41**.

2.7. Enantioselektive Funktionalisierung mit Alkoholen

Eine Tandemreaktion aus α -Alkylierung und asymmetrischer Transferhydrierung zwischen Acetophenon und primären Alkoholen ließ sich mithilfe von $[(\text{Ru}(p\text{-cymol})\text{Cl}_2)_2]$ und dem Aminosäurehydroxyamid **42** verwirklichen; sie er gab die chiralen sekundären Alkohole **43** mit bis zu 43 % Ausbeute und 89 % ee [Gl. (18); Boc = *tert*-Butoxycarbonyl].

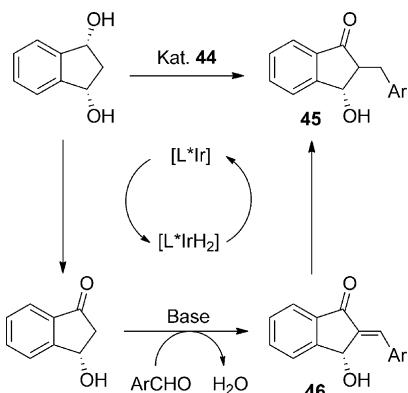


nyl].^[75] Die asymmetrische Kupplung von *meso*-Diolen mit Aldehyden wiederum gelang mit dem chiralen Iridiumkomplex **44** [Gl. (19); Ts = 4-Toluolsulfonyl].^[76] Dabei wurden in



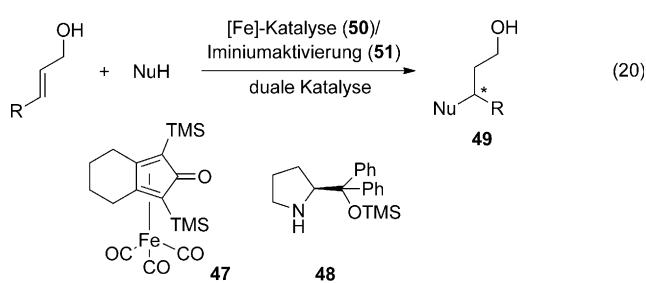
Gegenwart von 2-Propanol als zusätzlichem Wasserstoffdonator die α -Aryl- β -hydroxyindan-1-one **45** in einer Eintopfreaktion mit bis zu 88 % Ausbeute und 94 % ee erhalten. Ohne den zusätzlichen Wasserstoffdonator lieferte die Reaktion neben dem erwünschten Keton **45** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) mit 92 % ee auch das chirale Enon **46** als Nebenprodukt. Die Reaktionsfolge

besteht aus der oxidativen Desymmetrisierung des Diols, der Aldolkondensation mit dem Aldehyd und der Reduktion des Enonintermediats durch das *in situ* gebildete Iridiumhydrid (Schema 14).

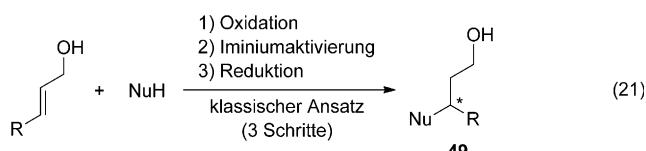


Schema 14. Ein asymmetrisches BH-Verfahren zur Bildung von C-C-Bindungen.^[76]

Ein eisen/aminkatalysiertes Tandemverfahren wurde erfolgreich zur enantioselektiven Funktionalisierung von Allylalkoholen eingesetzt [Gl. (20); TMS = Trimethylsilyl].^[77]

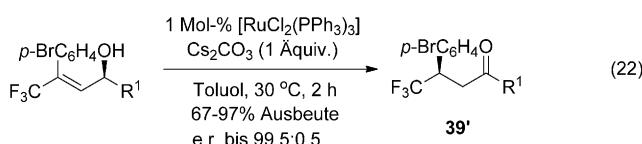


Die Kombination der beiden orthogonalen Katalysezyklen (BH-Katalyse durch den Eisenkomplex **47** und Iminiumaktivierung durch das chirale Amin **48**) verbesserte die Wasserstofftransferaktivität des Eisenkomplexes erheblich. Kennzeichen dieses Eintopfverfahrens ist eine duale Katalyse, die eine enantioselektive Umwandlung von Allylalkoholen in β -chirale Alkohole unter milden Reaktionsbedingungen ermöglicht. Um dasselbe Produkt auf klassischem Weg zu erhalten, sind drei Arbeitsschritte erforderlich [Gl. (21)].



Unter den in Schema 13 genannten Reaktionsbedingungen wurde der $\beta\text{-CF}_3$ -substituierte sekundäre (*R*)-Allylalkohol mit einer Bromphenyleinheit (97 % ee) vollständig in das

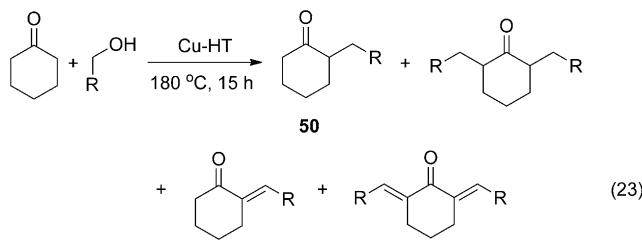
gesättigte (*R*)-Keton umgewandelt [94 % *ee*; Gl. (22)].^[70] Die Synthesemethode eröffnet einen alternativen Weg zur asymmetrischen Synthese der CF₃-Analoga von Citronellol.



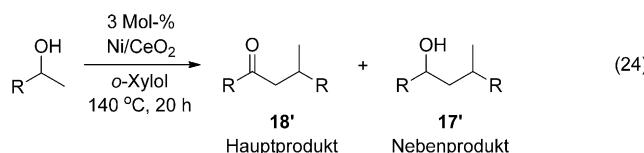
3. Heterogene Übergangsmetallkatalysierte C-Alkylierung von Ketonen und sekundären Alkoholen mit Alkoholen

Die meisten der bekannten Katalysatorsysteme zur C-Alkylierung von Ketonen und sekundären Alkoholen mit Alkoholen als Alkylierungsreagens sind homogen und übergangsmetallbasiert. Wegen der Probleme hinsichtlich Wiederverwendbarkeit und/oder unverzichtbarem Einsatz großer Mengen an Additiven und Cokatalysatoren sind diese für ein technisches Verfahren ungeeignet. Heterogene Übergangsmetallkatalysatoren haben einige Nachteile der homogenen Katalysatoren nicht, doch gibt es hier Probleme wegen gewöhnlich energischer Reaktionsbedingungen, niedriger Umsatzzahlen, begrenzter Substratbreite und/oder der Notwendigkeit, für zufriedenstellende Ausbeuten einen großen Überschuss an Alkohol einzusetzen zu müssen. Daher ist die Erforschung leistungsfähiger heterogener Übergangsmetallkatalysatorsysteme in jüngster Zeit bei BH-Verfahren auf großes Interesse gestoßen.^[19]

In Gegenwart eines Kupferkatalysators auf einem Mg/Al-Hydrotalcit-Träger (Cu-HT, Mg/Al-Molverhältnis = 2:1) reagierte Cyclohexanon mit primären Alkoholen bei 180 °C unter solvensfreien Bedingungen zu einer Mischung aus den α -alkylierten Ketonen **50** und Enon-Intermediaten [Gl. (23)].^[78] Trägerfixierte Nickelkatalysatoren bewirkten

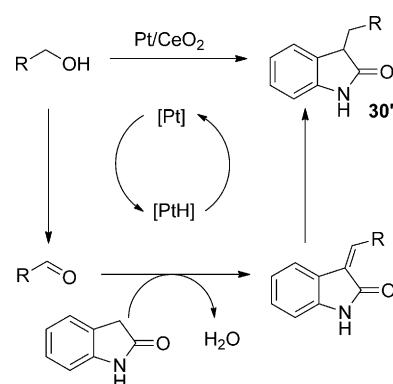


die Flüssigphasen-C-C-Selbstkupplung von aliphatischen sekundären Alkoholen unter additivfreien Bedingungen [Gl. (24)].^[79] Unter den getesteten Nickelkatalysatoren lieferten durch H₂ vorreduzierte Katalysatoren mit einem und drei Gewichtsprozent Ni auf CeO₂ bei der Selbstkupplung von 1-Octanol bei 130 °C die höchste Ausbeute (94 %) an dimerem Produkt (ein Keton höherer Ordnung des Typs **18'**), und der Katalysator konnte wiederverwendet werden. Mit den gleichen Katalysatoren gelang auch die Selbstkupplung anderer sekundärer Alkohole, sodass sie das erste heterogene Katalysatorsystem zur Selbstkupplung sekundärer Alkohole



unter milden Reaktionsbedingungen sind.^[10] Es zeigte sich, dass sowohl CeO₂ als auch metallisches Nickel für die Reaktion unverzichtbar sind. Die Alkohole **17'** entstanden als Nebenprodukte.

Eine C3-Alkylierung von Oxindol mit primären Alkoholen in Gegenwart eines Pt/CeO₂-Katalysators lieferte die 3-Alkylierten Produkte in Ausbeuten bis 95 % (Schema 15).^[80]

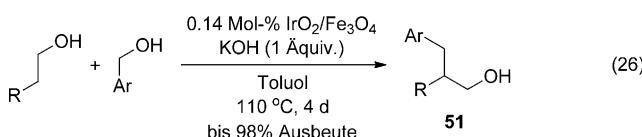


Scheme 15. Pt/CeO₂-katalysierte C3-Alkylierung von Oxindol mit Alkoholen.^[80]

Untersuchungen der Struktur-Wirkungs-Beziehung zeigten, dass sowohl die Pt⁰-Oberflächenspezies auf den Pt-Metallclustern als auch das basische Trägermaterial unerlässlich sind. Ähnlich wie die C_{sp³}-H-Alkylierung von methylsubstituierten N-Heteroarenen mit [{Ir(OH)(cod)}]₂/PPh₃^[68] gelang mit Pt/Al₂O₃ die Alkylierung von 2-Methylchinolin mit Alkoholen zu Alkylchinolinen bei 170 °C unter additivfreien Bedingungen in mäßigen bis guten Ausbeuten.^[81] Die β -Alkylierung von sekundären Alkoholen mit primären Alkoholen wurde mithilfe eines Silbersubnanocluster-Katalysators auf γ -Aluminiumoxid als Träger erreicht, weil Ag/ γ -Al₂O₃ die Dehydrierung von Alkoholen unterstützt.^[82] In Gegenwart der schwachen Base Cs₂CO₃ entstanden die Ketonprodukte selektiv [Gl. (25)].^[83] Für den gleichen Zweck wurde das Hybridmaterial Ag₆Mo₁₀O₃₃ eingesetzt.^[84]

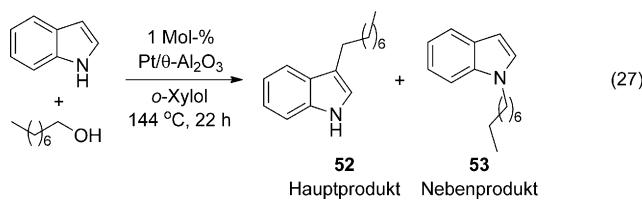


Mit einem wiederverwendbaren Katalysator aus Iridium auf Magnetit, IrO₂/Fe₃O₄, gelang die Kreuzalkylierung zwischen zwei primären Alkoholen [Gl. (26)].^[85] Zum Rezyklieren wurde der Katalysator magnetisch vom Reaktionsge-

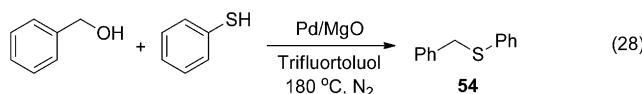


misch getrennt. Ein Palladium-NiXantphos-Komplex auf einem Siliciumoxidträger erwies sich als leistungsfähiger heterogener Katalysator zur α -Alkylierung von Ketonen mit leicht zugänglichen Alkoholen bei 120–140°C unter solvensfreien Bedingungen.^[86] Der Katalysator ließ sich ohne merkliches Auswaschen des Palladiums einfach abtrennen. Des Weiteren wurde ein Ir-NHC-Komplex auf einem SBA-15-Träger als Katalysator für die β -Alkylierung von sekundären Alkoholen mit primären Alkoholen beschrieben.^[87]

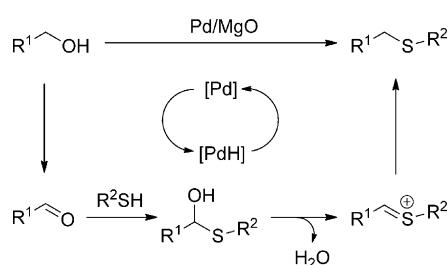
Ein Pt/0-Al₂O₃-Katalysator ermöglichte die effiziente 3-Alkylierung von Indolen [Gl. (27)].^[88] Hier ist keine Base notwendig, weil 0-Al₂O₃ die Aldolkondensation des Indols mit dem in situ erzeugten Aldehydintermediat erleichtert.



Zur Synthese von Thioethern wurde ein palladiumkatalysierter BH-Prozess genutzt, in dem Palladium auf Magnesiumoxid als Katalysator diente und eine Eintopfreaktion zwischen Thiol und Alkohol ermöglichte [Gl. (28)].^[89] Palla-



diumhydrid und Aldehyd gelten als Intermediate, wobei der in situ erzeugte Aldehyd vermutlich mit dem Thiol zu einem Thioniumion reagiert, das anschließend durch das in situ gebildete Palladiumhydrid zum Thioetherprodukt reduziert wird (Schema 16).



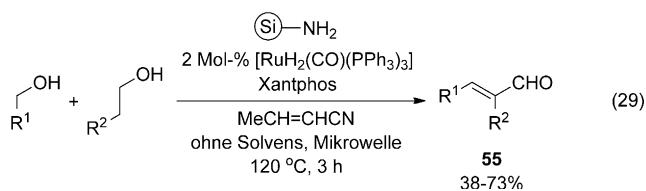
Scheme 16. Alkylierung eines Thiols mit einem primären Alkohol.^[89]

4. Wichtige Reaktionen unter Alkoholdehydrierung

Wenn der bei der Dehydrierung eines Alkohols gebildete Wasserstoff letztlich im gewünschten Produkt zu finden ist, liegt eine BH-Sequenz vor; ist ein externer Wasserstoffakzeptor erforderlich, um den erzeugten Wasserstoff zu verbrauchen, handelt es sich um eine Semi-BH-Sequenz.^[18,19] Wenn diese Art von Reaktion unter akzeptorfreien Bedingungen abläuft und das in situ erzeugte Intermediat den entstandenen Wasserstoff nicht verbrauchen kann, wird Wasserstoffgas freigesetzt. Akzeptorlose Dehydrierungen (AD-Reaktionen) haben gewöhnlich einfach die Freisetzung von Wasserstoffgas zur Folge und können als umweltfreundliche Methode zur Alkoholoxidation eingesetzt werden.^[90]

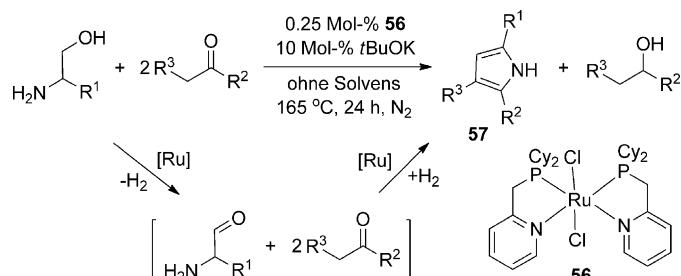
4.1. Semi-BH-Reaktionen

Eine effiziente rutheniumkatalysierte Wasserstoffübertragungsstrategie im Eintopfverfahren diente zur direkten Synthese von α,β -ungesättigten Aldehyden.^[91] Der Einsatz von Enolaten, in situ aus Alkoholen hergestellt, vermeidet die Handhabung instabiler Aldehyde als Substrate und bietet einen vielversprechenden Syntheseweg zu 2-substituierten Zimtaldehyden [Gl. (29)]. Ein an Siliciumoxid gebundenes Amin erhöhte die Selektivität der Reaktion, und das Nitril MeCH=CHCN im Überschuss diente als externer Wasserstoffakzeptor.



4.2. Synthese von N-Heterocyclen

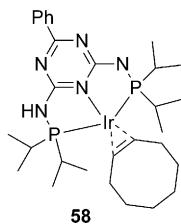
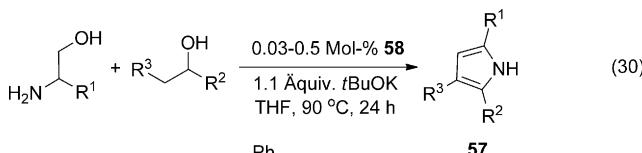
N-unsubstituierte Pyrrole **57** wurden durch die rutheniumvermittelte Reaktion vollständig unmaskierter α -Aminoalkohole mit Ketonen synthetisiert (Schema 17). Dabei bildet sich aus dem α -Aminoalkohol zunächst der entsprechende Aldehyd, und dieser geht dann mit dem Ketonsubstrat eine Cyclisierung ein.^[92] Ein zusätzliches Äquivalent des Ketons diente bei dieser Reaktion als Wasserstoffakzeptor. Die Ge-



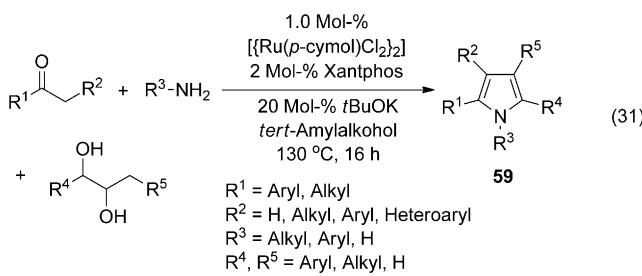
Scheme 17. Salzfreie Synthese von Pyrrolen.^[92]

samtreaktion war salzfrei und äußerlich akzeptorfrei und entspricht somit einer Semi-BH-Reaktion.

Mit dem Iridiumkomplex **58** als Katalysator in Gegenwart von *t*BuOK gelang zudem eine katalytische Pyrrolsynthese aus sekundären Alkoholen und α -Aminoalkoholen [Gl. (30);

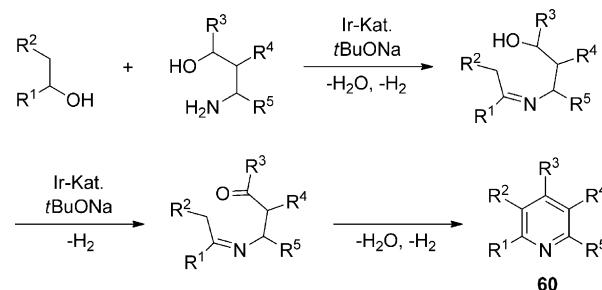


THF = Tetrahydrofuran].^[93] Der Milstein-[RuH]-Komplex^[94] und Iridiumnanopartikel^[95] sind als Katalysatoren für dieselbe Verwendung dokumentiert. Anzumerken ist, dass bei diesen Katalysatorsystemen Diwasserstoff und Wasser im Verlauf der Umsetzung freigesetzt werden, d.h., es handelt sich um eine akzeptorfreie dehydrierende Kondensation von sekundären Alkoholen und α -Aminoalkoholen. Eine Ruthenium(II)-katalysierte Dreikomponentenreaktion zwischen einem Keton, einem Amin und einem vicinalen Diol wurde ebenfalls zur Synthese von Pyrrolen genutzt [Gl. (31)].^[96] Das Katalysatorsystem $[\{Ru(p\text{-}cymol)Cl_2\}_2]/$



*t*BuOK ist leicht zugänglich, und das Verfahren eignet sich für eine Vielzahl an Substraten, darunter Aryl- und Alkylketone, Amine und vicinale Diole, die auf diese Weise in multisubstituierte Pyrrole **59** überführt werden. Da keine stöchiometrischen Mengen an Additiven oder Basen erforderlich sind, besteht die Aussicht, dass diese Synthesemethode häufig eingesetzt werden wird. Vergleichbare Ergebnisse wurden mit 1 Mol-% $[Ru_3(CO)_12]$ als Präkatalysator in Gegenwart von 20 Mol-% K_2CO_3 erreicht.^[97]

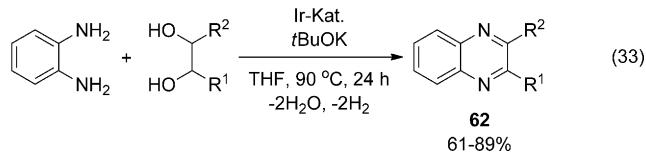
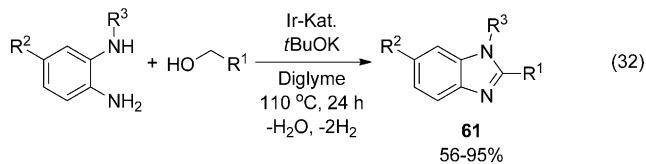
Mit einem Iridium(I)-Komplex, der strukturell **58** ähnelt, als Präkatalysator konnte ein primärer oder ein sekundärer Alkohol mit einem 1,3-Aminoalkohol als C₂-Baustein zu den Pyridinderivaten **60** umgesetzt werden (Schema 18).^[98] Nach mechanistischen Untersuchungen ist die Oxidation des Aminoalkohols sehr langsam, was die selektive Bildung des ersten Iminintermediats ermöglicht. Anschließend wird die



Schema 18. Synthese von Pyridinen.^[98]

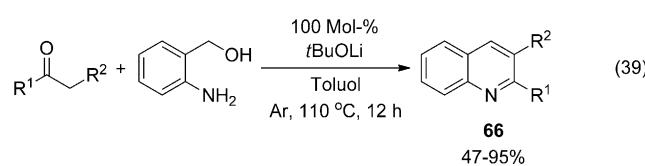
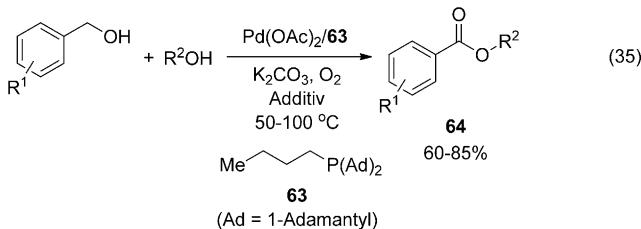
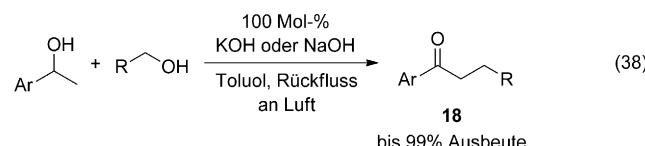
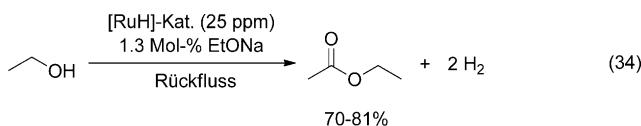
verbliebene Hydroxyalkylgruppe dehydriert, und das Olefinintermediat (nicht gezeigt) entsteht durch intramolekularen Ringschluss und Eliminierung von Wasser. Die Aromatisierung dieses Intermediats unter Freisetzung von Diwasserstoff ergibt die Pyridinprodukte.

Ein Ruthenium(II)-hydrid-Komplex katalysierte die akzeptorfreie dehydrierende Kupplung von sekundären Alkoholen und 1,3-Aminoalkoholen, aus der substituierte Pyridine und Chinoline hervorgingen.^[99] Ähnlich eignete sich die Kombination von $[\{Ir(cod)(OMe)\}_2]$ mit einem P,N-Liganden zur Synthese von Chinolinen aus 2-Aminobenzylalkohol und primären oder sekundären Alkoholen.^[100] Die Synthese von Benzimidazolen **61** und Chinoxalinen **62** aus aromatischen Diaminen und Alkoholen über eine akzeptorfreie dehydrierende Alkylierung gelang mit einem Iridiumkomplexkatalysator des Typs **58** [Gl. (32) und (33)].^[101]

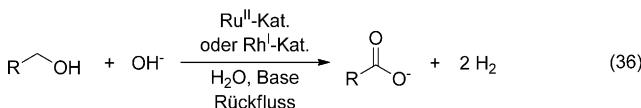


4.3. Synthese von Estern und Säuren

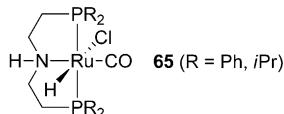
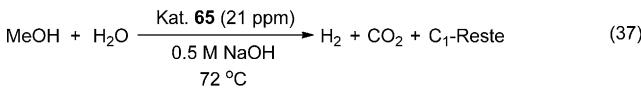
Obwohl aufwendige Katalysatorsysteme eingesetzt werden müssen, sollte die direkte Synthese von Estern aus Alkoholen eine vielversprechende umweltfreundliche und atomökonomische Strategie sein.^[102-104] Für die direkte Synthese von Estern wurden Verfahren entwickelt, die über eine Dehydrierung von Alkoholen ablaufen. So führte das Refluxieren einer Ethanollösung, die 25 ppm eines [RuH]-Katalysators enthielt, über die effiziente akzeptorfreie Dehydrierung von Ethanol direkt zu Ethylacetat [Gl. (34)].^[105] Ein Additiv wie Mg_3N_2 könnte den Reaktionsweg verändern.^[106] Palladium-^[107] oder Cobaltkatalyse^[108] unter Sauerstoff ermöglichte die oxidative Kreuzveresterung von Benzylalko-



holen [Gl. (35)].^[107] Die Umsetzungen liefen mit 2–5 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator unter milden Reaktionsbedingungen ab und lieferten die gewünschten Esterprodukte in mäßigen bis guten Ausbeuten mit Wasser als einziger Begleitprodukt. Auch die Homokupplung (Selbstveresterung) von Benzyl- und Heterobenzylalkoholen zu den entsprechenden Benzoatestern gelang in Ausbeuten von 60–85 %. Mit Wasser als Sauerstoffquelle lieferte die Ruthenium(II)-^[109] oder Rhodium(I)-katalysierte selektive Oxidation^[110] von Alkoholen in Gegenwart einer Base die Carbonsäuresalze [Gl. (36)]. Vor kurzem wurde beschrieben, dass die Methanoldehydrierung in wässriger Phase zu Wasserstoff und Kohlendioxid führt und so ein aussichtsreiches Verfahren zur Herstellung von Wasserstoff aus einer erneuerbaren Quelle bei niedriger Temperatur bietet [Gl. (37)].^[111,112]



noldehydrierung in wässriger Phase zu Wasserstoff und Kohlendioxid führt und so ein aussichtsreiches Verfahren zur Herstellung von Wasserstoff aus einer erneuerbaren Quelle bei niedriger Temperatur bietet [Gl. (37)].^[111,112]

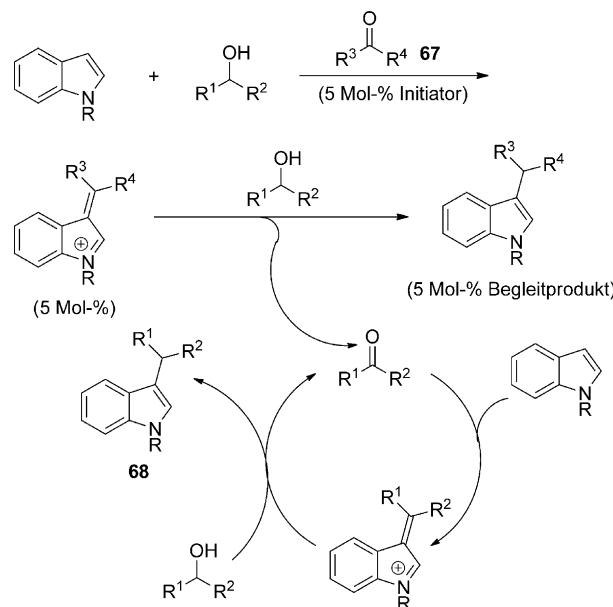
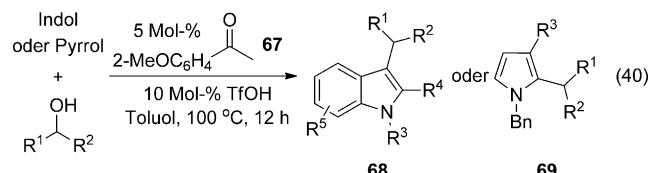


4.4. Übergangsmetallfreie Reaktionen

Die wichtigen übergangsmetallfreien Alkylierungen von Ketonen und Alkoholen findet man selten in der Literatur. Crabtree et al. beschrieben die β -Alkylierung von sekundären Benzylalkoholen mit primären Alkoholen mithilfe von KOH oder NaOH, die den Verzicht auf toxische und teure Übergangsmetallkatalysatoren ermöglicht [Gl. (38)].^[113] Mit $t\text{BuOLi}$ als Promotor gelang die analoge Reaktion mit Ketonen, beispielsweise entstanden mit (*o*-Aminophenyl)methanol als primärem Alkohol substituierte Chinoline **66**

[Gl. (39)].^[114] Alternativ konnten diese Reaktionen solvensfrei bei 130 °C in Gegenwart von 100 Mol-% NaOH unter Stickstoff oder in refluxierendem Toluol mithilfe von 100 Mol-% KOH an Luft durchgeführt werden.^[115] Mit einem Aldehyd als Katalysator wurde eine dehydratisierende C-Alkylierung von Methylcarbinolen mit Alkoholen erzielt.^[116]

Durch Anwendung des Prinzips der Redoxkettenreaktion ließen sich Indole und Pyrrole mit nichtaktivierten sekundären Alkoholen alkylieren [Gl. (40) und Schema 19].^[117] TfOH



Schema 19. Brønsted-Säure-katalysierte Redoxkettenreaktion.^[117]

als Katalysator und 5 Mol-% 2'-Methoxyacetophenon (**67**) als Initiator führten in diesem Fall zu effizienten Umsetzungen in Toluol bei 100 °C. Mit KOH als Promotor fand eine 3-Alkylierung von Indolen mit benzylischen und cyclischen sekundären Alkoholen bei 150 °C statt.^[118]

5. Zusammenfassung und Ausblick

Diese Übersicht fasst die seit 2009 erzielten Fortschritte in der übergangsmetallkatalysierten C-Alkylierung von Ketonen und verwandten Verbindungen mit Alkoholen mithilfe der BH-Technik zusammen und stellt mehrere homogene metallorganische und heterogene Übergangsmetallkatalysatoren vor. Ziel der Übersicht ist, Chemikern neue Prinzipien an die Hand zu geben, um Substrate zu aktivieren und erfolgversprechende grüne Verfahren zu entwickeln, die die gängigen herkömmlichen Methoden zur C-C-Kupplung ersetzen können.

Danksagung

Wir danken der chinesischen National Natural Science Foundation (21472185) und dem chinesischen National Basic Research Program (2015CB856600) für die Unterstützung unserer Forschungen.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 862–875
Angew. Chem. **2016**, *128*, 872–885

- [1] C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292.
- [2] F. Alonso, F. Foubelo, J. C. González-Gómez, R. Martínez, D. J. Ramón, P. Riente, M. Yus, *Mol. Diversity* **2010**, *14*, 411–424.
- [3] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 611–612.
- [4] Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2667–2670.
- [5] M. G. Edwards, R. F. R. Jazzar, B. M. Paine, D. J. Shermer, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, D. D. Edney, *Chem. Commun.* **2004**, 90–91.
- [6] M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555–1575.
- [7] T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 753–762.
- [8] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703.
- [9] S. Pan, T. Shibata, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 704–712.
- [10] J. T. Kozlowski, R. J. Davis, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1588–1600.
- [11] Y. Obora, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3972–3981.
- [12] T. Suzuki, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1825–1845.
- [13] G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358–2364; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2410–2416.
- [14] G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641.
- [15] A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *Science* **2010**, *329*, 635–636.
- [16] R. H. Crabtree, *Organometallics* **2011**, *30*, 17–19.
- [17] J. Schranck, A. Tlili, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7642–7644; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7795–7797.
- [18] Q. Yang, Q. F. Wang, Z. K. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2305–2329.
- [19] K. Shimizu, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1412–1427.
- [20] J. M. Ketcham, I. Shin, T. P. Montgomery, J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9142–9150; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9294–9302.
- [21] K. Krüger, A. Tillack, M. Beller, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 715–717.
- [22] D. Caine in *Comprehensive Organic Synthesis*, Band 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–63.
- [23] C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9020–9022.
- [24] C. S. Cho, *Organometallics* **2003**, *22*, 3608–3610.
- [25] D. Gnanamgari, C. H. Leung, N. D. Schley, S. T. Hilton, R. H. Crabtree, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4442–4445.
- [26] R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8988–9001.
- [27] R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9778–9780.
- [28] M. Rueping, V. B. Phapale, *Green Chem.* **2012**, *14*, 55–57.
- [29] F.-X. Yan, M. Zhang, X.-T. Wang, F. Xie, M.-M. Chen, H. F. Jiang, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1193–1198.
- [30] L. K. M. Chan, D. L. Poole, D. Shen, M. P. Healy, T. J. Donohoe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 761–765; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 780–784.
- [31] S. Ogawa, Y. Obora, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2491–2493.
- [32] X. Quan, S. Kerdphon, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3576–3579.
- [33] D. W. Wang, K. Zhao, P. Ma, C. Xu, Y. Q. Ding, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7233–7235.
- [34] D. W. Wang, K. Zhao, C. Xu, H. Miao, Y. Q. Ding, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3910–3918.
- [35] P. Satyanarayana, G. M. Reddy, H. Maheswaran, M. L. Kantam, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1859–1867.
- [36] A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153–4155; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315–4317.
- [37] D. Shen, D. L. Poole, C. C. Shotton, A. F. Kornahrens, M. P. Healy, T. J. Donohoe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1642–1645; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1662–1665.
- [38] K. B. Woody, A. Palkar, J. E. Bullock, US 2014/0221590.
- [39] N. Naveen, S. R. Koppolu, R. Balamurugan, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1463–1473.
- [40] Y. Iuchi, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2536–2537.
- [41] L. Guo, X. C. Ma, H. Q. Fang, X. Q. Jia, Z. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4023–4027; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4095–4099.
- [42] L. Guo, Y. H. Liu, W. B. Yao, X. B. Leng, Z. Huang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1144–1147.
- [43] T. Kuwahara, T. Fukuyama, I. Ryu, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 13702–13704.
- [44] K.-i. Fujita, C. Asai, T. Yamaguchi, F. Hanasaki, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4017–4019.
- [45] D. Gnanamgari, E. L. O. Sauer, N. D. Schley, C. Butler, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2009**, *28*, 321–325.
- [46] W. Bai, G. C. Jia, *Inorg. Chim. Acta* **2015**, *431*, 234–241.
- [47] T. Miura, O. Kose, F. Li, S. Kai, S. Saito, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11146–11151.
- [48] X. Gong, H. Zhang, X. W. Li, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5596–5600.
- [49] S. H. Liao, K. K. Yu, Q. Li, H. W. Tian, Z. P. Zhang, X. C. Yu, Q. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2973–2978.
- [50] V. R. Jumde, L. Gonsalvi, A. Guerriero, M. Peruzzini, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1829–1833.
- [51] G. R. M. Dowson, M. F. Haddow, J. Lee, R. L. Wingad, D. F. Wass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9005–9008; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9175–9178.
- [52] Y. Obora, Y. Anno, R. Okamoto, T. Matsura, Y. Ishii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8618–8622; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8777–8781.
- [53] S. Musa, L. Ackermann, D. Gelmann, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3077–3080.
- [54] A. Martínez-Asencio, M. Yus, D. J. Ramón, *Synthesis* **2011**, 3730–3740.
- [55] M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4740–4743; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4934–4937.
- [56] A. E. W. Ledger, P. A. Slatford, J. P. Lowe, M. F. Mahon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 716–722.

- [57] A. E. W. Ledger, M. F. Mahon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 6941–6947.
- [58] M. L. Buil, M. A. Esteruelas, J. Herrero, S. Izquierdo, I. M. Pastor, M. Yus, *ACS Catal.* **2013**, 3, 2072–2075.
- [59] F. Li, X. Y. Zou, N. N. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1405–1415.
- [60] T. Sawaguchi, Y. Obora, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 1055–1057.
- [61] T. Kuwahara, T. Fukuyama, I. Ryu, *Chem. Lett.* **2013**, 42, 1163–1165.
- [62] R. Grigg, C. Lofberg, S. Whitney, V. Sridharan, A. Keep, A. Derrick, *Tetrahedron* **2009**, 65, 849–854.
- [63] Y. Iuchi, M. Hyotanishi, B. E. Miller, K. Maeda, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1803–1806.
- [64] T. Jensen, R. Madsen, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3990–3992.
- [65] R. Grigg, S. Whitney, V. Sridharan, A. Keep, A. Derrick, *Tetrahedron* **2009**, 65, 4375–4383.
- [66] B. Blank, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 924–925.
- [67] Y. Suzuki, B. Sun, K. Sakata, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 9944–9947; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 10082–10085.
- [68] Y. Obora, S. Ogawa, N. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9429–9433.
- [69] S. Bartolucci, M. Mari, A. Bedini, G. Piersanti, G. Spadoni, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3217–3222.
- [70] V. Bizet, X. Panneccoucke, J.-L. Renaud, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6467–6470; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6573–6576.
- [71] L. Jafarpour, J. K. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, 18, 3760–3763.
- [72] X. Miao, R. Malacea, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green Chem.* **2011**, 13, 2911–2919.
- [73] S. Shahane, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 1425–1428.
- [74] A. Denichoux, T. Fukuyama, T. Doi, J. Horiguchi, I. Ryu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1–3.
- [75] O. O. Kovalenko, H. Lundberg, D. Hübner, H. Adolfsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6639–6642.
- [76] T. Suzuki, Y. Ishizaka, K. Ghozati, D.-Y. Zhou, K. Asano, H. Sasai, *Synthesis* **2013**, 2134–2136.
- [77] A. Quintard, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12883–12887; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 13121–13125.
- [78] M. Dixit, M. Mishra, P. A. Joshi, D. Shah, *Catal. Commun.* **2013**, 33, 80–83.
- [79] K. Shimura, K. Kon, S. M. A. H. Siddiki, K.-i. Shimizu, *Appl. Catal. A* **2013**, 462–463, 137–142.
- [80] C. Chaudhari, S. M. A. H. Siddiki, K. Kon, A. Tomita, Y. Tai, K.-i. Shimizu, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 1064–1069.
- [81] C. Chaudhari, S. M. A. H. Siddiki, K.-i. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6490–6493.
- [82] K.-i. Shimizu, K. Sugino, K. Sawabe, A. Satsuma, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2341–2351.
- [83] K.-i. Shimizu, R. Sato, A. Satsuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3982–3986; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4042–4046.
- [84] X. J. Cui, Y. Zhang, F. Shi, Y. Q. Deng, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1021–1028.
- [85] R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7628–7630.
- [86] T. Dang, S. P. Shan, B. Ramalingam, A. M. Seayad, *RSC Adv.* **2015**, 5, 42399–42406.
- [87] D. Wang, X.-Q. Guo, C.-X. Wang, Y.-N. Wang, R. Zhong, X.-H. Zhu, L.-H. Cai, Z.-W. Gao, X.-F. Hou, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1117–1125.
- [88] S. M. A. H. Siddiki, K. Kon, K.-i. Shimizu, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 14416–14419.
- [89] A. Corma, J. Navas, T. Ródenas, M. J. Sabater, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 17464–17471.
- [90] C. Gunanathan, D. Milstein, *Science* **2013**, 341, 249–251.
- [91] M. G. Mura, L. D. Luca, M. Taddei, J. M. J. Williams, A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2586–2589.
- [92] K. Iida, T. Miura, J. Ando, S. Saito, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1436–1439.
- [93] S. Michlik, R. Kempe, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 140–144.
- [94] D. Srimani, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4012–4015; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4104–4107.
- [95] D. Forberg, J. Obenauf, M. Friedrich, S. M. Huhne, W. Mader, G. Motz, R. Kempe, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 4188–4192.
- [96] M. Zhang, X. J. Fang, H. Neumann, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11384–11388.
- [97] M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 597–601; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 625–629.
- [98] S. Michlik, R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6326–6329; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 6450–6454.
- [99] D. Srimani, Y. Ben-David, D. Milstein, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6632–6634.
- [100] S. Ruch, T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 13279–13285.
- [101] T. Hille, T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 5569–5572.
- [102] L.-P. He, T. Chen, D. R. Gong, Z. P. Lai, K.-W. Huang, *Organometallics* **2012**, 31, 5208–5211.
- [103] M. H. G. Prechtl, K. Wobser, N. Theyssen, Y. Ben-David, D. Milstein, W. Leitner, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 2039–2042.
- [104] M. Nielsen, A. Kammer, D. Cozzula, H. Junge, S. Gladiali, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9593–9597; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9767–9771.
- [105] M. Nielsen, H. Junge, A. Kammer, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5711–5713; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5809–5811.
- [106] I. S. Makarov, R. Madsen, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6593–6598.
- [107] S. Gowrisankar, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5139–5143; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5245–5249.
- [108] R. V. Jagadeesh, H. Junge, M.-M. Pohl, J. Radnik, A. Brückner, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10776–10782.
- [109] E. Balaraman, E. Khaskin, G. Leitus, D. Milstein, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 122–125.
- [110] M. Trincado, K. Kühlein, H. Grützmacher, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11905–11913.
- [111] M. Nielsen, E. Alberico, W. Baumann, H.-J. Drexler, H. Junge, S. Gladiali, M. Beller, *Nature* **2013**, 495, 85–89.
- [112] E. Alberico, P. Sponholz, C. Cordes, M. Nielsen, H.-J. Drexler, W. Baumann, H. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14162–14166; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 14412–14416.
- [113] L. J. Allen, R. H. Crabtree, *Green Chem.* **2010**, 12, 1362–1364.
- [114] Y.-F. Liang, X.-F. Zhou, S.-Y. Tang, Y.-B. Huang, Y.-S. Feng, H.-J. Xu, *RSC Adv.* **2013**, 3, 7739–7742.
- [115] Q. Xu, J. Chen, H. Tian, X. Yuan, S. Li, C. Zhou, J. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 225–229; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 229–233.
- [116] Q. Xu, J. Chen, Q. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 697–704.
- [117] X. Han, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4637–4640; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4735–4738.
- [118] R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3394–3397.

Eingegangen am 12. August 2015
 Online veröffentlicht am 7. Dezember 2015
 Übersetzt von Dr. Klaus Rabe (Kiel)