

NEUE KATALYSEMETHODEN ZUR FUNKTIONALISIERUNG VON AROMATEN

Max-Buchner-Forschungstiftung (MBFSt), Förderkennzeichen 2409, Förderungszeitraum 2003/2005

Prof. Dr. Matthias Beller, Kristin Mertins

Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock,

Albert-Einstein-Str. 29a, D-18059 Rostock, e-mail: matthias.beller@ifok-rostock.de

1. EINLEITUNG

Aromaten und Heteroaromaten zählen zu den wichtigsten petrochemischen Grundstoffen und Zwischenprodukten der chemischen Industrie und der Life Science-Industrien. Nach entsprechender Modifizierung finden sie Anwendung als Polymere, Aromastoffe, Pflanzenschutzmittel oder Pharmazeutika. Im Bereich der Wirkstoffe weisen etwa $\frac{3}{4}$ aller bekannten Produkte aromatische Strukturelemente auf, so dass Funktionalisierungsreaktionen von Aromaten von außerordentlicher Bedeutung für die Herstellung von Feinchemikalien und Wirkstoffzwischenprodukten sind. Während atomeffiziente chemische Prozesse im Bereich der aliphatischen Olefinveredelungen in großem Maßstab technisch durchgeführt werden (Oxo-Reaktionen, Oxidationen, Hydrierungen), sind direkte effiziente (katalytische) Verfahren zu einer nachhaltigen Nutzung von Aromaten bis dato nur unzureichend umgesetzt. In der Regel werden auch heute noch in der Aromatenchemie seit über 100 Jahren etablierte klassische organische Reaktionen wie Nitrierungen, Friedel-Crafts-Reaktionen und Halogenierungen unter Anfall stöchiometrischer - häufig überstöchiometrischer - Mengen an Salzabfällen durchgeführt. Weiterhin ist die industrielle Aromatenchemie durch umständliche Schutzgruppentechniken (z.B. Halogenierungen, Dehalogenierungen), die zur regioselektiven Einführung einer Funktionalität notwendig sind, gekennzeichnet. Daher führen die etablierten Produktionsprozesse oft zu mehreren Tonnen Abfall pro Tonne Zielprodukt. Bei (aromatischen) Wirkstoffen fällt mitunter mehr als das 100fache an Abfall im Vergleich zum Wirkstoff an. Ziel des Projektes ist daher die Synthese und Anwendung von neuen und optimierten Katalysatorsystemen zur selektiven Funktionalisierung von aromatischen und heteroaromatischen Kohlenwasserstoffen. Von besonderem Interesse sind hier die Entwicklung von Katalysatoren für atomeffiziente Carbonylierungen und Carboxylierungen von Aromaten und Heteroaromaten sowie die Entwicklung salzfreier C-C Bindungsknüpfungsreaktionen.

2. STAND DER WISSENSCHAFT UND TECHNIK

In der Vergangenheit wurde über Friedel-Crafts-Reaktionen mit Benzylalkoholen und -halogeniden berichtet, für die traditionelle Brønsted- und Lewisäuren,^[1] neuerdings Lanthanoid- und Actinoidtriflate,^[2] aber auch heterogene Katalysatoren eingesetzt wurden.^[3] Überraschenderweise wurden bis heute nur wenige auf Palladium und Ruthenium basierende Übergangsmetallkatalysatoren für diese Art von Reaktion beschrieben.^[4] Während Palladiumkomplexe ausschließlich in stöchiometrischen Mengen verwendet wurden,^[5] ergaben katalytisch eingesetzte Rutheniumkomplexe nur bei hohen Temperaturen (200 °C) die entsprechenden Diarylmethane in niedrigen bis moderaten Ausbeuten (22-77 %).^[6] Eine zeitgleiche Publikation von Hartwig^[7] zur Borylierung von Kohlenwasserstoffen bewog uns zum Abbruch dieses Themas.

3. ERGEBNISSE

3.1 Borylierungsreaktionen

Anfänglich wurde die direkte Synthese von (Hetero)Arylboronsäuren aus unfunctionalisierten (Hetero)Aromaten mit Boranen untersucht, da die entstehenden Organoboranate vielseitig und breit anwendbare Zwischenprodukte in der organischen Synthese sind (Abb. 1).

Als Modellreaktion für die Untersuchung von Selektivitätseffekten bei C-H Aktivierungsreaktionen wurde die Reaktion von *o*-Xylol mit Pinacolboran studiert (Schema 1). Die *aromatische* C-H-Aktivierung von *o*-Xylol gelang mit einem Iridiumkatalysator mit hohen Selektivitäten und Ausbeuten von 65-70 %. *o*-Xylol konnte auch *benzylisch* funktionalisiert werden, hier wurden die besten Ergebnisse (60-70 %) mit einem Rhodiumkomplex erzielt (Tabelle 1).

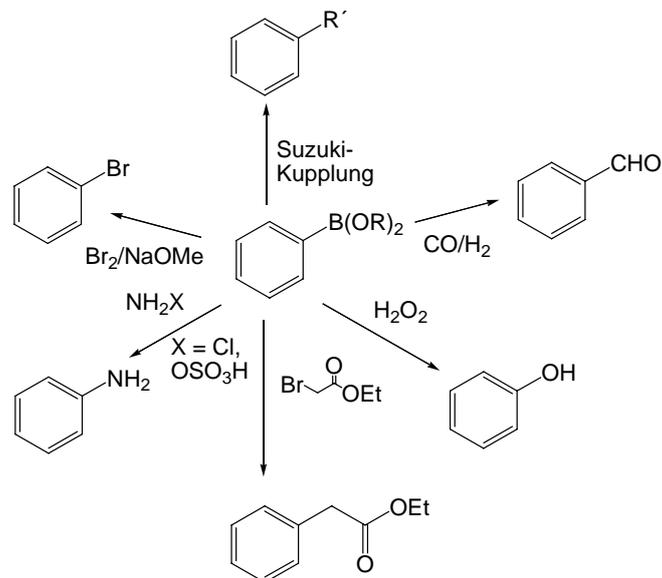
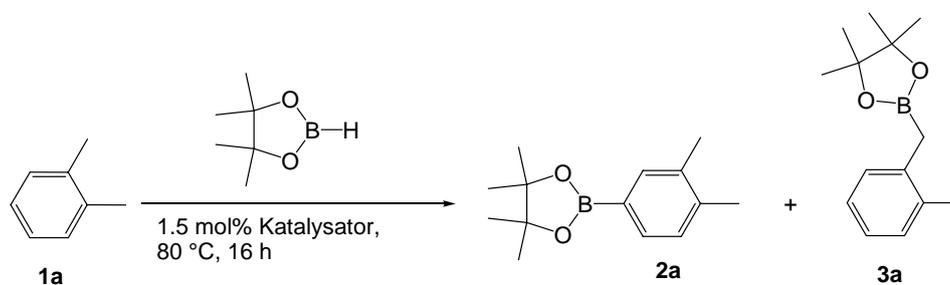


Abbildung 1. Reaktionsmöglichkeiten von Arylborverbindungen.



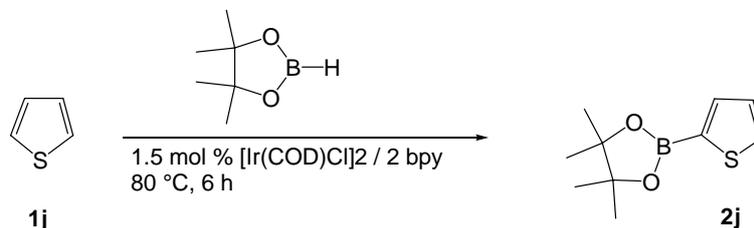
Schema 1. Borylierung von *o*-Xylol.

Tabelle 1. Borylierung von *o*-Xylol mit Pinacolboran.

Nr.	Katalysator	Ligand	Umsatz [%] ^[a]	Ausbeute 2a [%] ^[a]	Ausbeute 3a [%] ^[a]
1	[Ir(COD)Cl] ₂	2 bpy	100	67	1
2	[Ir(COD)Cl] ₂	4 PCy ₃	86	0	0
3	[Ir(COD)Cl] ₂	4 PPh ₃	96	0	0
4	[Ir(COD)Cl] ₂	2 Spartein	100	3	1
5	[Ir(COD)Cl] ₂	2 TMEDA	55	6	0
6	[Ir(COD)Cl] ₂	8 bpy	100	69	0
7	[Cp*RhCl ₂] ₂	2 bpy	100	28	2
8	[Rh(COD)Cl] ₂	2 bpy	100	4	59
9	Rh(COD)acac	1 bpy	100	3	67
10	Rh ₂ (OAc) ₄	2 bpy	100	3	39
11	[Pindophos- Rh(COD)][BF ₄] ^[b]	-	27	0	0
12	[Pindophos- Rh(COD)][BF ₄] ^[b]	1 bpy	72	0	0
13	[Rh(COD) ₂][BF ₄]	-	11	0	0
14	[Rh(COD) ₂][BF ₄]	1 bpy	65	0	16

[a] GC Umsatz und Ausbeute bezogen auf Pinacolboran [b] Pindophos = 2,3-O,N-bis(diphenylphosphino)-1-(4-indolyloxy)-2-hydroxy-3-isopropylamino propan.

Besonderes Interesse galt der gerichteten und selektiven Funktionalisierung von Heteroaromaten. Indol und Indolderivate sowie andere elektronenreiche Heteroaromaten wie Pyrrol, Benzofuran, Thiophen und Benzothiophen konnten erfolgreich mit Hilfe eines Iridiumkomplexes boryliert werden, wobei die Reaktion ausschließlich am Fünfring und in den meisten Fällen hochselektiv in α -Position zum Heteroatom erfolgte (Schema 2).



Schema 2. Borylierung von Thiophen.

Tabelle 2. Borylierung von Heteroaromaten.

Nr.	Edukt	Produkt	Ausb. 2b-o [%] ^[a]	Nr.	Edukt	Produkt	Ausb. 2b-o [%] ^[a]
1	1b		42	6	1h		0
2	1c		3	7	1i		1
3	1d		89	8	1j		88
4	1e		45	9	1k		61
5	1f		53	10	1l		4

[a] GC Ausbeute bezogen auf Pinacolboran.

3.2 Benzilylierungsreaktionen

Seit kurzem beschäftigen wir uns mit den Reaktionen von Benzylalkohol und seinen Derivaten mit Aromaten, die zu Diarylmethanverbindungen führen. Überraschenderweise wurden bis heute nur wenige auf Palladium und Ruthenium

basierende Übergangsmetallkatalysatoren für diese Art von Reaktion beschrieben. Während Palladiumkomplexe ausschließlich in stöchiometrischen Mengen verwendet wurden,^[5] ergaben katalytisch eingesetzte Rutheniumkomplexe nur bei hohen Temperaturen (200 °C) die entsprechenden Diarylmethane in niedrigen bis moderaten Ausbeuten (22-77 %).^[6] Die resultierende Diarylmethaneinheit ist ein wichtiger Bestandteil einer Anzahl biologisch aktiver Verbindungen und Arzneimittel wie Piritrexim, Trimethoprim, Avrainvilleol, Papaverin, Beclobrat oder Letrozol (Abbildung 3).

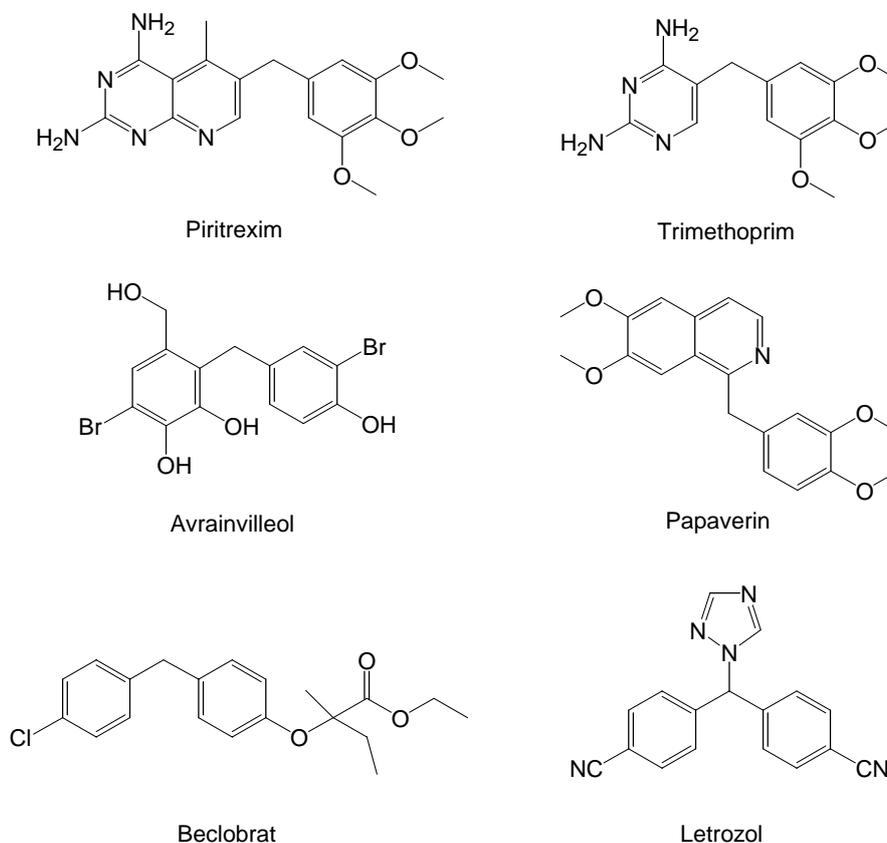
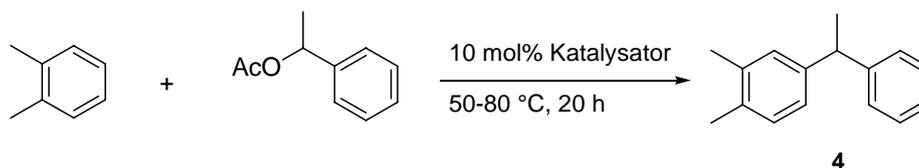


Abbildung 3. Biologisch aktive Diarylmethane.

Auf der Suche nach neuen und verbesserten Katalysatoren wurde die Benzylierung von *o*-Xylol mit 1-Phenylethylacetat als Modellreaktion studiert (Schema 4).



Schema 4. Benzylierung von *o*-Xylol mit 1-Phenylethylacetat.

Unter milden Bedingungen (80 °C) wurde eine Vielzahl an Brønsted-Säuren, Übergangsmetallsalzen und metallorganischen Komplexen eingesetzt. Während in Anwesenheit katalytischer Mengen (10 mol%) verschiedener Brønsted-Säuren (HCl, H₂SO₄, HOAc, *p*-Toluolsulfonsäure) keine oder nur geringe Ausbeuten (< 2 %) des Benzylierungsproduktes 1-(3,4-Dimethylphenyl)-1-phenylethan (**4**) gebildet wurden, erwiesen sich zu unserer Überraschung eine Reihe von Fe-, Ir-, Pd-, Pt- und Goldsalzen als geeignete Katalysatoren für die Testreaktion. Bei 80 °C wurden exzellente Ergebnisse (99 %) in Anwesenheit von hydratisiertem IrCl₃, H₂PdCl₄, H₂PtCl₆, FeCl₃, Fe(ClO₄)₃, HAuCl₄, HAuBr₄ oder AuCl₃ erhalten (Abbildung 4).

Brønsted Säuren		Pd, Pt, Ir-Salze		Eisen-salze		Gold-salze	
Umsatz/Ausb. [%]		Umsatz/Ausb. [%]		Umsatz/Ausb. [%]		Umsatz/Ausb. [%]	
HCl	5/0	IrCl ₃	100/99	FeCl ₂	16/0	HAuCl ₄	100/99
<i>p</i> -TSA	52/2	IrBr ₃	19/16	Fe(OAc) ₂	13/0	AuCl ₃	100/99
H ₂ SO ₄	9/0	H ₂ PdCl ₄	100/99	Fe(acac) ₃	5/0	AuPPh ₃ Cl	39/5
HOAc	8/0	H ₂ PtCl ₆	100/99	FeCl ₃	100/99	AuPPh ₃ Cl/	
		PtCl ₂	8/7	Fe(ClO ₄) ₃	100/99	AgOTf*	100/42
		[Ir(COD)Cl] ₂	0/0	Fe(BF ₄) ₂	98/63	HAuBr ₄	100/97
		Pd(PPh ₃) ₄	0/0				
		Pt(COD)Cl ₂	0/0				
						*1:1	

Abbildung 4. Katalysatorscreening.

Anschließend interessierten wir uns für die Reaktivität von unterschiedlichen Aromaten und Heteroaromaten, wobei lediglich die aktivsten und selektivsten Katalysatoren FeCl₃, H₂PtCl₆, IrCl₃ und HAuCl₄ getestet wurden. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 5-10 dargestellt, wobei die Darstellungen folgendem Muster folgen:

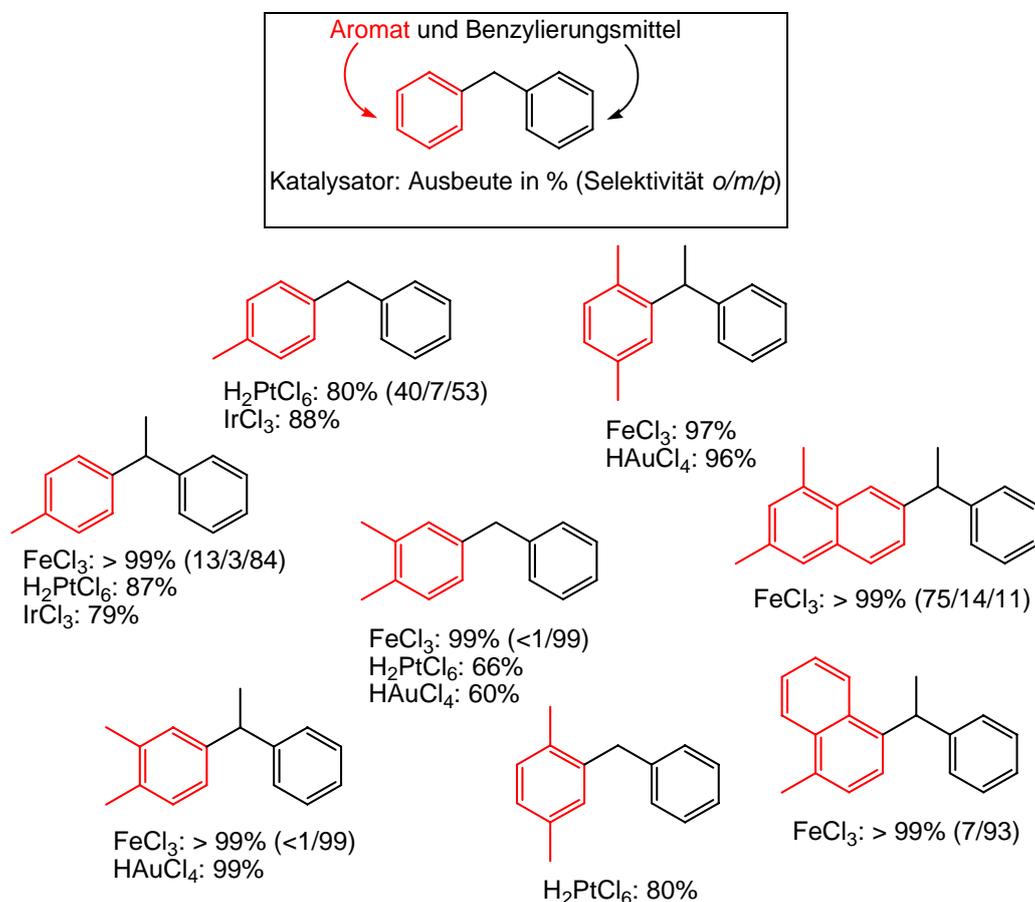


Abbildung 5. Benzylierung von Alkylaromaten.

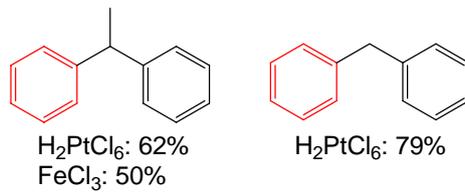


Abbildung 6. Benzilyerung von nichtaktivierten Aromaten (Benzol).

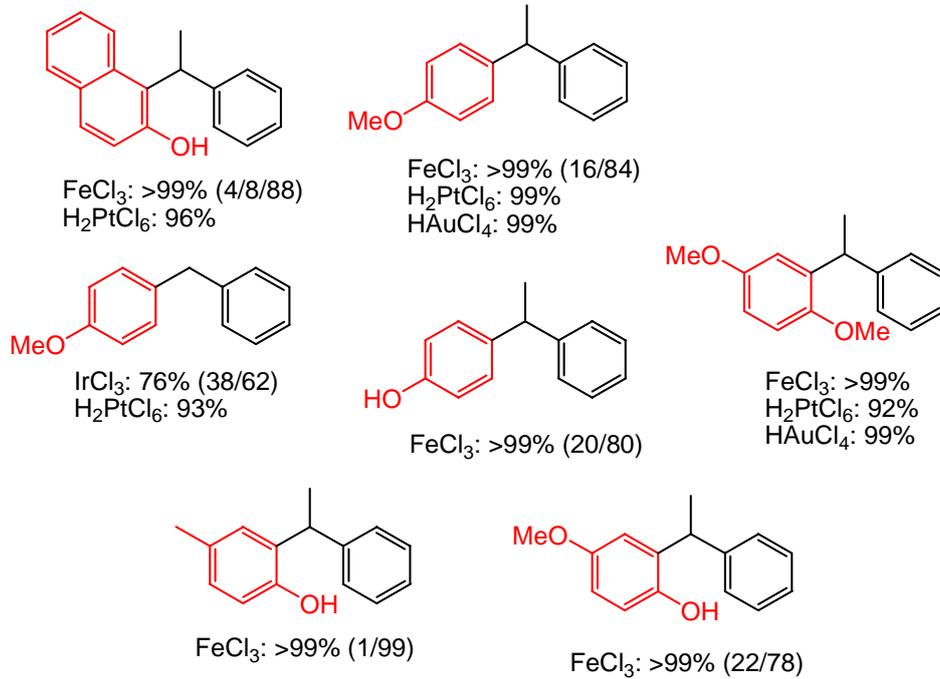


Abbildung 7. Benzilyerung von Anisol- und Phenolderivaten.

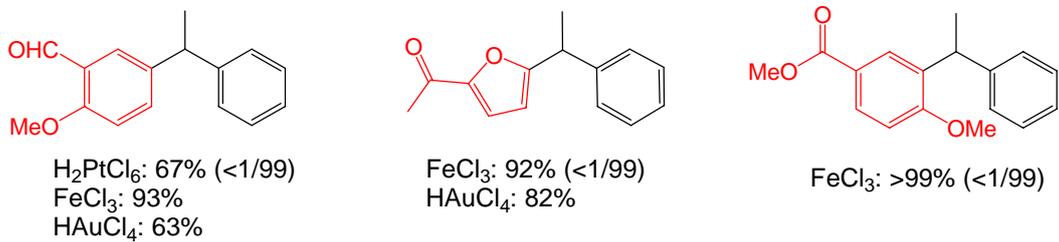


Abbildung 8. Benzilyerung von Aldehyden, Ketonen und Estern.

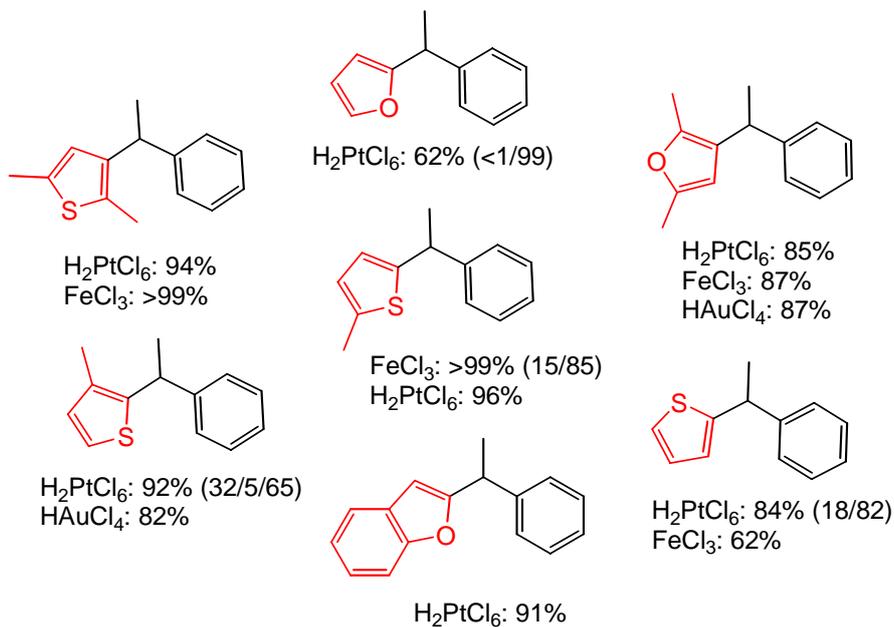


Abbildung 9. Benzilyerung von Heteroaromaten.

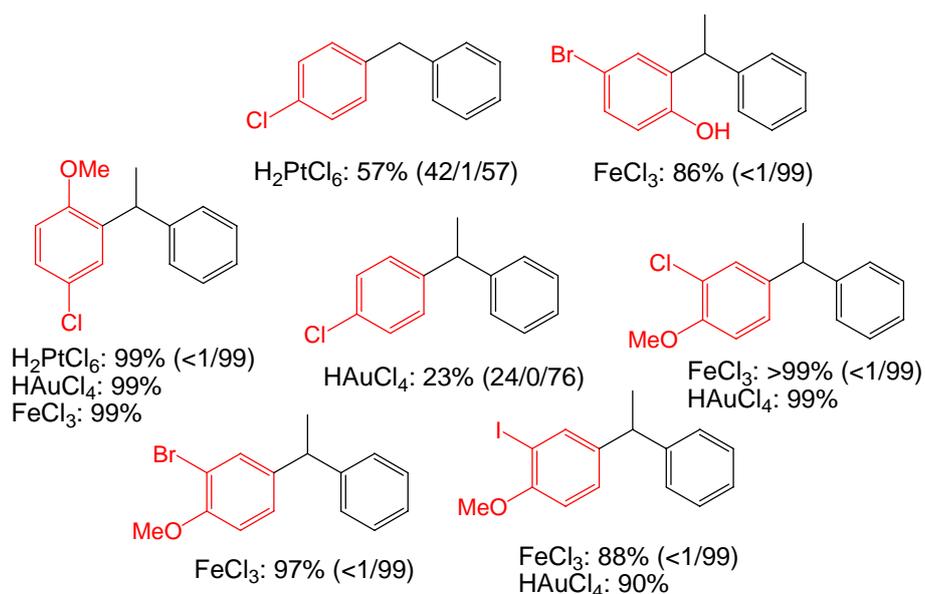


Abbildung 10. Benzylierung von halogenierten Aromaten.

Wie erwartet, ergab eine Vielzahl elektronenreicher Aromaten wie Toluol (Abbildung 5), Anisol (Abbildung 7), 1,4-Dimethoxybenzol (Abbildung 7), 1-Methylnaphthalin (Abbildung 5), 1,3-Dimethylnaphthalin (Abbildung 5), 2-Naphthol (Abbildung 7, alle >99 % Ausbeute) und 1,4-Xylol (Abbildung 5, 97 %) die entsprechenden Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten. Außerdem reagierten Heteroaromaten (alle Abbildung 9) wie 2-Methylthiophen, 2,5-Dimethylthiophen (>99 %), 2,5-Dimethylfuran (87 %) und 2-Acetylfuran (92 %) sehr gut.

Selbst nichtaktivierte Substrate, wie z.B. Benzol (Abbildung 6, 50 %) und funktionalisierte Edukte wie 4-Bromphenol, (Abbildung 10, 86 %) 2- und 4-Chloranisol (Abbildung 10, >99-%), 2-Bromanisol, (Abbildung 10, 97 %) 2-Iodanisol (Abbildung 10, 88 %), 2-Methoxybenzaldehyd (Abbildung 9, 93 %) und Methyl-4-methoxybenzoat (Abbildung 8, >99-%) konnten selektiv zu den entsprechenden Produkten benzyliert werden. Es sei betont, dass diese durch FeCl_3 katalysierten Reaktionen zu den wenigen erfolgreichen Friedel-Crafts-Benzylierungen nichtaktivierter Aromaten gehören und die Benzylierung von 2-Methoxybenzaldehyd (Abbildung 8) einen der seltenen Fälle einer selektiven Friedel-Crafts-Reaktion in Anwesenheit einer Aldehydgruppe darstellt!

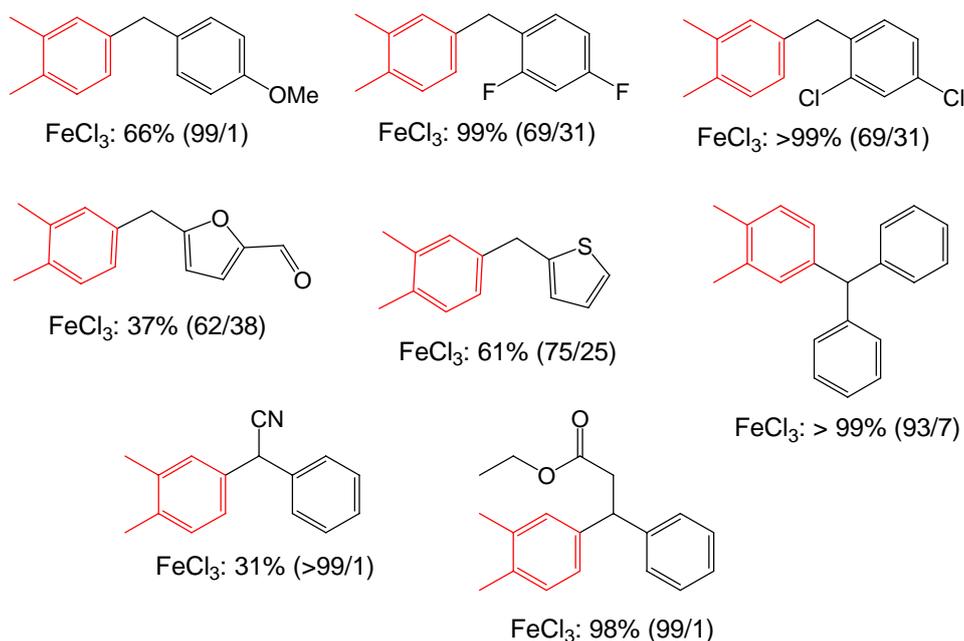
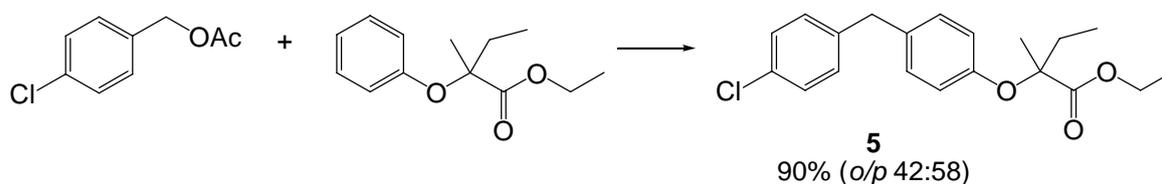


Abbildung 11. Eisenkatalysierte Benzylierung von *o*-Xylol mit weiteren Benzylierungsmitteln.

Abschließend untersuchten wir die synthetische Breite des Benzylierungsreagens detaillierter. Neben 1-Phenylethylacetat reagieren auch Benzylalkohol, Benzylacetat, Benzylchlorid, Benzylmethylcarbonat, 1-Phenylethanol, 1,1-Diphenylmethanol, 4-Chlorbenzylacetat, 2,4-Dichlor- und 2,4-Difluorbenzylalkohol mit *o*-Xylol in Anwesenheit von FeCl₃ bei 80 °C (Abbildung 11). In allen Fällen wurden die entsprechenden Produkte in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten (96 bis >99 %). Werden 4-Methoxybenzylacetat, 2-(Hydroxymethyl)thiophen oder 5-(Hydroxymethyl)-2-furfural als Ausgangsmaterialien verwendet, erhält man die erwünschten Produkte aufgrund von auftretenden "Selbstarylierungen" des Benzylierungsreagens in etwas niedrigeren Ausbeuten (66, 61 und 37 %). Im allgemeinen ist die Regioselektivität der Reaktion gut bis ausgezeichnet (89 bis >99%). Allerdings ist in den Fällen, in denen Halogenderivate oder heterozyklische Reagenzien angewendet werden, die Regioselektivität etwas niedriger (62-75 %). Vom Standpunkt der allgemeinen Anwendbarkeit betrachtet, ist es wichtig dass die Methode auch den Gebrauch von benzyllischen Alkoholen oder Acetaten ermöglicht, die in der Benzyllposition funktionalisiert sind. Daher können auch leicht zugängliche aromatische Cyanhydrine trotz der verminderten Stabilität des intermediären Carbokations als Benzylquelle verwendet werden. Unseres Wissens ist dies das erste Beispiel einer solchen Arylierungsreaktion. Ein anderes Beispiel für ein funktionalisiertes Substrat ist die Reaktion von Ethyl-3-phenyl-3-hydroxypropanoat, das das entsprechende 3,3-Diarylpropanoat in 98 % Ausbeute bildet.



Reaktionsbedingungen: 1 mmol Ethyl-2-methyl-2-phenoxybutyrat, 0.5 mmol 4-Chlorbenzyl- acetat, 2 mL MeNO₂, 10 mol% HAuCl₄·n H₂O, 80 °C, 20h.

Schema 5. Synthese von Beclobrat 5.

Die optimierte Benzylierungsreaktion konnte erfolgreich auf die Synthese des Lipidsenkers Beclobrat **5** übertragen werden (siehe Schema 5).

4. ZUSAMMENFASSUNG

Unsere bisherigen Untersuchungen zeigen, dass selektive Funktionalisierungen auch von nichtaktivierten Kohlenwasserstoffen grundsätzlich möglich sind. Substituierte Aromaten und Heteroaromaten reagieren leicht in Anwesenheit verschiedener Übergangsmetallverbindungen, wobei FeCl₃, IrCl₃ und H₂PtCl₆ die aktivsten Katalysatoren darstellen. Typische Reaktionen verlaufen unter milden Bedingungen (50-80 °C; keine starken Säuren oder Basen), wobei es nicht notwendig ist, Luft oder Feuchtigkeit auszuschließen! Im Gegensatz zu üblichen Friedel-Crafts-Reaktionen ist in unserer Reaktion die Toleranz einer großen Vielfalt funktioneller Gruppen wie CHO, CO₂R, I, Br, Cl, F, OH, OMe, etc. sowie von Thiophen- und Furanderivaten von besonderer Bedeutung. Bei der Verwendung von Benzylalkoholen genügt dieses Arylierungsprotokoll zur Herstellung von Diarylmethanen den heutigen Anforderungen einer „green chemistry“, da als einziges Nebenprodukt bei dieser Reaktion Wasser entsteht.

5. PUBLIKATIONEN

1. K. Mertins, A. Zapf, M. Beller: „Catalytic borylation of *o*-xylene and heteroarenes via C-H activation“, *J. Mol. Catal.* **2004**, *207*, 21-25.
2. K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller: „Transition-metal-catalyzed benzylation of arenes and heteroarenes“, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 242-246, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 238-242.
3. Iovel, K. Mertins, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller: „An efficient and general Fe-catalyzed arylation of benzyl alcohols and benzyl carboxylates“, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3981-3985, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3913-3917.
4. J. Kischel, I. Iovel, K. Mertins, A. Zapf, M. Beller: „A facile iron-catalyzed hydroarylation of styrenes“, *Org. Lett.* **2005**, *in press*.
5. K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller: „Gold-catalyzed benzylation of arenes and heteroarenes“, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *submitted*.

6. LITERATUR

- [1] a) G. A. Olah, R. Krishnamurti, G. K. S. Prakash in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp. 293-339; b) R. M. Roberts, A. A. Khalaf in *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **1984**; c) G. A. Olah (Ed.) in *Friedel-Crafts Chemistry*, Wiley, New York, **1973**.
- [2] a) M. Noji, T. Ohno, K. Fuji, N. Futabe, H. Tajima, K. Ishii, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9340-9347; b) T. Mukaiyama, H. Kamiyama, H. Yamanaka, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 814-815; c) I. Shiina, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6391-6394; d) G. V. M. Sharma, A. K. Mahalingam, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8943-8944; e) T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S.-I. Fukuzawa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6997-7005; f) S.-I. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 151-156; g) M. T. E. Gihani, H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Synlett* **1996**, 871-872.
- [3] Ausgewählte aktuelle Beispiele: a) M. Salavati-Niasari, J. Hasanalian, H. Najafian, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *209*, 209-214; b) V. R. Choudhary, S. K. Jana, V. S. Narkhede, *Appl. Catal.* **2002**, *235*, 207-215; c) V. R. Choudhary, S. K. Jana, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *180*, 267-276; d) X. Hu, G. K. Chuah, S. Jaenicke, *Appl. Catal.* **2001**, *217*, 1-2; e) V. R. Choudhary, S. K. Jana, *J. Catal.* **2001**, *201*, 225-235; f) A. B. Deshpande, A. R. Bajpai, S. D. Samant, *Appl. Catal.* **2001**, *209*, 229-235.
- [4] Eine Ausnahme ist die Zyklisierung von substituierten Benzylalkoholen mit Pyrrolen: a) G. Dyker, D. Hildebrandt, J. Liu, K. Merz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4536-4538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4399-4402; see also: b) Y. Nishibayashi, M. Yoshikawa, Y. Inada, M. D. Milton, M. Hidai, S. Uemura, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2663-2666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2681-2684; c) Y. Nishibayashi, Y. Inada, M. Yoshikawa, M. Hidai, S. Uemura, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1533-1536; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1495-1498.
- [5] E. Mincione, P. Bovicelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1982**, *112*, 437-440.
- [6] a) T. Kondo, S. Kajiya, S. Tantayanon, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *489*, 83-91; b) T. Kondo, S. Tantayanon, Y. Tsuji, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4137-4140.
- [7] T. Ishiyama, J. Takagi, Y. Yonekawa, J. F. Hartwig, N. Miyaoura, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345(9-10)*, 1103-1106.