

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

Albert-Einstein-Str. 29a, D-18059 Rostock

Prof. Dr. Matthias Beller

Tel. ++ 49 381 1281-0, Fax ++ 49 381 1281-5000

e-mail: matthias.beller@ifok-rostock.de

---

### **Leuchtturmprojekt „Nachhaltige Aromatenchemie“**

(Förderkennzeichen: 03C0342A)

## **Abschlussbericht**

Teilprojekt: „Entwicklung von metallorganischen Katalysatoren für atomeffiziente Direktcarbonylierungen an Aromaten und Heteroaromaten“

Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2002 bis 31.03.2005

Berichtszeitraum: 01.04.2002 bis 31.03.2005

Projektleiter: Prof. Dr. Matthias Beller

Dieser Bericht wurde angefertigt gemäß Muster Zwischenbericht zu Nr. 3.1 aus BNBest-BMBF 98.

# Inhaltsverzeichnis

1	Aufgabenstellung.....	3
1.1	Einführung in das Gesamtprojekt.....	3
1.2	Zielstellung des Teilprojekts .....	4
2	Voraussetzungen des Vorhabens .....	5
3	Planung und Ablauf des Vorhabens .....	6
4	Stand der Wissenschaft und Technik .....	7
5	Zusammenarbeit mit anderen Stellen.....	7
6	Eingehende Darstellung der erzielten Ergebnisse.....	8
6.1	Borylierungsreaktionen .....	8
6.2	Reaktion von Aromaten mit Alkinen.....	11
6.3	Carbonylierungen und Carboxylierungen .....	12
6.4	Allylierungen und Benzylierungen.....	13
7	Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse .....	22
8	Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen .....	22
9	Veröffentlichung der Ergebnisse .....	23
9.1	Publikationen .....	23
9.2	Tagungsbeiträge.....	23
10	Literatur .....	25

# 1 Aufgabenstellung

## 1.1 Einführung in das Gesamtprojekt

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 in der Aromatenchemie auch heute noch 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.

Es besteht daher ein dringender Bedarf an der Entwicklung innovativer Methoden für die Funktionalisierung von aromatischen Verbindungen, die den modernen Anforderungen einer nachhaltigen Synthesechemie gerecht werden. Besonders wichtig sind neue Lösungsansätze bei der direkten regioselektiven Einführung bestimmter Funktionalitäten (Hydroxy-, Carbonyl-, und Carboxylgruppen) sowie bei der Vermeidung von Nebenprodukten bei vielfach angewendeten konventionellen Reaktionen (z.B. Friedel-Crafts-Reaktionen).

Bei der Entwicklung neuer Reaktionen (beispielsweise Direktcarbonylierungen) kommt natürlicherweise katalytischen Verfahren eine herausragende Bedeutung zu. Durch den Einsatz von Katalysatoren – insbesondere Übergangsmetallkatalysatoren – lassen sich Transformationen realisieren, die rein thermisch nicht möglich sind. Im Bereich der Optimierung etablierter Produktionsprozesse sind neue methodische Ansätze von grundsätzlichem Interesse.

Die wesentlichen Ziele des vorliegenden Projektes sind daher:

- Entwicklung salzarmer (salzfreier) Herstellprozesse für aromatische (heteroaromatische) Aldehyde und Ketone.
- Entwicklung von Selektivoxidationen und der Einsatz überkritischer Fluide zur Funktionalisierung von Aromaten.
- Bewertung der Nachhaltigkeit von neuen und bekannten Verfahren bei den vorstehend genannten Reaktionen.

## **1.2 Zielstellung des Teilprojekts**

Die Aromatenchemie basiert auch heute noch zum großen Teil auf seit über 100 Jahren etablierten klassisch-organischen Reaktionen wie Nitrierungen, Friedel-Crafts-Reaktionen und Halogenierungen. Obwohl diese Methoden zuverlässig für

eine Vielzahl von Substraten anwendbar sind, weisen sie oft große Nachteile wie z.B. drastische Reaktionsbedingungen (hohe Temperaturen, stark saures Medium), niedrige Regioselektivitäten und die Bildung stöchiometrischer - häufig überstöchiometrischer - Mengen an (Salz-) Abfällen auf. Daher führen die etablierten Produktionsprozesse oft zu mehreren Tonnen Abfall pro Tonne Zielprodukt. Die Entwicklung von umweltfreundlichen C–C-Kupplungsreaktionen an Aromaten ist deshalb ein wichtiges Forschungsgebiet der metallorganischen Chemie und Katalyse geworden.

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 Voraussetzungen des Vorhabens**

Das Leibniz-Institut für Organische Katalyse e.V. an der Universität Rostock besitzt exzellente Kompetenzen auf dem Gebiet homogen-katalysierter Reaktionen, basierend auf löslichen und immobilisierten Übergangsmetallkomplexen als Katalysatoren. Es ist ein Charakteristikum des IfOK, moderne Organische und Metallorganische Chemie als Grundlage für die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme zu betreiben.

Im Institutsprofil nehmen Funktionalisierungen von aromatischen Kohlenwasserstoffen einen breiten Raum ein. Neben Carbonylierungen, asymmetrischen Hydrierungen, CC-Kupplungsreaktionen in wässrigen und

nichtwässrigen Medien, katalytischen Hydroaminierungen, Hydroformylierungen, Katalyse mittels Metallocenen und Reaktionen mit Alkinen sowie siliciumorganischen Verbindungen werden direkte CH-Transformationen an Aromaten untersucht. Momentan werden Friedel-Crafts-artige Alkylierungen von elektronenreichen, aber auch elektronenarmen, Aromaten und Heteroaromaten unter Verwendung katalytischer Mengen einfacher Übergangsmetallsalze (Pt, Au, aber auch Fe und anderer Nicht-Edelmetalle) erforscht.

### **3 Planung und Ablauf des Vorhabens**

Das Vorhaben startete am 01.04.2002 und endete am 31.03.2005. Die Laufzeit umfasste insgesamt 36 Monate. Das Teilprojekt beinhaltete nachfolgende Schwerpunkte:

1. Einarbeitung in das bis dato für das IfOK neue Gebiet der CH-Transformationen
2. Festlegung geeigneter Modellreaktionen
  - Borylierungen von Aromaten und Heteroaromaten
  - Reaktionen von Alkinen mit Aromaten
  - Carbonylierungs- und Carboxylierungsreaktionen
  - Allylierungen und Benzylierungen
3. Katalysatorscreening sowie Optimierung der Reaktionsbedingungen für die o.g. Reaktionen (z. B. Temperatur, Reaktionsdauer, Eduktverhältnis)
4. Ausweitung der gewonnen Erkenntnis auf neue Aromaten und Heteroaromaten
5. Gesamtauswertung und Berichterstattung

## 4 Stand der Wissenschaft und Technik

In der Vergangenheit wurde über Friedel-Crafts-Reaktionen mit Benzylalkoholen und -halogeniden berichtet, für die traditionelle Brønsted- und Lewissäuren,<sup>[1]</sup> neuerdings Lanthanoid- und Actinoidtriflate,<sup>[2]</sup> aber auch heterogene Katalysatoren eingesetzt wurden.<sup>[3]</sup> Überraschenderweise wurden bis heute nur wenige auf Palladium- und Ruthenium-basierende Übergangsmetallkatalysatoren für diese Art von Reaktion beschrieben.<sup>[4]</sup> Während Palladiumkomplexe ausschließlich in stöchiometrischen Mengen verwendet wurden,<sup>[5]</sup> ergaben katalytisch eingesetzte Rutheniumkomplexe nur bei hohen Temperaturen (200 °C) die entsprechenden Diarylmethane in niedrigen bis moderaten Ausbeuten (22-77 %).<sup>[6]</sup>

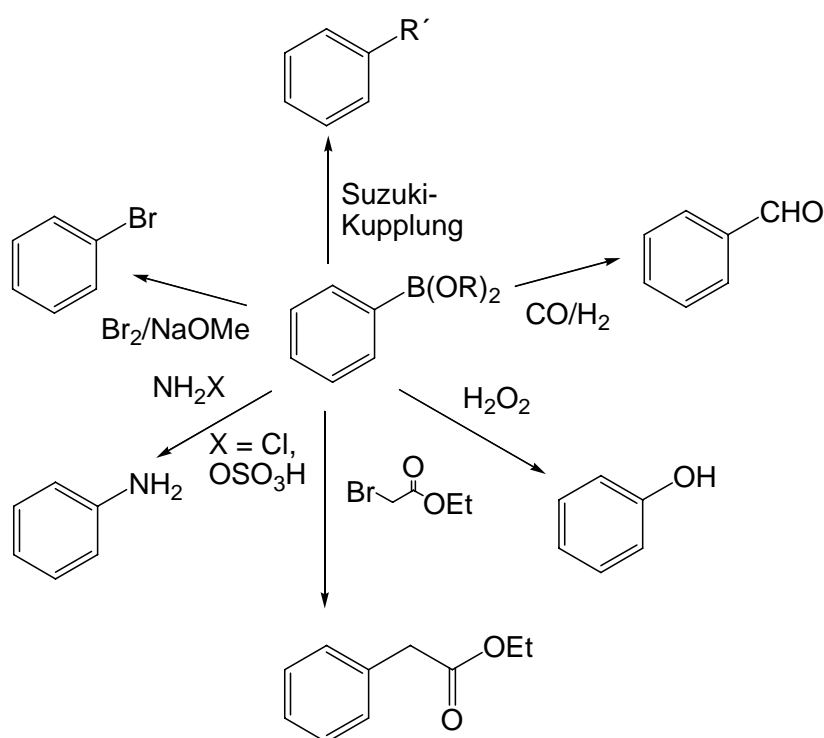
## 5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Experimente zur mikrowellenunterstützten Benzylierung wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Technische Chemie und Umweltchemie (ITUC) der Universität Jena durchgeführt. Ionische Flüssigkeiten für Lösungsmittel- und Rezyklierungsversuche wurden von der Firma Solvent Innovation zur Verfügung gestellt.

## 6 Eingehende Darstellung der erzielten Ergebnisse

### 6.1 Borylierungsreaktionen

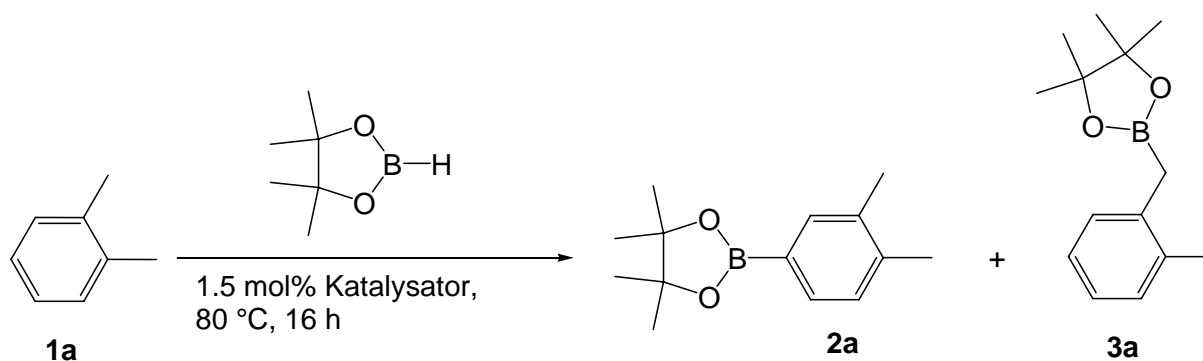
Anfänglich wurde die direkte Synthese von (Hetero)Arylboronsäuren aus unfunktionalisierten (Hetero)Aromaten mit Boranen untersucht, da die entstehenden Organoborane vielseitig und breit anwendbare Zwischenprodukte in der organischen Synthese sind (Abb. 1).



**Abbildung 1.** Reaktionsmöglichkeiten von Arylborverbindungen.

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.



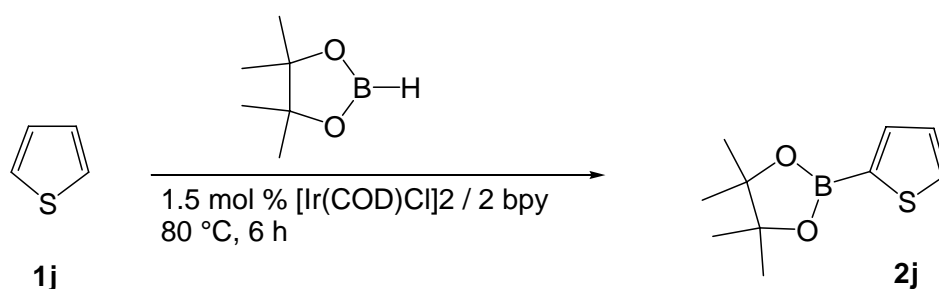
**Schema 1.** Borylierung von *o*-Xylol.

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

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

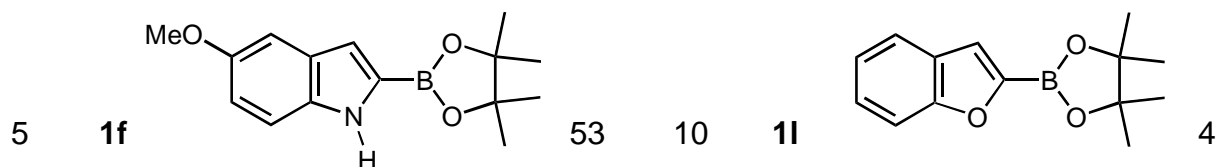
Besonderes Interesse galt der gerichteten und selektiven Funktionalisierung von Heteroaromaten. Indol und Indolderivate sowie andere elektronenreiche Heteroaromaten wie Pyrrol, Benzofuran, Thiophen und Benzothiophen konnten erfolgreich mit Hilfe eines Iridiumkomplexes boryliert werden, wobei die Reaktion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



**Schema 2.** Borylierung von Thiophen.

**Tabelle 2.** Borylierung von Heteroaromaten.

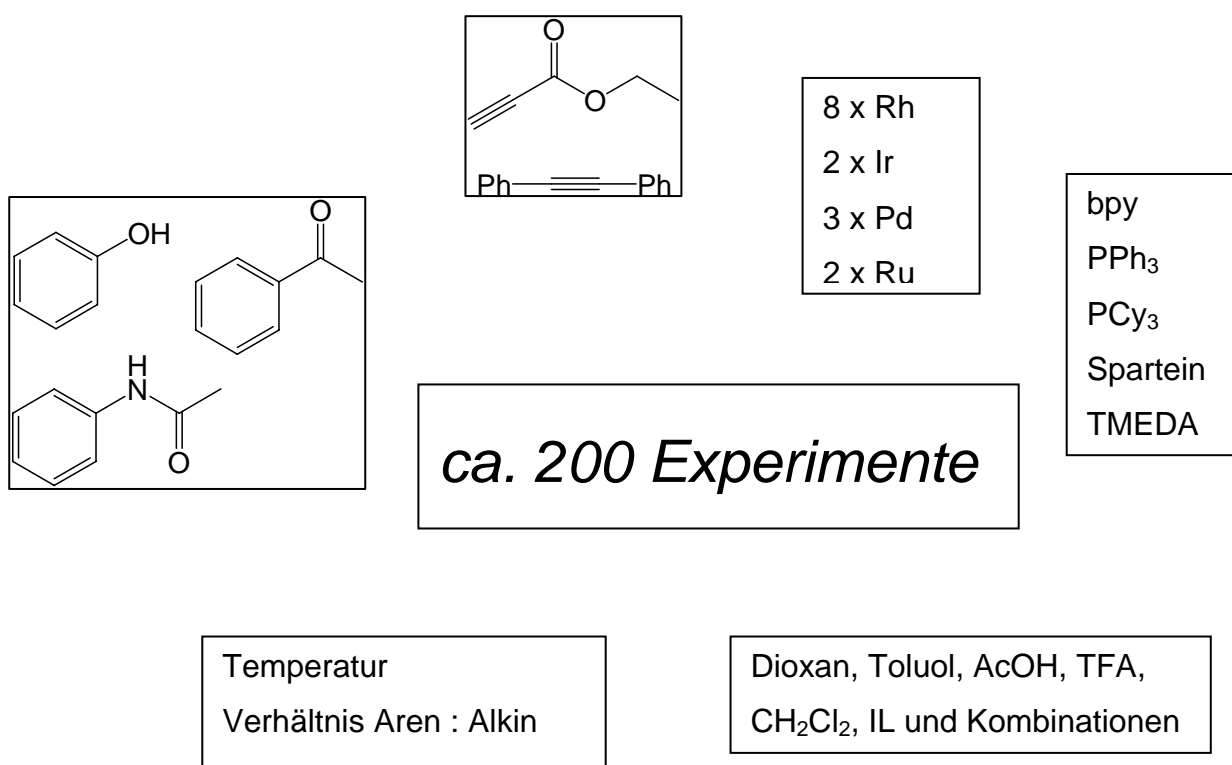
Nr.	Edukt	Produkt	Ausb. <b>2b-o</b> [%] <sup>[a]</sup>	Nr.	Edukt	Produkt	Ausb. <b>2b-o</b> [%] <sup>[a]</sup>
1	<b>1b</b>		42	6	<b>1h</b>		0
2	<b>1c</b>		3	7	<b>1i</b>		1
3	<b>1d</b>		89	8	<b>1j</b>		88
4	<b>1e</b>		45	9	<b>1k</b>		61



[a] GC Ausbeute bezogen auf Pinacolboran.

## 6.2 Reaktion von Aromaten mit Alkinen

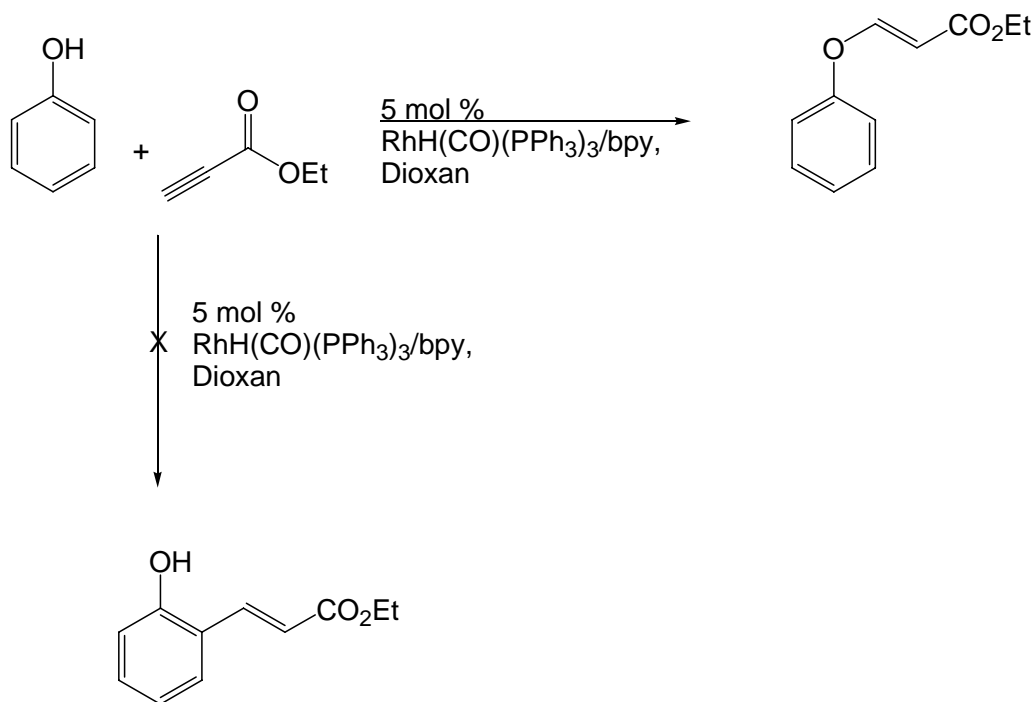
Weiterhin wurde die Kupplung von Aromaten mit Alkinen zu den entsprechenden Arylolefinen untersucht (Abbildung 2).



**Abbildung 2.** Getestete Reaktionsparameter für die Kupplung von Aromaten und Alkinen.

Obwohl eine Reihe von Katalysatoren getestet wurden, mit denen C-H-Aktivierungsreaktionen beschrieben sind (Rh, Ir, Ru, Pd etc.), konnte in keinem Fall eine entsprechende Addition eines Aromaten an ein Alkin beobachtet werden. Im

Fälle elektronenarmer Alkine (Michael-Systeme) konnte lediglich die Addition ggf. anwesender saurer Funktionalitäten im Aren (OH, NH) gefunden werden (Schema 3). Wie sich herausstellte, wird diese Nebenreaktion von Phosphanen katalysiert, ein Übergangsmetall ist nicht notwendig.



**Schema 3.** Reaktion von Phenol mit Ethylpropiolat.

### 6.3 Carbonylierungen und Carboxylierungen

Für die nachhaltige Synthese von Friedel-Crafts-Acylierungsprodukten stellt die übergangsmetallkatalysierte Carbonylierung und Carboxylierung von Aromaten einen innovativen Ansatz dar. Nach Aktivierung einer aromatische C-H Bindung mit Hilfe eines elektronenarmen Übergangsmetallkomplexes (z.B. Ir oder Rh) und nachfolgender Insertion von CO oder CO<sub>2</sub> in die Metall-Kohlenstoff-Bindung gelangt man theoretisch direkt zu aromatischen Aldehyden oder Carbonsäuren.

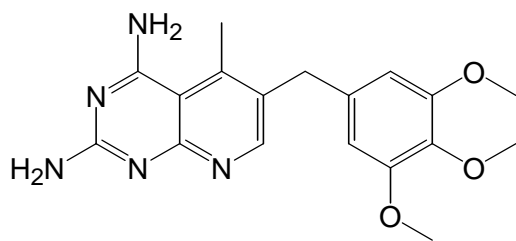
Bisher durchgeführte Synthesen zur direkten Carbonylierung von unaktivierten Kohlenwasserstoffen unter iridium- und rhodiumkatalytischen Bedingungen waren

nicht erfolgreich, was aufgrund der Neuheit und Schwierigkeit dieses Ansatzes nicht verwundert.

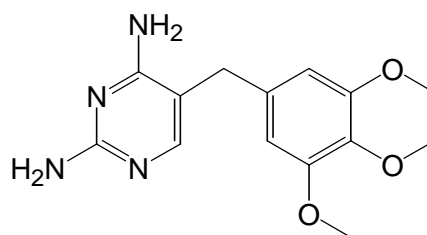
Aufgrund der Schwierigkeiten bei der direkten Carbonylierung von Kohlenwasserstoffen entwickelten wir einen alternativen Ansatz zur „salzfreien“ Herstellung von aromatischen und heteroaromatischen Acylverbindungen. Dieser beruht auf einer katalytischen Alkylierung von Aromaten mit anschließender benzyliischer Oxidation.

#### **6.4 Allylierungen und Benzylierungen**

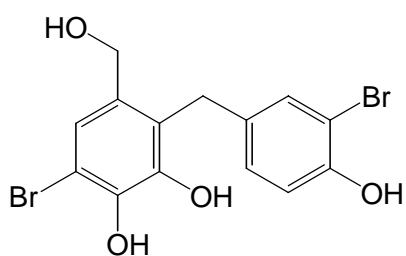
Seit kurzem beschäftigen wir uns mit den Reaktionen von Benzylalkohol und seinen Derivaten mit Aromaten, die zu Diarylmethanverbindungen führen. Überraschenderweise wurden bis heute nur wenige auf Palladium- und Ruthenium-basierende Übergangsmetallkatalysatoren für diese Art von Reaktion beschrieben. Während Palladiumkomplexe ausschließlich in stöchiometrischen Mengen verwendet wurden,<sup>[5]</sup> ergaben katalytisch eingesetzte Rutheniumkomplexe nur bei hohen Temperaturen (200 °C) die entsprechenden Diarylmethane in niedrigen bis moderaten Ausbeuten (22-77 %).<sup>[6]</sup> Die resultierende Diarylmethaneinheit ist ein wichtiger Bestandteil einer Anzahl biologisch aktiver Verbindungen und Arzneimittel wie Piritrexim, Trimethoprim, Avrainvilleol, Papaverin, Beclobrat oder Letrozol (Abbildung 3).



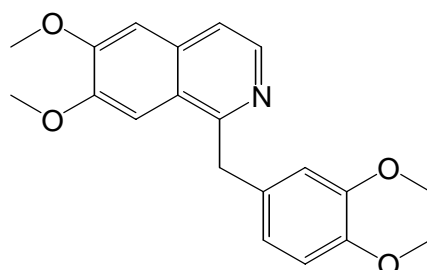
Piritrexim



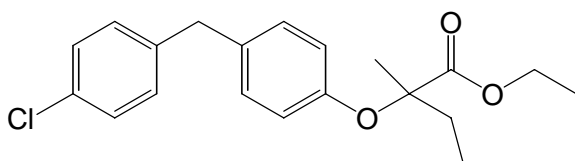
Trimethoprim



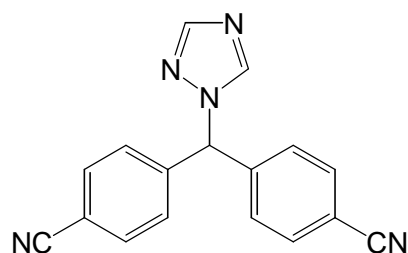
Avrainvilleol



Papaverin



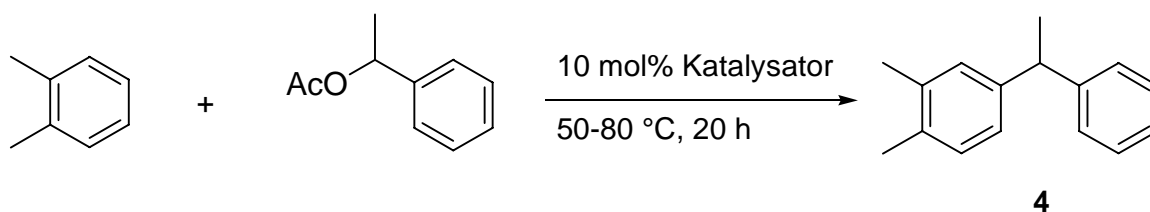
Beclobrat



Letrozol

**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).



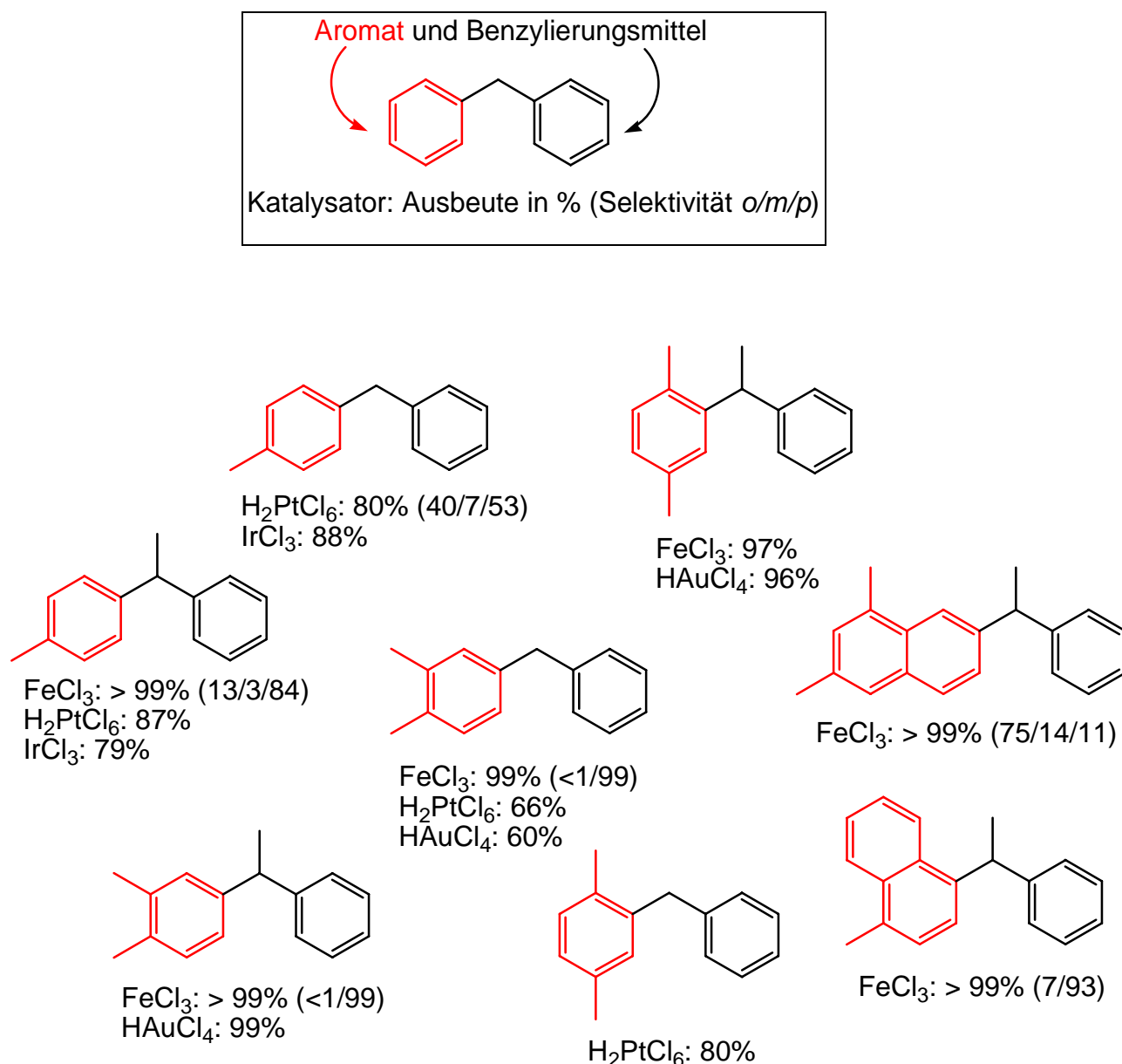
**Schema 4.** Benzylierung von *o*-Xylol mit 1-Phenylethylacetat.

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, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 IrCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>, FeCl<sub>3</sub>, Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, HAuCl<sub>4</sub>, HAuBr<sub>4</sub> oder AuCl<sub>3</sub> erhalten (Abbildung 4).

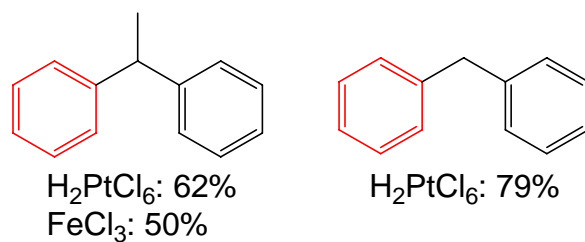
Brønsted Säuren		Pd-, Pt-, Ir-Salze		Eisen-salze		Gold-salze	
Umsatz/Ausb. [%]		Umsatz/Ausb. [%]		Umsatz/Ausb. [%]		Umsatz/Ausb. [%]	
HCl	5/0	IrCl <sub>3</sub>	100/99	FeCl <sub>2</sub>	16/0	HAuCl <sub>4</sub>	100/99
<i>p</i> -TSA	52/2	IrBr <sub>3</sub>	19/16	Fe(OAc) <sub>2</sub>	13/0	AuCl <sub>3</sub>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

**Abbildung 4.** Katalysatorscreening.

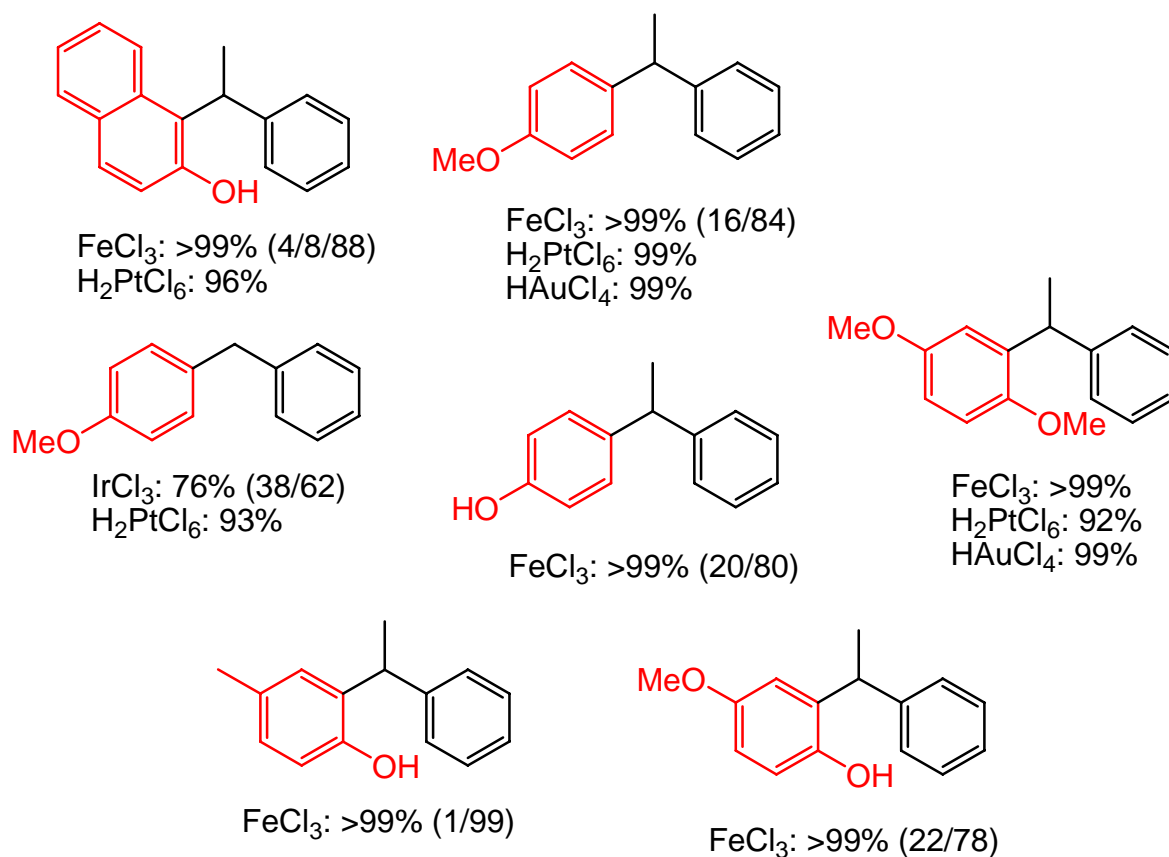
Anschließend interessierten wir uns für die Reaktivität von unterschiedlichen Aromaten und Heteroaromaten, wobei lediglich die aktivsten und selektivsten Katalysatoren  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ ,  $\text{IrCl}_3$  und  $\text{HAuCl}_4$  getestet wurden. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 5-10 dargestellt, wobei die Darstellungen folgendem Muster folgen:



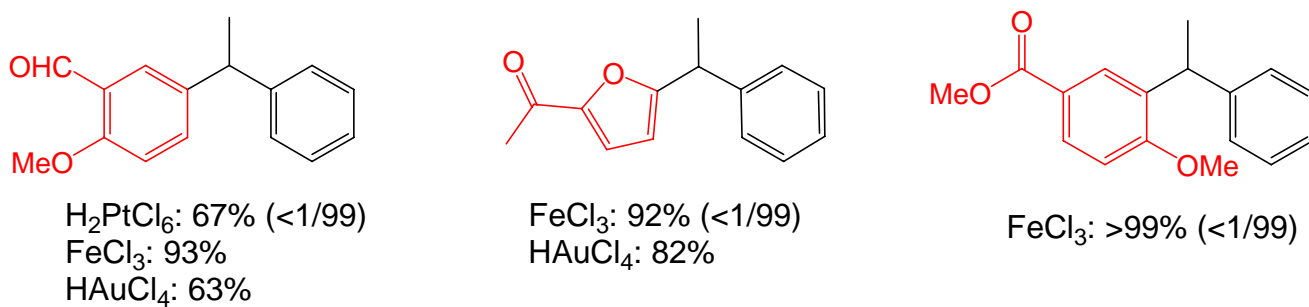
**Abbildung 5.** Benzylierung von Alkyларomaten.



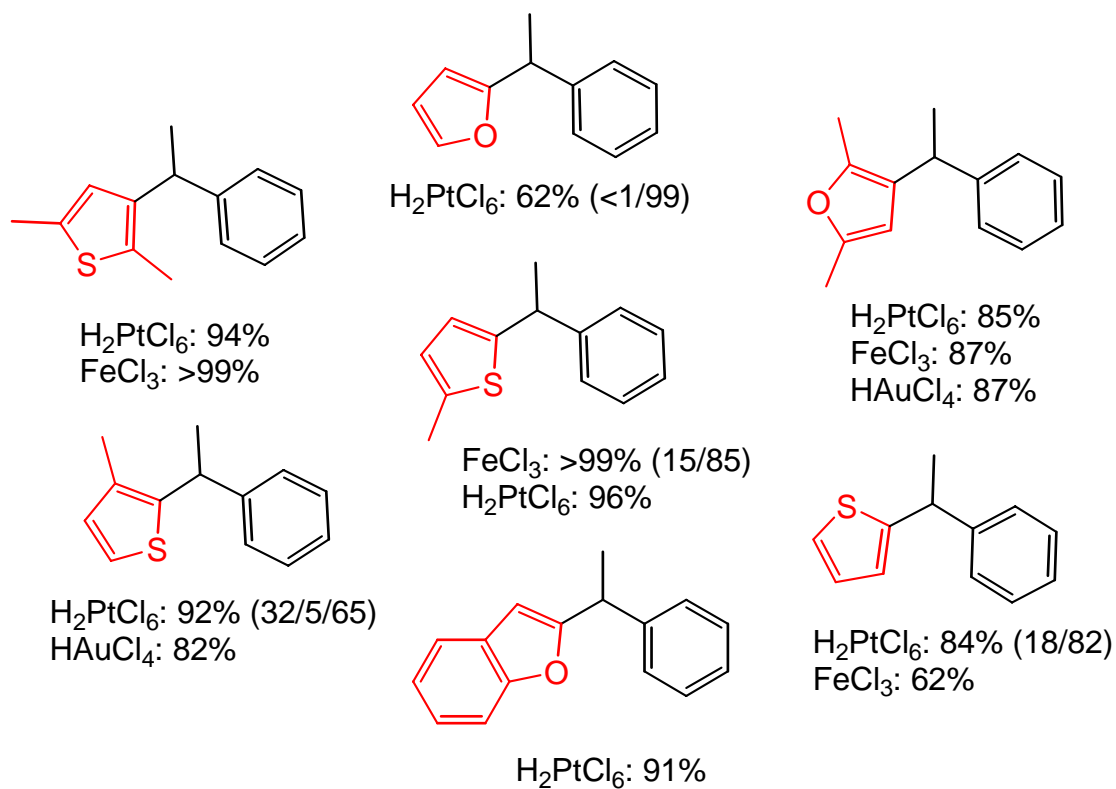
**Abbildung 6.** Benzylierung von nichtaktivierten Aromaten (Benzol).



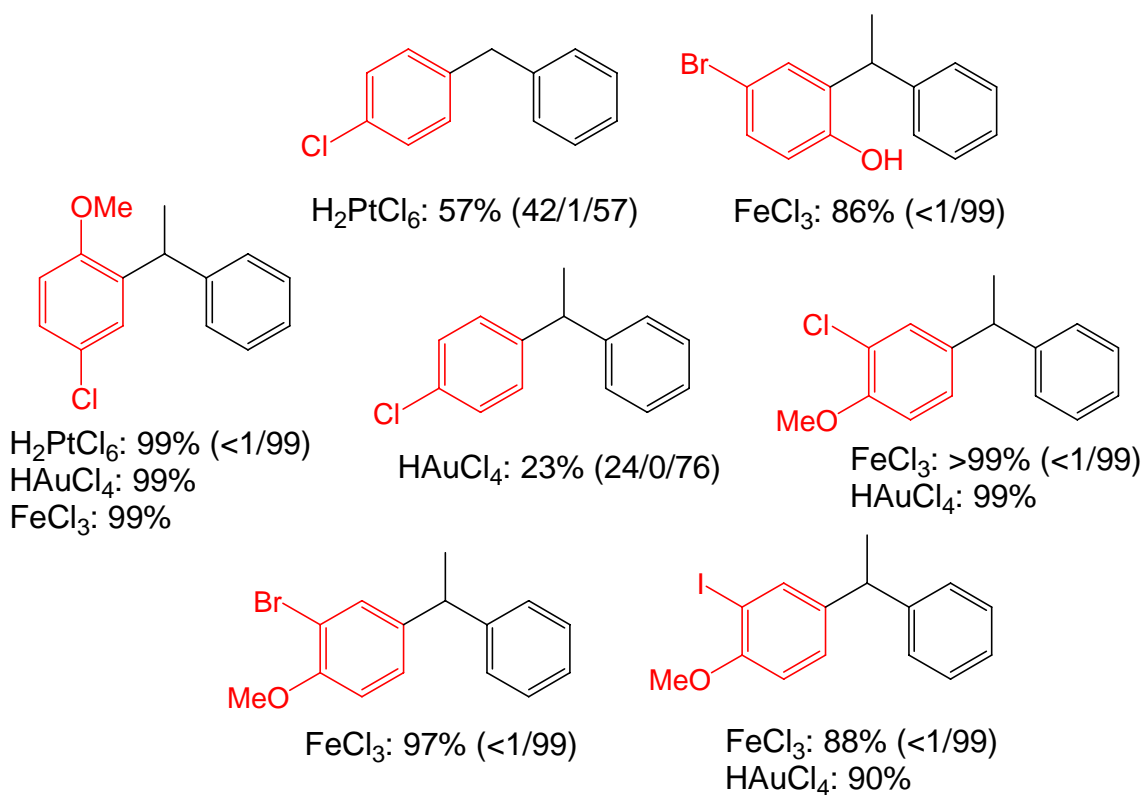
**Abbildung 7.** Benzylierung von Anisol- und Phenolderivaten.



**Abbildung 8.** Benzylierung von Aldehyden, Ketonen und Estern.



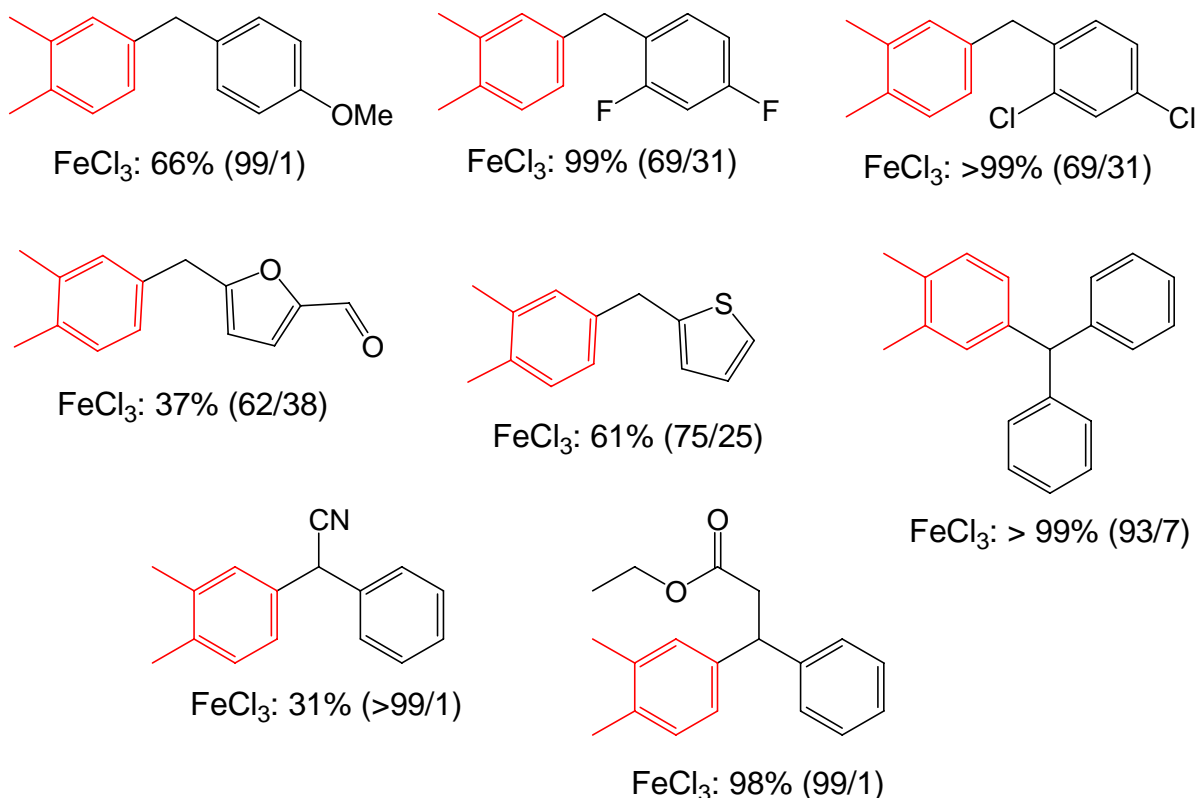
**Abbildung 9.** Benzylierung von Heteroaromaten.



**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.

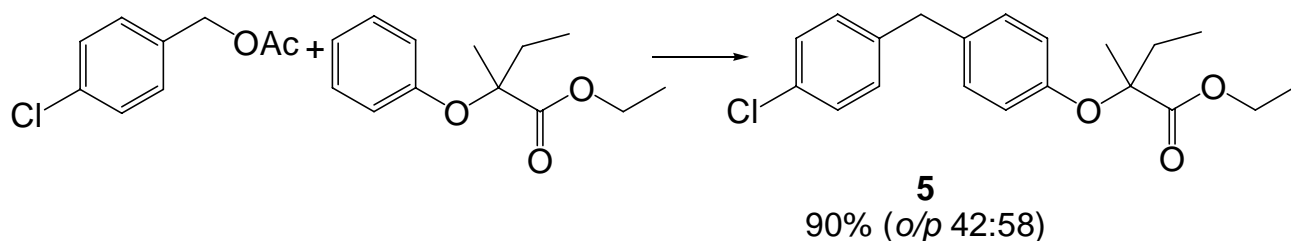
Selbst nichtaktivierte Substrate, wie z.B. Benzol (Abbildung 6, 50 %) und funktionalisierte Edukte wie 4-Bromphenol, (Abbildung 10, 86 %) 2- und 4-Chloranisol (Abbildung 10, >99-%), 2-Bromanisol, (Abbildung 10, 97 %) 2-Iodanisol (Abbildung 10, 88 %), 2-Methoxybenzaldehyd (Abbildung 9, 93 %) und Methyl-4-methoxybenzoat (Abbildung 8, >99-%) konnten selektiv zu den entsprechenden Produkten benzyliert werden. Es sei betont, dass diese durch  $\text{FeCl}_3$  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 Benzylierungsreagenzes 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  $\text{FeCl}_3$  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 benzylichen Alkoholen oder Acetaten ermöglicht, die in der Benzylposition funktionalisiert sind. Daher können auch leicht zugängliche aromatische Cyanhydrine trotz der verminderten Stabilität des intermediären Carbokations als Benzylquelle verwendet werden. Unseres Wissens nach 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 MeNO<sub>2</sub>, 10 mol% H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub>·n H<sub>2</sub>O, 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).

## 7 Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

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  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{IrCl}_3$  und  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$  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,  $\text{CO}_2\text{R}$ , 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. Von industrieller Seite wurde bereits mehrmals Interesse an einer bilateralen Kooperation bekundet, die auf diesen Ergebnissen aufbauen soll. Aktuell wird in Zusammenarbeit mit der Clariant AG die Synthese eines HIV-Integrase-Inhibitors optimiert.

## 8 Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen

### Stellen

Eine zeitgleiche Publikation von Hartwig<sup>[7]</sup> zur Borylierung von Kohlenwasserstoffen bewog uns zum Abbruch dieses Themas. Im Bereich der anderen bearbeiteten Reaktionen wurden im Berichtszeitraum keine relevanten Ergebnisse von Dritten publiziert.

## 9 Veröffentlichung der Ergebnisse

### 9.1 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.* **2006**, *8*, 19-22.
5. K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller: „Gold-catalyzed benzylation of arenes and heteroarenes“, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *in press*.

### 9.2 Tagungsbeiträge

1. K. Mertins, A. Zapf, M. Beller: „Catalytic borylation of *o*-xylene and heteroarenes via C-H activation“, *Jahrestagung der Dechema/GVC*, Mannheim, Deutschland, 16. - 18. September 2003.

2. K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller: „Aromatenfunktionalisierung via C-H-Aktivierung“, *38. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker*, Weimar, Deutschland, 17. - 19. März 2004.
3. K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller: „Homogeneous-catalyzed functionalization of aromatics“, *GDCh-JCF Frühjahrssymposium*, Heidelberg, Deutschland, 31. März - 02. April 2004.
4. J. Kischel, K. Mertins, I. Iovel, A. Zapf, M. Beller: „Homogeneous-catalyzed functionalization of aromatics“, *39. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker*, Weimar, Deutschland, 16. - 18. März 2005.
5. J. Kischel, K. Mertins, I. Iovel, A. Zapf, M. Beller: „Homogeneous-catalyzed functionalization of aromatics“, *Symposium „Green Chemistry – Development of Sustainable Processes“*, Rostock, Deutschland, 30. März - 01. April 2005.
6. K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller: „Benzylation of arenes and heteroarenes“, *7<sup>th</sup> International Symposium on Catalysis Applied to Fine Chemicals*, Bingen, Deutschland, 23.-27. Oktober 2005.
7. K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller: „Benzylation of arenes and heteroarenes“, *Symposium Graduiertenkolleg 352 der Technischen Universität Berlin, “Synthetic, Mechanistic and Reaction-Engineering Aspects of Metal Containing Catalysts”*, Berlin, Deutschland, 17.-18. November 2005.

## 10 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. Miyaura, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345(9-10)*, 1103-1106.

## Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart Abschlussbericht	
3a. Titel des Berichts „Nachhaltige Aromatenchemie“ Entwicklung von metallorganischen Katalysatoren für atomeffiziente Direktcarbonylierungen an <u>Aromaten und Heteroaromaten</u>		
3b. Titel der Publikation		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Prof. Dr. Matthias Beller Kristin Mertins	5. Abschlussdatum des Vorhabens März 2005	
	6. Veröffentlichungsdatum Dezember 2005	
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))	7. Form der Publikation Broschüre	
	9. Ber. Nr. Durchführende Institution	
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock Albert-Einstein-Str. 29a  D-18059 Rostock	10. Förderkennzeichen <sup>*)</sup> 03C0342A	
	11a. Seitenzahl Bericht 26	
	11b. Seitenzahl Publikation	
	12. Literaturangaben 7	
13. Fördernde Institution (Name, Adresse)  Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)  53170 Bonn	14. Tabellen 2	
	15. Abbildungen 16	
	16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
18. Kurzfassung Substituierte Aromaten und Heteroaromaten reagieren leicht in Anwesenheit verschiedener Übergangsmetallverbindungen, wobei FeCl <sub>3</sub> , IrCl <sub>3</sub> und H <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> 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, CO <sub>2</sub> R, 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.		
19. Schlagwörter Friedel-Crafts-Reaktionen, Benzylisierung, Aromatenfunktionalisierung, homogene Katalyse		
20. Verlag	21. Preis	

<sup>\*)</sup> Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.