

Rhenium-katalysierte Aktivierung von C-H- und C-C-Bindungen

Yoshikazu Horino*

Stichwörter:

C-C-Aktivierung · Cyclisierungen · Ketoester · Rhenium · Ringerweiterungen

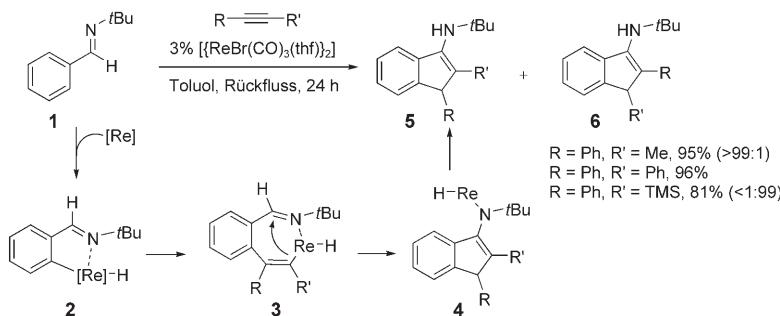
Das rasant gestiegene Interesse an atomökonomischen und umweltschonenden chemischen Prozessen führte zur Entwicklung zahlreicher Synthesemethoden, die auf der Funktionalisierung von Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen beruhen.^[1] Sehr viel weniger Berichte befassen sich dagegen mit der Funktionalisierung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindungen, was angesichts der sterischen Hindernisse, die der Katalysator zur Aktivierung einer C-C-Bindung überwinden muss, nicht überrascht. In bahnbrechenden Arbeiten auf diesem Gebiet untersuchten Tipper und Bergman zunächst stöchiometrische C-C-Aktivierungen,^[2] auf deren Grundlage dann katalytische Varianten entwickelt wurden. Eine wirklich universelle Methode gibt es bis heute jedoch nicht, woraus sich eine große Herausforderung für die organische Synthese ergibt.^[3] Die bisher beschriebenen Strategien zur selektiven Aktivierung der C-C-Einfachbindung beruhen zumeist auf der Verwendung gespannter Ringe,^[4] der Wirkung von Chelatbildnern^[5] und der Bildung von Metallalkoholaten zur β -Alkyl-Eliminierung.^[6]

Zwei jüngste Beiträge von Kuninobu und Takai et al. über die Rhenium(I)-katalysierte Bildung von C-C-Bindungen durch direkte C-H-Aktivierung zeigen nun eine gänzlich neue Reaktionsweise auf.^[7] Die Reaktion des

Aldimins **1** mit Alkinen in Gegenwart von $[\{\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{thf})\}_2]$ als Katalysator lieferte das Inden-Derivat **5** mit ausgezeichneter Regioselektivität (Schema 1).^[7] Die Ausbeute der Reaktion konnte gesteigert werden, wenn ein CO-

geringfügig kleinerer Ausbeute wurde gefunden, wenn 1-Phenyl-2-(trimethylsilyl)ethin unter den gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt wurde.

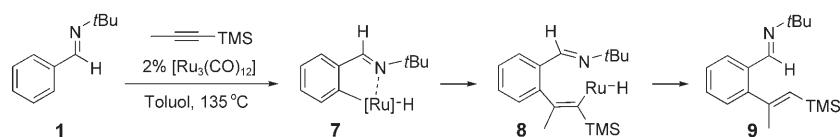
Keine Indenbildung fand statt, wenn der Rutheniumkomplex $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ als



Schema 1. [3+2]-Anellierung eines aromatischen Aldimins mit unterschiedlichen Alkinen. TMS = Trimethylsilyl.

Ligand vom aktiven Katalysator abgespalten wurde, wobei offenbar eine freie Koordinationsstelle zur Bindung des Imin-Stickstoffs erzeugt wird. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass Rheniumkomplexe wie $[\text{Re}_2(\text{CO})_{10}]$, $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{CH}_3\text{CN})_2]$, $[\text{ReCp}^*(\text{CO})_3]$ ($\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$) und $[\text{ReCl}_3(\text{PMe}_2\text{Ph})_3]$,

Katalysator eingesetzt wurde. Auf die Aktivierung der C-H-Bindung und die Kupplung mit dem Alkin folgte in diesem Fall keine migrierende Insertion des Imins, stattdessen resultierte letztendlich die nichtcyclisierte Verbindung **9** nach reduktiver Eliminierung (Schema 2).^[9] Für die Rh- und Ru-katalysier-



Schema 2. Ruthenium-katalysierte C-H-Aktivierung/Alkin-Kupplung.

die nur durch Photolyse einen CO-Liganden abspalten können,^[8] unter den gleichen Reaktionsbedingungen keine katalytische Aktivität zeigten. Eine umgekehrte Regioselektivität bei nur

ten Reaktionen wurden zwar ähnliche metallierte Intermediate vorgeschlagen (**3** bzw. **8**), offensichtlich kann aber nur das Vinylrhenium-Intermediat **3** die intramolekulare Addition an die Imin-

[*] Prof. Y. Horino

Department of Applied Chemistry
Faculty of Engineering
University of Toyama
3190 Gofuku, Toyama 930-8555 (Japan)
Fax: (+81) 76-445-6819
E-Mail: horino@eng.u-toyama.ac.jp

gruppe eingehen, die zur Bildung von **4** nötig ist. Das Endprodukt **6** resultiert aus einer reduktiven Eliminierung von **4** und der nachfolgenden 1,3-Umlagerung (Schema 1). Als Ursache für die unterschiedlichen Reaktivitäten der Rh- und Ru-Katalysatoren wurde die höhere Polarität der Rhenium- gegenüber der Ruthenium-Kohlenstoff-Bindung vermutet.

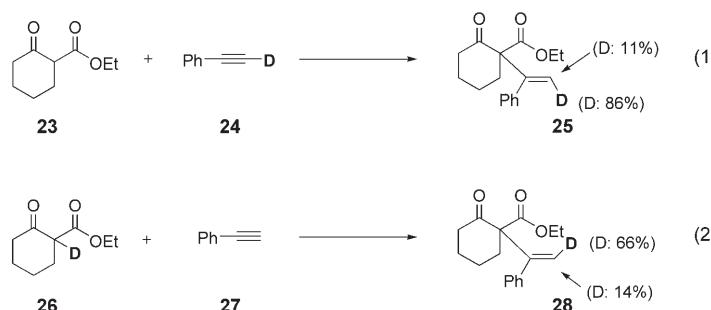
Die Alkin-Komponente musste zumindest eine Arylgruppe tragen, damit die entsprechenden Inden-Derivate gebildet wurden. Rein Alkyl-substituierte Alkine wie 6-Dodecen, Propin oder 1-Trimethylsilyl-1-propin ergaben hingegen nicht die gewünschten Indene. Diese Studie markiert das erste Beispiel einer intramolekularen nucleophilen Cyclisierung eines metallorganischen Intermediats, das sich aus einer Aktivierung der *ortho*-C-H-Bindung von Iminen ableitet.

Der gleiche Rhenium(I)-Komplex wurde als Katalysator für die Synthese von Inden-Derivaten aus aromatischen Ketonen **10** und α,β -ungesättigten Estern eingesetzt (Schema 3). Die Anellierungen wurden in Toluol bei 180°C in Gegenwart von *p*-Anisidin als Cokatalysator ausgeführt.^[10] Die Reaktionen verlaufen über ein Ketimin **11**, das durch Umsetzung eines Acetophenons

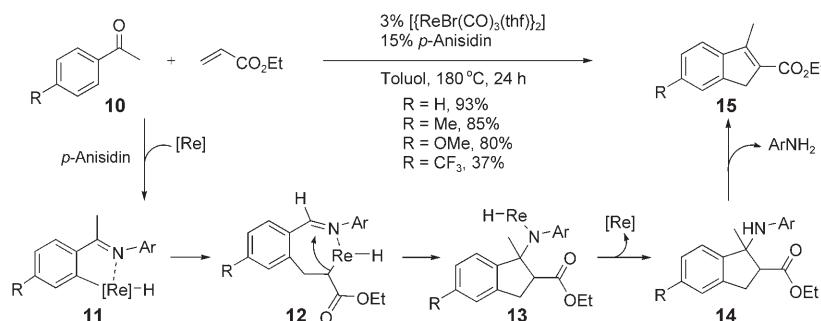
mit *p*-Anisidin entsteht. Die Iminfunktion wirkt als dirigierende Gruppe im anschließenden C-H-Aktivierungsschritt (\rightarrow **12**) und als elektrophile Gruppe in der nachfolgenden Cyclisierung (\rightarrow **13**).

In Ergänzung zu bereits bekannten Gallium- und Indium-katalysierten Vinylierungen von 1,3-Dicarbonylverbindungen^[11,12] katalysieren Rhenium(I)-Komplexe auch die α -Vinylierung von 1,3-Diketonen (z.B. **16**) und β -Ketoestern mit terminalen Arylalkinen zur Bildung der Alkenyle **22** (Schema 4).^[13] Mithilfe der deuteriummarkierten Substrate **24** und **26** wurden

für zum Produkt **25**, in dem das Deuterium überwiegend in *anti*-Stellung zur Estergruppe lokalisiert ist [Gl. (1)]. Umgekehrt ergab die Umsetzung des deuterierten β -Ketoesters **26** mit nicht-deuteriertem Phenylacetylen **27** das Produkt **28**, in dem das Deuterium bevorzugt eine *syn*-Stellung zur β -Ketoestergruppe einnimmt [Gl. (2)]. Das beobachtete Deuterium-Scrambling könnte aus der Stabilisierung des Intermediats **18** durch Rückbindung vom Rhenium(I) und der dadurch erleichterten Rotation um die Doppelbindung folgen.^[8a]

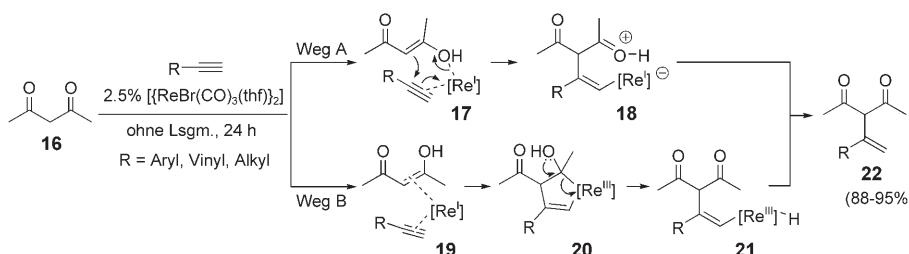


mechanistische Studien ausgeführt. Die Umsetzung des deuterierten Phenylacetylen **24** mit dem β -Ketoester **23**



Schema 3. Rhenium-katalysierte Anellierung von aromatischen Ketonen mit α,β -ungesättigten Estern.

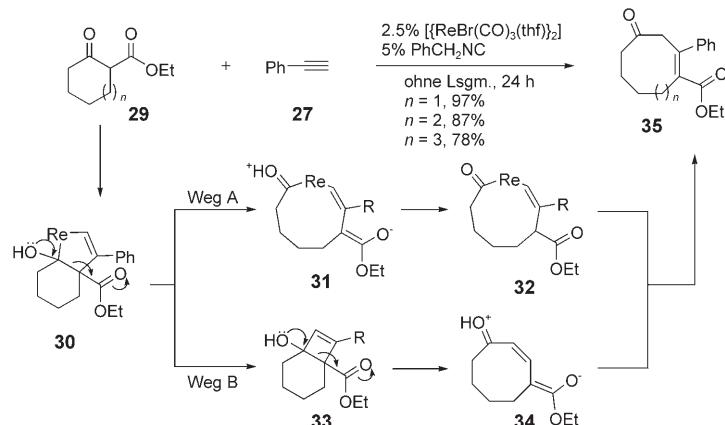
1974 berichteten Proctor et al. erstmals über die Ringerweiterung von cyclischen 1,3-Dicarbonylverbindungen durch Umsetzung mit Alkinestern in Gegenwart einer Base,^[14] und erst kürzlich beschrieben Shimizu und Mitarbeiter eine ähnliche Ringerweiterung mit Alkinyliminen.^[15] Katalytische Systeme waren für diese Klasse von Ringweiterungen bis vor kurzem unbekannt. Kuninobu und Takai fanden nun, dass Rhenium-katalysierte Ringerweiterungen von cyclischen 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Alkinen möglich sind, wenn ein Isocyanid-Ligand zugesetzt wird. Entsprechend ergab die Umsetzung des Cyclohexanon-2-car-



Schema 4. Rhenium-katalysierte Alkenylierung von 2,4-Pentandion mit Phenylacetylen; auch β -Ketoester können als Substrate eingesetzt werden.

bonsäureethylestern **29** ($n=1$) mit Phenylacetylen in Gegenwart von katalytischen Mengen $\left[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{thf})\right]_2$ und Benzylisocyanid den achtgliedrigen Ring **35** (Schema 5).^[16] Die Reaktion

strate ermöglichen. Die von Kuninobu und Takai beschriebene Methode zur Insertion terminaler Alkine in nichtaktivierte C-C-Einfachbindungen nichtspannter cyclischer Verbindungen bietet



Schema 5. Ringerweiterung von cyclischen 1,3-Ketoestern mit Phenylacetylen.

konnte unter lösungsmittelfreien Bedingungen ausgeführt werden. Ohne den Isocyanid-Liganden wurden lediglich die α -vinylierten Addukte erhalten.^[17] Es wurden zwei Reaktionswege ausgehend vom Rhenium-Intermediat **30** vorgeschlagen: Ringöffnung durch eine Retro-Aldolreaktion (Weg A) und De-Mayo-Reaktion (Pfad B). Experimentelle Daten, die zwischen den beiden Mechanismen unterscheiden könnten, wurden zwar nicht diskutiert, mechanistische Studien zu verwandten Ruthenium-katalysierten [2+2]-Cycloadditionen von Olefinen mit Alkinen^[18] sind aber in Einklang mit einer De-Mayo-Reaktion (Weg B). Während $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ und $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$ ebenfalls als Katalysatoren für die Synthese von **35** in mäßigen Ausbeuten wirken (45% bzw. 59%), sind $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, PtCl_2 , AuCl_3 und GaCl_3 inaktiv.

Bevor es zu einer routinemäßigen Anwendung von Rhenium(I)-Katalysatoren für die Funktionalisierung von C-H- und C-C-Bindungen kommen kann, ist noch eine Reihe von praktischen Problemen zu lösen. Dennoch kann Rhenium nun in die Liste von Metallen aufgenommen werden, die eine gezielte C-H-Aktivierung aromatischer Sub-

große Perspektiven für zukünftige Weiterentwicklungen. Die hier vorgestellten Umsetzungen gehören zu den effizientesten Strategien für die Synthese von Inden-Derivaten und zum Aufbau von Ringen mittlerer Größe ausgehend von leicht zugänglichen Substraten.

Online veröffentlicht am 27. Februar 2007

- [1] a) L. S. Liebeskind, J. R. Gasdaska, J. S. McCallum, S. J. Tremont, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 669; b) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731; c) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*; d) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826; e) M. Tobis, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1683.
- [2] a) M. Murakami, Y. Ito, *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 97; b) M. E. van der Boom, D. Milstein, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1759; c) B. Rybtchinski, D. Milstein, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 870; d) R. A. Periana, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7346; e) R. H. Crabtree, R. P. Dion, D. J. Gibbons, D. V. McGrath, E. M. Holt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7222; f) C. H. F. Tipper, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2045.
- [3] C.-H. Jun, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 610, zit. Lit.
- [4] a) T. Nishimura, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1455; b) M. Murakami, T. Takahashi, H. Ami, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9307; c) S. Kim, D. Takeuchi, K. Osakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 762.
- [5] a) C.-H. Jun, H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 880; b) C.-H. Jun, H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 751; c) C.-H. Jun, H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6372.
- [6] a) T. Kondo, K. Kodoi, E. Nishimura, T. Okada, Y. Morisaki, Y. Watanabe, T. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5587; b) Y. Terao, H. Wakui, M. Nomoto, T. Sato, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5236; c) H. Hayayama, T. Kuroki, M. Kimura, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2352.
- [7] a) Y. Kuninobu, A. Kawata, A. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13498; b) Y. Kuninobu, Y. Tokunaga, A. Kawata, A. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 202.
- [8] a) H. Kusama, H. Yamabe, Y. Onizawa, T. Hoshino, N. Iwasawa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 468; b) H. Chen, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3597; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391.
- [9] F. Kakiuchi, T. Sato, T. Tsujimoto, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1998**, 1053.
- [10] Y. Kuninobu, Y. Nishina, M. Shouho, K. Takai, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2766.
- [11] a) M. Yamaguchi, T. Tsukagoshi, M. Arisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4074; b) M. Arisawa, K. Akamatsu, M. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 789; c) R. Amemiya, Y. Nishimura, M. Yamaguchi, *Synthesis* **2004**, 1307.
- [12] a) M. Nakamura, K. Endo, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13002; b) M. Nakamura, K. Endo, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3279.
- [13] Y. Kuninobu, A. Kawata, A. Takai, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4823.
- [14] a) M. Lennon, A. McLean, I. McWatt, G. R. Proctor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 1828; b) A. J. Frew, G. R. Proctor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1245.
- [15] I. Hachiya, W. Maehara, Y. Yamada, T. Kamiki, M. Shimizu, *Synlett* **2006**, 3271.
- [16] Y. Kuninobu, A. Kawata, K. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11368.
- [17] M. Sugimoto, Y. Ito, *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 131.
- [18] T. Mitsudo, T. Kondo, *Synlett* **2001**, 309.