

Vielfältige Reaktivitäten: aktuelle Entwicklungen bei metallkatalysierten Alkinreaktionen**

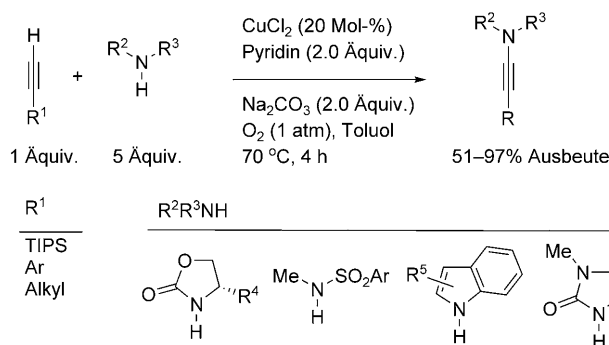
Cecilia Anaya de Parrodi und Patrick J. Walsh*

Alkine · Dimetallkatalysatoren · Homogene Katalyse · Wasserstoffbrücken · N-Liganden

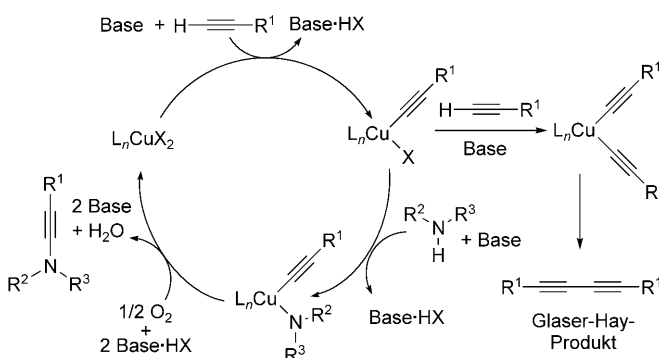
Jüngste Fortschritte bei Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen mit Alkinsubstraten ermöglichen die Synthese einer Fülle von unterschiedlichen Produkten. Oft werden einfache terminale Alkine eingesetzt, um durch metallvermittelte Reaktionen kompliziertere, doppelt substituierte Derivate zu synthetisieren. Frühe Beispiele dafür sind die oxidative Glaser-Hay-Dimerisierung von Alkinen^[1] und die Sonogashira-Kupplung.^[2] Ein Meilenstein war auch die Entwicklung einer asymmetrischen katalytischen Alkinierung von Aldehyden durch Carreira et al., um komplexe, hoch enantiomerenangereicherte Propargylalkohole herzustellen.^[3] Nun gelang es in zwei aktuellen Arbeiten, den Bereich von Alkinen zu erweitern, die in einfacher Weise durch C-N- und C-C-Verknüpfungen zugänglich sind.

Inamide sind interessante Syntheseintermediate,^[4] die typischerweise durch Halogenierung terminaler Alkine mit anschließender C-N-Kreuzkupplung hergestellt werden.^[5] Kürzlich beschrieben Stahl et al. eine direkte Amidierung terminaler Alkine durch eine kupferkatalysierte C-H-Aktivierung (Schema 1).^[6] Dieser hocheffiziente Ansatz zeichnet sich durch zwei bemerkenswerte Eigenschaften aus: Erstens wirkt, wie bei der oxidativen Glaser-Hay-Dimerisierung von Alkinen, Disauerstoff als Oxidationsmittel für die Endgruppe. Zweitens können viele unterschiedliche Stickstoffnucleophile und Alkine beteiligt sein, was die Synthese einer ganzen Palette von Inamiden ermöglicht (70–90 % Ausbeuten bei Ansatzgrößen bis zu 10 mmol).

Während eine Verringerung der Katalysatorbelastung durchaus möglich sein sollte, wird sich der erforderliche Überschuss an Amin wahrscheinlich nur sehr schwer verringern lassen. Gemäß dem mechanistischen Vorschlag (Schema 2) konkurrieren Alkin und Stickstoffnucleophil um das



Schema 1. Oxidative Amidierung von Alkinen. TIPS = Triisopropylsilyl.



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus der C-N-Kupplung.

Kupfer-Alkynyl-Halogenid und ergeben so entweder das C-C-verknüpfte oder das C-N-verknüpfte Produkt.

Eine weitere kupferkatalysierte Reaktion unter C-H-Aktivierung – diesmal in Nachbarstellung zu einem Stickstoffzentrum – wurde kürzlich von Zhao und Li entwickelt (Schema 3).^[7] Als Oxidationsmittel wirkt hier *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP). Die Kupplung mit dem Alkin findet nach der C-H-Aktivierung statt. Die analogen α -Aminoester sind unter den Reaktionsbedingungen unreaktiv, womit die Voraussetzung für eine chemoselektive C-H-Funktionalisierung geschaffen ist (Schema 4). Die beobachtete Selektivität und der Befund, dass Radikalinhibitoren bei verwandten Reaktionen kaum Wirkung zeigen, sprechen gegen eine radikalische C-H-Spaltung zu Beginn der Reaktion. Es wird vielmehr angenommen, dass zunächst das Cu^{II}-Ion von der Aminogruppe koordiniert wird. Durch anschließende Oxi-

[*] Prof. P. J. Walsh

Department of Chemistry, University of Pennsylvania
231 S. 34th St, Philadelphia, PA 19104 (USA)
Fax: (+1) 215-573-6743

E-Mail: pwalsh@sas.upenn.edu

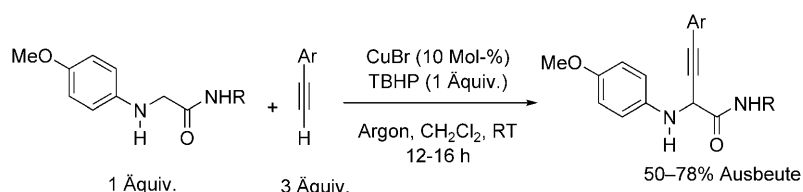
Homepage: <http://titanium.chem.upenn.edu/walsh/index.html>

Prof. C. Anaya de Parrodi

Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de las Américas Puebla

Santa Catarina Mártir s/n, Cholula, 72820, Puebla (Mexiko)

[**] P.J.W. dankt für Unterstützung durch das NSF und NIH. C.A.P. dankt dem PRF und CONACYT.

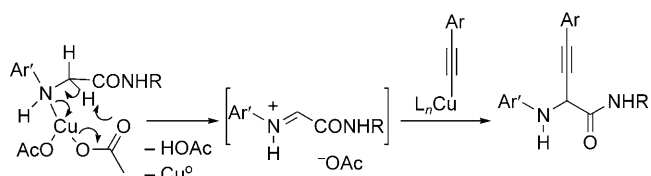


Scheme 3. Dehydrierende Kreuzkupplung unter Kupferkatalyse.



Scheme 4. Chemoselektive Funktionalisierung von endständigem Glycin. PMP = *p*-Methoxyphenyl, DCE = 1,2-Dichlorethan.

dation wird ein aktiviertes Imin gebildet, das nachfolgend in einer Kupfer-Acetylid-Addition reagiert (Schema 5). Dieser Mechanismus lässt eine asymmetrische Version machbar erscheinen.



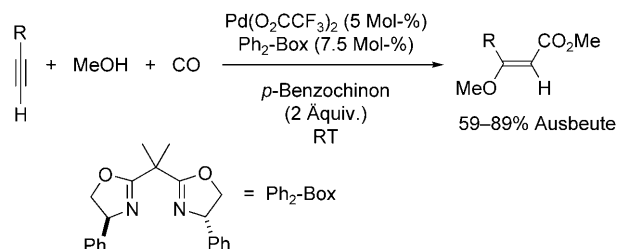
Scheme 5. Vorgeschlagener Mechanismus der dehydrierenden Amin-Alkin-Kreuzkupplung.

Bei vielen Reaktionen bleibt die C-C-Dreifachbindung im Produkt nicht erhalten. Klassische Beispiele hierfür sind die Hydrometallierung von terminalen Alkinen, die Transmetallierung zu Zink sowie die asymmetrische Aldehydvinylierung (über die sowohl Oppolzer und Radinov^[8] als auch Wipf und Ribe^[9] berichteten), wobei jeweils stöchiometrische Mengen an Metallreagens zum Einsatz kommen. Die von Krusche et al. entwickelte hydrierende Carbonylvinylierung^[10] mit Alkinen, Wasserstoff und katalytischen Mengen Metallkomplex dürfte das Forschungsgebiet revolutionieren.

Wegen der biologischen Aktivität von β -Alkoxyacrylaten weckte letzthin die Alkoxy-carbonylierung von Alkinen Interesse. Zwar wurden Fortschritte bei der intramolekularen Alkoxy-carbonylierung erzielt,^[11] es gab jedoch lange keine intermolekulare Version.^[12] Kürzlich entdeckten nun Kato et al., dass sich Palladiumkatalysatoren für den intermolekularen Prozess eignen.^[13] Die Autoren nahmen an, dass ein Metallzentrum mit größerer Fähigkeit zur Aktivierung des Alkin- π -Systems wahrscheinlich auch eine intermolekulare Addition von Methanol an koordinierte Alkine fördert. Beim Test einer Vielzahl von Palladiumquellen und Liganden stellte sich *rac*-Ph₂-Box/Pd(O₂CCF₃)₂ als am vielseitigsten verwendbares System heraus (Schema 6), das mit R = Alkyl, Aryl, Heteroaryl und ungeschützten Glycosiden gute Ergeb-

nisse liefert; doppelt substituierte Alkine führen dagegen zu regioisomeren Mischungen in geringer Ausbeute (< 50 %).

Nach der Vorstellung der Autoren beginnt der Mechanismus mit der Koordination des Alkins und der Addition von Methanol an ein Vinylpalladiumintermediat. Nach der Insertion von CO erfolgt wahrscheinlich eine Me-

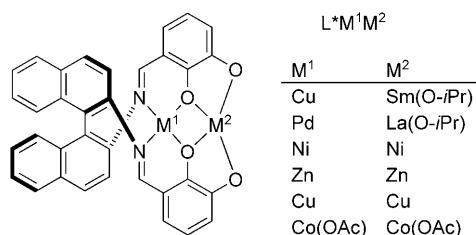


Scheme 6. Katalytische intermolekulare Methoxycarbonylierung von Alkinen.

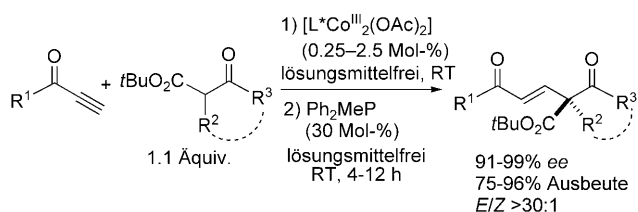
thanolyse unter Bildung des Produkts. Es ist zu erwarten, dass diese Methode der direkten Umwandlung terminaler Alkine in β -Methoxyacrylate von sehr großem präparativem Nutzen sein wird.

Die Nachahmung natürlicher Katalysesysteme mit kleinen Katalysatormolekülen führt häufig zu höherer Reaktivität, Selektivität und sogar neuen Reaktionen. Die meisten Enzyme enthalten ein Netzwerk aktivierender Gruppen, z. B. Metallzentren und/oder Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren, die miteinander kooperieren, um Aktivierungsenergien zu senken und Zwischenverbindungen zu stabilisieren. Eine der führenden Forschungsgruppen auf dem Gebiet niedermolekularer difunktioneller Katalysatoren sind Shibasaki und Mitarbeiter, die die wegweisenden Li₃(binolat)₃Ln-Katalysatoren (Binol = 1,1'-Bi-2-naphthyl) entwickelten.^[14] 2007 führten Shibasaki et al. eine neue Klasse von zweikernigen Schiff-Basen als Katalysatoren ein (Schema 7), die eine Vielzahl von hoch enantioselektiven Umwandlungen vermitteln können,^[15,16] unter anderem die Addition an aktivierte Alkine.^[17]

Shibasaki et al.^[17] untersuchten auch eine konjugierte Addition von β -Ketoestern an Alkinone^[18,19] (Schema 8). Zunächst wurden Versuche mit unterschiedlichen Metallen durchgeführt (M¹ und M² in Schema 7). Hierbei lieferte zwar der Ni₂-Katalysator ausgezeichnete Ergebnisse bei direkten Mannich-Reaktionen,^[15,16] für die konjugierte Addition er-



Scheme 7. Heterodimetallkatalysatoren.



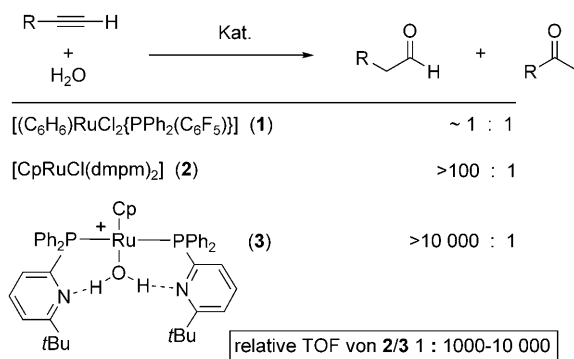
Schema 8. Konjugierte Addition von β -Ketoestern an Alkinen.

wies sich aber $(\text{CoOAc})_2$ als am besten geeignet.^[17] Die Enantioselektivität lag für eine Reihe von Substituenten R^1 – R^3 , unter anderen acyclische und cyclische β -Ketoester (R^2 und R^3 verknüpft), bei 91–99%. Bemerkenswert ist auch das hohe E/Z -Verhältnis, das aus einer phosphankatalysierten Isomerisierung resultiert. Hoch enantioselektive katalytische Prozesse, die wie dieser unter lösungsmittelfreien Bedingungen ablaufen, sind selten.^[20]

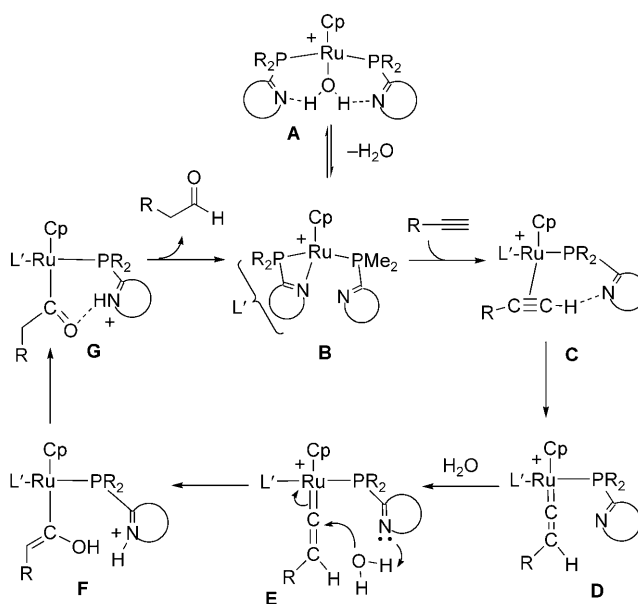
Um nachzuprüfen, ob beide Cobaltatome an der Katalyse beteiligt sind, verwendeten die Autoren für die Reaktion zunächst den verwandten Monometallkomplex $[(\text{salen})\text{CoOAc}]$ ($\text{Salen} = N,N'$ -Bis(salicyliden)ethylendiamin). In einem zweiten Ansatz tauschten sie entweder die innere oder die äußere CoOAc -Einheit in $[\text{L}^*(\text{CoOAc})_2]$ (L^* = chiraler Ligand) gegen andere Metalle aus. Bei beiden Experimenten wurde eine drastische Verringerung der Enantioselektivität beobachtet ($< 40\%$ ee). Für eine vollständige Aufklärung des Mechanismus sind noch weitere Untersuchungen notwendig, aus diesen Befunden geht aber bereits hervor, dass beide Cobaltzentren für die Enantioselektivität des Katalysators entscheidend sind.

Die gleichen Gründe, die für die erhöhte Umsatzfrequenz (TOF) und die Reaktivität von difunktionellen Katalysatoren verantwortlich sind, erschweren mechanistische Untersuchungen. Verbesserte difunktionelle Katalysatoren können aber nur entwickelt werden, wenn detaillierte Kenntnisse über den Mechanismus vorliegen. Kürzlich berichteten Grotjahn et al.^[21] über Fortschritte bei der Aufklärung der Funktionsweise difunktioneller Katalysatoren. Die Autoren machten eine bemerkenswerte Entdeckung: In der Gegenwart eines difunktionellen Rutheniumkatalysators verlief die *anti*-Markownikow-Hydratisierung von terminalen Alkinen 2.4×10^{11} -mal schneller als ohne Katalysator, was fast an Enzymkatalyse denken lässt. Zudem wird sowohl bei der Hintergrundreaktion als auch bei der säurekatalysierten Hydratisierung bevorzugt das Keton gebildet. Der difunktionelle Katalysator ergibt dagegen ausschließlich das Aldehyd (Schema 9).^[22]

Mit **3** wurden detaillierte Isotopenmarkierungsexperimente und Rechnungen durchgeführt, die in den mechanistischen Vorschlag in Schema 10 mündeten. Das Wasseraddukt **A** steht mit dem κ^2 -PN-Komplex **B** im Gleichgewicht. Die Addition des Alkins verläuft schnell, sodass keine Alkin-Koordination zu beobachten ist. Zu einer solchen Koordination kommt es allerdings mit eng verwandten difunktionellen Ru-Katalysatoren und Acetylen. Dort koordiniert das Acetylen so an das Ru-Zentrum, dass beide CH-Protonen des Acetylens eine Wasserstoffbrücke zu den Pyridin-Stickstoffatomen der Liganden bilden.^[23] Koordiniert ein Alkin bei



Schema 9. Katalysatoren für die Alkinhydratisierung und relative Umsatzfrequenzen. $\text{Cp} = \text{C}_5\text{H}_5$, $\text{dmpm} = \text{Bis}(\text{dimethylphosphanyl})\text{methan}$.



Schema 10. Vorgeschlagener Mechanismus der Hydratisierung von Alkinen.

–40 °C an das wasserfreie **B**, ist als erste Zwischenverbindung das Vinyliden **D** zu beobachten. Bei dessen Reaktion mit H_2O bei 0 °C entsteht **G**, höchstwahrscheinlich durch eine Pyridyl-assistierte Addition von H_2O an die Vinylideneinheit (über **E** und **F**). Werden die Liganden ^{15}N -markiert, zeigt das ^{15}N -NMR-Spektrum bei –100 °C das Vorliegen nichtäquivalenter Pyridyl-Stickstoffatome: Eines der Stickstoffatome ist protoniert und ergibt für das ^{15}NH -Signal im ^1H -NMR-Spektrum ein Dublett ($J_{\text{NH}} = 56.8\text{ Hz}$). Einen starken Hinweis auf eine $\text{NH}\cdots\text{O}_{\text{Acyl}}$ -Wasserstoffbrücke gab die Synthese von **G** aus $\text{H}^{13}\text{C}^{13}\text{CH}$ in Gegenwart von H_2O . Sobald **G** gebildet war, verursachte die Zugabe von D_2O eine starke Verschiebung des Signals für die ^{13}C -markierte Acylgruppe um $\delta = 1.6\text{ ppm}$.^[23] Die restlichen Reaktionsschritte bestehen wahrscheinlich aus einer Protonierung des Ru-Zentrums durch das Pyridyl-NH-Proton mit anschließender reduktiver Eliminierung eines Aldehyds oder einer direkten Protonierung der Acylgruppe durch das NH-Proton.

Diese detaillierten mechanistischen Untersuchungen zeigten, welche Aufgabe den basischen Positionen an den

Liganden, dem Metallzentrum und der Protonenübertragung bei dieser *anti*-Markownikow-Hydratisierung von Alkinen zukommt, und helfen, die Frage zu beantworten, warum die Reaktionsgeschwindigkeit 1000–10000-fach höher als jene mit analogen Katalysatoren ohne difunktionelle Liganden ist.^[24] Shibasaki und Mitarbeiter demonstrieren mit ihren difunktionellen Heterodimetallkatalysatoren, dass das Zusammenspiel von mehreren Lewis-sauren Positionen neue Reaktivitäten und ausgezeichnete Enantioselektivitäten ergeben kann. In Kombination mit der direkten oxidativen C-C- und C-N-Kupplung und der Methoxycarbonylierung sind diese Studien bedeutende Fortschritte der modernen Synthesechemie.

Online veröffentlicht am 24. April 2009

- [1] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.
- [2] K. Sonogashira in *Palladium-catalyzed Alkynylations, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: E.-i. Negishi, A. de Meijere), John Wiley & Sons, Inc., New York, **2002**, S. 493.
- [3] D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605.
- [4] J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, *Synlett* **2003**, 1379.
- [5] I. K. Sagamanova, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 359.
- [6] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833.
- [7] L. Zhao, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7183; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7075.
- [8] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170.
- [9] P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6454.
- [10] J. F. Bower, I. S. Kim, R. L. Patman, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 36; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 34.
- [11] G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.
- [12] Y. Tamaru, M. Hojo, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1099.
- [13] K. Kato, S. Motodate, T. Mochida, T. Kobayashi, H. Akita, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3376; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3326.
- [14] M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989.
- [15] S. Handa, V. Gnanadesikan, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900.
- [16] Z. Chen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170.
- [17] Z. Chen, M. Furutachi, Y. Kato, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2252; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2218.
- [18] M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5672.
- [19] X. Wang, M. Kitamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1038.
- [20] P. J. Walsh, H. Li, C. Anaya de Parrodi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2503.
- [21] D. B. Grotjahn, E. J. Kragulj, C. D. Zeinalipour-Yazdi, V. Miranda-Soto, D. A. Lev, A. L. Cooksy, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10860.
- [22] D. B. Grotjahn, D. A. Lev, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12232.
- [23] D. B. Grotjahn, V. Miranda-Soto, E. J. Kragulj, D. A. Lev, G. Erdogan, X. Zeng, A. L. Cooksy, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 20.
- [24] M. Tokunaga, T. Suzuki, N. Koga, T. Fukushima, A. Horiuchi, Y. Wakatsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11917.