

Nickel-katalysierte Cycloaddition durch zwei sequenzielle C-H-Aktivierungen**

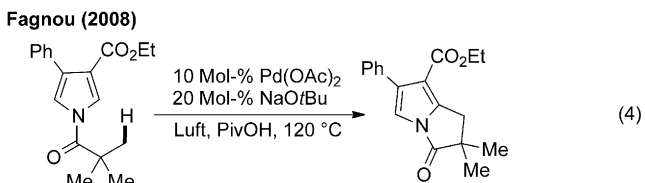
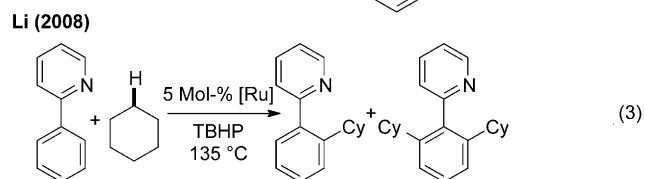
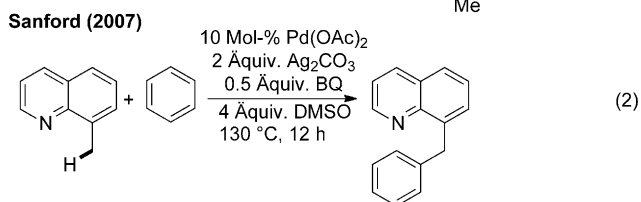
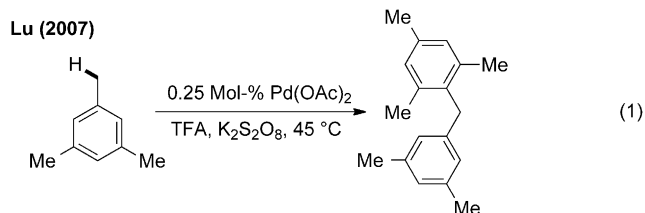
Puneet Kumar und Janis Louie*

C-H-Aktivierung · Cyclometallierungen · Dehydrierende Kreuzkupplung · Dihydropyridone · Nickel

Die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen spielt eine zentrale Rolle in der organischen Synthese von sowohl einfachen als auch komplexen Molekülen.^[1a] Eine der häufigsten Strategien ist die Kreuzkupplungsreaktion, bei der Elektrophile und Nucleophile mithilfe eines Übergangsmetallkatalysators gekuppelt werden.^[1b] Ein Nachteil bei Kreuzkupplungen ist jedoch die beträchtliche Menge an Abfallprodukten, die in diesen Prozessen anfallen.^[1c] Eine Lösung für dieses Problem ist die Verwendung von weniger oxidierten Substraten wie Arenen oder Alkanen, die über eine selektive C-H-Aktivierung gekuppelt werden müssten.^[2,3] Während die C(sp²)-H-Aktivierung von Arenen schon ausführlich erforscht wurde,^[2] bleibt die C(sp³)-H-Aktivierung von Alkanen ein schwieriges Problem innerhalb der metallorganischen Chemie.^[4] Daher überrascht es auch nicht, dass die Kreuzkupplung von C(sp²)-H- mit C(sp³)-H-Bindungen ein selten beschriebener Prozess ist.

Einige wenige Beispiele von C(sp²)-C(sp³)-Kreuzkupplungen wurden in den letzten Jahren beschrieben. Zum Beispiel können zwei Mesityleneinheiten durch Pd-katalysierte doppelte C-H-Aktivierung gekuppelt werden [Gl. (1); TFA = Trifluoressigsäure].^[5a] Sanford und Mitarbeiter berichteten über die Verwendung von Chinolin als dirigierende Gruppe zur Aktivierung einer C(sp³)-H-Bindung mit anschließender Kupplung mit Benzol [Gl. (2); BQ = Benzochinon, DMSO = Dimethylsulfoxid].^[5b] Allgemeinere Ansätze in diese Richtung umfassen die Ru-katalysierte dehydrierende Kreuzkupplung von 2-Arylpyridinen mit Cycloalkanen [Gl. (3); TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid]^[5c,6] und die intramolekulare dehydrierende Kupplung von *N*-Pivalylpyrrolen [Gl. (4)].^[5d,7] In beiden Fällen waren die Produktausbeuten nur mäßig.

In Anbetracht der Schwierigkeiten, mit denen C(sp²)-C(sp³)-Kreuzkupplungen verbunden sind, stellt ein jüngster Bericht von Hiyama und Mitarbeitern über die Cycloaddition von Formamiden und Alkinen durch Aktivierung von sowohl C(sp²)-H- als auch C(sp³)-H-Bindungen einen signifikanten Fortschritt dar [Gl. (5)].^[8] In einer früheren Studie hatte



dieselbe Arbeitsgruppe einen Nickelkatalysator entdeckt, der die Hydrocarbamoylierung von ungesättigten Bindungen vermittelt [Gl. (6); cod = Cyclooctadien].^[9] Die Studie hatte ergeben, dass eine Lewis-Säure eine entscheidende Rolle in der Aktivierung der Formamide für die C(sp²)-H-Aktivierung spielt.^[10] In Gegenwart einer Lewis-Säure addiert [Ni] die C(sp²)-H-Bindung oxidativ an das Formamid. Die Insertion des Alkins mit anschließender reduktiver Eliminierung unter C-C-Bindungsbildung liefert hoch substituierte Acrylamide.

Aufbauend auf dieser Arbeit fanden Hiyama und Mitarbeiter, dass *N,N*-Bis(1-arylalkyl)formamide nicht nur Lewis-Säure-unterstützte oxidative Additionen an C(sp²)-H-Bindungen eingehen, sondern dass das entstehende Nickel-Intermediat ein Alkin einschleibt und einer zweiten C-H-Aktivierung unterliegen kann (Schema 1). Demnach wird das Intermediat **III** durch Cyclometallierung der Alkyl-C(sp³)-H-Bindung und Eliminierung eines reduzierten Alkins (d.h. eines Alkens) in das Intermediat **IV** überführt. Diese Art der

[*] P. Kumar, Prof. Dr. J. Louie
Department of Chemistry, University of Utah
315 S. 1400 E. Rm. 2020, Salt Lake City, UT 84112 (USA)
E-Mail: louie@chem.utah.edu
Homepage: <http://www.chem.utah.edu/faculty/louie/index.html>

[**] Wir danken der NIGMS, der NSF, dem DOE und Merck für finanzielle Unterstützung.

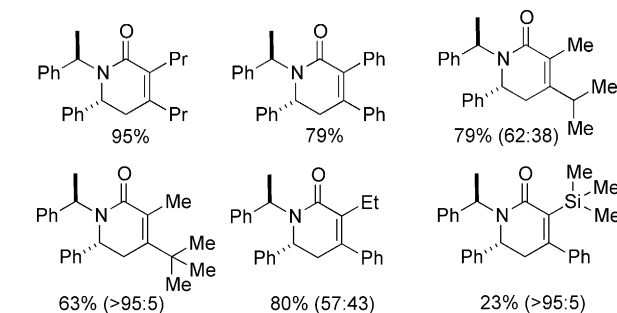
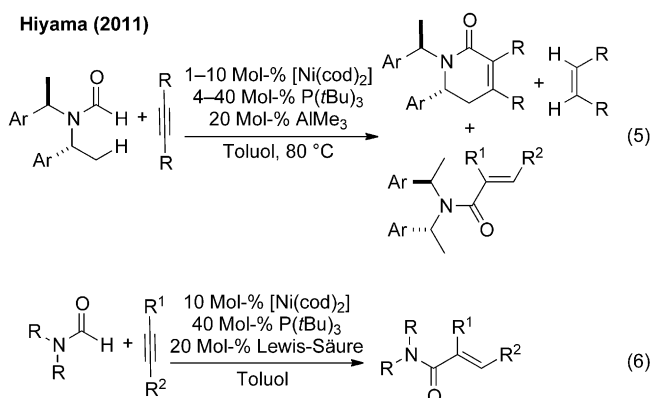
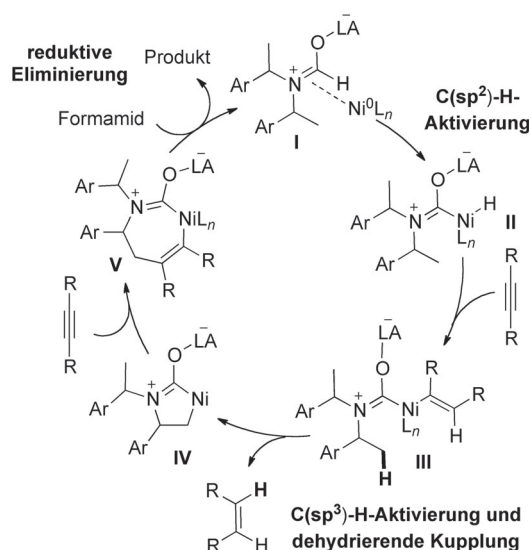


Abbildung 1. Auswahl von Dihydropiperidonen, die durch Ni-katalysierte dehydrierende [4+2]-Cycloaddition hergestellt wurden.



Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus.

Cyclometallierung kommt bei Platinmetallen sehr häufig vor, ist bei Nickel aber sehr viel seltener.^[11] Darüber hinaus beschränkten sich Beispiele für Nickel-basierte Cyclometallierungen bisher hauptsächlich auf die Aktivierung von C(sp²)-H-Bindungen.^[12] Entgegen diesem früheren Reaktionsverhalten schiebt der Nickelacyclus **IV** ein zweites Alkin ein und bildet durch reduktive Eliminierung das Dihydropyridonprodukt, um den Katalysezyklus abzuschließen.

Neben dem interessanten Reaktionsmechanismus ist die dehydrierende Cycloaddition auch präparativ nützlich. Symmetrische Alkyl- und Arylalkine reagierten mit Formamiden in guten bis exzellenten Ausbeuten zu Dihydropyridonen (Abbildung 1). Die Kupplungen von *tert*-Butylmethylalkin und Phenyltrimethylsilylalkin verliefen regioselektiv, wobei interessanterweise entgegengesetzte Regioselektivitäten erhalten wurden.

Die Arbeit von Hiyama und Mitarbeitern ist zweifellos ein herausragender Beitrag auf dem Gebiet der dehydrierenden Kreuzkupplungen. Entscheidend für den Erfolg dieser Chemie war die Einrichtung einer optimalen sterischen Umgebung um das Metallzentrum zur Katalyse der Cyclo-metallierung/dehydrierenden Kupplung. Die Befunde mar-

kieren die Einführung eines preiswerteren Übergangsmetallkatalysators (Nickel) für die Katalyse von C-C-Bindungsbildungen mittels der schwierigen C(sp³)-H-Aktivierung. Es wird interessant sein zu sehen, ob und wie diese Chemie weitere Entwicklungen hin zu allgemeiner anwendbaren Katalysatoren für dehydrierenden Kupplungen inspirieren wird.

Eingegangen am 26. Mai 2011,
veränderte Fassung am 13. Juli 2011
Online veröffentlicht am 27. September 2011

- [1] a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B*, 5. Aufl., Springer, New York, **2007**; b) J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710; c) C.-J. Li, B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 13197–13202.
- [2] Eine exzellente Übersicht über katalytische dehydrierende Kreuzkupplungen: C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292.
- [3] Bezüglich einer Diskussion der Verwendung weniger oxidierten Substrate in der organischen Synthese: K. Chen, P. S. Baran, *Nature* **2009**, *459*, 824–828.
- [4] H. Li, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 191–206.
- [5] a) Y. Rong, R. Li, W. Lu, *Organometallics* **2007**, *26*, 4376–4378; b) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904–11905; c) G. Deng, L. Zhao, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6374–6378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6278–6282; d) B. Liégault, K. Fagnou, *Organometallics* **2008**, *27*, 4841–4843.
- [6] Führende Arbeiten zu mechanistisch verschiedenen C(sp²)-C(sp³)-Bindungsbildungen durch dehydrierende Kupplung: a) Z. Li, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5749–5754; b) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335–344; zit. Lit.
- [7] Bezüglich anderer metallkatalysierter C(sp²)-C(sp³)-Bindungsbildungen unter Beteiligung von C(sp³)-H-Aktivierung/Insertion: a) B. DeBoef, S. J. Pastine, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6556–6557; b) M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680–3681.
- [8] Y. Nakao, E. Morita, H. Idei, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3264–3267.
- [9] Y. Nakao, H. Idei, K. S. Kanviya, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5070–5071.
- [10] Andere Lewis-Säure-unterstützte Ni-katalysierte oxidative Additionen: a) Y. Nakao, K. S. Kanviya, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448–2449; b) Y. Nakao, H. Idei, K. S. Kanviya, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15996–15997.
- [11] Übersichten zu Cyclometallierungen: a) M. I. Bruce, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 75–89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 73–86; b) I. Omae, *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 287–321; c) G. R.

Newkome, W. E. Puckett, V. K. Gupta, G. E. Kiefer, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 451–489; d) A. D. Ryabov, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 403–424; e) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879–2932; f) J. Cámpora, P. Palma, E. Carmona, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193–195, 207–281; g) J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2527–2571; h) M. Albrecht, *Chem.*

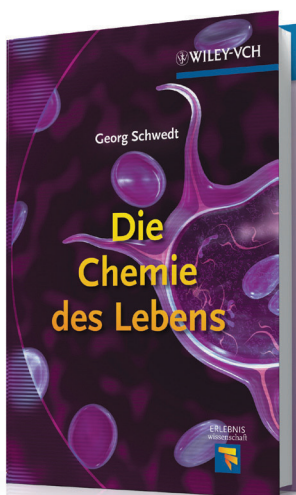
Rev. **2010**, 110, 576–623; i) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169.

[12] Bezüglich einer Ni-vermittelten Cyclometallierung: a) E. Carmona, P. Palma, M. Paneque, M. L. Poveda, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6424–6425; b) E. Carmona, E. Gutierrez-Puebla, *Polyhedron* **1989**, 8, 1069–1075; c) T. N. Tekavec, J. Louie, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6870–6875.

Neugierig?



Sachbücher von WILEY-VCH



GEORG SCHWEDT

Die Chemie des Lebens

ISBN: 978-3-527-32973-1

September 2011 184 S. mit 33 Abb. Gebunden

€ 24,90

Wie immer vermittelt Georg Schwedt keine trockenen Fakten, sondern Wissen, das lebendig wird durch Geschichte und Geschichten. Schwedt reist in seinem Streifzug durch unseren menschlichen Körper und die Pflanzen- und Tierwelt. Er lehrt uns das Staunen über die Wunder der Natur, blickt zurück auf die Entwicklung der Erde, fächert ein faszinierendes Bild des Lebens von der Entstehung bis heute auf und gibt einen faszinierenden Ausblick auf die synthetische Chemie der Zukunft.

Der Leser erfährt anhand unterhaltsamer Geschichten, dass ohne die Chemie bei Mensch, Tier und Pflanze gar nichts geht. Ob Photosynthese, biochemische Fabrik Magen, Stoffwechsel, Genetik, Zellteilung oder Sexualhormone – alles wird hier anschaulich und vergnüglich erklärt.



Irrtum und Preisänderungen vorbehalten.
Stand der Daten: Juli 2011

Wiley-VCH • Tel. +49 (0) 62 01-606-400
Fax +49 (0) 62 01-606-184
E-Mail: service@wiley-vch.de

www.wiley-vch.de/sachbuch



WILEY-VCH