



Nickel-katalysierte C-H-Alkylierung: direkte sekundäre Alkylierung und Trifluorethylierung von Arenen**

Weifeng Song, Sebastian Lackner und Lutz Ackermann*

Abstract: Ein vielseitig anwendbarer Nickel-Katalysator ermöglichte die C-H-Alkylierung nicht-aktivierter Arene mit anspruchsvollen sekundären Alkylbromiden und -chloriden. Die ausgezeichnete katalytische Aktivität schuf zudem die Voraussetzung für die sekundäre Alkylierung von Indolen sowie auch für C-H-Trifluorethylierungen mit hoher Substratbreite.

C-H-Aktivierungen entwickelten sich zunehmend zu einem nützlichen Werkzeug der organischen Chemie, um eine verbesserte Ökonomie von Syntheserouten zu erzielen.^[1] Während in den letzten Jahren diverse, nützliche Methoden zur katalytischen direkten Arylierung entwickelt wurden, sind Beispiele für die wesentlich anspruchsvolleren C-H-Bindungsalkylierungen mit nicht-aktivierten Alkylhalogeniden weiterhin selten.^[2] Tatsächlich liegen bisher nur wenige Vorschriften zur direkten Alkylierung mit primären Alkylhalogeniden vor.^[2a–j] C-H-Funktionalisierungen mit sekundären Alkylhalogeniden sind aufgrund ihrer geringen Neigung zur oxidativen Addition an Übergangsmetallen, sowie der ausgeprägten Tendenz des hieraus gebildeten Alkyl-Metallkomplexes zur ungewollten β -Hydrid-Eliminierung, noch anspruchsvoller.^[2,3] Infolgedessen sind sekundäre C-H-Alkylierungen^[4] an Arenen bisher größtenteils auf erst kürzlich entwickelte Ruthenium-^[5] und Cobalt-katalysierte Transformationen begrenzt.^[6]

In den letzten Jahren haben zweizählige Auxiliare wegen ihres einzigartigen Potentials zur Aktivierung anderenfalls inerte C-H-Bindungen erhebliche Aufmerksamkeit erlangt.^[7] Seit den grundlegenden Studien durch Daugulis^[8] wurde eine Reihe an Reaktionen von Auxiliar-unterstützten C-H-Bindungsumwandlungen entwickelt,^[9] einschließlich einer neueren Nickel-katalysierten direkten C-H-Alkylierung mit primären Alkylhalogeniden.^[10] In Anbetracht der zentralen Herausforderung bezogen auf die Verwendung sekundärer Alkylhalogenide in der C-H-Aktivierungsschemie, richtete sich unsere Aufmerksamkeit auf die Entwicklung

eines Protokolls zur direkten C-H-Alkylierung von Arenen mittels nicht-aktivierter sekundärer Alkylhalogenide. Hier berichten wir über stabile Nickel(II)-Katalysatoren, welche die sekundäre Alkylierung mit Alkylbromiden und -chloriden ermöglichen. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass eine bisher noch nicht beschriebene C-H-Trifluorethylierung^[11,12] von Arenen durch den günstigen Nickel(II)-Katalysator ermöglicht wurde.

Wir begannen unsere Untersuchungen mit der Optimierung der Reaktionsbedingungen für die entworfene direkte Alkylierung von Benzamid **1a** mit Bromcyclohexan (**2a**) (Tabelle 1). Zu Beginn stellten wir fest, dass der Nickel-Katalysator, welcher zuvor für die C-H-Umwandlung mit primären Alkylhalogeniden verwendet wurde,^[10] sich für die gewünschte sekundäre C-H-Alkylierung als gänzlich inaktiv

Tabelle 1: Optimierungsstudie der Nickel-katalysierten sekundären Alkylierung.^[a]

Nr.	Katalysator	Ligand	Base	Ausb. [%]
1	Ni(OTf) ₂	PPh ₃	Na ₂ CO ₃	— ^[b]
2	[Ni(acac) ₂]	—	LiOtBu	10
3	[Ni(cod) ₂]	—	LiOtBu	52
4	Ni(OTf) ₂	—	LiOtBu	33
5	NiCl ₂	—	LiOtBu	—
6	[(Diglyme)NiBr ₂]	—	LiOtBu	40
7	[(DME)NiCl ₂]	—	LiOtBu	55
8	[(DME)NiCl ₂]	PPh ₃	LiOtBu	30
9	[(DME)NiCl ₂]	IPrHCl	LiOtBu	—
10	[(DME)NiCl ₂]	Xantphos	LiOtBu	20
11	[(DME)NiCl ₂]	DME	LiOtBu	60
12	[(DME)NiCl ₂]	BDMAE	LiOtBu	70
13	[(DME)NiCl ₂]	L-Prolin	LiOtBu	22
14	[(DME)NiCl ₂]	TMEDA	LiOtBu	45
15	[(DME)NiCl ₂]	BDMAE	Na ₂ CO ₃	—
16	[(DME)NiCl ₂]	BDMAE	Cs ₂ CO ₃	—
17	[(DME)NiCl ₂]	BDMAE	NaOAc	—
18 ^[c]	[(DME)NiCl ₂]	BDMAE	LiOtBu	71
19 ^[d]	[(DME)NiCl ₂]	BDMAE	LiOtBu	76
20 ^[e]	[(DME)NiCl ₂]	BDMAE	LiOtBu	86 ^[d]

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1a** (0.50 mmol), **2a** (1.0 mmol), [Ni] (10 Mol-%), Ligand (20 Mol-%), Base (2.0 Äquiv), Lösungsmittel (1.0 mL), 160 °C, 20 h; Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] PPh₃ (20 Mol-%), 89 % an re-isoliertem **1a**. [c] 1,4-Dioxan (1.0 mL). [d] PhMe (1.0 mL). [e] BDMAE (40 Mol-%). OTf = Trifluormethansulfonat, acac = Acetylacetonat, Q = 8-Chinolinyl, BDMAE = Bis(2-dimethylaminoethyl)ether, DME = Dimethoxyethan.

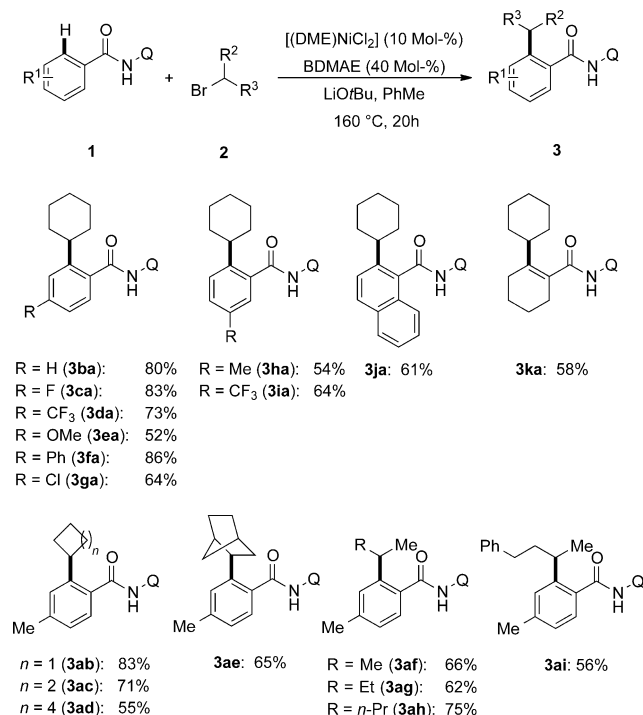
[*] M. Sc. W. Song, M. Sc. S. Lackner, Prof. Dr. L. Ackermann
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
E-Mail: Lutz.Ackermann@chemie.uni-goettingen.de
Homepage: <http://www.org.chemie.uni-goettingen.de/ackermann/>

[**] Wir danken dem European Research Council für den European Community's Seventh Framework Program (FP7 2007–2013)/ERC Grant agreement no. 307535 und dem Chinese Scholarship Council (Stipendium an W.S.) für großzügige Unterstützung. Wir danken ebenso Grigory Shevchenko für die Synthese von Substraten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201309584> zu finden.

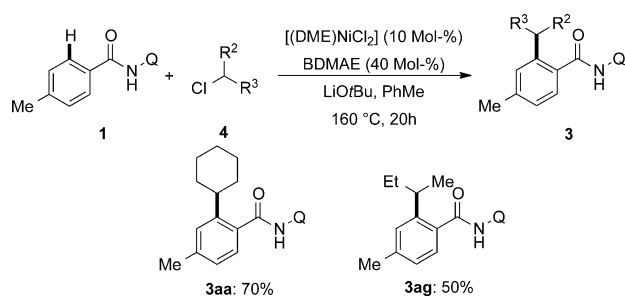
erwies (Eintrag 1). Nach umfangreichen Studien zeigte sich, dass von den verschiedenen Nickelvorstufen $[(DME)NiCl_2]$ am besten geeignet war (Einträge 2–7). Hierauf untersuchten wir diverse stabilisierende Liganden, wobei BDMAE und DME besonders aktive Katalysatoren lieferten (Einträge 8–14). Bezüglich des Einflusses der Base und des Lösungsmittels wurde die effizienteste sekundäre C-H-Alkylierung mit LiOtBu (Eintrag 15–17) in Toluol (Eintrag 18–20) erreicht.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen untersuchten wir die Anwendungsbreite der C-H-Funktionalisierung verschiedenster substituierter Amide **1** mit sekundären Alkylbromiden **2** (Schema 1). Erfreulicherweise tolerierte der Nickel-Katalysator eine Reihe elektrophiler funktioneller



Schema 1. Anwendungsbreite der Nickel-Katalysierten sekundären C-H-Alkylierung.

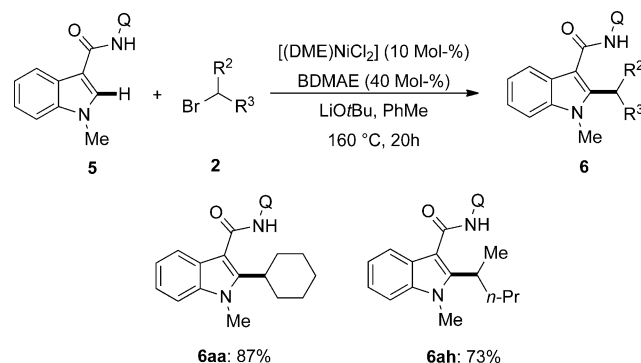
Gruppen und lieferte die monosubstituierten Produkte **3** mit ausgezeichneter Selektivität. Die Umsetzung *meta*-substituierter Substrate **1h** und **1i** verlief hoch regioselektiv und führte ausschließlich zur direkten Alkylierung an der sterisch weniger gehinderten C-H-Bindung. Hervorzuheben ist, dass auch α,β -ungesättigtes Amid **1k** als geeignetes Substrat für die sekundäre Alkylierung von Alkenen verwendet werden konnte. Cyclische Alkylbromide **2b–d** mit verschiedenen Ringgrößen lieferten die entsprechenden monosubstituierten Produkte **3ab–ad** in guten Ausbeuten. Interessanterweise lief die Alkylierung mit *exo*-2-Bromnorboren (**2e**) zu Produkt **3ae** unter Retention der Konfiguration ab. Außerdem zeigten sich acyclische sekundäre Alkylbromide **2f–i** als geeignet für diese Vorschrift der Nickel-katalysierten C-H-Funktionalisierung. Dies verläuft ohne Bildung von isomerisierten oder umgelagerten Nebenprodukten.



Schema 2. C-H-Alkylierung mit sekundären Alkylchloriden **4**.

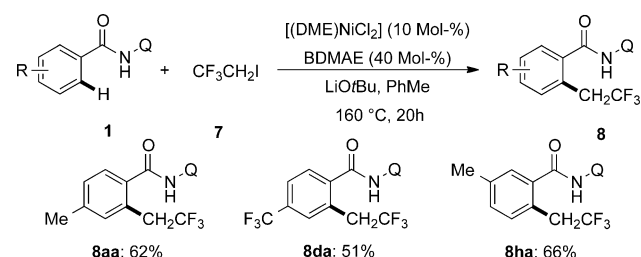
Zudem konnte gezeigt werden, dass auch bedeutend weniger reaktive Alkylchloride **4** als Elektrophile verwendet werden können (Schema 2).

Der günstige Nickel-Katalysator ist jedoch nicht nur auf die Funktionalisierung von Arenen **1** begrenzt, sondern es konnten für die sekundäre C-H-Bindungsalkylierung auch Indole **5** verwendet werden (Schema 3). Sowohl cyclische als auch acyclische Alkylbromide **2** lieferten Produkte **6** in hohen Ausbeuten.



Schema 3. Sekundäre C-H-Alkylierung von Indolen **5**.

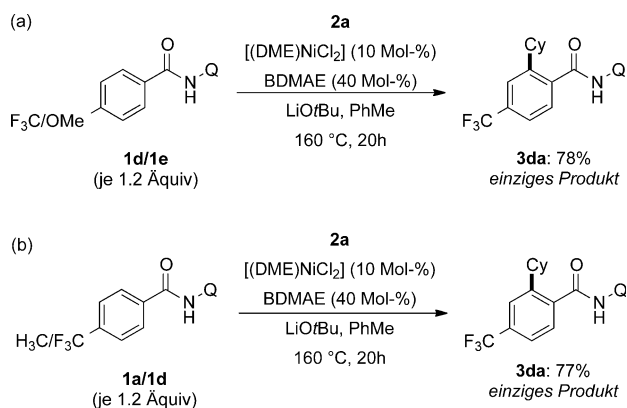
Etwa 30% aller Agrochemikalien und 20% aller Pharmazeutika sind fluoriert, einschließlich des umsatzstarken Antidepressivums Fluoxetin (Prozac).^[11] Fluor beeinflusst die Eigenschaften organischer Moleküle in einzigartiger Weise und verbessert hierdurch die Löslichkeit, biologische Verfügbarkeit und die metabolische Stabilität im Vergleich zu den nicht-fluorierten Analoga. Folglich gibt es einen starken, andauernden Bedarf an selektiven Synthesen fluorierter organischer Moleküle.^[11] Deshalb ist es bemerkenswert, dass der vielseitige Nickel-Katalysator auch die anspruchsvolle direkte Trifluorethylierung^[12] erlaubte (Schema 4). Ermög-



Schema 4. Nickel-katalysierte C-H-Trifluorethylierung.

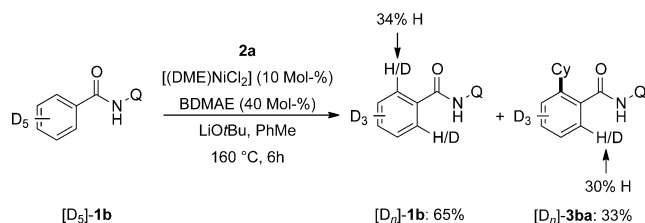
licht wurde die Trifluorethylisierung mittels chelatunterstützter C-H-Spaltung mit kommerziell erhältlichem Trifluorethyljodid (**7**) unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen.

Angesichts des einzigartigen Reaktivitätsprofils des Nickel-Katalysators begannen wir Untersuchungen seines Wirkungsmechanismus. Konkurrenzexperimente zeigten, dass zwischen unterschiedlich substituierten Arenen **1** Substrate mit elektronenziehenden Gruppen bevorzugt umgesetzt werden (Schema 5). Dies kann damit erklärt werden, dass die Azidität der zu spaltenden C-H-Bindung von wesentlicher Bedeutung ist.



Schema 5. Intermolekulare Konkurrenzexperimente.

Zusätzlich führten wir Untersuchungen mit dem isoto-
penmarkierten Substrat $[D_5]$ -**1b** durch, welches deutlichen H/
D-Austausch aufwies, der einzig in *ortho*-Position des re-iso-
lierten Substrats $[D_n]$ -**1b** und des Produkts $[D_n]$ -**3ba** erfolgte
(Schema 6). Dieses Ergebnis liefert einen starken Hinweis auf
eine reversible C-H-Bindungsmetallierung.



Schema 6. Direkte sekundäre Alkylierung mit isoto-
penmarkiertem Aren $[D_5]$ -**1b**.

Zusammenfassend haben wir die erste Nickel-katalysierte
C-H-Alkylierung von Arenen mit anspruchsvollen sekundä-
ren Alkylhalogeniden entwickelt. Der stabile Nickel(II)-Ka-
talyse-
sator ermöglichte die C-H-Aktivierung mit cyclischen und
acyclischen Alkylbromiden und -chloriden mit umfangreicher
Anwendungsbreite. Erste mechanistische Studien weisen auf
eine reversible C-H-Metallierung hin und legen die Vermu-
tung nahe, dass die Azidität der zu spaltenden C-H-Bindung
für die Kinetik von wesentlicher Bedeutung ist. Nennens-
werterweise schafft der vielseitige Nickel(II)-Katalysator
ebenfalls die Grundlage für eine bisher nicht beschriebene
Trifluorethylisierung nicht-aktivierter C-H-Bindungen.

Experimentelles

Eine Mischung aus Benzamid **1a** (131 mg, 0.50 mmol), Bromcyclo-
hexan (**2a**) (163 mg, 1.00 mmol), $[(DME)NiCl_2]$ (11 mg, 10.0 Mol-%),
BDMAE (32 mg, 40 Mol-%) und LiOtBu (80 mg, 1.00 mmol) wurde
mit PhMe (1.0 mL) versetzt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmi-
schung unter N_2 bei 160 °C für 20 h gerührt. Nach Abkühlen auf
Umgebungstemperatur wurde das Rohprodukt mittels Säulenchro-
matographie an Kieselgel aufgereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 20:1), um
3aa als weißen Feststoff (148 mg, 86 %) zu erhalten.

Eingegangen am 4. November 2013

Online veröffentlicht am 31. Januar 2014

Stichwörter: Auxiliarunterstützte Reaktionen · C-H-Aktivierung ·
Nickel · Sekundäre Alkylierungen · Trifluorethylierungen

- [1] Aktuelle Übersichtsartikel zur C-H-Bindungsfunktionalisie-
rung: a) K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8927–
8955; b) K. Collins, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 597–601; c) J.
Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.*
2012, *51*, 8960–9009; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9092–9142;
d) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**,
112, 5879–5918; e) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–
1345; f) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–
1169; g) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.*
2010, *110*, 624–655.
- [2] a) Ein Übersichtsartikel: L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**,
46, 4866–4877. Schlüsselreferenzen zu direkten Alkylierungen
mit primären Alkylhalogeniden: b) L. Ackermann, P. Novak, R.
Vicente, N. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6045–
6048; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6161–6164; c) Y.-H. Zhang, B.-F.
Shi, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097–6100;
Angew. Chem. **2009**, *121*, 6213–6216; d) O. Vechorkin, V.
Proust, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3061–3064;
Angew. Chem. **2010**, *122*, 3125–3128; e) D. Shabashov, O.
Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972; f) Q. Chen,
L. Ilies, E.-I. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 428–429;
g) T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.*
2011, *50*, 2990–2994; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3046–3050; h) L.
Ackermann, B. Punji, W. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*,
3325–3329; i) L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.*
2012, *51*, 5188–5191; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5278–5281; j) Y.
Makida, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**,
51, 4122–4127; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4198–4203. Nickel-
katalysierte Alkylierungen durch Hydroarylierungen: k) W.-C.
Lee, C.-H. Wang, Y.-H. Lin, W.-C. Shih, T.-G. Ong, *Org. Lett.*
2013, *15*, 5358–5361; l) W.-C. Shih, W.-C. Chen, Y.-C. Lai, M.-S.
Yu, J.-J. Ho, G. P. A. Yap, T.-G. Ong, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2046–
2049; m) R. Tamura, Y. Yamada, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew.*
Chem. Int. Ed. **2012**, *51*, 5679–5682; *Angew. Chem.* **2012**, *124*,
5777–5780; n) Y. Nakao, Y. Yamada, N. Kashiwara, T. Hiyama,
J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 13666–13668; o) Y. Nakao, N.
Kashiwara, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*
2010, *49*, 4451–4454; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4553–4556; p) Y.
Nakao, H. Idei, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*
2009, *131*, 15996–15997; q) Y. Nakao, N. Kashiwara, K. S. Kan-
yiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16170–16171,
zit. Lit.
- [3] a) A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*,
2656–2670; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2694–2708; b) X. Hu,
Chem. Sci. **2011**, *2*, 1867–1886; aktuelle Fortschritte bei
Kreuzkupplungen mit sekundären Alkylhalogeniden: c) C. J.
Cordier, R. J. Lundgren, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*,
10946–10949; d) J. Choi, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*,
9102–9105.

- [4] Aktuelle Fortschritte der direkten Alkylierung von Heteroarenen: a) B. Xiao, Z.-J. Liu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 616–619; b) X. Zhao, G. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3296–3299; c) T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 775–779; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 799–803; d) L. D. Tran, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4277–4279.
- [5] N. Hofmann, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5877–5884.
- [6] a) B. Punji, W. Song, G. A. Shevchenko, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10605–10610; b) K. Gao, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9279–9282.
- [7] Übersichtsartikel: a) G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11942–11959; b) M. Corbet, F. De Campo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9896–9898; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10080–10082.
- [8] V. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155.
- [9] Ausgewählte Beispiele: a) R. Shang, L. Ilies, A. Matsumoto, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6030–6032; b) M. Nishino, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4457–4461; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4553–4557; c) S.-Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y. Zhao, Q. Li, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2124–2127; d) Y. Aihara, N. Chatani, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 664–670; e) L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237–18240; f) S.-Y. Zhang, G. He, Y. Zhao, K. Wright, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7313–7316; g) Lit. [2i]; h) E. T. Nadres, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7–10; i) H. Shiota, Y. Ano, Y. Aihara, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14952–14955; j) N. Hasegawa, V. Charra, S. Inoue, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8070–8073; k) Lit. [2e]; l) S. Inoue, H. Shiota, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6898–6899; m) B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391–3394.
- [10] Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5308–5311.
- [11] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477; b) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521; c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; d) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [12] Aktuelle Beispiele zu Triluorethylierungen: a) F. Leng, Y. Wang, H. Li, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y.-S. Wu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10697–10699; b) L. M. Kreis, S. Krautwald, N. Pfeiffer, R. E. Martin, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1634–1637; c) A. Liang, X. Li, D. Liu, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8273–8275; d) C.-B. Liu, W. Meng, F. Li, S. Wang, J. Nie, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6227–6230; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6331–6334; e) Y. Zhao, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1033–1036; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1057–1060, zit. Lit.