

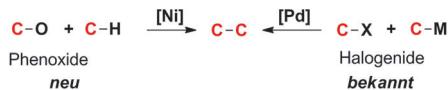
# Nickelkatalysierte C-O/C-H-Kreuzkupplungen zur C-C-Bindungsbildung

Tieqiao Chen\* und Li-Biao Han\*

## Asymmetrische Katalyse · C-H-Aktivierung · C-O-Aktivierung · Kreuzkupplungen · Nickelkatalyse

In den vergangenen Jahrzehnten haben sich übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen von halogenierten Verbindungen fest etabliert und dienen jetzt als leistungsfähige Methoden zum Aufbau von C-C-Bindungen.<sup>[1]</sup> Wegen der bekannten Probleme halogenierter Verbindungen, wie Toxizität, Verfügbarkeit und Kosten, ist man jedoch weiter auf der Suche nach neuen, insbesondere umweltschonenderen und effizienteren Kreuzkupplungsverfahren. Kupplungsreaktionen, in denen statt Halogenverbindungen die häufig vorkommenden und einfach zugänglichen Phenoxidderivate als Chemikalien zum Einsatz kommen, fanden kürzlich große Beachtung, und einige derartige Reaktionen wurden erfolgreich entwickelt.<sup>[2]</sup> Wegen des inerten Charakters der C-O-Bindung müssen chemisch reaktive Reaktionspartner wie etwa Organobor-, Organozink- oder Grignard-Reagentien in diesen Kupplungen verwendet werden. Andererseits bietet die direkte selektive Transformation der allgegenwärtigen C-H-Bindungen eine optimale Verkürzung organischer Synthesen, da sie eine Präfunktionalisierung von Ausgangsstoffen umgeht. Eine direkte C-O/C-H-Kreuzkupplung würde daher erheblich zu einer Weiterentwicklung der gegenwärtigen Methoden zur C-C-Bindungsbildung beitragen. In diesem Highlight möchten wir die neuesten Fortschritte in der Entwicklung nickelkatalysierter C-O/C-H-Kreuzkupplungen mit einem Phenoxid und einem aktivierten Kohlenwasserstoff aufzeigen (Schema 1).<sup>[3-9,11]</sup>

Einen wichtigen Durchbruch auf diesem Gebiet erzielte die Arbeitsgruppe Itami im Jahr 2012.<sup>[3]</sup> Die Autoren fanden



**Schema 1.** Übergangsmetallkatalysierte C-C-Bindungsbildungen.

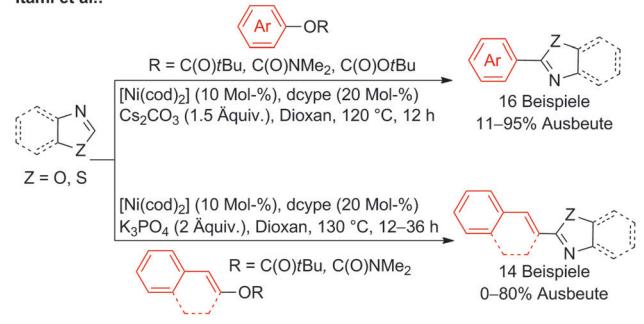
[\*] Prof. Dr. T. Chen, Prof. Dr. L.-B. Han

State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics  
College of Chemistry and Chemical Engineering  
Hunan University  
Changsha 410082 (China)

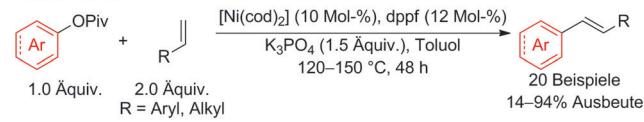
E-Mail: chentieqiao@hnu.edu.cn  
Prof. Dr. L.-B. Han  
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology  
(AIST)  
Tsukuba, Ibaraki 305-8565 (Japan)  
E-Mail: libiao-han@aist.go.jp

heraus, dass Naphthalin-2-yl mithilfe von  $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{dcype}$  ( $\text{cod} = 1,5\text{-Cyclooctadien}$ ,  $\text{dcype} = \text{Cy}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PCy}_2$ ) als Katalysator in Gegenwart von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in Dioxan bei  $120^\circ\text{C}$  einfach an Benzoxazol gekuppelt werden kann und das Kupplungsprodukt mit einer Ausbeute von 95 % entsteht (Schema 2). Der Phosphinligand übt einen großen Einfluss

Itami et al.:



Watson et al.:



**Schema 2.** Nickelkatalysierte C-O/C(sp<sup>2</sup>)-H-Kreuzkupplungen.

auf den Kupplungsprozess aus, und die Verwendung von dcepe ist unerlässlich, um eine erfolgreiche Umsetzung zu erreichen. Zum Beispiel erwies sich PCy<sub>3</sub>, das C-O/C-M-Kreuzkupplungen wirkungsvoll vermittelt, bei dieser C-O/C-H-Kupplung als völlig unwirksam. Genauso waren die in nickelkatalysierten C-H/C-X-Kupplungen gemeinhin verwendeten Liganden Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub> (dppe), Et<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PEt<sub>2</sub> (depe) und 2,2'-Bipyridyl ebenfalls für diese C-O/C-H-Kreuzkupplung ungeeignet. Verschiedene Biarylverbindungen, darunter Derivate mit funktionellen Gruppen, wurden auf einfache Weise durch diese nickelkatalysierte Kreuzkupplung von Phenoxidderivaten mit Azolen hergestellt. Bei Naphthalinylderivaten wurden Pivalate, Carbamate oder Carbonate als Abgangsgruppe verwendet, während die reaktiveren Triflate erforderlich waren, wenn Phenylderivate eingesetzt wurden. Später veröffentlichten Itami und Mitarbeiter außerdem eine nickelkatalysierte C-O/C-H-Kreuz-

kupplung, die zu alkenylsubstituierten Arenen führt.<sup>[4]</sup> Durch eine leichte Veränderung der Reaktionsbedingungen katalysierte das  $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ /dcype-System auch die Alkenylierung von Azolen mit Enolpivalaten und Enolcarbamaten. Interessanterweise reagierten nur *E*-Enole in dieser Umsetzung, während *Z*-Enolderivate unreaktiv waren. Diese Ergebnisse sind die ersten Beispiele für C-O/C-H-Kreuzkupplungen mit Phenoxiden und aktivierten Kohlenwasserstoffen.<sup>[3–11]</sup>

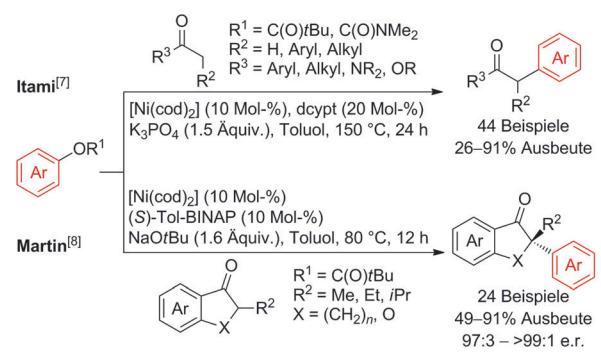
Währenddessen berichtete die Arbeitsgruppe von Watson im Jahr 2012 über eine nickelkatalysierte Kreuzkupplung zwischen Phenoxidderivaten und terminalen Alkenen.<sup>[6]</sup> In Anwesenheit eines in situ erzeugten  $[\text{Ni}(\text{dppf})]$ -Katalysators ( $\text{dppf} = 1,1'$ -Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen) konnten sowohl Aryl- als auch Alkenylpivalate mit Styrolen und  $\alpha$ -substituierten terminalen Olefinen gekuppelt werden. Diese Heck-Kupplung eröffnet einen einfachen Zugang zu *E*-Olefinen, allerdings bei hoher Temperatur und mit einem Überschuss an Alken (Schema 2).

Vor kurzem zeigten Itami und Mitarbeiter eine neue Kupplungsreaktion zwischen Phenoxid- und Carbonylderivaten auf, welche die entsprechenden  $\alpha$ -Arylcarbonylverbindungen liefert.<sup>[7]</sup> Der Wechsel des Phosphinliganden zu dcyp (bezüglich der Struktur von dcyp siehe Schema 4) war ausschlaggebend für die Realisierung dieser neuartigen nickelkatalysierten  $\alpha$ -Arylierung. Ketone, Ester und Amide ließen sich bereitwillig mit den Phenoxidderivaten von Pivalaten und Carbamaten kuppeln. Hervorzuheben ist, dass diese Reaktion verschiedene funktionelle Gruppen wie Methoxy-, Amino-, Fluor- und heterocyclische Substituenten toleriert. Das Synthesepotential der Reaktion wurde durch die Herstellung komplexer Moleküle mit Indol-, Aminosäure- und Östronbausteinen demonstriert (Schema 3).

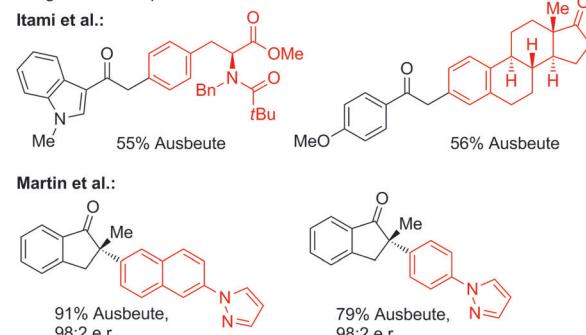
Mithilfe von  $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/(S)$ -Tol-BINAP als Katalysator entwickelten Martin und Mitarbeiter eine asymmetrische  $\alpha$ -Arylierung.<sup>[8]</sup> Durch die  $\alpha$ -Arylierung prochiraler Ketone mit Arylestern konnten in eindrucksvoller Weise quartäre stereogene Zentren mit hohen Ausbeuten und hoher Selektivität erzeugt werden (bis zu > 99:1 e.r.; Schema 3).

Die detaillierten mechanistischen Aspekte dieser nickelkatalysierten C-O/C-H-Kreuzkupplungen sind zukünftig zwar noch aufzuklären, jedoch wurde bereits ein herkömmlicher  $\text{Ni}^0/\text{Ni}^{II}$ -Zyklus vorgeschlagen. So isolierten Itami et al. Arynickel(II)-pivalate mit einem Phosphinliganden (dcype, dcyp), welche vermutlich aus der oxidativen Addition einer C-O-Bindung an  $\text{Ni}^0$  hervorgehen.<sup>[7,9]</sup> Sie bestätigten ferner, dass die Nickelierung der C-H-Bindung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bildet, und schlügen daher den in Schema 4 gezeigten  $\text{Ni}^0/\text{Ni}^{II}$ -Katalyzyzyklus vor. Die Arbeitsgruppen von Houk, Fu und Itami untersuchten diese Reaktionen ebenfalls mithilfe von DFT-Rechnungen.<sup>[11]</sup> Hinsichtlich der Aktivierung von C-O-Bindungen durch Nickel schlugen Martin et al. dagegen unlängst einen anderen Mechanismus vor, der neuartige  $\text{Ni}^I$ -Komplexe und/oder at-Komplexe einbezieht.<sup>[10]</sup>

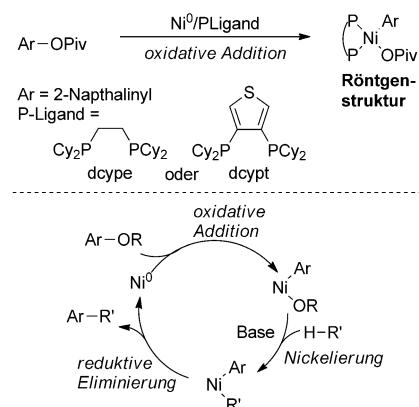
Aus Sicht der Synthese haben die obengenannten Reaktionen noch einige Nachteile, wie hohe Temperaturen, lange Reaktionszeiten, hohe Katalysatorbeladungen und stöchiometrische Mengen einer Base. Dennoch setzten diese Arbeiten einen Meilenstein auf dem Gebiet der C-O/C-H-



#### Ausgewählte Beispiele



**Schema 3.** Nickelkatalysierte  $\alpha$ -Arylierungen von Carbonylverbindungen.



**Schema 4.** Isolierte Hauptintermediate und ein vorgeschlagener Mechanismus der nickelkatalysierten C-O/C-H-Kreuzkupplung.

Kreuzkupplungen zur C-C-Bindungsbildung. Es ist zu erwarten, dass zukünftige Studien, die sich mit der Optimierung dieser Reaktionen, den mechanistischen Aspekten und den synthetischen Anwendungen beschäftigen, diese C-O/C-H-Kupplung als eine wertvolle Methode zur C-C-Bindungsbildung etablieren werden.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8600–8602  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8722–8724

[1] Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions and More (Hrsg: A. de Meijere, F. Diederich, M. Oestreich), Wiley-VCH, Weinheim, 2013.

- [2] C-O-Aktivierungs- und Funktionalisierungsreaktionen werden überwiegend durch Nickel katalysiert, siehe: a) B. M. Rosen, K. W. Quasdor, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346–1416; b) B. Su, Z.-C. Cao, Z.-J. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 886–896; c) J. Cornella, C. Zarate, R. Martin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8081–8097; d) A. Correa, J. Cornella, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1878–1880; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1928–1930.
- [3] K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169–172.
- [4] L. Meng, Y. Kamada, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10048–10051; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10232–10235.
- [5] Bezüglich intramolekularer C-O/C-H-Kupplungen siehe: J. Wang, D. M. Ferguson, D. Kalyani, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5780–5790.
- [6] a) A. R. Ehle, Q. Zhou, M. P. Watson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1202–1205; zu Watson-artigen Heck-Kupplungen mit Benzyl- und Allylethern siehe: b) M. R. Harris, M. O. Konev, E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7825–7828; c) R. Matsubara, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6880–6881.
- [7] a) R. Takise, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6791–6794; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6909–6912; b) E. Koch, R. Takise, A. Studer, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 855–857.
- [8] J. Cornella, E. P. Jackson, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4075–4078; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4147–4150.
- [9] K. Muto, J. Yamaguchi, A. Lei, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16384–16387.
- [10] a) Y. Liu, J. Cornella, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11212–11215; b) A. Correa, T. León, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1062–1069; c) J. Cornella, E. Gómez-Bengoa, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1997–2009.
- [11] a) X. Hong, Y. Liang, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2017–2025; b) H. Xu, K. Muto, J. Yamaguchi, C. Zhao, K. Itami, D. G. Musaev, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14834–14844; c) Q. Lu, H. Yu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8252–8260.

Eingegangen am 8. April 2015,  
veränderte Fassung am 7. Mai 2015  
Online veröffentlicht am 12. Juni 2015