

C(sp²)-C(sp³)-Kreuzkupplungen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201510497
 Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201510497

Lewis-Säure-unterstützte metallkatalysierte Kreuzkupplung: Alkylierung von Arylmethylethern unter C-O-Bindungsspaltung ohne β-Hydrideliminierung

Xiangqian Liu, Chien-Chi Hsiao, Indrek Kalvet, Matthias Leiendecker, Lin Guo,
 Franziska Schoenebeck* und Magnus Rueping*

Professor Dieter Enders zum 70. Geburtstag gewidmet

Abstract: Diverse Arylmethylether können durch Trialkylaluminiumverbindungen mittels einer Alkylierung unter C-O-Bindungsspaltung in wertvolle Produkte überführt werden, wobei die bislang limitierenden β-Hydrideliminierungen vermieden werden. Basierend auf der Vielfalt natürlich vorhandener oder leicht zugänglicher Anisolderivate ermöglicht die neue Nickel-katalysierte dealkoxylierende Alkylierung orthogonale Synthesestrategien, die zunächst die dirigierenden und/oder aktivierenden Eigenschaften von Methoxysubstituenten an aromatischen Systemen ausnutzen und diese anschließend durch eine Alkylkette ersetzen.

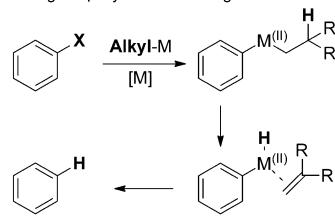
Übergangsmetallkatalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Kreuzkupplungen spielen eine bedeutende Rolle in der modernen organischen Chemie und werden vielfältig in der Synthese von organischen Materialien sowie von Natur- und Wirkstoffen eingesetzt.^[1] Als elektrophile Kupplungskomponente werden dabei vor allem organische Halogenide oder aktivierte Phenolderivate wie Triflate verwendet, die sowohl laborchemisch als auch im industriellen Maßstab auf vielfältige Weise mit organischen oder metallorganischen Nukleophilen umgesetzt werden können.^[1d-h] Aufgrund ihrer breiten natürlichen Verfügbarkeit, geringer Kosten und niedriger Toxizität wurden nichtaktivierte Phenolderivate in den vergangenen Jahren als mögliche Alternativen zu Arylhalogeniden untersucht.^[2] In diesem Zusammenhang ist der Einsatz von einfachen, lagerfähigen, kostengünstigen und natürlich verfügbaren Anisolderivaten nicht nur ökonomisch interessant, sondern stellt auch eine umweltverträgliche Alternative zu existierenden Methoden dar.

Methoxysubstituenten aktivieren aromatische Systeme für Friedel-Crafts-Reaktionen,^[3] *ortho*-Metallierungen^[4] und

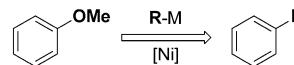
elektrophile aromatische Substitutionen.^[3a,5] Die C(sp²)-OMe-Bindung ist dabei auch bei hohen Temperaturen stabil und gegenüber gängigen Kreuzkupplungskatalysatoren inert.^[6] In Verbindung mit neuen Kupplungsreaktionen unter C(sp²)-OMe-Bindungsspaltung ermöglichen diese Eigenschaften Synthesestrategien, bei denen die Methoxygruppe zunächst als dirigierende und/oder aktivierende Gruppe wirkt und anschließend durch eine andere Seitenkette ersetzt wird. Obwohl grundlegende Arbeiten zu nickelkatalysierten Kreuzkupplungen^[7] von Anisolderivaten von Wenkert et al. bereits Ende der siebziger Jahre geleistet wurden,^[8] sind die Möglichkeiten zur Kreuzkupplung von Arylethern auf die Arylierung,^[9] Methylierung,^[10] Alkinylierung,^[11] Aminierung,^[12] ipso-Borylierung^[13] und eine Reduktion unter Austausch der Methoxygruppe gegen ein Wasserstoffatom^[14] beschränkt. Darüber hinaus haben wir kürzlich eine Funktionalisierungsstrategie vorgestellt, die es ermöglicht, Anisolderivate unter C-O-Bindungsspaltung in zwei Stufen in diverse Produkte zu überführen.^[15]

Da Methoden zur nickelkatalysierten Einführung von Alkylgruppen als Nukleophile in direkter Konkurrenz zu einer β-Hydrideliminierung stehen (Schema 1 a), fehlen

a) Herausforderung in ÜM-katalysierten Alkylierungen:
 überwiegend β-Hydrideliminierung

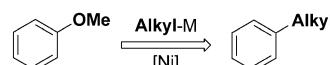


b) Frühere Arbeiten zur dealkoxylierenden Alkylierung:



R = Alkyl = Me, CH₂SiMe₃, Adamantyl, Cyclopropyl

c) Diese Arbeit: C-C-Bindungsbildung ohne β-Hydrideliminierung



Schema 1. Katalytische C-C-Bindungsknüpfung nach Aktivierung unreaktiver C-O-Bindungen.

[*] M. Sc. X. Liu, Dr. C.-C. Hsiao, M. Sc. I. Kalvet, Dr. M. Leiendecker, M. Sc. L. Guo, Prof. Dr. F. Schoenebeck, Prof. Dr. M. Rueping Institut für Organische Chemie

RWTH Aachen University

Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)

E-Mail: magnus.rueping@rwth-aachen.de

Prof. Dr. M. Rueping

King Abdullah University of Science and Technology (KAUST)

KAUST Catalysis Center (KCC), Thuwal, 23955-6900 (Saudi-Arabien)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201510497> zu finden.

allgemeingültige Alkylierungen mit umfassender Substratbreite bisher – mit Ausnahme der Methylierung^[10,16,17] sowie des Einbaus einer Adamantyl- und Cyclopropylgruppe^[17b] (Schema 1b).

Aufgrund der hohen Aktivierungsbarriere der oxidativen Addition^[18] und der weniger guten Eignung von Methoxygruppen als Abgangsgruppen ist der Einsatz von Arylmetylethern als Elektrophile in Kreuzkupplungen eine Herausforderung. Reaktionsbedingungen, welche die energieaufwändige Spaltung erleichtern können, fördern aber gleichzeitig die konkurrierende β -Hydrideliminierung, sodass die direkte Einführung einer langkettigen Alkylgruppe bisher nicht möglich war (Schema 1c).

Vor diesem Hintergrund erschien uns die Entwicklung einer ersten dealkoxylierenden Alkylierung von großem Interesse. Die Verwendung der leicht zugänglichen Anisolderivate ermöglicht orthogonale Synthesestrategien, die zunächst die dirigierenden und/oder aktivierenden Eigenschaften von Methoxysubstituenten an aromatischen Systemen nutzen, bevor diese anschließend durch eine Alkylkette mit β -Wasserstoffatomen ersetzt werden.

Unsere Arbeiten begannen mit Überlegungen zur Aktivierung. Wir spekulierten, dass Lewis-Säuren in der Lage sein könnten, die Aktivierungsenergie der C(sp²)-OMe-Bindungsspaltung durch Polarisierung/Aktivierung zu verringern.^[19] Aluminiumverbindungen zeigen starke Lewis-Acidität, die mit einer hohen Oxophilie^[20,21] einhergeht, sodass als Triebkraft des Transmetallierungsschritts stabile Dialkylaluminiummethoxide gebildet werden können. Obwohl in der Nickel-katalysierten Hydrogenolyse von Arylmethylethern^[14b] in Gegenwart von AlMe₃ keine dealkoxylierenden C-C-Verknüpfungen beobachtet wurden, schien basierend auf unseren früheren Erfahrungen eine erfolgreiche Entwicklung einer ersten dealkoxylierenden Alkylierung möglich.

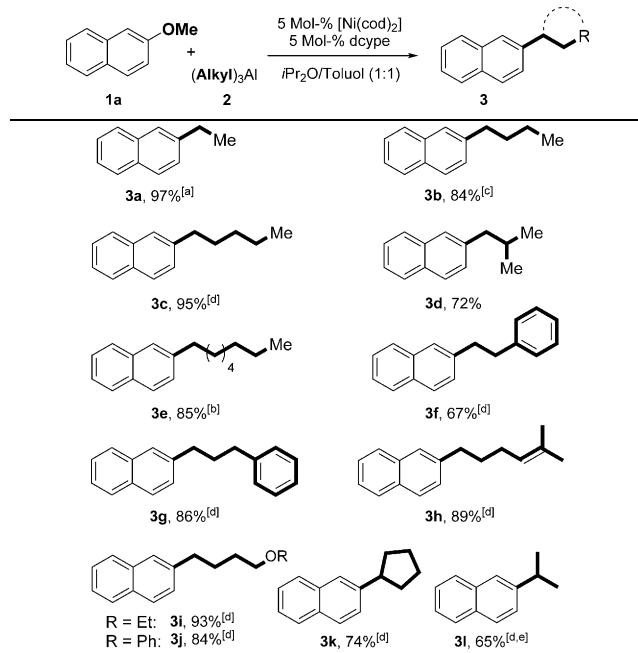
Mit diesen Überlegungen begannen wir zunächst die Untersuchung der C-O-Bindungsspaltung anhand der Reaktion von 2-Methoxynaphthalin mit Triethylaluminium in iPr₂O in Gegenwart verschiedener Nickelkatalysatoren. Während die Kombination von [Ni(cod)₂] und PCy₃ sich in der Vergangenheit häufig als Schlüssel zur C-O-Aktivierung erwiesen hat, wurde in unserer Reaktion kein Produkt gebildet (Tabelle S1, Nr. 1; siehe die Hintergrundinformation). Auch weitere einzähnige Liganden führten nicht zur Produktbildung. Der Einsatz von dctype^[22] – ein zweizähniger Phosphanligand mit guten σ -Donoreigenschaften und großem Kegelwinkel – hingegen führte unter den getesteten Bedingungen zu vollständigem Umsatz. Weitere Untersuchungen zeigten, dass optimale Umwandlungen in einem Lösungsmittelgemisch von iPr₂O/Toluol (1:1) und bei 100 °C Reaktionstemperatur erzielt werden konnten (Tabelle S1). In situ erzeugtes Triethylaluminium^[21] führte zu einer leicht reduzierten Ausbeute (Tabelle S1, Nr. 22). Kontrollexperimente zeigten darüber hinaus, dass ohne den Zusatz eines Nickelkatalysators kein Umsatz erzielt wurde (Tabelle S1). Andere Nukleophile, einschließlich Li-, Mg- oder Zn-organischer Reagentien, zeigten für die Transformation keine vergleichbaren Ergebnisse.

Sowohl die beschriebene C-O-Bindungsaktivierung durch die Lewis-aciden Trialkylaluminiumverbindungen als auch

der Einsatz des dctype-Liganden sind entscheidende Faktoren im angestrebten Alkylierungsprozess. Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde das Substratspektrum der Alkylierungsreaktion untersucht. Eine Reihe von kurz- und langketigen Trialkylaluminiumverbindungen mit Phenyl-, Alkenyl- und Etherfunktionalität sowie das Cyclopentyldecarboxylat durchliefen den Reaktionszyklus, nachdem sie in situ aus leicht zugänglichen Lithium- und Grignard-Reagentien hergestellt wurden (Tabelle 1). Die entsprechenden Produkte 3a–k konnten in guten Ausbeuten erhalten werden. Weiterhin wurde bei der Reaktion mit dem iPr-Derivat eine Mischung von 2-Isopropyl- und 2-Propylnaphthalin in 65 % Ausbeute erhalten (siehe die Hintergrundinformationen).

Im Anschluss wurde ein breites Spektrum an Arylmetylethern in der nickelkatalysierten Reaktion mit verschiedenen Aluminiumreagentien gekuppelt (Tabelle 2). Beispielsweise konnte 1,4-Dimethoxynaphthalin mit hervorragender Ausbeute zu 4b doppelt funktionalisiert werden. Auch Biphenylsubstrate führten bei leichter Erhöhung der Temperatur zu hohen Ausbeuten (4d–g). Substrate mit Trimethylsilyl(TMS)-Gruppe sind ebenfalls für die Reaktion geeignet (4h, 4j), auch wenn sich diese sterisch anspruchsvolle Gruppe in direkter Nachbarschaft zur Spaltstelle befindet. Ebenso wurde ortho-aryliertes Anisol mit guter Ausbeute umgesetzt (4g). Auch Substrate mit konjugierter Doppelbindung wurden in das entsprechende Produkt überführt (4i, 4k), darunter auch das natürlich vorkommende monocyclische Anisolderivat Anethol. Darüber hinaus war der amino-

Tabelle 1: Substratspektrum der Aryletheralkylierung.



Reaktionsbedingungen: 0.25 mmol **1a**, 0.5 mmol **2**, 0.0125 mmol [Ni(cod)₂], 0.0125 mmol dctype, 1.5 mL iPr₂O/Toluol (1:1), geschlossenes Reaktionsgefäß, 100 °C, 72 h. [a] 100 °C, 12 h. [b] 120 °C, 72 h. [c] R₃Al wurde in situ aus AlCl₃ und dem entsprechenden Lithiumreagens hergestellt. [d] R₃Al wurde in situ aus AlCl₃ und dem entsprechenden Grignard-Reagens hergestellt. [e] Mischung von 2-Isopropyl- und 2-Propylnaphthalin. dctype = 1,2-Bis(dicyclohexylphosphanyl)ethan.

Tabelle 2: Substratspektrum der Aryletheralkylierung.

Ar—OMe	(Alkyl) ₃ Al	5 Mol-% [Ni(cod) ₂] 5 Mol-% dcppe <i>iPr</i> ₂ O/Toluol (1:1)	Ar-R
1	2		4
			4a , 97% ^[a]
			4b , 94% ^[a]
R = Me: 4r , 98% ^[c]			
R = Bn: 4s , 71% ^[c]			
			4t , 98% ^[f]

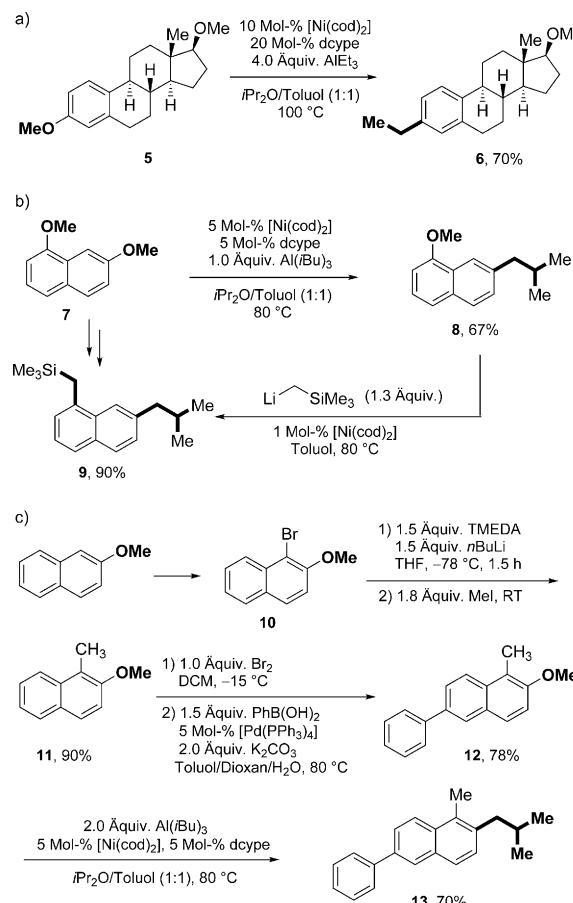
Reaktionsbedingungen: 0.25 mmol **1a**, 0.5 mmol **2**, 0.0125 mmol [Ni(cod)₂], 0.0125 mmol dcppe, 1.5 mL *iPr*₂O/Toluol (1:1), geschlossen Reaktionsgefäß, 100 °C, 12 h. [a] 1.0 mmol AlEt₃ wurden eingesetzt. [b] R₃Al wurde *in situ* aus den Grignard-Reagentien und AlCl₃ erzeugt. [c] 120 °C, 72 h. [d] 140 °C, 72 h. [e] 0.025 mmol [Ni(cod)₂], 0.025 mmol dcppe. [f] Ausgehend von **1t** (Ar = 4-F-1,1'-Biphenyl), AlEt₃ (0.75 mmol), 120 °C, 72 h.

substituierte Phenylmethylether **11** ebenso für die Alkylierung geeignet wie eine Reihe von Verbindungen mit heterocyclischen Pyrrol-, Pyrazol-, Pyridin- oder Chinolinsubstituenten (**4m–p**). Verschiedene Indolderivate konnten direkt sowohl in C4- als auch in C5-Position alkyliert werden (**4p–s**). Anisol **1t** (Ar = 4-F-1,1'-Biphenyl) wurde in hervorragenden Ausbeute doppelt zu **4t** alkyliert. Für Anisole mit Cyan-, Ester- und Amidfunktionen sind die entwickelten Reaktionsbedingungen nicht geeignet.

Um unterschiedliche Anwendungen der Alkylierungsmethode aufzuzeigen, haben wir drei Beispielprodukte dar-

gestellt, deren Synthese ohne unsere Reaktion schwieriger wäre (Schema 2). Aufgrund der breiten Vielfalt an natürlichen und pharmakologisch oder agrochemisch verwendeten Anisolderivaten kann die entwickelte C-OMe-Aktivierungs- und Alkylierungsmethode zur Modifizierung diverser Verbindungen im späten Synthesestadium genutzt werden. Um dies zu demonstrieren, haben wir beispielhaft Dimethoxy-β-östrogendiol (**5**) in unsere nickelkatalysierte Reaktion eingesetzt und das entsprechende Alkylierungsprodukt **6** mit einer Ausbeute von 70% isoliert (Schema 2a). Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die beiden Methoxygruppen in 1,7-Dimethoxynaphthalin (**7**) selektiv funktionalisiert werden können.

Mit dem sperrigen Triisobutylaluminium fand die Alkylierung zunächst selektiv an C7 statt. Die C1-Position konnte anschließend mit LiCH₂SiMe₃ für weitere Transformationen funktionalisiert werden (Schema 2b). In unserer Methode können auch Methoxygruppen zunächst temporär dirigierend und/oder aktivierend eingesetzt und anschließend durch eine Alkylkette ersetzt werden (Schema 2c). Um dies zu zeigen, wurde 2-Methoxynaphthalin zunächst selektiv in C1-Position bromiert. Eine anschließende Lithiierung gefolgt von der Umsetzung mit Methyljodid führte zu 1-Methyl-2-methoxynaphthalin (**11**), das wiederum selektiv in C5-Position bromiert werden kann.



Schema 2. Die entwickelte Alkylierungsmethode öffnet Wege zur einfachen Synthese anders nur schwer zugänglicher Produkte.

Mittels Palladiumkatalyse konnte zunächst selektiv das bromierte C5-Atom in einer Suzuki-Miyaura-Kupplung aryliert werden, im Anschluss führte die von uns entwickelte nickelkatalysierte Reaktion zu einer Alkylierung unter Methoxyabspaltung. Diese Reaktionssequenz steht exemplarisch für eine orthogonale Strategie, bei der zunächst bekannte Eigenschaften der Methoxygruppe genutzt werden und diese anschließend mit unserer Methode substituiert wird, was die Synthese diverser alkylierter Produkte ermöglicht.

Um die signifikante Koordination zwischen Arylmethylether und Trialkylaluminium zu belegen, haben wir unser Reaktionssystem mit ^{27}Al - und ^1H -NMR-Spektroskopie untersucht (siehe Abbildung S1–S6). Die Untersuchungen zeigen, dass sich das ^{27}Al -Signal von AlEt_3 in Gegenwart von 2-Methoxynaphthalin signifikant von 158 ppm nach 181 ppm verschiebt. Gleichzeitig verschiebt sich das ^1H -Signal der Methoxygruppe unter diesen Bedingungen von 3.40 ppm nach 3.49 ppm. Auch die ^1H -Signale von AlEt_3 verschieben sich in Gegenwart von 2-Methoxynaphthalin (CH_2 : von 0.29 ppm nach 0.16 ppm, CH_3 : von 1.09 ppm nach 1.30 ppm).

Zudem führten wir eine computergestützte Analyse mit CPCM (Et_2O) M06L/def2-TZVP// ω B97X-D/6-31G(d) (SDD für Ni) durch, um weiteren Einblick in den Mechanismus der Reaktion zu erhalten.^[23] Unsere Rechnungen (zusammengefasst in Abbildung 1) ergaben, dass die oxidative Addition zur C–O Bindung im Arylether durch die Lewis-Säure-Koordinierung stark begünstigt ist ($\Delta G_{\text{OA}}^{\ddagger} = 18.6 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[24] Dagegen ist die Aktivierungsbarriere ohne Lewis-Säure mit $40.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ unüberwindbar hoch. Des Weiteren ist die oxidative Addition durch die Lewis-Säure-Koordinierung unter Stabilisierung des Ni^{II} -Intermediats thermodynamisch erleichtert. Der Transfer der Alkylgruppe zum Ni^{II} -Zwischenzustand scheint über eine relativ niedrige Barriere ($\Delta G_{\text{TM}}^{\ddagger} \approx 19 \text{ kcal mol}^{-1}$) zu verlaufen,^[25] gefolgt von einer irreversiblen reduktiven Eliminierung ($\Delta G_{\text{RE}}^{\ddagger} = 27.4 \text{ kcal mol}^{-1}$). Die konkurrierende β -Hydrideliminierung hat eine um $3.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ höhere Aktivierungsbarriere als die reduktive Eliminierung zum Naph-Et^[26] und wird daher nicht beobachtet. Dies scheint primär darin begründet, dass keine freie Koordinationsstelle im Ni^{II} -Intermediat vorhanden ist, und eine solche nur durch eine ungünstige Dissoziation eines Phosphanarms erzeugt werden könnte. Aufgrund der gewöhnlich sehr hohen Aktivierungsbarriere für die Lewis-Säure-freie Ni^{I} -katalysierte oxidative Addition zu Arylethern wurden auch alternative Reaktionsmechanismen, z.B. unter Beteiligung von Ni^{I} , vorgeschlagen.^[27] Dies unterstreicht den drastischen Effekt der Lewis-Säure AlEt_3 , die eine beeindruckende Verringerung der Aktivierungsbarriere um 20 kcal mol^{-1} erzielt.

Um unser berechnetes Reaktionsprofil zudem experimentell zu stärken, untersuchten wir die Reaktion eines $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{X})(\text{Ar})]\text{-Komplexes}$ mit AlEt_3 .^[28] Nach erfolgreicher Transmetallierung sollte ein $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{Et})(\text{Ar})]\text{-Komplex}$ resultieren, der letztendlich auch Ar-Et bilden sollte. Unsere Untersuchung führte in der Tat zu einer quantitativen Bildung von Ar-Et, was auf ein Ni^{II} -Intermediat hindeutet (siehe die Hintergrundinformationen).

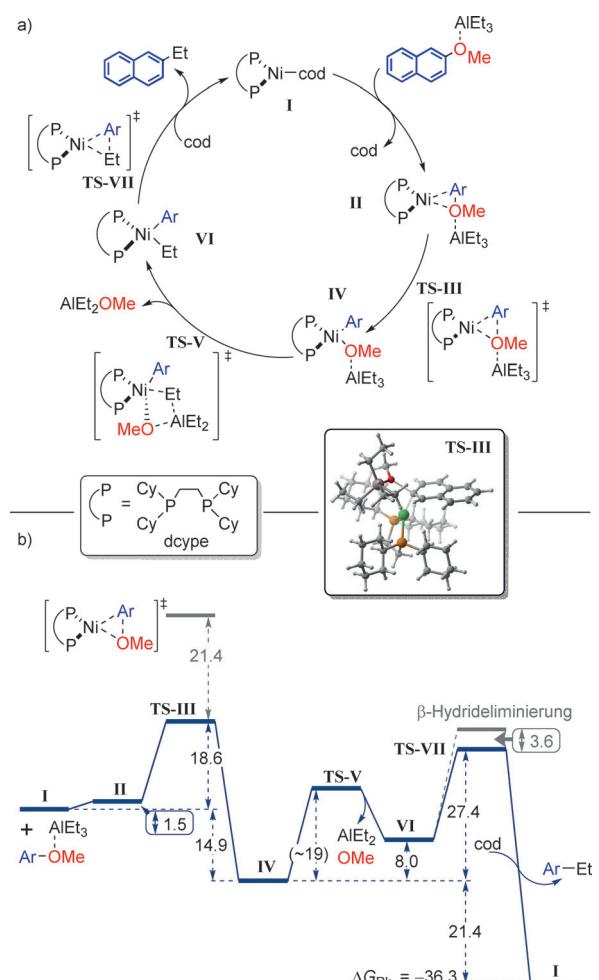


Abbildung 1. a) Vorgeschlagener Katalysezyklus der $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{cod})]$ -katalysierten Alkylierung von 2-Methoxynaphthalin mit AlEt_3 , b) Berechneter Reaktionspfad (Gibbs-Energie in kcal mol^{-1}) mit CPCM (Et_2O) M06L/def2-TZVP// ω B97X-D/6-31G(d) (SDD for Ni).

Die neu entwickelte Lewis-Säure-unterstützte Nickel-katalysierte Kreuzkupplung stellt die erste Möglichkeit dar, um Anisolderivate unter Spaltung der C–OMe-Bindung zu alkylieren. Dies wird ermöglicht durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren: Lewis-acide Trialkylaluminiumverbindungen erleichtern die oxidative Addition durch Aktivierung der C–OMe-Bindung, die Bildung stabiler Dialkylaluminiummethoxide unterstützt eine effiziente Transmetallierung, und der Nickel-Katalysator mit zweizähnigem dcype-Ligand durchläuft den Katalysezyklus für die von uns getesteten Substrate effizient, wobei die konkurrierende β -Hydrideliminierung verhindert und die gewünschten Produkte mit hohen Ausbeuten erhalten werden. Auf diese Weise lässt sich die natürlich vorhandene oder synthetisch leicht zugängliche Strukturvielfalt an Anisolen effizient in diverse alkylsubstituierte Produkte umsetzen. Unter Einbeziehung der entwickelten Lewis-Säure-unterstützten Kreuzkupplung wurden zudem exemplarisch einfache Strategien zur Synthese vielfältiger neuer Verbindungen auf Basis von Anisolderivaten aufgezeigt. Die Entwicklung weiterer Kreuzkupplungen

unter C-O-Bindungsspaltung ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Danksagung

X.L. und L.G. danken dem China Scholarship Council für ein Stipendium, C.-C.H. dankt dem DAAD für ein Doktorandenstipendium, M.L. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Kekulé-Stipendium und der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Rechnungen wurden auf dem RWTH Bull Cluster in Aachen (JARA0091) durchgeführt.

Stichwörter: C-C-Kupplungen · C-O-Aktivierung · Kreuzkupplungen · Nickel · Trialkylaluminium

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6093–6098
Angew. Chem. **2016**, *128*, 6198–6203

- [1] a) E.-I. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870–6897; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; c) J. P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710; d) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250; e) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; f) E.-i. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2002**; g) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Hrsg.: A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**; h) *New Trends in Cross-Coupling Theory and Applications* (Hrsg.: T. J Colacot), RSC Catalysis Series, London, **2015**.
- [2] Übersichtsartikel zur C-O-Bindungsaktivierung: a) J. Cornellà, C. Zarate, R. Martin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8081–8097; b) B.-J. Li, D.-G. Yu, C.-L. Sun, Z.-J. Shi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1728–1759; c) T. Mesganaw, N. K. Garg, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 29–39; d) S. I. Kozhushkov, H. K. Potukuchi, L. Ackermann, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 562–571; e) W.-N. Li, Z.-L. Wang, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 25565–25575; f) M. Tobisu, N. Chatani, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 35–54; g) D.-G. Yu, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1486–1495; Übersichtsartikel zur Ni-katalysierten C-O-Bindungsaktivierung: h) B. M. Rosen, K. W. Quasdorff, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346–1416; i) M. Tobisu, N. Chatani, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1717–1726.
- [3] a) G. W. Klumpp, *Reactivity in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1982**; b) G. A. Olah, J. A. Olah, T. Ohshima, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5284–5290.
- [4] a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
- [5] R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, New York, **1995**.
- [6] Ausgewählte Übersichtsartikel zu übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungsmethoden, die Methoxysubstituenten an aromatische Substraten tolerieren: a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; b) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; c) C. Bolm, J. Legros, J. Le Pah, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254; d) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011; e) A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114–4133; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4176–4196; f) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492; g) I. A. Mkhaldid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931.
- [7] Übersichtsartikel zur Ni-Katalyse: a) *Modern Organonickel Chemistry* (Hrsg.: Y. Tamari), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) V. B. Phapale, D. J. Cárdenas, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598–1607; c) J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *19*–30; d) F.-S. Han, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270–5298; e) S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299–309.
- [8] E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246–2247.
- [9] a) J. W. Dankwardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2428–2432; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2482–2486; b) M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866–4869; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4944–4947; c) C. Wang, T. Ozaki, R. Takita, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3482–3485; d) M. Tobisu, A. Yasutome, H. Kinuta, K. Nakamura, N. Chatani, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5572–5575.
- [10] a) B.-T. Guan, S.-K. Xiang, T. Wu, Z.-P. Sun, B.-Q. Wang, K.-Q. Zhao, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2008**, 1437–1439; b) T. Morioka, A. Nishizawa, K. Nakamura, M. Tobisu, N. Chatani, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1729–1731.
- [11] M. Tobisu, T. Takahira, A. Ohtsuki, N. Chatani, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 680–683.
- [12] a) M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 710–711; b) M. Tobisu, A. Yasutome, K. Yamakawa, T. Shimasaki, N. Chatani, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5157–5161.
- [13] C. Zarate, R. Manzano, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6754–6757.
- [14] Ausgewählte Beispiele: a) P. Alvarez-Bercedo, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17352–17353; b) A. G. Sergeev, J. F. Hartwig, *Science* **2011**, *332*, 439–443; c) M. Tobisu, K. Yamakawa, T. Shimasaki, N. Chatani, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2946–2948; d) M. Tobisu, T. Morioka, A. Ohtsuki, N. Chatani, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3410–3414.
- [15] a) M. Leiendecker, C. C. Hsiao, L. Guo, N. Alandini, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12912–12915; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13126–13129; b) L. Guo, M. Leiendecker, C.-C. Hsiao, C. Baumann, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1937–1940; c) M. Leiendecker, A. Chatupheeraphat, M. Rueping, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 350–353.
- [16] Übersichtsartikel, die Beispiele für Ni-katalysierte Aryl-Alkyl- und Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen mit Aryl- und Alkylhalogeniden enthalten: a) „Nickel-catalyzed cross-coupling reactions“: A. Adhikary, H. Guan in *Pincer and Pincer-Type Complexes* (Hrsg.: K. J. Szabo, O. Wendt), Wiley, Hoboken, **2014**, S. 117–147; b) „Coupling reactions between sp^3 -carbon centers. Nickel Catalysts“: T. Iwasaki/N. Kambe in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3, 2. Aufl. (Hrsg.: P. Knochel, G. A. Molander), Elsevier, Oxford, **2014**, S. 358–371; c) „Coupling Reactions Between sp^3 and sp^2 carbon centers. Nickel-Catalyzed Coupling Reactions“: G. Manolikakes in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3, 2. Aufl. (Hrsg.: P. Knochel, G. A. Molander), Elsevier, Oxford, **2014**, S. 430–442.
- [17] Eine Ni-katalysierte Kupplung zwischen Benzylether ($C(sp^3)-O$) und Alkyl-Grignard-Reagens: a) B.-T. Guan, S.-K. Xiang, B.-Q. Wang, Z.-P. Sun, Y. Wang, K.-Q. Zhao, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3268–3269. Die Alkylierung von $C(sp^2)-O$ -Bindungen ist auf die Methylierung beschränkt. Für Ni-katalysierte Kupplungen zwischen Methoxynaphthalin und Adamantyl- und Cyclopropyl-Grignard-Reagens, siehe: M. Tobisu, T. Takahira, N. Chatani, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4352–4355. Mit dem langketigen Reagens $nC_5H_{11}MgBr$ wurde keine Reaktion beobachtet.
- [18] Phenolderivate, wie Phenolsulfonate, -carboxylate und -phosphate, haben aufgrund polarisierender Eigenschaften auf die

- angestrebte C(sp²)-O-Spaltstelle und/oder eines Heteroatom-stabilisierten Übergangszustands eine niedrigere Aktivierungs-barriere im Schritt der oxidativen Addition. a) K. W. Quasdorf, A. Antoft-Finch, P. Liu, A. L. Silberstein, A. Komaromi, T. Blackburn, S. D. Ramgren, K. N. Houk, V. Snieckus, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6352–6363; b) Z. Li, S. L. Zhang, Y. Fu, Q. X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8815–8823; c) A. B. Dürr, G. Yin, I. Kalvet, F. Napoly, F. Schoenebeck, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1076–1081.
- [19] a) D.-G. Yu, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7097–7100; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7235–7238; b) J. Cornellà, R. Martín, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6298–6301.
- [20] M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis: A Manual*, 2. Aufl., Wiley, The Atrium, **2002**.
- [21] Überblick zu Organoaluminiumverbindungen in Kreuzkupplungen: a) P. Knochel, T. Blümke, K. Groll, Y. H. Chen, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *41*, 173–186; b) P. von Zezschwitz, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *41*, 245–276; ausgewählte Beispiele für Kreuzkupplungen mit Organoaluminiumverbindungen: c) R. Shang, L. Ilies, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7660–7663; d) K. Groll, T. Blümke, A. Unsinn, D. Haas, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11157–11161; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11319–11323; e) N. A. Bumagin, A. B. Ponomaryov, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *291*, 129–132; f) S. Kawamura, K. Ishizuka, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6054–6056; g) H. Gao, P. Knochel, *Synlett* **2009**, 1321–1325; h) W.-T. Shu, S. Zhou, H.-M. Gau, *Synthesis* **2009**, 4075–4081; i) D. B. Biradar, H.-M. Gau, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10467–10469; j) H. Naka, M. Uchiyama, Y. Matsumoto, A. E. H. Wheatley, M. McPartlin, J. V. Morey, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1921–1930; k) H. Schumann, J. Kaufmann, H.-G. Schmalz, A. Böttcher, B. Gotov, *Synlett* **2003**, 1783–1788.
- [22] K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169–172.
- [23] a) Gaussian09, Revision D.01; siehe die Hintergrundinformationen für das gesamte Zitat. b) Präzedenz der genutzten theoretiischen Methode: T. Sperger, I. A. Sanhueza, I. Kalvet, F. Schoenebeck, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9532–9586. c) Unsere Untersuchungen sind relativ zu [(dcype)Ni(cod)], das wir experimentell als begünstigten Katalysatorzustand beobachteten konnten. Siehe auch: d) R. R. A. Freund, H. Görts, J. Langer, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 13988–14000; e) X. Hong, Y. Liang, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2017–2025; f) Q. Lu, H. Yu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8252–8260; g) H. Xu, K. Muto, J. Yamaguchi, C. Zhao, K. Itami, D. G. Musaev, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14834–14844.
- [24] Die Aktivierung der Ar-OMe-Bindung könnte auch durch einen at-Komplex erfolgen, siehe: H. Ogawa, H. Minami, T. Ozaki, S. Komagawa, C. Wang, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13904–13908. Unsere Rechnungen ergeben jedoch, dass diese Möglichkeit nicht begünstigt ist: $\Delta G^{\ddagger}_{\text{at}} = 33.9 \text{ kcal mol}^{-1}$.
- [25] Der Übergangszustand der Transmetallierung wurde aufgrund der flachen Potentialfläche durch Scannen des Ni-Et-Abstandes im Intermediat **IV** angenähert.
- [26] Unsere Rechnungen zeigen, dass die β-Hydrideliminierung über zwei verschiedene, aber energetisch nahe beieinander liegende Übergangszustände ($\Delta\Delta G^{\ddagger} = 0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) ablaufen kann: a) den LLHT-Mechanismus, bei dem eine Ni-H-Wechselwirkung *cis* zur Naphthylgruppe stattfindet und ArH direkt gebildet wird; b) unter *trans*-Ni-H-Wechselwirkung, was zu einem Ni-H-Intermediat führt. Für Literatur zum LLHT-Mechanismus, siehe: J. Guihaumé, S. Halbert, O. Eisenstein, R. N. Perutz, *Organometallics* **2012**, *31*, 1300–1314.
- [27] J. Cornellà, E. Gómez-Bengoa, R. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1997–2009.
- [28] G. Yin, I. Kalvet, U. Englert, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4164–4172.

Eingegangen am 12. November 2015,
veränderte Fassung am 4. Januar 2016
Online veröffentlicht am 8. April 2016