

Katalytische C-H-Aktivierung an sp^3 -Zentren in α -Position zum Stickstoffatom – zwei neue Ansätze**

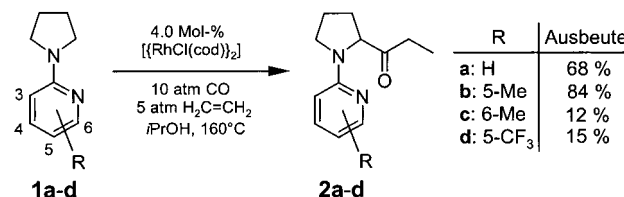
Sven Doye*

Die Aktivierung von unreaktiven Bindungen mit Hilfe von Übergangsmetallkomplexen ist ein Gebiet der Organischen Chemie, das sich erst innerhalb der letzten zehn Jahre zu einem eigenständigen Forschungsbereich entwickelt hat.^[1] Während zu Beginn dieser Entwicklung vor allem stöchiometrisch verlaufende Reaktionen im Mittelpunkt des Interesses standen, häufen sich in letzter Zeit Berichte über katalytische Aktivierungen von unreaktiven Bindungen. Besonders interessant sind dabei sicherlich Prozesse, bei denen als Folge einer Aktivierung von unreaktiven, unter gängigen Reaktionsbedingungen inerten C-H-Bindungen C-C-Bindungen geknüpft werden können. Während entsprechende Reaktionen von sp^2 -C-H-Bindungen mittlerweile recht häufig anzutreffen sind, gibt es nur wenige Berichte über Umsetzungen an sp^3 -Zentren. Besonders interessant sind dabei Transformationen in α -Position zu Stickstoff- und Sauerstoffatomen, da so Produkte gebildet werden können, die als Synthesebausteine von breitem Interesse sind.^[2]

In zwei kürzlich erschienenen Publikationen von Murai et al.^[3] sowie Ishii et al.^[4] wurden nun zwei neue und viel versprechende katalytische Verfahren zur Aktivierung von sp^3 -C-H-Bindungen in α -Position zum Stickstoffatom beschrieben.

Mit der von Murai et al.^[3] entwickelten Methode können einige tertiäre Amine in Gegenwart katalytischer Mengen $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ (4.0 Mol-%; cod = 1,5-Cyclooctadien) streng regioselektiv in α -Position zum Stickstoffatom carbonyliert werden (Schema 1). Dass die hierbei entstehenden Produkte α -Aminosäuren ähneln, macht das Verfahren besonders interessant. Die optimierten Reaktionsbedingungen sind mit einer Reaktionstemperatur von 160 °C, Drücken von 10 atm CO und 5 atm Ethen sowie Reaktionszeiten von 40–60 h allerdings recht drastisch.

Von entscheidender Bedeutung für eine erfolgreich verlaufende Reaktion ist offensichtlich, dass der „richtige“



Schema 1. Carbonylierung von unterschiedlich substituierten Pyrrolidin-Derivaten nach Murai et al.

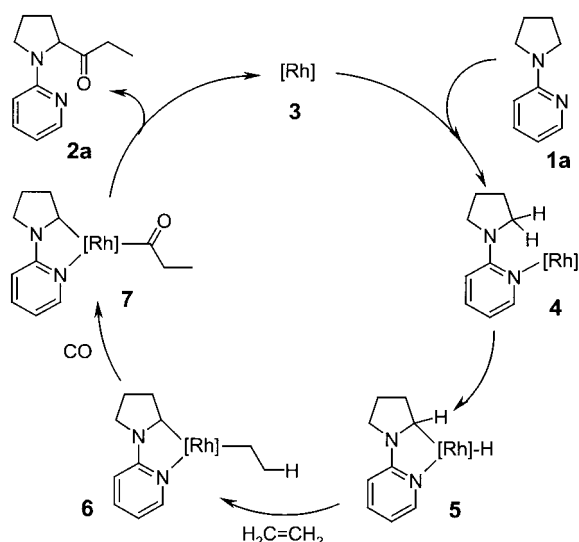
Rhodiumkomplex als Katalysator und Isopropylalkohol als Lösungsmittel eingesetzt werden. Ältere Arbeiten der gleichen Arbeitsgruppe zur Carbonylierung von Piperazin-Derivaten ergaben, dass bei Verwendung von $[\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}]$ als Katalysator in Toluol unter sonst ähnlichen Bedingungen vor der Carbonylierung zunächst eine Dehydrierung zu Tetrahydropyrazin-Derivaten abläuft. Erst diese reagieren dann durch eine Folgereaktion an sp^2 -C-H-Bindungen zu den entsprechend carbonylierten Tetrahydropyrazin-Produkten.^[5]

Wie im Fall älterer, $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ -katalysierter Carbonylierungen^[6] oder des bereits 1998 von Jun et al. entwickelten katalytischen Verfahrens zur Alkylierung von Benzylaminen^[2b] ist es auch bei dem neu entwickelten Verfahren notwendig, dass im Molekül eine dirigierende Gruppe, beispielsweise ein geeigneter Pyridinsubstituent, in räumlicher Nähe zum Reaktionsort vorhanden ist.

Detaillierte Untersuchungen an den Pyrrolidinen **1a–d** ergaben, dass die elektronischen und sterischen Eigenschaften der von Murai et al. verwendeten Pyridinsubstituenten, die sinnvollerweise jeweils direkt an das Amin-Stickstoffatom gebunden sind, einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktivität der Substrate ausüben. So verlaufen Reaktionen mit **1b**, das einen relativ elektronenreichen 5-Methylpyridin-Substituenten trägt, mit sehr viel höheren Ausbeuten als Reaktionen mit Substraten, die einen sterisch stärker gehinderten 6-Methylpyridin- (**1c**) oder einen elektronenarmen 5-Trifluormethylpyridin-Substituenten (**1d**) aufweisen (Schema 1). Dieser Befund sowie die Tatsache, dass nur in räumlicher Nähe zum Pyridinsubstituenten befindliche C-H-Bindungen reagieren, lässt darauf schließen, dass eine Koordination der katalytisch aktiven Rhodiumspezies an das Stickstoffatom des Pyridinrings von entscheidender Bedeutung für den Katalysezyklus ist. Ein entsprechender, von den Autoren vorgeschlagener, aber bisher nicht experimentell bestätigter Mechanismus ist in Schema 2 dargestellt.

[*] Dr. S. Doye
Institut für Organische Chemie
Universität Hannover
Schneiderberg 1 B, 30167 Hannover (Deutschland)
Fax: (+49) 511-762-30-11
E-mail: sven.doye@oci.uni-hannover.de

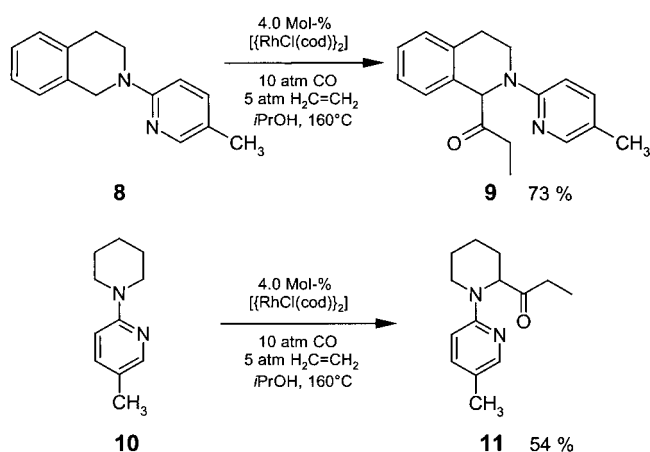
[**] Herrn Professor Ekkehard Winterfeldt danke ich sehr herzlich für seine großzügige Förderung sowie sein stetes Interesse an meinen Forschungsprojekten.



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus der $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ -katalysierten Carbonylierung von Aminen.

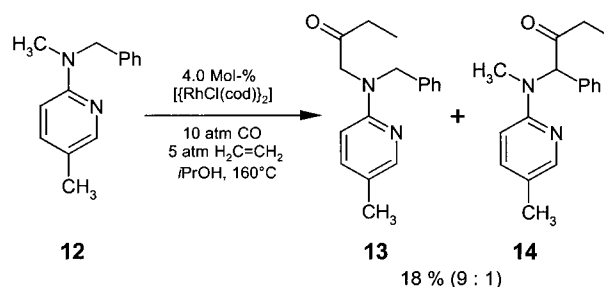
Diesem Mechanismus zur Folge wird die Reaktion durch Koordination der katalytisch aktiven Rhodiumspezies **3** an das Stickstoffatom des Pyridinrings eingeleitet. Das Rhodiumatom kann dann unter Bildung einer Rhodium-Hydrid-Spezies **5** in eine der räumlich benachbarten C-H-Bindungen insertieren. Zwei sich anschließende Insertionen von Ethen und CO liefern schließlich den Rhodium-Acyl-Komplex **7**, der das Reaktionsprodukt unter Regenerierung der katalytisch aktiven Spezies reaktiv eliminiert.

Versuche, die rhodiumkatalysierte Carbonylierung auf andere cyclische Substrate als Pyrrolidine zu übertragen, waren bisher nur im Fall der beiden Amine **8** und **10**, die den gut geeigneten 5-Methylpyridin-Substituenten tragen, erfolgreich. Beachtenswert ist hierbei die Tatsache, dass sich bei der Umsetzung von **8** ausschließlich das in benzyllischer Position carbonylierte Produkt **9** bildet (Schema 3).



Schema 3. $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ -katalysierte Carbonylierung von cyclischen Aminen.

Für die Umsetzung von acyclischen Aminen geben die Autoren mit der erfolgreichen Umsetzung von **12** ebenfalls ein erstes Beispiel an (Schema 4). Anders als bei der Reaktion

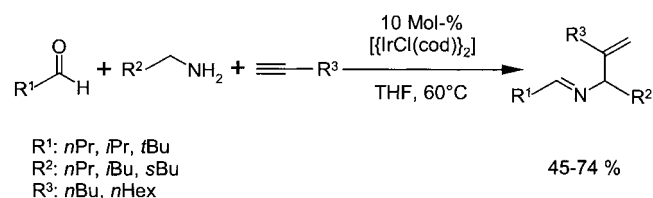


Schema 4. $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ -katalysierte Carbonylierung eines acyclischen Amins.

von **8** kommt es hierbei allerdings zur Bildung von zwei Regioisomeren, von denen die in benzyllischer Position carbonylierte Verbindung **14** das Nebenprodukt ist. Darüber hinaus ist die erhaltene Ausbeute mit nur 18% deutlich geringer als im Fall der cyclischen Substrate.

Insgesamt machen die geschilderten Resultate deutlich, dass das von Murai et al. vorgestellte Verfahren zum jetzigen Zeitpunkt noch weit davon entfernt ist, eine praktikable Synthesemethode zu sein. Trotzdem ist es sehr wahrscheinlich, dass die präsentierten Ergebnisse der Ausgangspunkt von umfangreichen Optimierungsarbeiten sein werden. Letztendlich könnte dies zur Entwicklung einer sehr eleganten und einfachen Synthesemethode für eventuell auch enantiomerenreine α -funktionalisierte Amin-Derivate führen.

Die zweite, wenig später von Ishii et al.^[4] publizierte Arbeit beschreibt eine Dreikomponenten-Reaktion zwischen Aldehyden, primären Aminen und terminalen Alkinen in Gegenwart des Iridiumkomplexes $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ (10 Mol-%), bei der Allylimine unter erfreulich milden Bedingungen (THF, 60 °C) gebildet werden (Schema 5).



Schema 5. Dreikomponenten-Kupplung zu Allyliminen nach Ishii et al.

Die Autoren konnten im Rahmen ihrer Untersuchungen zeigen, dass unter den Reaktionsbedingungen zunächst der eingesetzte Aldehyd und das Amin zum entsprechenden Imin reagieren. An diesem Imin findet dann die wahrscheinlich über eine Insertion der katalytisch aktiven Iridiumspezies verlaufende Aktivierung der in α -Position zum Stickstoffatom befindlichen C-H-Bindung statt. Die hierbei gebildete Iridium-Hydrid-Spezies kann dann das terminale Alkin insertieren und anschließend das Produkt reaktiv eliminieren.

Als Aldehyde können sowohl das sterisch wenig gehinderte 1-Butanal als auch die sterisch anspruchsvolleren Aldehyde 2-Methylpropanal (Isobutyraldehyd) und 2,2-Dimethylpropanal (Pivalinaldehyd) mit ähnlichen Ausbeuten umgesetzt werden. Als Amine kommen sowohl *n*-Alkyl- als auch *sek*-

Alkylamine erfolgreich zum Einsatz. Bei den Alkinen beschränkt sich die entwickelte Methode dagegen auf terminale Alkine, da interne Alkine nicht reagieren.

Insgesamt zeigen die beiden neu entwickelten Verfahren deutlich, dass eine gezielte, katalytisch verlaufende Aktivierung von $\text{sp}^3\text{-C-H}$ -Bindungen in α -Position zu Stickstoffatomen auch mit Rhodium- und Iridiumkatalysatoren möglich ist. Damit erweitern die vorliegenden Ergebnisse diesen relativ neuen und eleganten Zugang zu komplexen Aminen beachtlich. Es bleibt zu hoffen, dass die präsentierten neuen Verfahren zukünftig so weit optimiert werden können, dass sie erfolgreich in Forschung und Produktion eingesetzt werden können.

- [1] a) *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Murai), Springer, Berlin, **1999**; b) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1808–1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698–1712; c) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.
 [2] a) Y. Lin, D. Ma, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3249–3252; b) C.-H. Jun, D.-C. Hwang, S.-J. Na, *Chem. Commun.* **1998**, 1405–1406.
 [3] N. Chatani, T. Asaumi, T. Ikeda, S. Yorimitsu, Y. Ishii, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12882–12883.
 [4] S. Sakaguchi, T. Kubo, Y. Ishii, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2602–2604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2534–2536.
 [5] a) Y. Ishii, N. Chatani, F. Kakiuchi, S. Murai, *Organometallics* **1997**, *16*, 3615–3622; b) Y. Ishii, N. Chatani, F. Kakiuchi, S. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7565–7568.
 [6] a) N. Chatani, Y. Ie, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2604–2610; b) Y. Ie, N. Chatani, T. Ogo, D. R. Marshall, T. Fukuyama, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1475–1488.

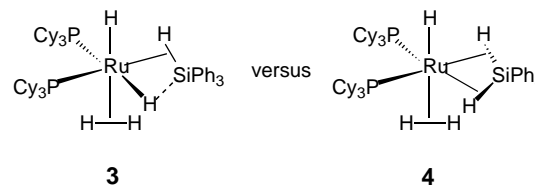
Die Welt jenseits der σ -Komplexierung: nichtklassische Interligand-Wechselwirkungen von Silylgruppen mit zwei und mehr Hydriden*

Georgii I. Nikonov*

Übergangsmetallsilan- σ -Komplexe **1** sind wohlbekannte, nichtklassische Verbindungen, in denen die Si-H-Bindung als Intermediat zwischen einer oxidativen Addition an ein Metallzentrum und einer direkten Wechselwirkung zwischen den Silyl- und Hydridliganden angesehen wird.^[1] Die Frage, ob der Silyl ligand gleichzeitig mit mehr als einem Hydrid wechselwirken kann, kann seit kurzem mit Ja beantwortet werden.

1990 postulierten Crabtree et al. erstmals die mögliche gleichzeitige Wechselwirkung einer Silylgruppe mit zwei Hydriden, um die Struktur von $[(\text{PPh}_3)_2\text{ReH}_6(\text{SiPh}_3)]$ zu beschreiben.^[2] Die Gegenwart eines $(\text{H}_2\text{SiPh}_3)^-$ -Liganden wurde postuliert, allerdings gab es nur wenig experimentelle Belege. Weitere Fortschritte zur Identifizierung von Si-H-Mehrzentren-Wechselwirkungen wurden bei Untersuchungen anderer Polyhydrid-Diphosphan-Systeme gemacht. Das Rutheniumfragment $[(\text{PCy}_3)_2\text{RuH}_2]$ (Cy = Cyclohexyl) stabilisiert unterschiedliche Diwasserstoff- und Silan- σ -Komplexe,^[3] wobei der Bis(diwasserstoff)-Komplex $[(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}(\text{H}_2)_2]$ **2** von Chaudret et al. eine nützliche Ausgangsverbindung in diesen Teil der Chemie ist.^[4] Kürzlich zeigten die Arbeitsgruppen von Sabo-Etienne und Chaudret, dass die Reaktion von **2** mit HSiPh_3 die Verbindung $[(\eta^2\text{-H}_2)(\text{PCy}_3)_2\text{RuH}_2(\eta^2\text{-HSiPh}_3)]$ **3** liefert,^[5] die ursprünglich als gemischter Diwasserstoff- und Silan- σ -Komplex beschrieben

wurde. Die überraschenden Strukturmerkmale legen ungewöhnliche Ligand-Ligand-Wechselwirkungen nahe. Erstens nehmen die sterisch sehr anspruchsvollen Phosphanliganden unerwartet *cis*- und nicht etwa die mutmaßlich bevorzugten *trans*-Positionen ein. Zweitens weisen die Ru-C-Bindungen sehr ähnliche Längen auf (2.392(2) und 2.406(2) Å), obwohl die Phosphanliganden *trans* zu den vermutlich sehr verschiedenen Liganden $\eta^2\text{-HSiPh}_3$ und Hydrid angeordnet sind. Weiterhin sind die mit Dichtefunktionalrechnungen (DFT) bestimmten Ru-P-Abstände in Modellkomplexen mit wesentlich weniger stark raumfüllenden Liganden wie PH_3 , z. B. „ $[(\eta^2\text{-H}_2)(\text{PH}_3)_2\text{RuH}_2(\eta^2\text{-HSiPh}_3)]$ “, nahezu gleich (2.370 und 2.367 Å), was auf das Vorhandensein elektronischer Faktoren hinweist.^[5] Schließlich ist das Siliciumatom in **3** Kristallstrukturanalysen sowie DFT-Rechnungen zufolge nahezu äquivalent an zwei und nicht an ein Wasserstoffzentrum gebunden,



wie eine Silan- σ -Komplexierung implizieren würde (experimentell ermittelte Werte: 1.72(3) und 1.83(3) Å, berechnete Werte: 1.946 und 2.071 Å). Der Abstand zum dritten Hydrid ist viel größer (Röntgenstrukturanalyse: 2.40(3) Å, DFT: 2.116 Å). **3** enthält also nur ein klassisches Hydrid, die anderen beiden sind an nichtklassischen Bindungen mit der Silylgruppe beteiligt.

Die ungewöhnlichen Strukturmerkmale von **3** wurden ursprünglich auf das Vorhandensein schwacher Bindungen zwischen dem Hydrid und dem Siliciumliganden zurückge-

[*] Dr. G. I. Nikonov
 Chemistry Department
 Moscow State University
 Vorob'evy Gory, 119899 Moskau (Russland)
 Fax: (+7)-095-932-88-46
 E-mail: nikonov@org.chem.msu.su

[**] Die eigenen hier beschriebenen Arbeiten wurden von der Russian Foundation for Basic Research unterstützt.