

# Gekreuzte Reaktion von Cyclopropylketonen und Enonen über Nickeladihydropyranintermediate

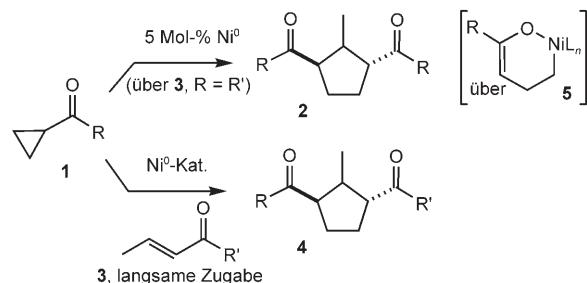
Guy C. Lloyd-Jones\*

### Stichwörter:

Cyclopropane · Enolate · Enone · Homogene Katalyse · Nickel

Für Anwendungen in der übergangsmetallkatalysierten organischen Synthese standen Nickelkomplexe lange Zeit im Schatten der weitaus einfacher zu beherrschenden Palladiumsysteme. Da aber Nickelkomplexe einige Vorteile hinsichtlich Kostenaufwand und Reaktivität bieten können, kam es in jüngster Zeit zu einem Wiederaufleben dieses Gebiets.<sup>[1]</sup> Trotz der Vertikalbeziehung zwischen Nickel und Palladium innerhalb der Übergangsmetallreihe ist deren metallorganische Chemie recht verschieden, wenngleich sie bei einigen Reaktionsklassen doch ähnliche katalytische Eigenschaften haben. Die besondere Reaktionsweise von Organonickelspezies wurde in jüngeren Veröffentlichungen von Ogoshi, Nagata und Kurosawa<sup>[2]</sup> sowie von Liu und Montgomery<sup>[3]</sup> anhand der „Dimerisierung“ von Cyclopropanen **1** zu Cyclopentanen **2** eindrucksvoll aufgezeigt (Schema 1).

Aufgrund ihrer hohen Ringspannung gehen Cyclopropane viele ungewöhnliche Reaktionen ein.<sup>[4]</sup> Allerdings ist die oxidative Insertion von Übergangsmetallen in eine der C-C-Bindungen des Cyclopropans keine bereitwillig ablaufende Reaktion, vermutlich weil vorab nur eine schwache Koordination mit dem Metallzentrum auftritt. Es lässt sich aber erwarten, dass Cyclopropylketone **1** eine wirksame  $\eta^1$ - oder  $\eta^2$ -Koordination eingehen können<sup>[5]</sup> – ganz analog zu den Vinylcyclopropanen, für



**Schema 1.** Ni-katalysierte „Dimerisierung“ von Cyclopropylketonen **1** zu 1,3-Diacyl-2-methylcyclopentanen **2** sowie die „gekreuzte“ Reaktion mit Enonen **3**, die auf der Isomerisierung und dem Auffangen ( $\rightarrow$ **4**) von intermedien Nickeladihydropyranen **5** beruhen.

die viele übergangsmetallkatalysierte Reaktionen bekannt sind.<sup>[6]</sup> Vor diesem Hintergrund haben zwei Forschungsgruppen<sup>[2,3]</sup> die Reaktion von Verbindungen des Typs **1** mit elektronenreichen „ $[L_nNi^0]$ “-Komplexen erforscht, die *in situ* aus  $[Ni(cod)_2]$  ( $cod = 1,5$ -Cyclooctadien) und L erzeugt wurden (mit  $L = R_3P$  ( $R = Bu$  oder  $Cy$ )<sup>[2]</sup> oder einem N-heterocyclischen Carben (NHC)).<sup>[3]</sup> Beide Veröffentlichungen beschreiben die Ni-vermittelte Reaktion von Cyclopropylketonen **1** mit Enonen **3** zu den gekreuzten Cyclopentanen **4**. Man kann davon ausgehen, dass diese Reaktion große Perspektiven für die Entwicklung vielfältiger nickelkatalysierter Cycloadditionen birgt. Liu und Montgomery untersuchten vornehmlich die katalytische Reaktion<sup>[3]</sup> und stützten sich dabei auf Hinweise, die sie aus einer Nebenreaktion der Umsetzung **1**–**2** erhalten hatten, um optimale Bedingungen für die Reaktion **1** + **3** → **4** zu finden (Schema 1). Demgegenüber untersuchten Ogoshi, Nagata und Kurosawa<sup>[2]</sup> vor allem die stöchiometrische Reaktion **1**–**2** und studierten hauptsächlich den Reaktionsmechanismus durch  $^1H$ -,  $^{13}C$ - und  $^{31}P$ -NMR-Spektroskopie. Entschei-

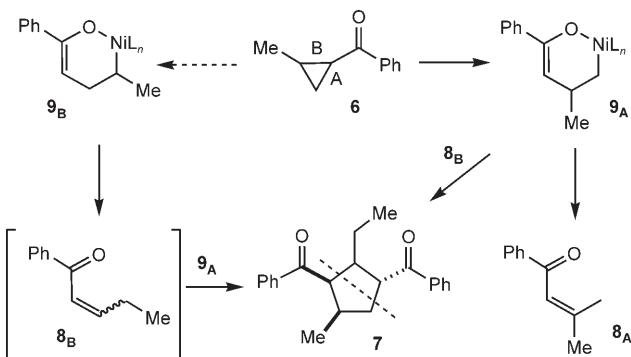
dende Strukturinformationen lieferten dabei die skalaren  $J_{P,X}$ -Kopplungen.

Liu und Montgomery untersuchten zunächst die Reaktion **1**–**2**, wobei R eine Arylgruppe ist. Die Umsetzungen liefen bei 90 °C in Toluol (5 Mol-%  $[L_nNi]$ ) bereitwillig ab<sup>[7]</sup> und ergaben die Produkte **2** in 83–90 % Ausbeute mit hoher Selektivität für das *anti*-Diastereomer (90–99 % d.r.). Es wurde vermutet, dass die Reaktion über ein Nickeladihydropyranenolat **5** verläuft,<sup>[8]</sup> das durch eine Art „konjugierte Addition“ von  $[L_nNi^0]$  an das Cyclopropylketon **1** entstehen sollte.

Eine entscheidende Beobachtung war, dass das sterisch anspruchsvollere, methylsubstituierte Cyclopropylketon **6** (Schema 2) relativ schlecht reagierte und das Dimerisierungsprodukt **7** in nur 24 % Ausbeute als einzelnes Regioisomer lieferte, neben dem 3-Methylenon **8A** (66 %). Eine gründliche Analyse der Regiochemie von **7** (siehe die gestrichelte Linie durch den Cyclopentanring in **7** in Schema 2) und der vermuteten Nickeladihydropyranintermediate **9A** und **9B** belegte, dass die Bildung von **7** die parallel ablaufende Insertion eines Moleküls **6** in die sterisch weniger ge-

[\*] Prof. Dr. G. C. Lloyd-Jones

School of Chemistry  
University of Bristol  
Cantock's Close  
Bristol BS8 1TS (Großbritannien)  
Fax: (+44) 117-929-8611  
E-Mail: guy.lloyd-jones@bris.ac.uk



**Schema 2.** Ni-katalysierte Reaktion des Methylcyclopropylketons **6** über die Nickeladihydropyranintermediate **9**, die durch Insertion in die sterisch stärker (B) oder weniger (A) gehinderte Cyclopropanbindung entstehen.

hinderte Cyclopropanbindung A und eines zweiten Moleküls **6** in die stärker gehinderte Cyclopropanbindung B erfordert. Darüber hinaus lässt die Stoffbilanz der Reaktion darauf schließen, dass die Insertion in die weniger gehinderte Cyclopropanbindung A bevorzugt ist, weshalb mehr als 50% von **6** zum 3-Methylenon **8A** umgesetzt werden. Dies erklärt die niedrige Ausbeute von **7** und lässt außerdem den Schluss zu, dass das nicht beobachtete 4-Methylenon **8B** als reaktives Intermediat auftritt.

Mit diesen Informationen schien es nun möglich, eine Ni-katalysierte Kupplung von Enonen mit Cyclopropanen gezielt zu entwerfen (**1+3→4**). Dabei zeigte sich aber zunächst, dass die einfache stöchiometrische Reaktion überhaupt nicht stattfindet. Optimierungsversuche ergaben dann, dass die Konzentration des Enons sehr viel niedriger als die des Cyclopropans gehalten werden muss, damit die Reaktion erfolgreich abläuft. Die Umsetzungen verliefen mit vernünftigen Ausbeuten (41–77% Ausbeuten) bei einer Bandbreite von Cyclopropylketonen und Enonen, wenn die Enonkomponente langsam zugesetzt wurde (Spritzenpumpe, 2 h).

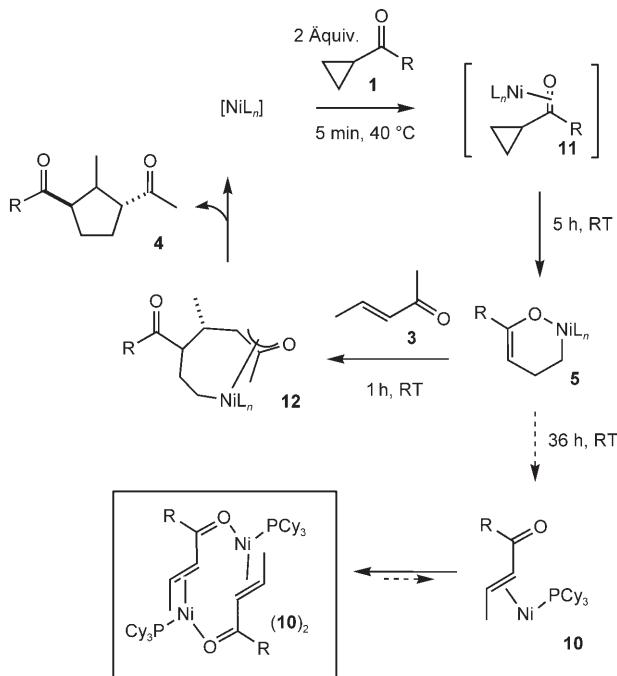
Die Ursache für den reaktionshemmenden Einfluss des Enons tritt in der Studie von Ogoshi, Nagata und Kurokawa klar hervor.<sup>[2]</sup> Die Autoren fanden, dass der relativ stabile, verbrückte dimere Enonkomplex **(10)2** in 72–100% Ausbeute bei der Reaktion von **1** ( $R = \text{Ph}$  oder  $\text{Me}$ ) mit  $[\text{L}_n\text{Ni}^0]$  ( $\text{L} = \text{Cy}_3\text{P}$ ) in Toluol entsteht ( $100^\circ\text{C}$ , 1.5 h; Schema 3). Es wurden zwei Vorstufenkomplexe beobachtet, wenn die Reaktion in Benzol als Lösungsmittel bei  $40^\circ\text{C}$  mit

2 Äquivalenten **1** ( $R = \text{Ph}$ ) ausgeführt wurde. Zunächst wurde ein  $\eta^2$ -Keto-Komplex **11** gebildet, der eine C-C-Insertion unter Bildung des Nickeladihydropyranintermediats **5** einging ( $R = \text{Ph}$ ; vermutlich ein O-verbrücktes Dimer (**5**)<sub>2</sub>).<sup>[9]</sup> Mit NMR-Spektroskopie wurde nachgewiesen, dass dieses Schlüsselintermediat entweder zum Enon-Komplex **(10)2** (60%) isomerisiert oder mit nichtumgesetztem **1** zum Cyclopentandimer **2** ( $R = \text{Ph}$ ; 40%) reagiert.

Reines Nickeladihydropyranintermediat **5**,<sup>[9]</sup> das in Benzol gelöst wurde, isomerisierte bei Raumtemperatur

langsam (36 h), aber quantitativ zum Dimer **(10)2** (vermutlich über eine  $\beta$ -H-Eliminierung).<sup>[10]</sup> In Gegenwart des Enons **3** ( $R = \text{Me}$ ) hingegen reagierte **5** viel schneller (1 h, Raumtemperatur) und ebenfalls quantitativ zum Alkyl- $\pi$ -oxoallylnickel-Komplex **12**, in dem eine der beiden C-C-Bindungen für die Bildung von **4** (oder analog von **1**) vorbereitet ist. Um ihre Untersuchung abzuschließen, wiesen die Autoren schließlich nach,<sup>[2]</sup> dass **12** eine reduktive Eliminierung (5 atm  $\text{CO}$ )<sup>[11]</sup> zur Knüpfung der letzten C-C-Bindung eingehen kann, wobei das gekreuzte Dimer **4** ( $R = \text{Ph}$ ,  $R' = \text{Me}$ ) freigesetzt wird.<sup>[12]</sup>

Zusammenfassend wurde eine außergewöhnliche Reaktion beschrieben, die aus zwei grundlegenden Studien zur Chemie des niedervalenten Nickels hervorging. Das Bemerkenswerte an diesen zeitgleich erschienenen und voneinander unabhängigen Veröffentlichungen ist,<sup>[2,3]</sup> dass sich die darin beschriebenen Forschungen gegenseitig ergänzen. Zusammengenommen ergeben sie ein sehr detailliertes Bild von der Anwendungsbreite und dem Mechanismus der „Dimerisierung“ von **1** mit Enonen **3** zur Bildung von gemischten 1,3-Diacyl-2-methylcyclopentanen **4**. Es ist verblüffend, dass sich das Nickeladi-



**Schema 3.** Schrittweise Analyse der Ni-katalysierten Reaktion des Cyclopropylketons **1** mit Enonen **3** mit stöchiometrisch geführten Einzelschritten. Die relative Konfiguration des  $\text{CH}(\text{Me})$ -Zentrums zwischen den Acylgruppen in **4** ist nicht gesichert (siehe Lit. [12]).

hydropyranintermediat **5** in Reaktionen mit Enonen nicht wie ein Nickelkomplex, sondern wie ein Enolat verhält. Diese Eigenschaft birgt interessante Perspektiven für die Entwicklung einer vielfältigen metallorganischen Nickelenolat-Chemie.

Online veröffentlicht am 22. September 2006

- [1] Ausgewählte neuere Beispiele: a) C. Böing, G. Franciò, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1537–1541; b) M. Kimura, M. Mori, N. Mukai, K. Kojima, Y. Tamaru, *Chem. Commun.* **2006**, 2813–2815; c) V. E. Albrow, A. J. Blake, R. Fryatt, C. Wilson, S. Woodward, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2549–2557; d) T. Hirashita, K. Akutagawa, T. Kamei, S. Araki, *Chem. Commun.* **2006**, 2599–2600.
- [2] S. Ogoshi, M. Nagata, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5350–5351.
- [3] L. Liu, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5348–5349.
- [4] a) H. N. C. Wong, M. Y. Hon, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanco, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165–198, zit. Lit.; b) H. Lebel, J. F. Marcoux, C. Molarino, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050, zit. Lit.

- [5] S. Ogoshi, M. Oka, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12810–12811, zit. Lit.
- [6] G. Zuo, J. Louie, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5798–5799, zit. Lit.
- [7] Die in Lit. [3] gezeigten Schemata deuten auf Prozesse mit stöchiometrischen Nickelmengen hin; allerdings zeigen die experimentellen Angaben in den Hintergrundinformationen eindeutig, dass **5** oder 10 Mol-% Ni-Komplex eingesetzt wurden.
- [8] a) H. P. Hratchian, S. K. Chowdury, V. M. Gutiérrez-García, K. K. D. Amarasinghe, M. J. Heeg, H. B. Schlegel, J. Montgomery, *Organometallics* **2004**, *23*, 4636–4646, zit. Lit; eine Diskussion zu O- und C-gebundenen Ni-Enolaten: b) J. Cámpora, C. M. Maya, P. Palma, E. Carmona, E. Gutiérrez, C. Ruiz, C. Graiff, A. Tiripicchio, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6889–6904.
- [9] Nach Reaktion in THF wurde **5** ( $R = Ph$ ) in 25% Ausbeute analysenrein als orangefarbener Feststoff isoliert.
- [10] Der verbrückte dimere Enon-Komplex **(10)<sub>2</sub>** wirkt als Präkatalysator (10 Mol-%) in der Dimerisierung von **1** ( $R = Ph$ ), ist aber um eine Größenordnung weniger wirksam als  $Cy_3P/[Ni(cod)_2]$ . Dies belegt, dass **(10)<sub>2</sub>** nicht am Katalysezyklus beteiligt ist und in einem langsamen und ungünstigen Gleichgewicht mit monomerem **10** oder mit freiem Enon **3** und dem  $\eta^2$ -Keto-Komplex **11** steht.

Dieses Ergebnis ist zwar nicht direkt auf die von Montgomery und Liu<sup>[3]</sup> entwickelten Bedingungen übertragbar, erklärt aber, warum die langsame Zugabe des Enons für den erfolgreichen Reaktionsverlauf unter katalytischen Bedingungen entscheidend ist.

- [11] Das Beiprodukt ist katalytisch inertes  $[Ni(Cy_3P)(CO)_3]$ . Eine z. B. thermisch ausgelöste reduktive Eliminierung in Gegenwart von **1** wird nicht erwähnt.
- [12] Man beachte, dass es zwischen Lit. [2] und [3] zu einem interessanten Konflikt bezüglich der relativen Konfiguration von **4** ( $R = Ph$ ,  $R' = Me$ ) kommt. In keiner der beiden Veröffentlichungen, auch nicht in den Hintergrundinformationen, findet sich ein Hinweis darauf, wie die relative Konfiguration von **4** (und verwandter gekreuzter Isomerisierungsprodukte) zugewiesen wurde. In Lit. [3] wird vermerkt, dass die Produkte kinetisch kontrolliert entstehen, (d.h., dass keine Epimerisierung auftritt). In Lit. [2] sind NMR-Daten für zwei Diastereoisomere von **4** ( $R = Ph$ ,  $R' = Me$ ) aufgeführt. Ein Vergleich der NMR-Daten beider Isomere mit den Daten des einzelnen in Lit. [3] beschriebenen Isomers lässt den Schluss zu, dass, wenngleich die Daten nicht identisch sind, unter beiden Bedingungen ( $L = Cy_3P$  oder  $NHC$ ) das gleiche Diastereoisomer als Hauptprodukt isoliert wurde.