

C-H-Insertionen

DOI: 10.1002/ange.200504288

Intramolekulare konzertierte Insertion von Vinylkationen in C-H-Bindungen: cyclisierende Hydroalkylierung von Alkinen mit Chlorameisensäurealkylestern zu Cyclopentanderivaten***Ursula Biermann, Rainer Koch und Jürgen O. Metzger**

C-H-Insertionen unter C-C-Bindungsknüpfung sind von großem aktuellem Interesse;^[1] besonders intensiv wird derzeit die Übergangsmetall-katalysierte C-H-Insertion erforscht.^[2] Carbene inserieren in C-H-Bindungen, wobei sie eine nicht aktivierte C_{sp3}-H-Bindung direkt angreifen und in einer einstufigen, konzertierten Reaktion eine neue C-C-Bindung bilden.^[3] Theoretische Studien^[4,5] sowie Experimente in der Gasphase^[6] zeigten, dass das Vinylkation C₂H₃⁺ in die H-H-Bindung unter Bildung des Ethylkations,^[4,6] in die C-H-Bindung von Methan unter Bildung des 2-Propylkations^[6] und in die C-H-Bindung von Ethan unter Bildung des 2-Butylkations^[5] inseriert.

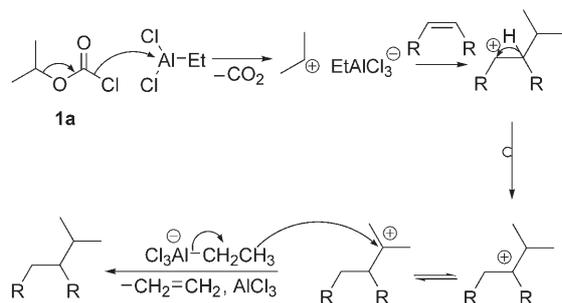
Wir berichteten kürzlich über die durch Ethylaluminiumsesquichlorid (Et₃Al₂Cl₃) induzierte Hydroalkylierung von Alkenen mit Chlorameisensäurealkylestern.^[7] Die Reaktion der Lewis-Säure z. B. mit Chlorameisensäureisopropylester (**1a**) ergibt das Isopropylkation, das an das Alken addiert. Die Übertragung eines Hydridions von einer Ethylaluminium-

[*] Dr. U. Biermann, Dr. R. Koch, Prof. Dr. J. O. Metzger
Institut für Reine und Angewandte Chemie
Universität Oldenburg
Postfach 2503, 26111 Oldenburg (Deutschland)
Fax: (+49) 441-798-3618
E-mail: juergen.metzger@uni-oldenburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (ME 722/14-1) gefördert.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

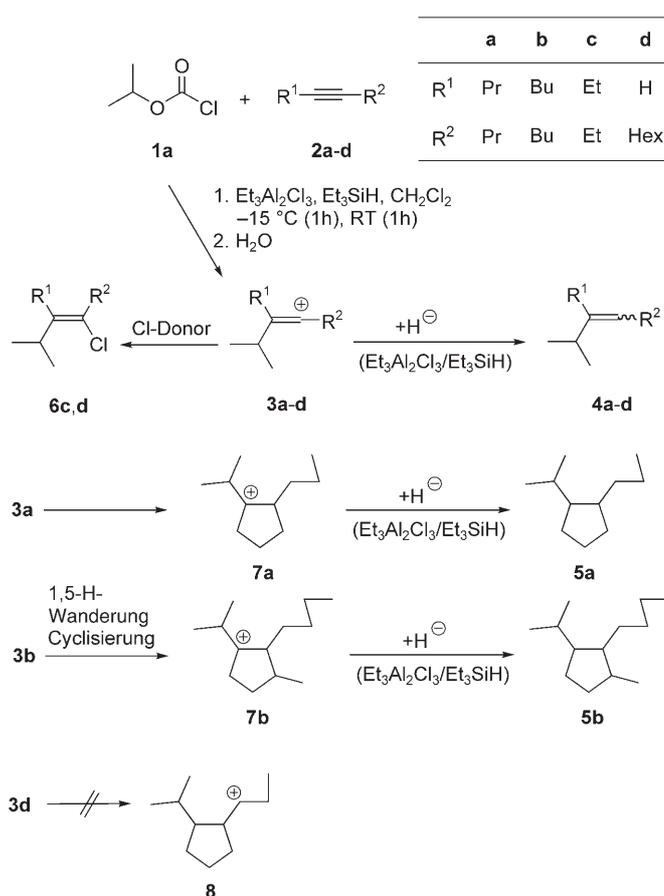
chloridspezies auf das Adduktcarbeniumion verläuft dann unter Bildung des Hydroalkylierungsprodukts (Schema 1).



Schema 1. Mechanismus der Hydroalkylierung von Alkenen mit Chlorameisensäureisopropylester (**1a**), induziert durch Ethylaluminiumsesquichlorid. R = Alkyl.

Analog sollte die Übertragung dieser Reaktion auf Alkine zu alkylierten Alkenen führen. So erwarteten wir bei der Umsetzung von 4-Octin (**2a**) mit **1a** unter den genannten Bedingungen in Gegenwart von $\text{Et}_3\text{Al}_2\text{Cl}_3$ und Et_3SiH als zusätzlichem Hydriddonor^[8] die Bildung von 4-Isopropyl-4-octen (**4a**) über das Vinylkation **3a** (Schema 2). Überraschenderweise wurde dieses Produkt allerdings nur als Nebenprodukt gebildet (weniger als 5%), und stattdessen isolierten wir in 79% Ausbeute 1-Isopropyl-2-propylcyclopentan (**5a**) als 4.6:1-Diastereomerengemisch. Die Umsetzung von 5-Decin (**2b**) ergab das 1,2,3-trialkylsubstituierte Cyclopentanderivat **5b** in 74% Ausbeute als 11:6:1:1-Diastereomerengemisch. Auch in diesem Fall wurde das Hydroalkylierungsprodukt **4b** nur in Spuren gebildet (weniger als 2%). Die Reaktion von 3-Hexin (**2c**) gab in einer Ausbeute von 38% Chloralken **6c** als 1.3:1-Diastereomerengemisch. Das Hydroalkylierungsprodukt **4c** wurde zu ca. 12% gebildet. Die Reaktion von 1-Octin (**2d**) mit **1a** in der Gegenwart von $\text{Et}_3\text{Al}_2\text{Cl}_3$ gab das Chloralkylierungsprodukt **6d** in 40% Ausbeute als 1:1-Diastereomerengemisch sowie ca. 5% Hydroalkylierungsprodukt **4d**. Bei keiner der beiden Reaktionen wurde ein Cyclopentanderivat oder ein sonstiges cyclisches Produkt beobachtet.

Die Bildung von **4-6** sollte folgendermaßen verlaufen: Das primär gebildete 2-Propylkation addiert an die C-C-Dreifachbindung unter Bildung des Vinylkations **3**. Sofern in Position 5 eine C-H-Bindung vorhanden ist (**3a,b**), findet nun eine intramolekulare 1,5-H-Wanderung statt; durch C-C-Verknüpfung entsteht dabei das Cyclopentylkation **7a** bzw. **7b**, das schließlich nach Hydridübertragung zu den Produkten **5a** bzw. **5b** führt.^[9] Die intramolekulare 1,5-H-Wanderung ist eindeutig schneller als die intermolekulare Hydridübertragung von $\text{Et}_3\text{Al}_2\text{Cl}_3/\text{Et}_3\text{SiH}$ zu den Hydroalkylierungsprodukten **4**. Im Falle von Alkin **2c** ist eine 1,5-H-Wanderung nicht möglich. Das Vinylkation **3c** wird daher hauptsächlich durch Transfer eines Chloridions von **1a** oder einer EtAlCl_2 -Spezies zu den Chloralkenen **6c** abgefangen. Offensichtlich ist die Chlorübertragung auf das intermediär gebildete Vinylkation schneller als die Hydridübertragung. Marcuzzi und

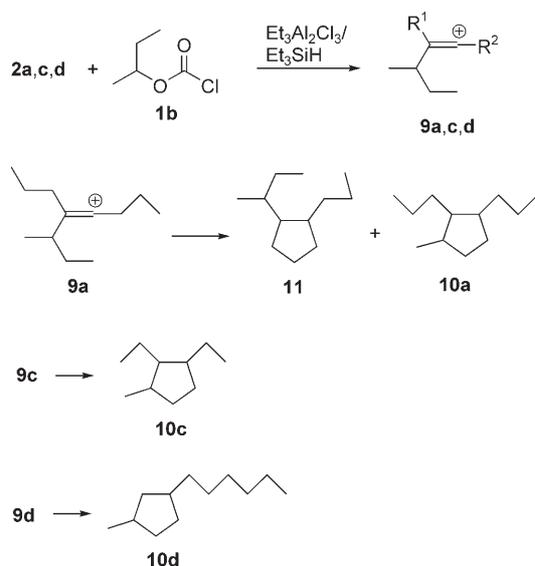


Schema 2. Reaktion der Alkine **2a-d** mit **1a** in Gegenwart von $\text{Et}_3\text{Al}_2\text{Cl}_3/\text{Et}_3\text{SiH}$ über die Vinylkationen **3a-d**. Die Produkte **5a,b** sowie **6c,d** und die Nebenprodukte **4a-d** wurden als Diastereomerengemische erhalten. Folgeprodukte des exocyclischen Cyclopentylkations **8** wurden nicht beobachtet.

Melloni berichteten über die Chloralkylierung von Alkinen mit Chloralkanen in Gegenwart von Lewis-Säuren.^[10]

Bei Vinylkation **3d** sollte eine Cyclisierung unter Bildung des exocyclischen Carbeniumions **8** möglich sein, allerdings wurden keine Produkte einer solchen Reaktion beobachtet. Daraus lässt sich schließen, dass eine schnelle 1,5-H-Wanderung offensichtlich nur stattfindet, wenn dabei ein endocyclisches Carbeniumion wie **7a** oder **7b** gebildet werden kann. Deshalb setzten wir die Alkine **2c** und **2d** mit Chlorameisensäure-2-butylester (**1b**) in Gegenwart von $\text{Et}_3\text{Al}_2\text{Cl}_3$ und Et_3SiH um. Wie erwartet bildeten sich dabei über die Vinylkationen **9c** bzw. **9d** die Cyclopentanderivate **10c** (Ausbeute 26%, GC) bzw. **10d** (Ausbeute 13%, GC) jeweils als Diastereomerengemische (Schema 3). Interessanterweise wurden bei der Umsetzung von Alkin **2a** mit **1b** über Vinylkation **9a** sowohl **10a** als auch **11** (Gesamtausbeute 52%) im Verhältnis von 1:3 gebildet.

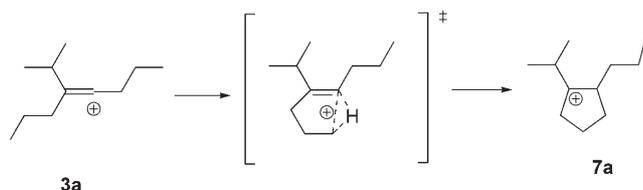
Die Bildung der Cyclopentanderivate wirft einige Fragen zum Mechanismus auf. Schegolev et al. berichteten über die Bildung von Cyclopentenonderivaten bei der Addition von Acylkationen an Alkine. Als Mechanismus wurden eine 1,5-H-Wanderung des primär gebildeten Acylvinylkations und



Schema 3. Reaktionen der Alkine **2a,c,d** mit **1b** in Gegenwart von $Et_3Al_2Cl_3/Et_3SiH$ über die Vinylkationen **9a,c,d** zu den Produkten der cyclisierenden Hydroalkylierung **10a,c,d** sowie **11**. Die Cyclopentanderivate **10a** und **11** wurden im Verhältnis von 1:3 über das Vinylkation **9a** gebildet. Alle Produkte wurden als Diastereomergemische erhalten. R^1, R^2 : siehe Schema 2.

eine nachfolgende Additions-Eliminierungs-Reaktion $A_D E$ oder alternativ eine intramolekulare elektrophile Substitution S_{Ei} diskutiert.^[11] Für unsere Reaktion sind beide mechanistischen Alternativen eindeutig auszuschließen. So wurden Cyclopentenderivate als Produkte einer S_{Ei} -Reaktion in keinem Fall, auch nicht in Spuren, beobachtet. Eine 1,5-H-Wanderung mit anschließender Addition zu einem Cyclopentylkation, das unter unseren Reaktionsbedingungen von einem Hydriddonor abgefangen werden könnte, kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da die Vinylkationen **3a** und **3b** zunächst ein primäres bzw. sekundäres Alkylcarbeniumion ergeben würden. Unsere Untersuchungen der Hydroalkylierung von Alkenen haben gezeigt, dass 1,2-H-Wanderungen in den intermediär gebildeten Alkylcarbeniumionen immer schneller als alle möglichen inter- und intramolekularen Abfangreaktionen ablaufen.^[7] Folgeprodukte solcher umgelagerten Carbeniumionen, z. B. Cyclobutane, wurden aber nicht beobachtet. Daraus kann geschlossen werden, dass 1,5-H-Wanderung und cyclisierende Addition konzertiert erfolgen (Schema 4).

Unsere quantenmechanischen Rechnungen (MP2/6-311 + G(d,p)//MP2/6-31G(d) + ZPVE)^[12] sagen voraus, dass eine



Schema 4. Konzertierte intramolekulare Insertion des Vinylkations **3a** in die C-H-Bindung eines primären C-Atoms unter Bildung des Cyclopentylcarbeniumions **7a**.

solche konzertierte Insertion des Vinylkations **3a** in eine C-H-Bindung möglich ist. Nach der stark exothermen Bildung des Vinylkations **3a** (197 kJ mol^{-1}) wird rasch ein konzertierter Übergangszustand durchlaufen (Abbildung 1), der

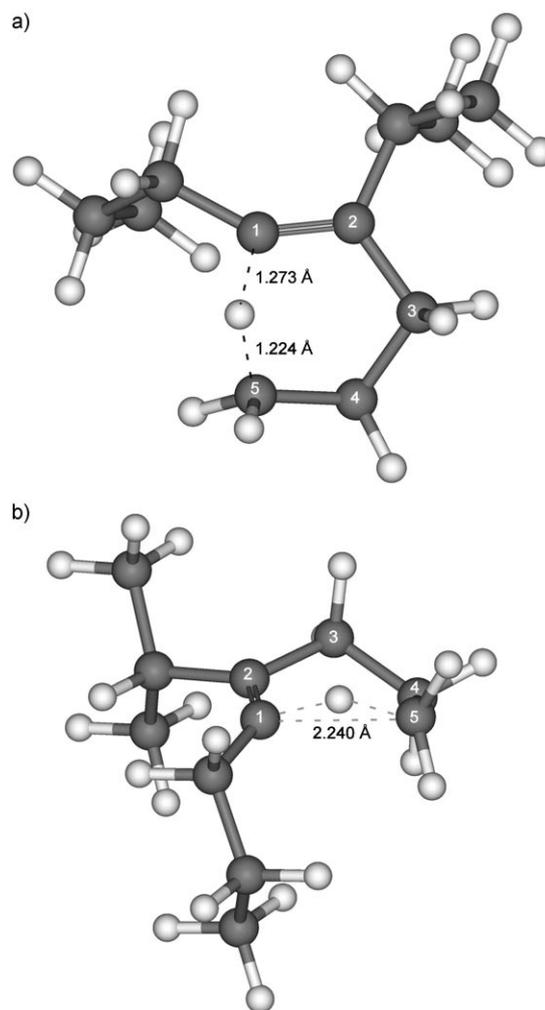
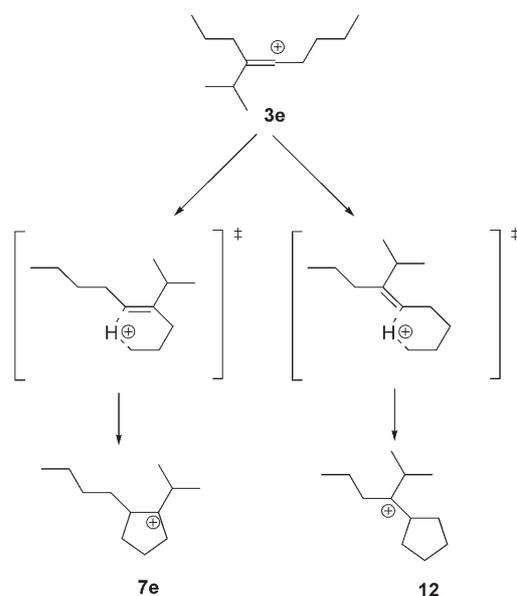


Abbildung 1. Übergangszustand der konzertierten Bildung des Cyclopentylkations **7a** ausgehend von Vinylkation **3a**. Relevante C-H- und C-C-Abstände sind angegeben. a) Darstellung des sich bildenden Cyclopentanrings in der Papierebene. b) Die Darstellung des sich bildenden Cyclopentanrings senkrecht zur Papierebene zeigt eine wannenähnliche Anordnung; die Kohlenstoffatome 2–4 liegen oberhalb der C1-H-C5-Ebene. Der Winkel C1-H-C5 beträgt 127.5° .

direkt zum Cyclopentylkation **7a** führt. Während das Produkt rund 130 kJ mol^{-1} stabiler als **3a** ist, beträgt die Aktivierungsenergie für die Cyclisierung und den gleichzeitigen Wasserstofftransfer lediglich 8 kJ mol^{-1} . Auch kann man die Bildung eines primären Alkylcarbeniumions durch 1,5-H-Wanderung mit anschließender C-C-Knüpfung ausschließen, da sich das Carbeniumion auf der Energiehyperfläche nicht lokalisieren lässt, sondern sich sofort zum Produkt der 1,2-H-Wanderung, einem sekundären Alkylcarbeniumion, umlagert, das keine Cyclopentanderivate bilden kann. Die Analyse des Übergangszustands zeigt in dessen imaginärer

Schwingung eine Bewegung der beiden Kohlenstoffatome aufeinander zu, während das Wasserstoffatom sich über die Ringebene bewegt. Die relevanten Abstände entsprechen denen der Insertion des Ethenylkations in die C-H-Bindung von Ethan^[5] und denen vergleichbarer C-H-Insertionen von Carbenen.^[13–15]

Es ist überraschend, dass für Vinylkation **3d** keine Produkte einer Cyclisierung über ein exocyclisches sekundäres Carbeniumion **8** beobachtet werden. Der Grund hierfür könnte sein, dass die Bildung eines sekundären endocyclischen Carbeniumions energetisch ungünstiger als die Bildung eines tertiären ist. Unsere Rechnungen am Modellvinylkation **3e** ($R^1 = \text{Pr}$, $R^2 = \text{Bu}$) zeigen, dass die Bildung des exocyclischen Carbeniumions **12** vor allem kinetisch benachteiligt ist (Schema 5).



Schema 5. Modellreaktion des Vinylkations **3e** über den endo- und exocyclischen Reaktionsweg zu den Cyclopentylkationen **7e** bzw. **12**.

Zwar ist das Cyclopentylkation **7e** als endo-Produkt etwa gleich stabil wie das entsprechende exo-Produkt **12**, die Übergangszustände unterscheiden sich jedoch deutlich. So verläuft die Bildung des exocyclischen Carbeniumions **12** nicht mehr konzertiert, vielmehr entspricht der Übergangszustand eher dem einer Hydridübertragung.^[16] Die berechnete Barriere liegt dabei rund 20 kJ mol^{-1} höher als die der Bildung des beobachteten endocyclischen Carbeniumions **7e**.

Unsere experimentellen Befunde und die quantenmechanischen Rechnungen liefern einen klaren Beleg, dass 1,5-H-Wanderung und cyclisierende Addition der Vinylkationen **3a,b** und **9a,c,d** konzertiert erfolgen, d. h., in Lösung kann ein Vinylkation intramolekular – analog zu Singulettcarbenen^[3,17] – in präparativ nützlicher Weise in C-H-Bindungen inserieren.^[4–6]

Eingegangen am 2. Dezember 2005
 Online veröffentlicht am 5. April 2006

Stichwörter: Alkine · Alkylierungen · Cyclisierungen · Insertionen · Vinylkationen

- [1] *Handbook of C-H Transformations: Applications in Organic Synthesis* (Hrsg.: G. Dyker), Weinheim, Wiley-VCH, **2005**.
- [2] a) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904; b) M. Lersch, M. Tilset, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2471–2526; c) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1769.
- [3] a) W. Kirmse, *Carbene Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**; b) *Carbene (Carbenoide) (Houben-Weyl)*, Bd. E19b (Hrsg.: M. Regitz), Thieme, Stuttgart, **1989**.
- [4] H. Kollmar, H. O. Smith, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 680–682; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 635–636.
- [5] P. Campomanes, D. Suárez, T. L. Sordo, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 5996–6002.
- [6] S. Fornarini, M. Speranza, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 2154–2160.
- [7] a) U. Biermann, J. O. Metzger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10319–10330; b) U. Biermann, J. O. Metzger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3874–3876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3675–3677.
- [8] H. Mayr, N. Basso, G. Hagen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3060–3066.
- [9] Die Kationen **7** liegen wegen schneller 1,2-H-Wanderungen im Gleichgewicht als Gemisch von drei (**7a**) bzw. vier (**7b**) isomeren tertiären Carbeniumionen vor.^[7] Dies hat zur Folge, dass eine Deuteriummarkierung keine eindeutigen Informationen zum Mechanismus beitragen kann.
- [10] a) F. Marcuzzi, G. Melloni, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3295–3300; b) F. Marcuzzi, G. Melloni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 1517–1522.
- [11] a) A. A. Schegolev, W. A. Smit, V. F. Kucherov, R. Caple, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6604–6606; b) A. A. Schegolev, W. A. Smit, G. V. Roitburd, V. F. Kucherov, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3373–3376; c) M. I. Kanishev, A. A. Schegolev, W. A. Smit, R. Caple, M. J. Kelner, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5660–5671.
- [12] Alle Rechnungen wurden mit dem Programmpaket Gaussian 03 durchgeführt. Geometrien wurden auf dem störungstheoretischen Niveau MP2/6-31G(d) optimiert, ebenso die Nullpunktsenergien, die mit dem Faktor 0.967 skaliert sind. Zuverlässigere Energien wurden durch MP2-Einzelpunktrechnungen mit dem Valence-triple-zeta-Basisatz 6-311+G(d,p) unter Berücksichtigung diffuser und polarisierender Funktionen erhalten. Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- [13] N. Yoshikai, E. Nakamura, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1159–1171.
- [14] E. Nakamura, N. Yoshikai, M. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181–7192.

- [15] H. M. Schulzbach, E. Bolton, D. Lenoir, P. von R. Schleyer, H. F. Schaefer III, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9908–9914.
- [16] Die 1,4-H-Wanderung im 2,5-Dimethyl-2-hexyl-Kation zeigt einen ähnlichen Übergangszustand: I. V. Vrček, V. Vrček, H. U. Siehl, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 1604–1611.
- [17] P. S. Skell, R. C. Woodworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4496; W. v. E. Doering, H. Prinzbach, *Tetrahedron* **1959**, *6*, 24–30.