

# Neue Methoden zur decarboxylierenden Biarylkupplung

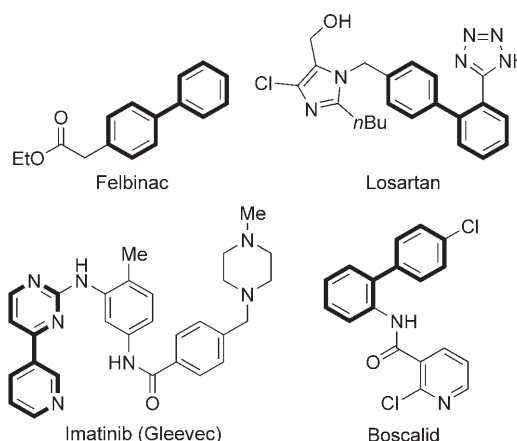
Olivier Baudoin\*

## Stichwörter:

Biaryle · Decarboxylierungen · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Palladium

**B**iarylmotive sind in organischen Molekülen, die wichtige biologische oder physikalische Eigenschaften haben, häufig zu finden.<sup>[1]</sup> Dazu gehören der nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoff Felbinac, das blutdrucksenkende Mittel Losartan, das Krebsmedikament Imatinib und das Fungizid Boscalid (Schema 1).

In den letzten Jahrzehnten wurden erfolgreich Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsmethoden<sup>[2,3]</sup> – die bekannteste ist die Suzuki-Miyaura-Kupplung<sup>[4]</sup> – zur Synthese von Biarylverbindungen eingesetzt [Gl. (1),  $M_T$  = Übergangsmetall]. Diesen Methoden mangelt es jedoch an Reaktionsschritt- und Atomökonomie, da sie die Herstellung und die Verwendung eines Organometall-Kupplungspartners in stöchiometrischen Mengen erfordern. In den letzten Jahren wurden daher alternative Methoden entwickelt. Die direkte Arylierung durch C-H-Aktivierung bildet eine attraktive Alternative [Gl. (2)].<sup>[5,6]</sup> Bei dieser Methode ist die Regioselektivität der C-H-Bindungsfunktionalisierung das Hauptproblem, das aber durch dirigierende Gruppen oder elektronische Effekte gelöst werden kann. Eine dritte und ebenso interessante Methode, die kürzlich eingeführt wurde, besteht in einer decarboxylierenden Kreuzkupplung zwischen einem Halogenaren und einer Aren-carbonsäure [Gl. (3)].<sup>[10,11]</sup> Die Carboxy-funktion gewährleistet die Regioselek-



**Schema 1.** Beispiele für Biaryl enthaltende Arzneimittel und Agrochemikalien.

tivität der Reaktion (in gleicher Weise wie das Hauptgruppenmetall in herkömmlichen Kreuzkupplungen), und als Abfallprodukt entsteht nur Kohlendioxid. Dieser Ansatz folgt einem Vorbild in lebenden Organismen, die durch enzymatische Decarboxylierung von Carbonsäuren Carbanionenäquivalente bilden können. Die einfache Verfügbarkeit

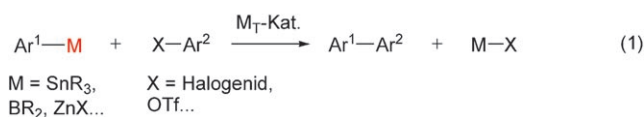
von Aren-carbonsäuren macht diese „biomimetische“ Route besonders attraktiv.

In den späten 1960er Jahren veröffentlichte Nilsson erste Studien zur Übergangsmetall-vermittelten decarboxylierenden Biarylkupplung.<sup>[7]</sup> Dabei ging es um Ullmann-Reaktionen zwischen einem Aryl-Kupfer-Intermediat (das durch thermische Decarboxylierung einer Aren-carbonsäure mit einer stöchiometrischen Menge Kupfer(I) erzeugt wurde) und einem Aryliodid. Die Methode erwies sich jedoch als unbrauchbar, was weitere Ent-

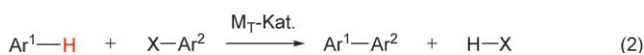
wicklungen auf diesem Gebiet beeinträchtigte, bis neuere Durchbrüche erfolgten.

2002 beschrieben Myers et al. eine vielseitig verwendbare decarboxylierende Reaktion vom Heck-Typ zwischen Aren-carbonsäuren und Olefinen unter Palladiumkatalyse [Gl. (4)].<sup>[8a,b]</sup> Später wiesen sie nach, dass ein Dime-

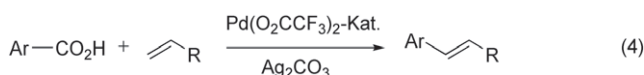
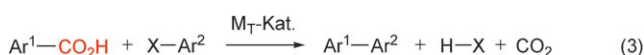
## übliche Kreuzkupplungen



## direkte Arylierung



## decarboxylierende Kreuzkupplungen



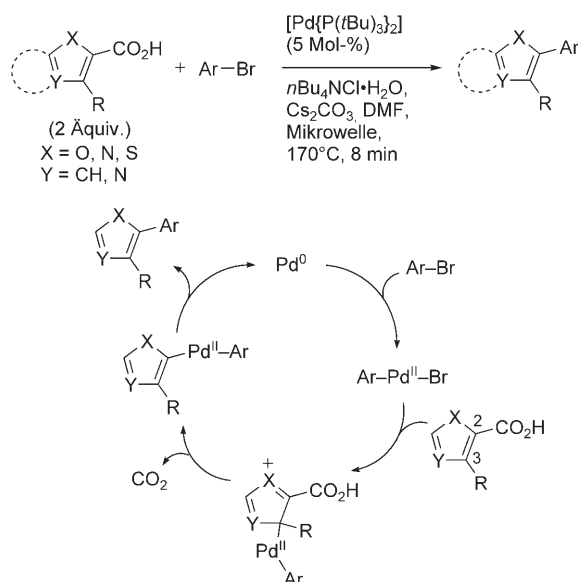
[\*] Prof. Dr. O. Baudoin  
LSMO, UMR CNRS 5181  
Université Claude Bernard Lyon 1  
bat. CPE, 43 bd du 11 Novembre 1918  
69622 Villeurbanne (France)  
Fax: (+33) 4-7243-2963  
E-Mail: olivier.baudoin@univ-lyon1.fr  
Homepage: <http://umr5181.univ-lyon1.fr/user/main.asp?num=89>

thylsulfoxid-kordiniertes Arylpalladium(II)-trifluoracetat-Intermediat an diesem Prozess beteiligt ist.<sup>[8c]</sup> Diese Arbeiten waren ein Meilenstein in der Entwicklung der decarboxylierenden Pd-katalysierten Kreuzkupplungen.<sup>[9]</sup>

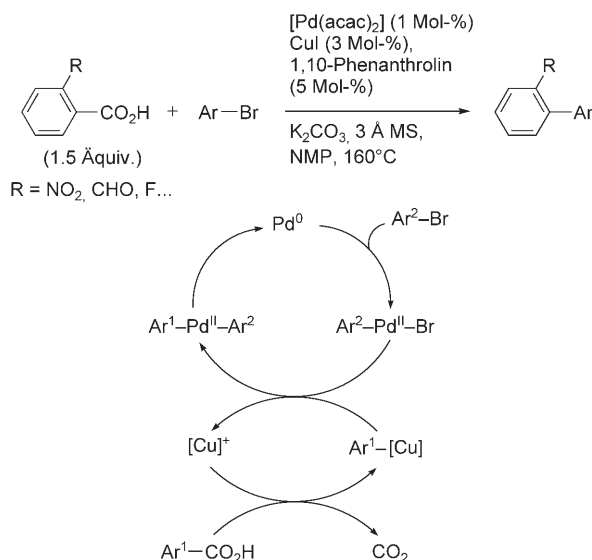
Forgione, Bilodeau und Mitarbeiter<sup>[10]</sup> sowie Gooßen et al.<sup>[11]</sup> beschrieben kürzlich jeweils eine Pd-katalysierte Variante der decarboxylierenden Biarylkreuzkupplung. Im ersten Beitrag wurde eine Vielzahl an heteroaromatischen Carbonsäuren (Pyrrole, Furane, Oxazole, Thiazole, Thiophene und Benzofurane) mit Arylbromiden unter Palladium(0)-Katalyse zu den entsprechenden Biarylverbindungen gekuppelt (Schema 2).<sup>[12]</sup> Als optimale Bedingungen erwiesen sich:  $[\text{Pd}\{\text{P}(\text{tBu})_3\}_2]$  (5 Mol-%) als Katalysator, Caesiumcarbonat (stöchiometrische Menge) als Base und Tetra-*n*-butylammoniumchloridhydrat als Additiv in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) unter Mikrowellenbestrahlung bei 170 °C. Die Ausbeuten betrugen 23–88 %, und es wurden 2 Äquivalente der Carbonsäurekomponente eingesetzt. Für diesen Prozess wurde ein Mechanismus vorgeschlagen (Schema 2), der eine elektrophile Palladierung an der 3-Position des Heterocyclus mit nachfolgender C3–C2-Wanderung des Palladiums unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung und eine reduktive Eliminierung einschließt. Dieser Vorschlag wurde durch mehrere experimentelle Beobachtungen gestützt.

Der vorgeschlagene Mechanismus impliziert, dass diese Reaktion auf *heteroaromatische* Verbindungen mit einer Carbonsäurefunktion an der 2-Position beschränkt ist. Allerdings sichert das Vorhandensein einer Carboxygruppe am Heterocyclus eine vollständige Kontrolle der Regioselektivität, die bei einer C–H-Aktivierung nicht möglich wäre (ein unsubstituierter Heterocyclus ergab unter den gleichen Bedingungen ein Gemisch aus 2- und 5-substituierten Regioisomeren).

Der zweite Beitrag – von Gooßen et al. – beschreibt eine ganz andere decarboxylierende Kreuzkupplung (Schema 3).<sup>[11]</sup> Ein Kupfer(I)-Salz wurde verwendet, um eine 2-substituierte Aren-carbonsäure zu decarboxylieren und die entsprechende Arylkupfer-Spezies zu bilden. Letztere wurde mit einem Arylpalladiumbromid-Komplex (hergestellt



**Schema 2.** Pd-katalysierte decarboxylierende Kupplung von heteroaromatischen Carbonsäuren mit Arylbromiden und vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.<sup>[10]</sup>



**Schema 3.** Pd/Cu-katalysierte decarboxylierende Kupplung von Aren-carbonsäuren mit Arylbromiden und vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.<sup>[11]</sup> MS = Molekularsieb, NMP = *N*-Methylpyrrolidin.

aus einem Palladium(0)-Katalysator und einem Arylbromid) transmetalliert. In den ersten Experimenten wurde eine stöchiometrische Menge an Kupfer(II) ( $\text{CuCO}_3$ ) zusammen mit katalytischen Mengen Palladium(0), erzeugt aus  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$  und  $\text{P}i\text{PrPh}_2$ , verwendet; unter relativ milden Reaktionsbedingungen (NMP, 120 °C, 24 h) wurden die Biarylverbindungen in guten Ausbeuten (bis zu 97 %) erhalten. Unter etwas schärferen Bedingungen (NMP, 160 °C, 24 h)

gelang es den Autoren, diesen Prozess gleichzeitig Palladium(0)- und Kupfer(I)-katalysiert (doppelt katalytische Bedingungen) mit lediglich 1 Mol-% Pd und 3 Mol-% Cu durchzuführen (Schema 3). Diese Reaktion, die gegenwärtig auf Aren-carbonsäuren mit einem koordinierenden *ortho*-Substituenten begrenzt scheint, ist ein wesentlicher Fortschritt auf dem Gebiet der Biaryl-Kreuzkupplungen. Ihre Verwendung zur Synthese einer Vorstufe (4-Chlor-2'-

nitrobiphenyl) von Boscalid (Schema 1) demonstrierte ihren Nutzen für potenzielle industrielle Anwendungen.

Die decarboxylierenden Methoden zur Synthese von Biarylverbindungen, die Forgione, Bilodeau und Mitarbeiter sowie Gooßen et al. beschrieben haben, eröffnen neue Perspektiven für die Chemie der Kreuzkupplungen. Eine Verallgemeinerung dieser ersten Studien ist zu erwarten. Decarboxylierende Kupplungen sollten zusammen mit Methoden, die auf einer C-H-Aktivierung basieren, sowohl akademische als auch industrielle Forscher mit einer Reihe neuer Möglichkeiten zur Knüpfung von Biarylbindungen ausstatten, für die keine Organometallreaktanten benötigt werden.

Online veröffentlicht am 24. Januar 2007

- [1] a) P. J. Hajduk, M. Bures, J. Praestgaard, S. W. Fesik, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3443–3447; b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930; c) G. Bringmann, A. J.

Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.

- [2] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schultz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.  
[3] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.  
[4] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.  
[5] a) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67–72; b) L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253–1264.  
[6] Ausgewählte neuere Beispiele: a) X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996–4997; b) L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020–18021; c) J. C. Lewis, J. Y. Wu, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1619–1621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1589–1591; d) N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972–4973; e) M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754–8755; f) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J.*

*Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748–11749.

- [7] M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423–426.  
[8] a) A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250–11251; b) D. Tanaka, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433–436; c) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323–10333.  
[9] Siehe auch: a) G. Lalic, A. D. Aloise, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2852–2853; b) S. Lou, J. A. Westbrook, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11440–11441; c) D. K. Rayabarapu, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13510–13511.  
[10] P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351.  
[11] L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664.  
[12] Diese Art der Umwandlung wurde schon im Rahmen einer Totalsynthese beschrieben: C. Peschko, C. Winklhofer, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147–1152.