

Kreuzkupplungen**Synthese von Ketonen aus α -Oxocarboxylaten und Arylbromiden durch Cu/Pd-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung****

Lukas J. Goosßen,* Felix Rudolphi, Christoph Oppel und Nuria Rodríguez

Dr. Nikolaus Müller gewidmet

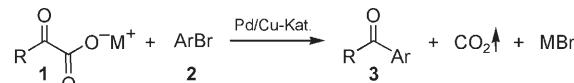
Arylketone sind wichtige Strukturelemente in Wirkstoffen und funktionellen Materialien.^[1] Neben Friedel-Crafts-Acylierungen,^[2] in denen diese Produkte meist als Isomerengemische anfallen, werden sie insbesondere durch Umsetzungen aktivierter Carbonsäurederivate mit metallorganischen Reagentien erhalten,^[3] z.B. aus Weinreb-Amiden und Grignard-Verbindungen.^[4] Übergangsmetallkatalysatoren erhöhen die Effizienz solcher Kreuzkupplungen so weit, dass selbst wenig reaktive Kohlenstoffnucleophile wie Organozinkverbindungen oder Boronsäuren umgesetzt werden.^[5–7] Dadurch wird die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen deutlich verbessert. Besonders bequem sind Reaktionsvarianten, bei denen Carbonsäuren *in situ* aktiviert werden, z.B. palladiumkatalysierte Direktsynthesen von Arylketonen aus Arylboronsäuren und Carbonsäuren in Gegenwart von Anhydriden^[8] oder Kupplungsreagentien.^[9]

Eine umgekehrte Vorgehensweise, die Kupplung von Acylanionen-Äquivalenten mit Kohlenstoffelektrophilen, wird dagegen vorwiegend bei der Synthese von Alkylketonen eingesetzt.^[10] Die Umpolung der Carbonylfunktion wird dabei durch Überführung von Aldehyden in Cyanhydrine, Acetale, Dithiane oder Hydrazone erreicht.^[11] Für die katalytische Arylierung von Acylanionen-Äquivalenten gibt es dagegen nur wenige Beispiele, darunter die von Hartwig et al. beschriebene Kupplung von Arylbromiden mit *N*-*tert*-Butylhydrazonen.^[12] Nachteilig bei allen Reaktionen dieses Typs sind die zusätzlichen Derivatisierungs- und Verseifungsschritte, sowie die Verwendung starker Basen. Arylierungen von Aldehyden unter C-H-Aktivierung bieten eine atomökonomische Alternative, sind aber bisher nur mit einem eingeschränkten Spektrum an teuren Aryliodiden möglich.^[13]

Im Folgenden stellen wir eine neue Strategie zur Synthese von Arylketonen vor, bei der Salze von α -Oxocarbonsäuren durch Decarboxylierung an einem Kupferkatalysator in

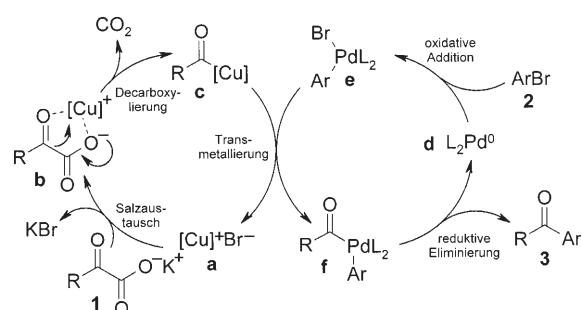
Acylkupferspezies überführt und an einem Palladiumkatalysator mit Arylhalogeniden aryliert werden.

Mit unserer Biarylsynthese aus Benzoaten und Arylhalogeniden gelang uns der Nachweis, dass decarboxylierende Kreuzkupplungen wertvolle Alternativen zu entsprechenden Umsetzungen von Organometallverbindungen sein können.^[14] Bei nachfolgenden Untersuchungen zum Mechanismus der Decarboxylierung von Benzoatesäuren^[15] beobachteten wir, dass ein Katalyzatorsystem aus Kupfer(I)-oxid und 1,10-Phenanthrolin auch die Decarboxylierung von 2-Oxo-phenylessigsäure zu Benzaldehyd vermittelte.^[16] Wir vermuteten, dass dabei am Kupfer ein Acylanionen-Äquivalent erzeugt und zum Aldehyd protoniert worden war. Daher fasssten wir den Plan, diese Decarboxylierung in Abwesenheit von Protonen unter basischen Bedingungen auszuführen und mit einer palladiumvermittelten Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden zu einer decarboxylierenden Ketonsynthese zu kombinieren (Schema 1). Der Vorteil dieser Strategie besteht darin, dass die Acylnucleophile ohne Schutzgruppentechnik und ohne starke Basen *in situ* aus leicht zugänglichen und stabilen Salzen von α -Oxocarbonsäuren erzeugt werden.^[17]



Schema 1. Synthese von Ketonen aus α -Oxocarbonsäuren.

Der hypothetische Mechanismus der geplanten Transformation ist in Schema 2 illustriert: Das Kalium- α -oxocarboxylat **1** reagiert zunächst in einer Ligandenmetathese mit



Schema 2. Postulierter Katalysezyklus für die Arylketonsynthese.

[*] Prof. Dr. L. J. Goosßen, F. Rudolphi, C. Oppel, Dr. N. Rodríguez
FB Chemie – Organische Chemie, TU Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Straße, Geb. 54, 67663 Kaiserslautern
(Deutschland)
Fax: (+49) 631-205-3921
E-Mail: goossen@chemie.uni-kl.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-kl.de/goosßen>

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Saltingo GmbH für finanzielle Unterstützung sowie dem FCI, der Studienstiftung des deutschen Volkes und der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für Stipendien.

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

dem Kupfer(I)-Komplex **a** zum Kupfercarboxylat **b**. Durch Decarboxylierung bildet sich daraus eine Acylkupferspezies **c**, die in einem Transmetallierungsschritt den Arylrest auf die Palladium(II)-Spezies **e** überträgt, die ihrerseits aus der oxidativen Addition des Arylhalogenids **2** an den Palladium(0)-Katalysator **d** hervorgeht. Dabei wird der Kupfer(I)-Halogenidkomplex **a** freigesetzt und der Katalysezyklus für das Kupfer geschlossen. Der Palladiumkatalysator **d** wird durch die reduktive Eliminierung des Arylketons **3** aus der Acyl-Aryl-Palladiumspezies **f** regeneriert.

Um auf der Grundlage dieser Überlegungen eine praktikable Ketonsynthese zu entwickeln, untersuchten wir anhand der Testreaktion von Kaliumoxophenylacetat (**1a**) mit 4-Bromtoluol (**2a**) verschiedene Kombinationen von Kupfer- und Palladiumkatalysatoren auf ihre Wirksamkeit (Tabelle 1). Wir erhielten mit einem Katalysatorsystem, das sich bereits in der decarboxylierenden Biarylsynthese bewährt hatte (15 Mol-% Kupfer(I)-iodid/1,10-Phenanthrolin und 1 Mol-% Palladium(II)-acetylacetonat) bei 170 °C in *N*-Methylpyrrolidon(NMP)/Chinolin bescheidene Ausbeuten an Phenyl-4-tolyketon (Nr. 1). Die Beobachtung, dass weder Kupfer noch Palladium alleine als Katalysatoren wirksam sind (Nr. 2 und 3), stützt den skizzierten Reaktionspfad und lässt Mechanismen vom Ullmann- oder Heck-Typ unwahrscheinlich erscheinen.

Tabelle 1: Entwicklung des Katalysatorsystems.^[a]

Cu-Quelle	Pd-Quelle	Ligand	Solvans	Ausb. [%]
1 Cul	[Pd(acac) ₂]	–	NMP/Chin. ^[b]	26
2 Cul	–	–	NMP/Chin. ^[b]	0
3 –	[Pd(acac) ₂]	–	NMP/Chin. ^[b]	0
4 Cu ₂ O	[Pd(acac) ₂]	–	NMP/Chin. ^[b]	20
5 CuOAc	[Pd(acac) ₂]	–	NMP/Chin. ^[b]	35
6 CuBr	[Pd(acac) ₂]	–	NMP/Chin. ^[b]	37
7 CuBr	[Pd ₂ (dba) ₃] ^[c]	–	NMP/Chin. ^[b]	31
8 CuBr	PdCl ₂	–	NMP/Chin. ^[b]	34
9 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	–	NMP/Chin. ^[b]	38
10 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	Binap ^[c]	NMP/Chin. ^[b]	26
11 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	PPH ₃	NMP/Chin. ^[b]	31
12 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	dppf ^[c]	NMP/Chin. ^[b]	33
13 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	P(p-MeOC ₆ H ₄) ₃	NMP/Chin. ^[b]	62
14 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	P(o-Tol) ₃	NMP/Chin. ^[b]	58
15 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	P(o-Tol) ₃ ^[d]	NMP/Chin. ^[b]	70
16 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	P(o-Tol) ₃ ^[d]	NMP/Chin. ^[b]	99 ^[e]
17 CuBr	[(o-Tol) ₂ PC ₇ H ₆]Pd(μ-OAc) ₂		NMP/Chin. ^[b]	95 ^[e]
18 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	P(o-Tol) ₃ ^[d]	Mesitylen/Chin. ^[b]	20 ^[e]
19 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	P(o-Tol) ₃ ^[d]	NMP	56 ^[e]
20 CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	P(o-Tol) ₃ ^[d]	Chin.	92 ^[e]
21 ^[f] CuBr	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	P(o-Tol) ₃ ^[d]	NMP/Chin. ^[b]	90 ^[g]

[a] Reaktionsbedingungen: 15 Mol-% Cu-Kat., 1 Mol-% Pd-Kat., 3 Mol-% Ligand (1.5 Mol-% bei zweizähnigen Liganden), 15 Mol-% 1,10-Phenanthrolin, 2 mL Solvens (Chin.=Chinolin), 170 °C, 6 h. [b] Mischungsverhältnis 3:1. [c] dba=trans,trans-Dibenzylidenaceton, Binap=2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, dppf=1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen. [d] 2 Mol-% Ligand. [e] Nach 16 h. [f] Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat als Substrat. [g] Nach 36 h.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass aus Kupfer(I)-bromid als Kupfer- und Palladium(II)-1,1,5,5-hexafluor-acetylacetont, [Pd(F₆-acac)₂], als Palladiumquelle besonders effektive Katalysatoren entstehen (Nr. 6 und 9). Auch der Zusatz von Phosphanliganden beeinflusst die Umsetzung vorteilhaft, wobei Tris(*o*-tolyl)phosphan (P(*o*-Tol)₃) die besten Ergebnisse lieferte (Nr. 14 und 15). Mit dem so optimierten Katalysatorsystem wurden bereits nach 6 Stunden 70% und nach 16 Stunden eine fast quantitative Ausbeute erzielt (Nr. 16). Ähnlich gute Ergebnisse wie der in situ erzeugte Palladiumkatalysator lieferte der lagerfähige Palladacyclus *trans*-Di(μ-acetato)bis[*o*-(tolylphosphanyl)benzyl]-dipalladium(II) (Nr. 17).^[18] Unter den Lösungsmitteln erwiesen sich Chinolin oder NMP/Chinolin-Gemische als besonders geeignet, wobei durch Verwendung von Pyridin anstelle von Chinolin eine Rückflusstemperatur von 170 °C eingestellt werden kann. Dies ist besonders bei Reaktionen im größeren Maßstab sinnvoll, um die Restfeuchtigkeit kontinuierlich durch azeotrope Destillation zu entfernen.

Um sicherzustellen, dass sich das Katalysatorsystem auch für weniger reaktive α-Oxocarbonsäuren als Substrate eignet, führten wir einige Experimente mit Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat (**1b**) durch. Da selbst dieses extrem stark abgeschirmte Derivat innerhalb von 36 Stunden in guten Ausbeuten reagierte (Nr. 21), setzten wir das optimierte Katalysatorsystem unverändert für die Reaktionen einer Vielfalt von Arylbromiden mit unterschiedlichen α-Oxocarbonsäuren ein (Tabelle 2).

Dabei zeigte sich einerseits, dass Kaliumoxophenylacetat mit elektronenreichen wie elektronenarmen Aryl- und Heteroaryl-bromiden in guten Ausbeuten zu den Phenylketonen reagiert, wobei viele funktionelle Gruppen toleriert werden, unter anderem Ester, Ketone und Nitrile. Andererseits ließ sich 4-Bromtoluol mit diversen alkyl-, aryl- und heteroaryl-substituierten α-Oxocarbonsäuren in guten Ausbeuten kupeln. Die Grenzen des gegenwärtigen Katalysatorsystems wurden erst mit thermisch instabilen (**3ia**, vinylische α-Oxo-carbonsäuren) oder sterisch extrem abgeschirmten Substanzen (**3ao**, **3la**) erreicht.

Zusammenfassend wurde mit dieser decarboxylierenden Kreuzkupplung eine einstufige Synthese von Arylketonen erschlossen, die breit anwendbar ist und im Unterschied zu herkömmlichen Ketonsynthesen keine metallorganischen Reagentien erfordert. Stattdessen werden einfach handhabbare, gut zugängliche Salze von Carbonsäuren, die zum Teil als Zwischenprodukte bei der Herstellung von Aminosäuren großtechnisch verfügbar sind, als Quelle für Acylnucleophile genutzt. Diese Reaktion verdeutlicht, dass das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung keineswegs auf die Synthese von Biarylen beschränkt ist, sondern als Grundlage für die Entwicklung eines breiten Spektrums nachhaltiger Kreuzkupplungen dienen kann. Eine Erweiterung der decarboxylierenden Kupplungen auf Arylchloride sowie die Senkung der Reaktionstemperaturen durch die Entwicklung aktiverer Decarboxylierungskatalysatoren sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Tabelle 2: Anwendungsbreite der neuen Ketonsynthese.^[a]

Produkt	Ausb. [%] ^[a]	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
	83		90 ^[c]
	82		67
	59		56
	83		82
	99		78
	70		72
	57		50
	73		26
	72		69 ^[c]
	64		59
	96		51
	45		34 ^[c]
	52		5 ^[d]

[a] Reaktionsbedingungen: 15 Mol-% CuBr, 1 Mol-% $[\text{Pd}(\text{F}_6\text{-acac})_2]$, 2 Mol-% $\text{P}(\text{o-Tol})_3$, 15 Mol-% 1,10-Phenanthrolin, 2 mL NMP/Chinolin (3:1), 170°C, 16 h. Der Substituent aus der α -Oxocarbonsäure ist auf der linken Seite der Carbonylgruppe gezeichnet. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [c] Nach 36 h. [d] GC-Ausbeute.

Experimentelles

3ba: Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat (5.05 g, 30.0 mmol), Palladium(II)-1,1,1,5,5-hexa-

fluoracetyleketonat (104.1 mg, 0.20 mmol) und Kupfer(I)-bromid (430.4 mg, 3.00 mmol) unter Stickstoff vorgelegt und mit einer Lösung von 4-Bromtoluol (3.42 g, 2.46 mL, 20 mmol), Tris(*o*-tolyl)phosphan (182.6 mg, 0.6 mmol) und 1,10-Phenanthrolin (541 mg, 3.0 mmol) in 36 mL NMP und 8.5 mL Pyridin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 36 Stunden unter Rückfluss erhitzt (170°C), nach dem Abkühlen durch Celite filtriert und der Filterkuchen mit Diethylether nachgespült. Das Filtrat wurde mit 1M Salzsäure (3 × 20 mL) gewaschen, und die wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und einer Kugelrohrdestillation (105°C/4 × 10⁻³ mbar) wurde das Produkt **3ba** als gelbes Öl erhalten (3.17 g, 90% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von *tert*-Butyl(4-tolyl)keton (CAS 30314-44-4).

Die Versuche in Tabelle 2 wurden im 1.00-mmol-Maßstab in 20-mL-Gefäßen mit Septumkappen ausgeführt. Die Produkte wurden nach wässriger Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat-Gradient).

Eingegangen am 6. November 2007
Online veröffentlicht am 10. März 2008

Stichwörter: Arylketone · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Kupfer · Palladium

- [1] a) P. J. Masson, D. Coup, J. Millet, N. L. Brown, *J. Biol. Chem.* **1994**, *270*, 2662–2668; b) K. R. Romines, G. A. Freeman, L. T. Schaller, J. R. Cowan, S. S. Gonzales, J. H. Tidwell, C. W. Andrews, D. K. Stammers, R. J. Hazen, R. G. Ferris, S. A. Short, J. H. Chan, L. R. Boone, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 727–739.
- [2] C. W. Schellhammer in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Band VII/2a (Hrsg.: E. Müller), Thieme, Stuttgart, **1973**, S. 15–379.
- [3] J. Cason, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1106–1110.
- [4] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [5] E. Negishi, F. Liu in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 18–19.
- [6] a) E. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, A. T. Stoll, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181–5184; b) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2392–2394.
- [7] M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109–3112.
- [8] a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3566–3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458–3460; b) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254–3267; c) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, 1237–1240.
- [9] L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084–2085.
- [10] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1134–1135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1075–1077.
- [11] a) G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5286–5287; b) R. E. Damon, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4551–4554; c) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 690–700; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 639–649; d) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, J. C. Bottaro, M. W. D. Perry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1040–1041.
- [12] A. Takemoto, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14800–14801.
- [13] a) Y. C. Huang, K. K. Majumdar, C. H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1682–1684; b) S. Ko, B. Kang, S. Chang, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 459–461; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 455–457.

- [14] a) L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664; b) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824–4833.
- [15] L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241–2246.
- [16] Decarboxylierung von α -Oxocarbonsäuren: a) A. Claus, R. Wollner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 1856–1861; b) T. Cohen, I. H. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3780–3781.
-
- [17] Synthese von Acylcupraten aus Organolithiumverbindungen: D. Seyferth, R. C. Hui, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4551–4553.
- [18] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C. P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1848.