

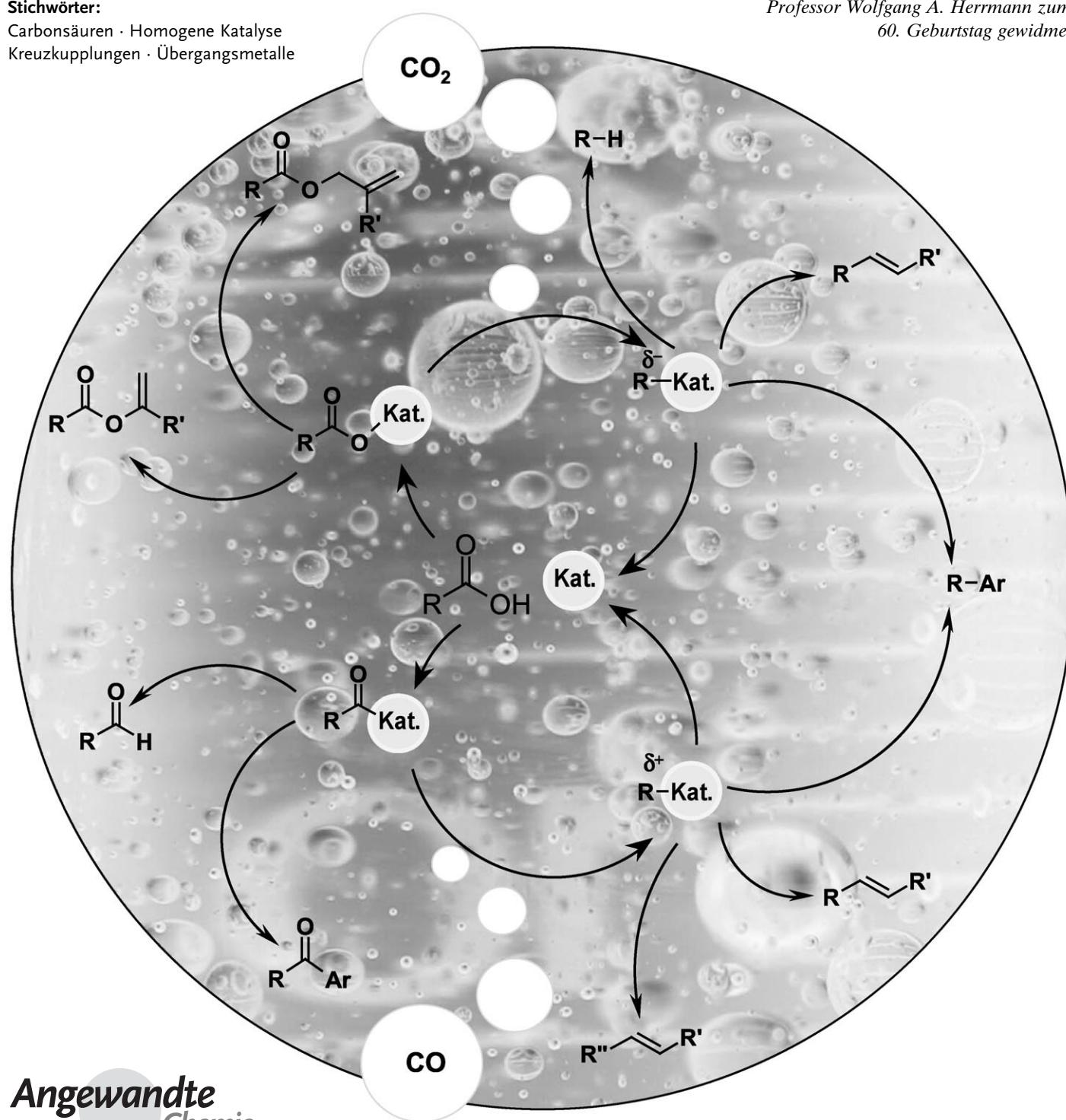
Carbonsäuren als Substrate in der homogenen Katalyse

Lukas J. Goosßen, Nuria Rodríguez und Käthe Goosßen*

Stichwörter:

Carbonsäuren · Homogene Katalyse
Kreuzkupplungen · Übergangsmetalle

*Professor Wolfgang A. Herrmann zum
60. Geburtstag gewidmet*



In organischen Molekülen zählen Carbonsäuregruppen zu den häufigsten Funktionalitäten. Seit langem dienen aktivierte Derivate der Carbonsäuren als vielseitige Anknüpfungspunkte bei Derivatisierungen und beim Aufbau von Kohlenstoffgerüsten. In den letzten Jahren sind zahlreiche katalytische Transformationen entdeckt worden, mit deren Hilfe Carbonsäuren ohne zusätzlichen Aktivierungsschritt direkt als Bausteine nutzbar werden. Über vielfältige Reaktionspfade wurde so aus dieser einzelnen Funktionalität eine große Zahl unterschiedlicher Produktklassen zugänglich. Der Vortitel illustriert einen wichtigen Grund dafür: In den Katalysezyklen kann aus Acylmetallkomplexen Kohlenmonoxidgas, aus Carboxylatkomplexen gasförmiges Kohlendioxid freigesetzt werden, wobei jeweils unterschiedliche metallorganische Spezies gebildet werden. So können Carbonsäuren zu Syntheseäquivalenten von Acyl-, Aryl- oder Alkyhalogeniden sowie von metallorganischen Reagentien werden. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über interessante katalytische Transformationen von Carbonsäuren und einigen aus ihnen *in situ* zugänglichen Derivaten. Er soll dazu einladen, diese neuen Methoden zu ergänzen, weiter zu entwickeln und in der organischen Synthese einzusetzen.

1. Einleitung

Die Stoffklasse der Carbonsäuren und die wichtigsten Reaktionen der COOH-Gruppe sind Chemikern bereits vom ersten Studiensemester an bekannt.^[1] Carbonsäuren sind in großer struktureller Vielfalt kommerziell verfügbar, gut lagerfähig, einfach handhabbar und im Bedarfsfall über eine große Zahl bewährter Methoden präparativ zugänglich. So können aromatische Carboxylatgruppen durch Oxidation von Seitenketten des Arenrings erzeugt werden, wobei im Idealfall nur Luftsauerstoff als Reagens eingesetzt wird und Wasser als Koppelprodukt entsteht.^[2] Diese Herstellungsweise eignet sich auch für heterocyclische Carbonsäuren; allerdings sind COOH-funktionalisierte Heterocyclen häufig sogar einfacher verfügbar als die Grundkörper, etwa wenn diese über Kondensationsreaktionen (z. B. aus Oxoestern) synthetisiert werden.^[3] Synthesestrategien ausgehend von Carbonsäuren versprechen ökologische Vorteile gegenüber einigen traditionellen Arenfunktionalisierungen, die durch Halogenierungen, Nitrierung/Reduktion/Diazotierung oder Friedel-Crafts-Reaktionen eingeleitet werden, da diese oft abfallintensiv sind und die Produkte zum Teil als Regioisomergemische anfallen.^[1] Dieser Nachhaltigkeitsaspekt kommt auch bei aliphatischen Carbonsäuren zum Tragen, besonders, wenn sie aus natürlichen Quellen (nachwachsende Rohstoffe) oder indirekt durch Oxidation natürlich vorkommender Alkohole zugänglich sind.^[4] Alternativ lassen sich Carbonsäuren auch auf einfache Weise z. B. durch Hydrolyse von Nitrilen, Malonestersynthesen oder Carbonylierungen von Alkenen oder Halogenverbindungen herstellen.^[5]

Die gute Verfügbarkeit von Carbonsäuren macht sie zu äußerst vielversprechenden Rohstoffen für chemische Synthesen. Dabei werden allerdings meistens nicht-katalytische Verfahren genutzt, während die Verwendung von Carbon-

Aus dem Inhalt

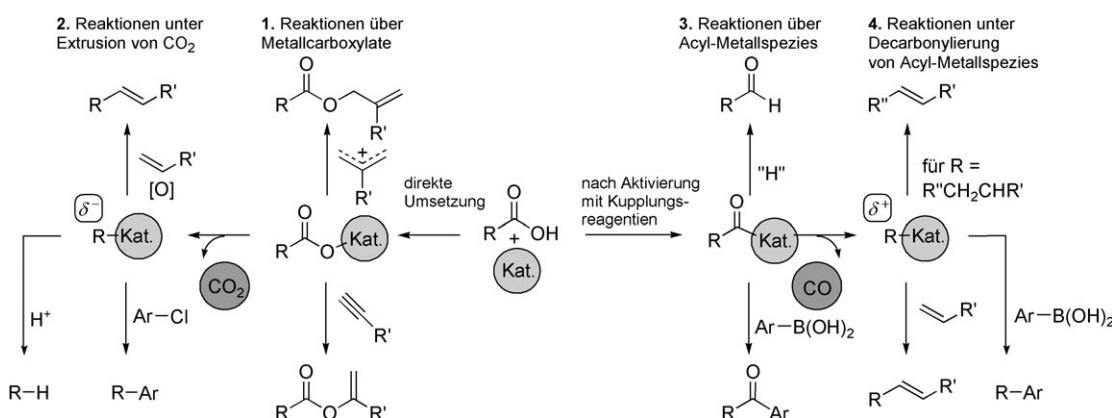
1. Einleitung	3145
2. Reaktionen über Metallcarboxylate	3147
3. Reaktionen unter Extrusion von Kohlendioxid	3152
4. Reaktionen über Acylmetallspezies	3156
5. Reaktionen unter Decarbonylierung von Acylmetallspezies	3159
6. Zusammenfassung und Ausblick	3162

säuren als Substrate in übergangsmetallkatalysierten Verfahren gegenwärtig noch eher die Ausnahme ist.

Die Reaktivität von Carbonsäuren wird durch die zwei vicinalen Sauerstoffatome, nämlich das Carbonylsauerstoffatom und das der sauren Hydroxygruppe, bestimmt.^[1] Unter basischen Bedingungen wird die Carbonsäuregruppe zum Resonanzstabilisierten Carboxylat deprotoniert, was nucleophile Angriffe auf das Carbonylkohlenstoffatom erheblich erschwert. Erst durch Protonierung wird eine Substitution der Hydroxygruppe möglich, z. B. bei Veresterungen. Unter basischen Bedingungen sind nucleophile Substitutionen am Carbonylkohlenstoffatom über den Additions-Eliminierungs-Mechanismus dagegen erst möglich, wenn die Hydroxygruppe durch eine nicht protonenaktive Abgangsgruppe ersetzt wird, z. B. durch die Dehydratisierung zu Anhydriden oder die Überführung in Säurechloride oder Aktivester.

Diese grundlegenden Prinzipien gelten auch für die in Schema 1 zusammengestellten metallkatalysierten Reaktionen von Carbonsäuren und ihren Derivaten, die anhand der Position und Polarität der Bindungsknüpfung grob in vier Gruppen eingeteilt wurden. Der erste Reaktionsmodus einer Carbonsäure besteht darin, dass die O-H-Bindung der freien Carbonsäure gebrochen und der Carboxylatrest als Ganzes

[*] Prof. Dr. L. J. Goossen, 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/goossen>
Dr. K. Goossen
Bayer HealthCare AG, Strategic Planning Pharma
Müllerstraße 178
13353 Berlin (Deutschland)



Schema 1. Carbonsäuren in katalytischen Transformationen.

mit einem Kupplungspartner verknüpft wird. Die Nucleophilie des Carboxysauerstoffatoms ermöglicht beispielsweise die Reaktion mit koordinierten Allylmetallspezies, wie sie etwa im Verlauf von allylischen Substitutionen oder Oxidationen gebildet werden (siehe Abschnitt 2.1.2). In Gegenwart geeigneter Katalysatoren wird eine Einschiebung in die O-H-Bindung aber auch bei Reaktionen mit eigentlich nucleophilen Kupplungspartnern beobachtet, z.B. bei der metallkatalysierten Addition von Carbonsäuren an Alkene oder Alkine unter Bildung von (Enol-)Estern (Abschnitte 2.1 und 2.2).

Der zweite Reaktionsmodus von Carbonsäuren umfasst Reaktionen, bei denen primär Metallcarboxylate gebildet werden, die anschließend unter Extrusion von CO_2 in metallorganische Verbindungen überführt werden. Dieser Decarboxylierungsschritt ist zumeist stark endotherm und nur schwer in weiterführende katalytische Transformationen einzugliedern. Selbst die seit langem bekannte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren zu den entsprechenden Arenen erfordert außer hohen Temperaturen einen Übergangsmetallmediator wie Quecksilber, Silber oder Kupfer in zumeist stöchiometrischen Mengen. Erst in den letzten Jahren sind erste katalytische Varianten dieser Reaktion entwickelt worden (Abschnitt 3.1).

Noch wertvoller für die Synthese sind Reaktionen, bei denen Carbonsäuren nach der Decarboxylierung mit anderen Substraten gekuppelt werden. Eines der wenigen Beispiele

dafür ist eine Biarylsynthese, bei der durch Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren generierte Arylnucleophile an einem Pd-Katalysator mit Halogenarenen verknüpft werden (Abschnitt 3.2). Nach dem gleichen Reaktionsmodus können Carbonsäuren aber auch wie Halogenarene reagieren (Abschnitte 3.3 und 3.4), nämlich wenn die intermedialen Arylnucleophile vor dem Kupplungsschritt am Metallkatalysator zu Kohlenstoffelektrophilen umgepolt werden. Dies wird z.B. bei einer aktuellen Variante der Heck-Reaktion beobachtet, bei der Carbonsäuren mit Alkenen in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und dem Oxidationsmittel Ag^+ zu Vinylarenen gekuppelt werden.

Wie bei klassischen Reaktionen von Carbonsäuren ist ein nucleophiler Angriff an das Carbonylkohlenstoffatom mit nachfolgendem Bruch der C(O)-O-Bindung auch bei katalytischen Transformationen erst möglich, wenn die Säurefunktion unter Substitution der O-H-Gruppe aktiviert wird. Derart aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechloride, Anhydride, Aktivester und sogar einige Amide und Thioester, reagieren z.B. mit Pd- und Rh-Komplexen unter oxidativer Addition zu Acylkomplexen und können so für katalytische Acylierungen nutzbar gemacht werden. Dieser dritte Reaktionsmodus liegt beispielsweise der Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden zugrunde, wobei die Carbonsäuren in situ mit Pivalinsäureanhydrid in Anhydride überführt werden, die in Gegenwart von Pd-Katalysatoren zu den Aldehyden hydriert werden (Abschnitt 4.1). Nach dem glei-



Lukas J. Gooßen studierte Chemie an der Universität Bielefeld und der University of Michigan, fertigte seine Diplomarbeit bei Prof. K. P. C. Vollhardt an und promovierte 1997 bei Prof. W. A. Herrmann an der TU München. Nach einem Postdoktorat bei Prof. K. B. Sharpless und einer Tätigkeit als Laboreleiter bei der Bayer AG habilitierte er bei Prof. M. T. Reetz am MPI für Kohlenforschung. Als Heisenberg-Stipendiat war er an der RWTH Aachen tätig, bis er 2005 seine jetzige Position als Professor für Organische Chemie an der TU Kaiserslautern antrat. Er befasst sich mit der Entwicklung nachhaltiger katalytischer Transformationen.



Nuria Rodríguez wurde 1978 in Valencia (Spanien) geboren. Nach Abschluss ihres Chemiestudiums an der Universität Valencia promovierte sie in der Arbeitsgruppe von Prof. G. Asensio und M. Medio-Simon über Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen unter Beteiligung eines sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffzentrums in α -Stellung zu einer Sulfinylgruppe. Seit 2006 forscht sie, gefördert durch ein Humboldt-Stipendium, in der Arbeitsgruppe von Prof. Gooßen als Postdoktorandin. Der Schwerpunkt ihrer Arbeiten ist die Entwicklung decarboxylierender Kreuzkupplungen.

chen Reaktionsprinzip verlaufen auch Pd-katalysierte Kreuzkupplungen von Carbonsäuren mit Boronsäuren in Gegenwart verschiedener Aktivierungsreagentien (Abschnitt 4.2).

Im vierten und letzten Reaktionsmodus nutzt man die Neigung der durch oxidative Addition von aktivierte Carbonsäurederivaten an Metallkatalysatoren zugänglichen Acylmetallkomplexe, unter Bildung von Alkyl- oder Arylmetallspezies zu decarbonylieren. Auf diese Weise entstehen aus Carbonsäuren metallorganische Spezies, wie sie im einleitenden Schritt vieler katalytischer Transformationen durch die oxidative Addition von Halogenarenen an Metallkomplexe gebildet werden. So können aromatische Carbonsäuren mit Alkenen in Heck-Reaktionen zu Vinylarenen umgesetzt (Abschnitt 5.2) oder mit Boronsäuren zu Biarylen gekuppelt werden (Abschnitt 5.3).

Eine Sequenz aus oxidativer Addition und Decarbonylierung gelingt an Pd-Katalysatoren auch mit Alkylcarbonsäureanhydriden. Enthalten die so gebildeten Alkylmetallspezies β -Wasserstoffatome, werden dabei über β -Hydrideliminierung um ein Kohlenstoffatom verkürzte Alkene freigesetzt (Abschnitt 5.1). Diese Pd-katalysierte decarbonylierende Eliminierung aktiverter Carbonsäuren ist somit synthetisch äquivalent mit einer Halogenwasserstoff-Eliminierung aus Halogenalkanen.

In diesem Aufsatz werden aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Übergangsmetallkatalyse vorgestellt, bei denen Carbonsäurederivate als Substrate fungieren. Dabei werden die Perspektiven diskutiert, die diese Umsetzungen für die organische Synthese eröffnen könnten. Angesichts der großen Vielfalt interessanter Reaktionen war es jedoch unmöglich, eine gewisse Auswahl zu treffen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf kürzlich publizierten katalytischen Transformationen, die entweder von Carbonsäuren selbst ausgehen oder von Derivaten, die daraus unter milden Bedingungen zugänglich sind. Katalytische Reaktionen von Carbonsäurechloriden finden nur in Ausnahmefällen Erwähnung, z. B., wenn sie als Basis für die Entwicklung solcher Reaktionen dienten. Die umfangreiche Literatur zur Addition von Carbonsäuren an Mehrfachbindungen wird nur verkürzt dargestellt, um Überlappungen mit aktuellen Übersichtsartikeln zu minimieren.



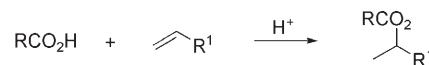
Käthe Gooßen, geb. Baumann, studierte Chemie an der University of Durham (Großbritannien) und wechselte zur Doktorarbeit über palladiumkatalysierte Alkaloidsynthesen in den Arbeitskreis von Prof. J. A. Murphy, University of Strathclyde (Glasgow). Seit 1999 ist sie bei der Bayer AG tätig, zunächst als Laborleiterin im Fluorlabor der zentralen Forschung, dann in der chemischen Entwicklung von Bayer Healthcare und von 2005 an in der strategischen Planung der Bayer Schering Pharma. Seit Beginn ihrer Elternzeit 2006 arbeitet sie im Arbeitskreis Gooßen mit.

2. Reaktionen über Metallcarboxylate

2.1. Katalytische Addition von Carbonsäuren an Alkene

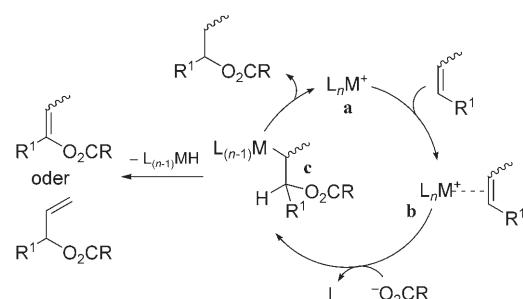
2.1.1. Hydroacyloxylierungen

Carbonsäuren können, ähnlich wie Halogenwasserstoffe, an Alkene unter Bildung der Markownikow-Produkte addieren.^[6] Solche Hydroacyloxylierungen werden durch Brønsted-Säuren oder durch Lewis-saure Metallzentren homo- oder heterogener Katalysatoren vermittelt und großtechnisch zur Herstellung einfacher Ester genutzt (Schema 2).^[7]



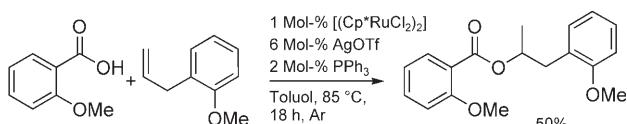
Schema 2. Hydroacyloxylierung von Alkenen.

Die Entwicklung alternativer Katalysatoren auf Basis von Münz- und Platinmetallen ist von großem Interesse, da mit solchen weicheren Metallen die Selektivität der Reaktion verbessert und mildere Reaktionsbedingungen ermöglicht werden könnten. Leider waren giftige Quecksilbersalze aber lange die einzigen Verbindungen dieser Art, die die Additionsreaktion in der gewünschten Weise vermittelten.^[8] Die Schwierigkeit bei der Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren liegt darin, dass deren Alkylkomplexe zu β -Hydrideliminierungen neigen, sodass der geplante redoxneutrale Katalyzyzyklus für viele Substrate nur zu leicht in einen oxidativen Prozess vom Wacker-Typ (Abschnitt 2.2) umgelenkt wird (Schema 3).^[9]



Schema 3. Mechanismus der übergangsmetallkatalysierten Hydroacylierung.

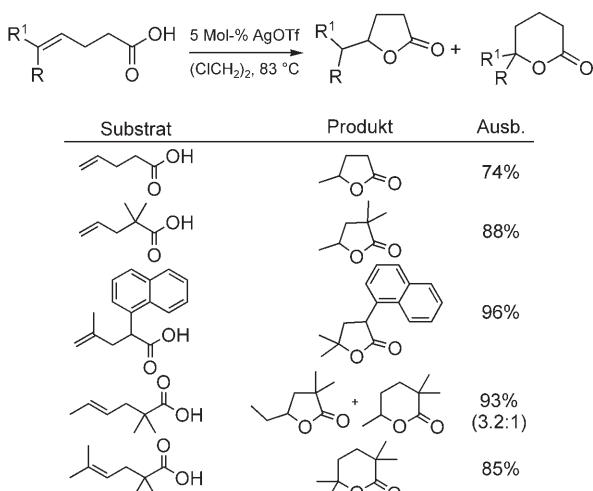
Durch Verwendung eines kationischen, sterisch abgeschirmten Ru^{II}-Komplexes, der aus 1 Mol-% $[(\text{Cp}^*\text{RuCl}_2)]$ ($\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$), 2 Mol-% 1,1'-Bis(diphenylphosphino)butan (dppb) oder PPh_3 und 6 Mol-% Silbertriflat generiert wurde, konnten Oe et al. diesen hier unerwünschten Reaktionspfad soweit unterdrücken, dass die selektive Addition aromatischer Carbonsäuren an einige Alkene auch mit diesem späten Übergangsmetallkatalysator möglich wurde.^[10] Bei den meisten Beispielen wurde Norbornen als Alkenkomponente verwendet, sodass der Reaktionspfad über β -Hydrideliminierung aus geometrischen Gründen unvorteilhaft war. Es findet sich jedoch auch das in Schema 4 gezeigte Beispiel



Schema 4. Ru/Ag-katalysierte Hydroacyloxylierung nach Oe et al.

einer selektiven Alkylestersynthese, bei der eine redoxneutrale Addition mit der oxidativen Addition in direkter Konkurrenz steht.

He et al. stellten kurz darauf eine intramolekulare Verfahrensvariante zur Cyclisierung von γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren zu Fünf- oder Sechsringlactonen vor, bei der der vorherige Cokatalysator Silbertriflat (5 Mol-%) als alleiniger Mediator fungiert (Schema 5). Die Reaktionen verlaufen

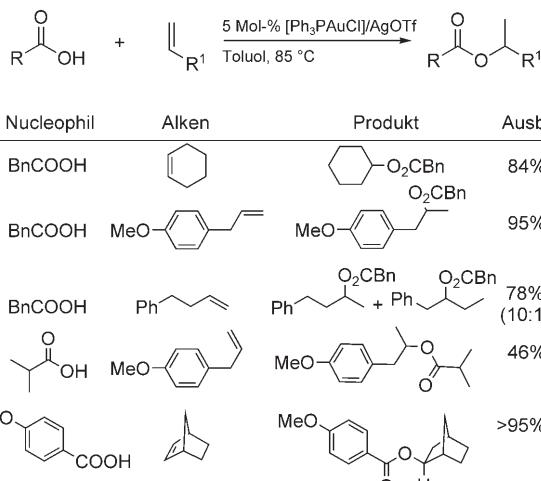


Schema 5. Beispiele Ag-katalysierter Hydroacyloxylierungen.

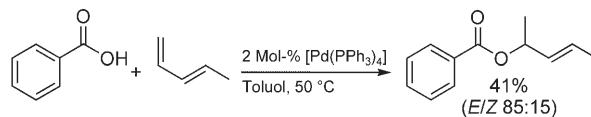
ebenfalls Markownikow-selektiv, sodass abhängig vom Substitutionsmuster der Doppelbindung 6-*endo*- oder 5-*exo*-Produkte, zum Teil im Gemisch, entstehen. Die selektive Synthese größerer Ringe z. B. aus δ,ϵ -ungesättigten Carbonsäuren misslang jedoch, stattdessen bildeten sich nach Doppelbindungs migration ebenfalls Gemische aus Fünf- und Sechsringlactonen.^[11]

Derartige intramolekulare Additionsreaktionen wurden mittlerweile auch für andere Katalysatoren berichtet, z. B. für 2.5 Mol-% Kupfer(II)-triflat^[12] und für ein Gemisch aus 10 Mol-% FeCl₃ und 30 Mol-% AgOTf (OTf = Trifluormethansulfonat).^[13] Die vielleicht interessantesten Befunde erhielten He und Yang mit kationischen Gold(I)-Phosphin-Komplexen, die auch die intermolekulare Addition aromatischer und aliphatischer Carbonsäuren an einfache Alkene vermittelten (Schema 6).^[14] Dabei dürfte die geringe Tendenz dieses Münzmetalls, β -Hydrideliminierungen einzugehen, eine entscheidende Rolle spielen.

Auch die Addition von Carbonsäuren an konjugierte Diene ist noch verhältnismäßig wenig untersucht. Hartwig et al. berichteten 2003, dass diese Reaktion durch Pd-Phosphin-Komplexe vermittelt wird, wobei selektiv die Markownikow-Produkte entstehen (Schema 7).^[15] Da es sich bei



Schema 6. Beispiele Au-katalysierter Hydroacyloxylierungen.
Bn = Benzyl.



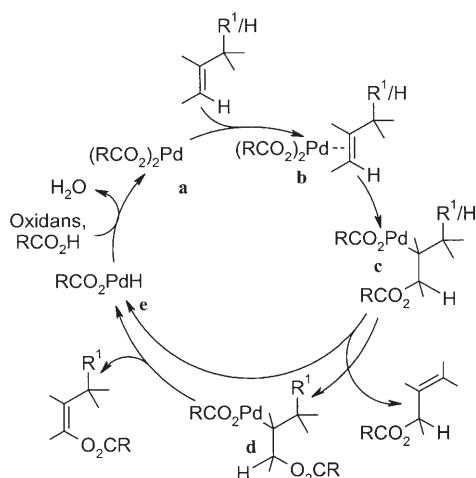
Schema 7. Pd-katalysierte Hydroacyloxylierung eines Dienens.

dieser Reaktion jedoch um eine thermodynamisch wenig ertragbare Gleichgewichtsreaktion handelt, wurden lediglich Ausbeuten um die 50% erzielt, wobei die Carbonsäure bevorzugt von der sterisch weniger abgeschirmten Seite und unter Bildung des *E*-Produktes angreift.

2.1.2. Oxidative Acyloxylierungen

Weitere Reaktionspfade für die Umsetzung von Carbonsäuren mit Alkenen eröffnen sich, wenn solche Additionen unter oxidativen Bedingungen durchgeführt werden. Derartige zumeist palladiumkatalysierte oxidative Acyloxylierungen können über π -Allylkomplexe verlaufen (Schema 13) oder durch 1,2-Additionen von Carbonsäuren an koordinierte Alkene initiiert werden (Schema 8), wobei der exakte Katalyzyklus noch nicht zweifelsfrei geklärt ist.^[16]

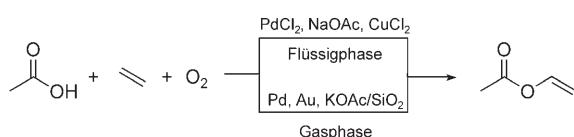
Bei einem Reaktionsverlauf über 1,2-Addition koordiniert das Alken zunächst an den Pd^{II}-Katalysator **b**, anschließend erfolgt die nucleophile Addition des Carboxylats an das Alken **c**. Das Produkt wird durch β -Hydrideliminierung aus **c** oder **d** freigesetzt, wobei von der Struktur des Alkens abhängt, ob diese zum Allylcarboxylat oder Enolester erfolgt: Bei Additionen an Alkene mit einfach zugänglichen Allylwasserstoffatomen entstehen in der Regel Allylcarboxylate, da eine zusätzliche interne Rotation nötig wäre, um die für die Freisetzung des Enolesters über β -Hydrideliminierung erforderliche *syn*-Konformation zu erreichen.^[17] Die Entstehung von Enolestern wird dagegen hauptsächlich bei Pd-katalysierten oxidativen Acyloxylierungen von Ethen oder Alkenen ohne Allylwasserstoffatome beobachtet. In jedem Fall muss abschließend die resultierende Pd-Hydrid-Spezies **e** durch einen Oxidations schritt



Schema 8. Pd-katalysierte oxidative Acyloxylierungen von Alkenen über 1,2-Addition.

wieder in den ursprünglichen Pd^{II}-Katalysator **a** überführt werden.

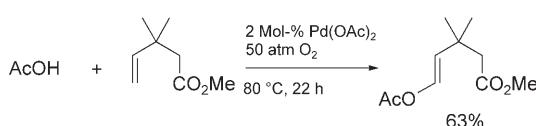
Die Pd-katalysierte oxidative Synthese von Enoestern, die erstmals 1960 von Moiseev et al. untersucht wurde,^[18] ähnelt mechanistisch der Wacker-Oxidation von Alkenen,^[19] nur dass anstelle von Wasser Carbonsäuren als Nucleophile zugesetzt werden. Ein Beispiel ist die Addition von Essigsäure an Ethen, die bereits seit den 1960er Jahren für die großtechnische Produktion von Vinylacetat genutzt wird (Schema 9).^[20] Ursprünglich wurde diese Reaktion in flüssiger Phase mit einem PdCl₂/NaOAc/CuCl₂-Katalysator durchgeführt, später setzte sich eine Reaktionsführung in der Gasphase an einem Pd/Au-Heterogenkatalysator durch.^[21]



Schema 9. Industrielle Herstellung von Vinylacetat.

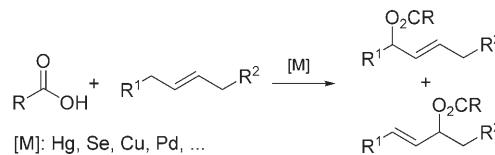
Ein frühes Beispiel für die Anwendung dieser Reaktion auf komplexere Strukturen ist die 1975 von Izumi und Kasaoka vorgestellte Synthese von 2-Pyronen durch oxidative Cyclisierung von Penta-2,4-diensäuren in Gegenwart eines Mediators aus einem Äquivalent PdCl₂/LiCl mit Na₂CO₃ als Base und Wasser als Lösungsmittel.^[22] Eine weitere präparative Anwendung ist die in Schema 10 gezeigte Umsetzung eines komplexeren Alkens ohne Allylprotonen.^[23]

Wie eingangs erwähnt, bilden sich bei den meisten oxidativen Acyloxylierungen selektiv Allylcarboxylate. Am



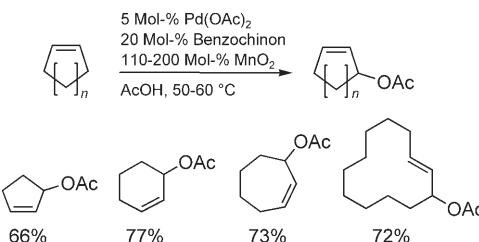
Schema 10. Herstellung von Enolestern durch oxidative Acyloxylierung.

Anfang der Reaktionsentwicklung standen Verfahren z.B. von Winstein, Rappoport et al. mit meist stöchiometrischen Mengen an Quecksilber,^[24] Selen-,^[25] Kupfer,^[26] und Palladiumsalzen^[27] (Schema 11). Eine Reoxidation des Mediators mit Sauerstoff oder anderen Oxidationsmitteln ermöglichte kurz darauf die Entwicklung erster katalytischer Varianten dieser Reaktion.^[28]



Schema 11. Herstellung von Allylcarboxylaten aus Alkenen.

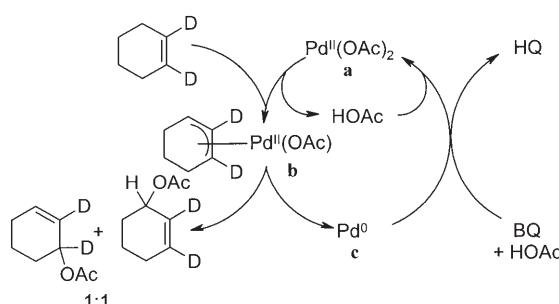
Mittlerweile hat sich die Umsetzung von Propen mit Essigsäure und Sauerstoff in Gegenwart heterogener Palladiumkatalysatoren als industrielles Verfahren zur Produktion von Allylacetat etabliert.^[29] Palladiumkatalysatoren wurden in Kombination mit Chinonen und O₂ oder MnO₂ von Byström und Åkerman auch zur allylischen Acyloxylierung komplexerer Moleküle genutzt, wobei sich wegen der geringen Regioselektivität ihre Anwendung vor allem bei unsubstituierten cyclischen Systemen anbietet.^[30] In Schema 12 sind nur einige Beispiele für diesen Reaktionstyp gezeigt, der in aktuellen Übersichtsartikeln ausführlich behandelt wurde.^[31]



Schema 12. Allylische Acetoxylierung cyclischer Alkene.

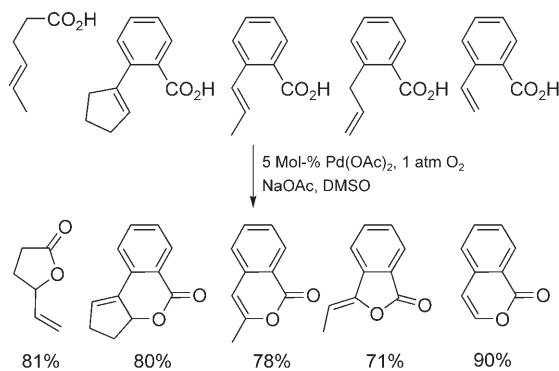
Außer dem Mechanismus unter 1,2-Addition lässt sich für diese Reaktionen auch ein Mechanismus über π -Allylkomplexe formulieren, der besonders bei Reaktionen interner Alkene als wahrscheinlicher gilt. Studien mit deuterierten Verbindungen von Grennberg und Bäckvall zeigen, dass dabei zunächst die Allylprotonen des Alkens durch den Pd^{II}-Katalysator **a** aktiviert und unter Bildung eines Allylkomplexes **b** abgespalten werden (Schema 13).^[32] Nach Addition der Carbonsäure an den Allylrest wird das Allylcarboxylat unter Bildung einer Pd⁰-Spezies **c** freigesetzt und der Katalyzyklus durch Reoxidation des Palladiums geschlossen.

Larock und Hightower entwickelten eine Pd-katalysierte intramolekulare oxidative Addition von Carbonsäuren an Alkene (5 Mol-% Pd(OAc)₂, NaOAc als Base, in DMSO unter 1 atm O₂) als effiziente Synthese mono-, bi- und tricyclischer Fünf- und Sechsringlactone.^[33] Je nach Substrat entstehen Produkte, die einen Reaktionsverlauf über 1,2-Addition vermuten lassen, Produkte, die eher auf Allylzwischen-



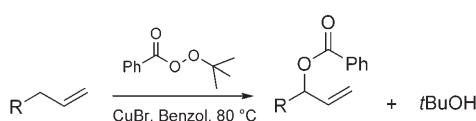
Schema 13. Mechanistische Untersuchung zur allylischen Oxidation.
HQ = Hydrochinon, BQ = Benzochinon.

stufen hindeuten, sowie (aus Substraten ohne Allylwasserstoffe) Enolester (Schema 14). Da bei solchen Reaktionen asymmetrische Kohlenstoffzentren gebildet werden können, ist die Entwicklung einer enantioselektiven Variante, analog der oxidativen Cyclisierung von *o*-Alkenylphenolen,^[34] ein lohnenswertes Forschungsziel. Die Stereoselektivität der oxidativen Acyloxylierungen wurde immerhin durch die Verwendung chiraler Carbonsäuren bereits effizient gesteuert.^[35]



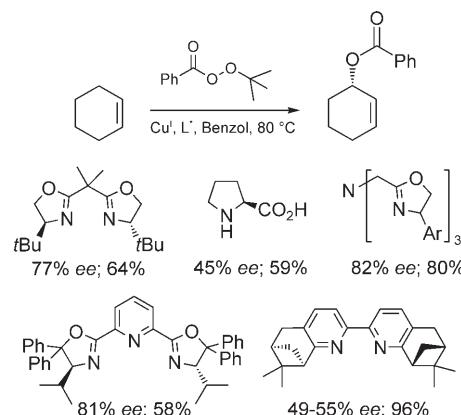
Schema 14. Intramolekulare oxidative Acyloxylierungen.

Neben diesen palladiumkatalysierten Verfahren haben sich vor allem die von Kharasch und Sosnovsky^[36] Ende der 1950er Jahre entwickelten kupferkatalysierten Acyloxylierungen durchgesetzt, bei denen Perester als Oxidantien und Acylquellen wirken.^[37] Im Falle terminaler Alkene entstehen dabei selektiv die internen sekundären Ester (Schema 15). In den letzten Jahren wurden effiziente enantioselektive Varianten dieser Reaktion entwickelt, wobei zumeist cyclische Alkene mit *tert*-Butyleresten von Arylcarbonsäuren in Gegenwart chiraler Kupferkomplexe umgesetzt wurden.^[38] Denney, Muzart et al.^[39] setzten dabei Campher- und Prolin-Derivate als Liganden ein, Pfaltz,^[40] Andrus,^[41] Katzuki



Schema 15. Beispiel einer Kharasch-Sosnovsky-Reaktion.

et al.^[42] verwendeten chirale Oxazolinkomplexe des Kupfers. Seitdem wurden die Ligandsysteme kontinuierlich ergänzt und verbessert.^[43] Da diese Arbeiten Gegenstand aktueller Übersichtsartikel sind, werden in diesem Zusammenhang nur einige ausgewählte Ergebnisse präsentiert.^[38] Schema 16 gibt am Beispiel der asymmetrischen oxidativen Acyloxylierung von Cyclohexen einen Überblick über die beeindruckende Leistungsfähigkeit einiger aktueller Ligandensysteme.

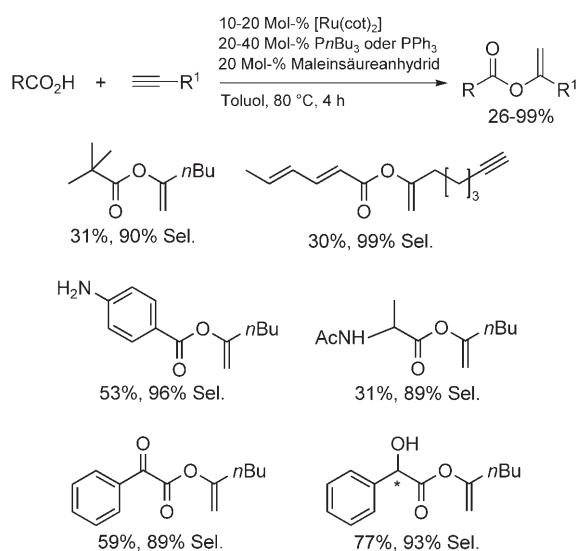


Schema 16. Aktuelle Liganden für die asymmetrische Acyloxylierung von Cyclohexen.

2.2. Katalytische Addition von Carbonsäuren an Alkine

Die Addition von Carbonsäuren an Dreifachbindungen unter Bildung der präparativ nützlichen Vinylster er bietet eine interessante Alternative zu Kondensationsreaktionen, die rauhe Bedingungen erfordern und die Produkte als Isomergemische liefern. Rotem und Shvo stellten die ersten Hydroacyloxylierungen von Alkinen unter Bildung von Vinylstern vor, die anstelle von stöchiometrischen Quecksilbersalzen durch katalytische Mengen an [Ru₃(CO)₁₂] vermittelt wurden.^[44] Dabei bildeten sich Gemische von hauptsächlich *E*-Anti-Markownikow-Produkten mit *Z*-Isomeren und Umlagerungsprodukten. In den Arbeitsgruppen von Mitsudo^[45] und Dixneuf^[46] wurde diese Reaktion durch die gezielte Entwicklung immer aktiverer und selektiverer Ru^{II}-Komplexkatalysatoren optimiert. Das Mitsudo-Katalysatorsystem aus Bis(η^5 -cyclooctatrienyl)ruthenium, Tri-*n*-butylphosphin und Maleinsäureanhydrid vermittelte die Addition einer Vielzahl auch komplex funktionalisierter Carbonsäuren an terminale Alkine und Propargylalkohol-Derivate und liefert Enolester in hohen Ausbeuten und exzellenten Markownikow-Selektivitäten (Schema 17).^[47]

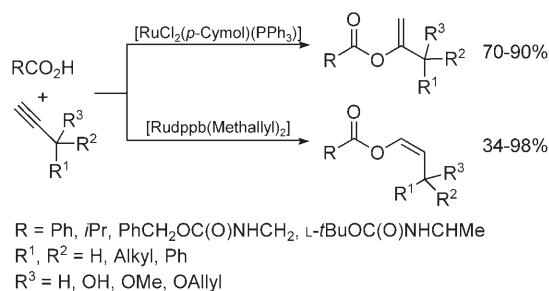
Dixneuf et al. beschrieben [RuCl₂(*p*-Cymol)(PPh₃)] und [{Ru(O₂CH)(CO)₂(PPh₃)₂}]₂ als ähnlich breit anwendbare und hochgradig Markownikow-selektive Katalysatoren. Selbst N-geschützte Aminosäuren und Peptide lassen sich damit glatt in Vinylster überführen.^[48] Sie entwickelten zudem ein dazu komplementäres System aus Bis(methallyl)ruthenium und dem Chelatphosphin dppb, mit dem selektiv die *Z*-Anti-Markownikow-Produkte zugänglich werden. Diese Selektivitätsumkehr wird nach dem postulierten Mechanismus (Schema 18) durch die Umlagerung des Ru-Alkininterme-



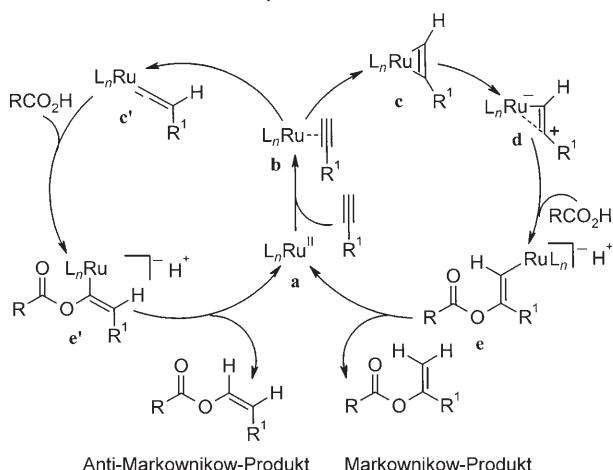
Schema 17. Ru-katalysierte Markownikow-selektive Addition von Carbonsäuren an Alkine. cot = Cyclooctatrienyl.

diates **b** zu einem Alkylidenkomplex **c'** bewirkt, an den die Carbonsäure bevorzugt anti-Markownikow-selektiv addiert.^[49]

Kinetische Untersuchungen von Mitsudo et al. ergaben zudem, dass beim Markownikow-selektiven Protokoll die Addition der Carbonsäure geschwindigkeitsbestimmend ist.^[47] Basierend auf diesen mechanistischen Erkenntnissen entwickelten wir besonders einfache Katalysatorsysteme, bei denen katalytische Mengen an Base zugesetzt werden, um die

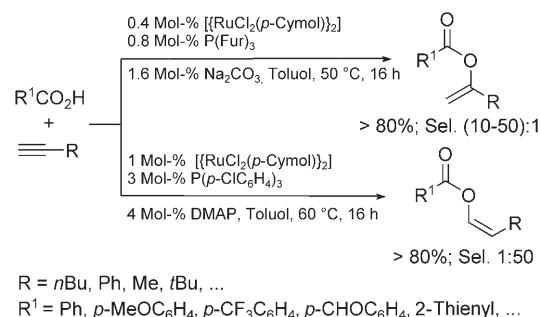


R = Ph, iPr, PhCH₂OC(O)NHCH₂, t-BuOC(O)NHCHMe
R¹, R² = H, Alkyl, Ph
R³ = H, OH, OMe, OAllyl



Schema 18. Postulierte Katalysezyklen für die Markownikow- und Anti-Markownikow-Addition von Carbonsäuren an Alkine.

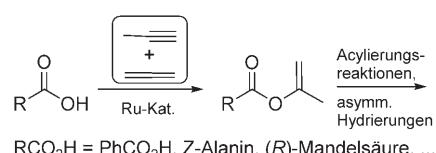
Reaktion zu beschleunigen und ihre Selektivität zu steuern.^[50] Eine Kombination aus $\{[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymol})]\}_2$, Tri-2-furylphosphin und Natriumcarbonat bewirkt die Markownikow-Addition in hoher Selektivität bereits bei niedrigen Temperaturen, während die gleiche Ru-Vorstufe in Kombination mit Tri-p-chlorphenylphosphin und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) selektiv die Z-Anti-Markownikow-Produkte liefern (Schema 19). Die Selektivitätsumkehr durch die stark ko-



Schema 19. Addition von Carbonsäuren an terminale Alkine.

dinierende Base DMAP ließe sich gemäß dem Mechanismus in Schema 18 dadurch erklären, dass die Koordination der Base die Elektronendichte am Ru-Zentrum erhöht und so die Umlagerung zum Alkylidenkomplex fördert. Alternativ zu Phosphinen wurden von Verpoort et al. N-heterocyclische Carbene als Liganden eingesetzt, um die E/Z-Selektivität der Ru-katalysierten Addition aliphatischer Carbonsäuren an terminale Alkine zu steuern.^[51]

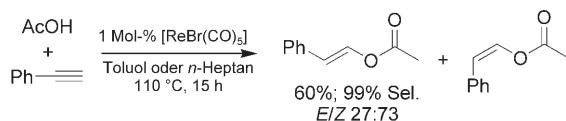
Diese und mechanistisch verwandte Ru-katalysierte Additionen an Alkine sind in der Synthese überaus vielseitig einsetzbar. Beispiele sind Synthesen von Dioxolanen aus α-Hydroxycarbonsäuren,^[52] Furanderivaten aus Hydroxyeninen^[53] und Enamiden aus Amiden und Alkinen.^[54] Die Atomökonomie dieser Transformationen ist hervorragend, was interessante Perspektiven für die Entwicklung nachhaltiger Prozesse eröffnet. Beispielsweise können aktivierte Carbonsäurederivate, d.h. Isopropenylester, durch die Umsetzung von Carbonsäuren mit einem Gemisch aus Propin und Allen, das als Nebenprodukt bei der Crack-Destillation von Erdöl anfällt, generiert werden (Schema 20). In Kombination mit weiterführenden Reaktionen, die Vinylester als Substrate nutzen (siehe z.B. Abschnitt 5.2), eröffnet sich so eine ökologisch vorteilhafte Alternative zur Aktivierung von Säuren mit Thionylchlorid.^[55] Die Entwicklung effizienter Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung von Enol-estern eröffnete weitere Möglichkeiten, die Addition von Carbonsäuren an Alkine in nachhaltigen organischen Syn-



Schema 20. Umweltfreundliche Aktivierung von Carbonsäuren. Z = Benzylloxycarbonyl.

thesen einzusetzen, da sie eine Alternative zur schwierigeren asymmetrischen Hydrierung von Dialkylketonen mit nachfolgender Veresterung darstellt.^[56]

Außer Ruthenium wurden auch einige andere Metalle als Katalysatoren zur Addition von Carbonsäuren an terminale Alkine eingesetzt, z.B. tripodale kationische Rhodium(I)-Phosphin-Komplexe^[57] und Bis(η^5 -cyclooctadienyl)diiridium(I)-dichlorid/Trimethylphosphit/Natriumcarbonat-Systeme,^[58] wobei die Markownikow-Produkte in guten bzw. moderaten Selektivitäten gebildet werden. Dagegen liefert einfaches, luftstables Pentacarbonylrhenium(I)-bromid als Katalysator^[59] fast ausschließlich die Anti-Markownikow-Produkte (Schema 21). Das E/Z-Verhältnis ist mit diesem ersten Rheniumsystem noch stark vom Substrat abhängig, könnte jedoch vermutlich durch den Einsatz von Steuerliganden besser kontrolliert werden.

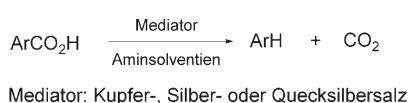


Schema 21. Beispiel für eine Re-katalysierte Addition einer Carbonsäure an ein Alkin.

3. Reaktionen unter Extrusion von Kohlendioxid

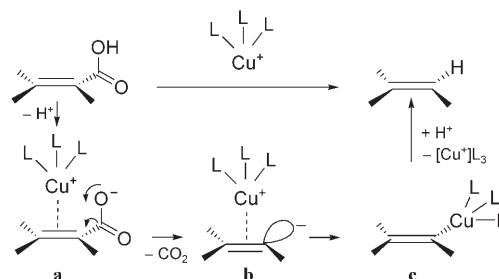
3.1. Protodecarboxylierungen von Carbonsäuren

Der einfachste Fall einer katalytischen Aktivierung von Carbonsäuren unter Decarboxylierung, die thermische Protodecarboxylierung von Carbonsäuren, ist in der organischen Synthese seit langem etabliert.^[60] Sie ist besonders dann von Nutzen, wenn es gilt, eine Carbonsäuregruppe zu entfernen, die noch als Resultat einer Malonester- oder Heterocyclensynthese im Molekül vorhanden ist. Während hochaktivierte Carbonsäuren, z.B. β -Oxosäuren, Diphenylessigsäuren oder Polyfluorbenzoësäuren, auch in Abwesenheit von Metallen gut zu decarboxylieren sind, erfordert die Freisetzung von CO_2 aus den meisten anderen Carbonsäuren den Zusatz eines Übergangsmetallmediators, meist ein Kupfer-, Silber- oder Quecksilbersalz (Schema 22). In der Regel wird dieser Mediator in stöchiometrischen Mengen zugegeben, und es sind hohe Temperaturen (ca. 250 °C) erforderlich. Im ursprünglichen Verfahren von Shepard et al. wurden halogenierte Furancarbonsäuren in Gegenwart von Kupfer oder Kupfersalzen umgesetzt.^[61] Diese Methode wurde von Nilsson,^[62] Shepard^[63], Cohen et al.^[64] schrittweise auf aktivierte aromatische und vinyliche Carbonsäuren erweitert. Dabei erwiesen sich Bipyridinliganden am Kupferzentrum und/oder aromatische Aminsolventien als besonders vorteilhaft.



Schema 22. Decarboxylierung von Benzoesäuren.

Der Mechanismus der Cu^I-vermittelten Decarboxylierung wurde von Cohen et al.^[65] intensiv untersucht. Vielerlei Belege insbesondere hinsichtlich der Stereospezifität der Reaktion vinylierter Carbonsäuren machen für diese Substratkategorie den in Schema 23 gezeigten Mechanismus wahrscheinlich, bei dem das Kupferzentrum zunächst von der C-C-Doppelbindung koordiniert wird. Für aliphatische Carbonsäuren wurden dagegen radikalische Reaktionspfade postuliert.^[66]

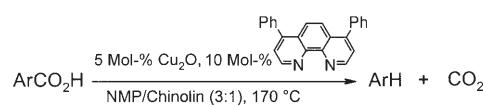


Schema 23. Cu-vermittelte Decarboxylierung von Vinylcarbonsäuren.

Kupfervermittelte Protodecarboxylierungen wurden seitdem vielfach in der organischen Synthese eingesetzt,^[67] ihr Substratspektrum blieb jedoch lange Zeit auf aktivierte Derivate, z.B. Benzoesäuren mit elektronenziehenden *ortho*-Substituenten, Phenyl- oder Diphenylessigsäuren und Heteroarencarbonsäuren beschränkt. Nur in speziellen Fällen hochaktivierter Derivate gelang die Umsetzung auch mit katalytischen Kupfermengen.^[68,69]

Erst kürzlich wurde ein Verfahren vorgestellt, das die Decarboxylierung auch von nichtaktivierten aromatischen Carbonsäuren, selbst von *p*-Methoxybenzoësäure, mit nur katalytischen Mengen an Kupfer ermöglicht.^[70] Als Katalysator fungiert dabei eine Spezies aus Kupferoxid und 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthroline in einem Gemisch aus *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chinolin (Schema 24). Die Reaktionsbedingungen sind mild genug, um von einer Reihe funktioneller Gruppen toleriert zu werden, darunter Oxy-, Formyl-, Nitro-, Cyan- und Hydroxygruppen. DFT-Rechnungen zu dieser Transformation sagten die beobachtete Reaktivitätsfolge der Substrate korrekt voraus.^[70] Die Struktur der berechneten Übergangszustände für die Decarboxylierung von *o*-Fluorbenzoësäure ist in Abbildung 1 gezeigt.

Kozlowski et al. stellten als Alternative zu den Kupfersystemen eine palladiumkatalysierte Protodecarboxylierung



$\text{Ar} = m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (89%), $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (80%), $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (68%),
 $p\text{-CHOC}_6\text{H}_4$ (65%), $2\text{-NO}_2\text{-5-MeOC}_6\text{H}_3$ (90%), $p\text{-HOC}_6\text{H}_4$ (75%), $p\text{-MeC(O)C}_6\text{H}_4$ (75%), $p\text{-MeC(O)NC}_6\text{H}_4$ (76%),
 $p\text{-CNC}_6\text{H}_4$ (83%)

Schema 24. Cu-katalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren.

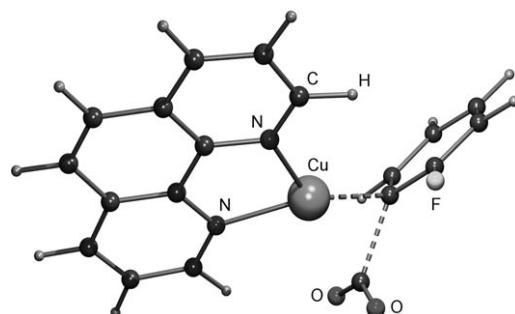


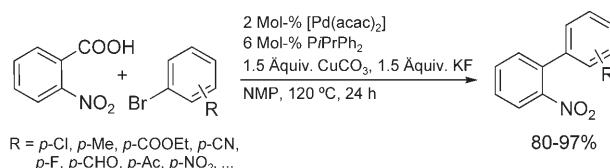
Abbildung 1. Berechneter Übergangszustand für die Cu-katalysierte Protodecarboxylierung.

vor, bei der elektronenreiche, 2,6-disubstituierte Benzoesäuren bereits bei einer Temperatur von 70 °C in Gegenwart von 20 Mol-% $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ in DMSO/DMF (1:20) umgesetzt werden.^[71] Angesichts der besonders milden Bedingungen könnte diese Reaktionsvariante zu einer vorteilhaften Alternative werden, besonders wenn es gelingt, die Palladiummengen zu reduzieren.

3.2. Herstellung von Biarylen aus aromatischen Carbonsäuren und Halogenarenen

Die Untersuchungen von Nilsson und Cohen zur kupfervermittelten Decarboxylierung zeigen, dass bei solchen Reaktionen intermedial Organokupferspezies gebildet werden (Schema 23).^[62,65] Deren Synthesepotenzial lässt sich ideal nutzen, wenn man sie abfängt und als Arylanionen-Äquivalente in Kreuzkupplungen einsetzt. Bereits Nilsson et al. beobachteten, dass sich bei der Pyrolyse von Kupfer(I)-2-nitrobenzoat in Gegenwart von überschüssigem Iodbenzol zum Teil auch 2-Nitrobiphenyl bildet – vermutlich durch eine Kombination von Decarboxylierung und Ullmann-Kupplung.^[62] Die drastischen Bedingungen und die generellen Limitierungen gekreuzter Ullmann-Kupplungen verhinderten jedoch eine Ausweitung dieser Vorgehensweise zu einer präparativ nutzbaren Synthese unsymmetrischer Biaryle. Erst die Kombination eines Kupfer- oder Silber-Decarboxylierungskatalysators mit dem klassischen Kreuzkupplungsmittel Palladium ermöglichte uns die Realisierung dieser Transformation (Schema 27).

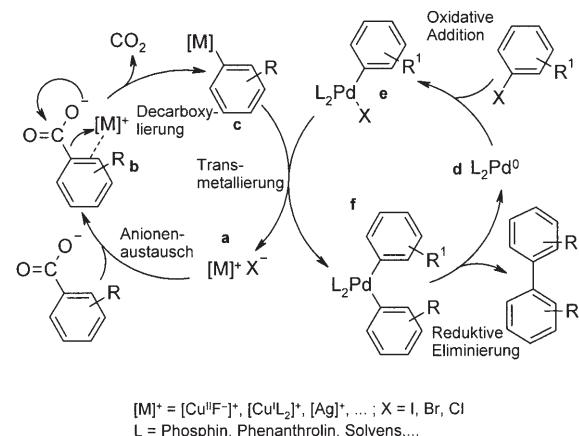
In der ursprünglichen Reaktionsvariante wird *o*-Nitrobenzoesäure mit basischem Kupfer(II)-carbonat und Kaliumfluorid unter Entfernen des Reaktionswassers zunächst in ein besonders reaktives Cu^{II} -Salz überführt. Dessen Decarboxylierung liefert bereits bei 120 °C eine Arylkupferspezies, die in Gegenwart von 2 Mol-% $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ und 6 Mol-% PiPrPh_2 in NMP mit einer Reihe von Bromarenen in hohen Ausbeuten gekuppelt wurde (Schema 25). Diese erste Version einer decarboxylierenden Biarylsynthese wurde unter ähnlichen Bedingungen auch mit Silbercarbonat als Base durchgeführt (2 Mol-% $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$, 6 Mol-% PPh_3 , 1.5 Äquiv. AgCO_3 , 1.5 Äquiv. KF), wenn auch in etwas niedrigeren Ausbeuten (47% für $\text{R} = p\text{-Cl}$).^[72,73] Die Silber/Palladium-vermittelte Reaktionsvariante wurde kürzlich von Becht et al. aufgegriffen.^[74] Durch Erhöhung der Silbermenge



Schema 25. Biarylsynthese mit stöchiometrischen Mengen Kupfersalz.

auf sechs Äquivalente, die Verwendung von 30 Mol-% Palladiumchlorid/60 Mol-% Triphenylarsin als Katalysator und DMSO als Lösungsmittel erzielen sie gute Ausbeuten bei der Kupplung einiger *ortho*-substituierter Carbonsäuren mit Iodarenen.

Der postulierte Mechanismus der decarboxylierenden Biarylsynthese (Schema 26) beginnt analog dem der Cu-vermittelten Protodecarboxylierung (Schema 23): Man nimmt

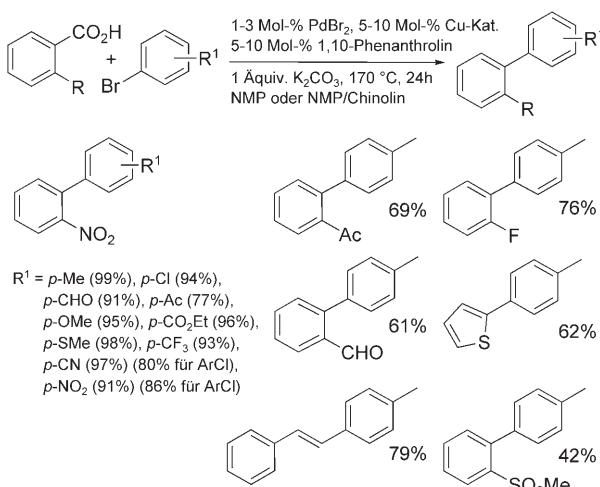


Schema 26. Vorgeschlagener Mechanismus der decarboxylierenden Biarylsynthese.

an, dass die Kupferspezies **a** erst an das Carboxylatsauerstoffatom koordiniert und sich anschließend über das Aryl- π -System in die C-C(O)-Bindung unter Extrusion von CO_2 und Bildung einer Aryl-Cu-Spezies (**c**) einschiebt. Gleichzeitig addiert das Halogenaren oxidativ an eine koordinativ ungesättigte Pd^0 -Spezies **d**. Wie bei einer klassischen Kreuzkupplung folgt nun eine Transmetallierung, bei der die Arylgruppe unter Freisetzung von Kupferhalogenid vom Kupfer- auf das Palladiumatom übertragen wird (**f**). Das unsymmetrische Biaryl wird durch reduktive Eliminierung freigesetzt, womit sich der Katalyzyzyklus des Palladiums schließt. Um die Reaktion auch hinsichtlich des Kupfers katalytisch gestalten zu können, ist lediglich ein Salzaustausch zwischen frischem Kaliumcarboxylat und dem Kupferhalogenid **a** erforderlich, der allerdings durch die hohe Affinität von Halogeniden zu Kupferionen erschwert wird. Angesichts der enormen Stabilität von Silber(I)-halogeniden dürfte eine Verminderung der Silbermenge beim alternativen Ag/Pd System kaum realisierbar sein.

Für das Cu/Pd-System wurde bereits eine zweite Reaktionsvariante entwickelt, bei der nicht nur das Palladium, sondern auch das Kupfer in katalytischen Mengen eingesetzt

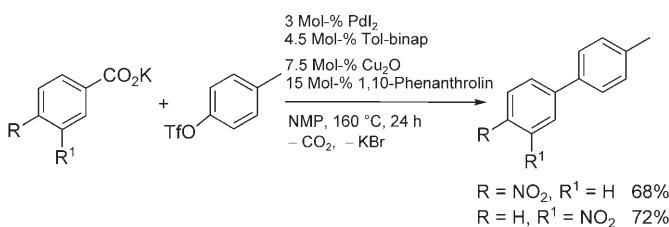
wird (Schema 27).^[72] So wurden *o*-Nitrobenzoësäuren in Gegenwart eines Katalysatorsystems aus 3 Mol-% Cu^IBr, 5 Mol-% 1,10-Phenanthrolin und 1 Mol-% [Pd(acac)₂] bei 160 °C mit einer Vielfalt von Brom-, Iod- und sogar einigen



Schema 27. Biarylsynthese mit katalytischen Mengen Cu.

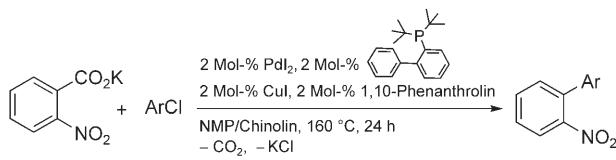
Chlorarenen in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Biarylen gekuppelt.^[75] In Gegenwart von 10% Kupferkatalysator lassen sich auch weniger aktivierte Carbonsäuren kuppln, darunter *ortho*-substituierte Benzoësäuren und heterocyclische Derivate. Mit nicht-*ortho*-substituierten Benzoësäuren wurden dagegen selbst bei Verwendung stöchiometrischer Kupfermengen nur mäßige Ausbeuten erzielt. Den Schlüssel zum Verständnis dieser Limitierung lieferte die Beobachtung, dass kupferkatalysierte Protodecarboxylierungen nicht-*ortho*-substituierter Benzoësäuren durch den Zusatz von Halogeniden, wie sie bei der decarboxylierenden Kreuzkupplung unvermeidlich gebildet werden, blockiert werden.^[73]

Die Hypothese, dass es tatsächlich nur der Salzaustausch ist, der die allgemeine Anwendbarkeit der Reaktion bisher verhindert hat, bestätigte sich, als die decarboxylierende Kreuzkupplung von Aryltriflaten auch mit *meta*- und *para*-substituierten Benzoësäuren in Gegenwart katalytischer Kupfermengen in guten Ausbeuten gelang (Schema 28).^[76] Anstelle von Halogenidsalzen werden dabei schwach koordinierende Triflatsalze frei, die die Decarboxylierung offensichtlich nicht behindern. Der Pd-Katalysator wurde ebenfalls



Schema 28. Decarboxylierende Kreuzkupplung nicht-*ortho*-substituierter Benzoësäuren. Tol-binap = (1,1'-B inaphthalin)-2,2'-diylbis(di-*p*-tolylphosphin).

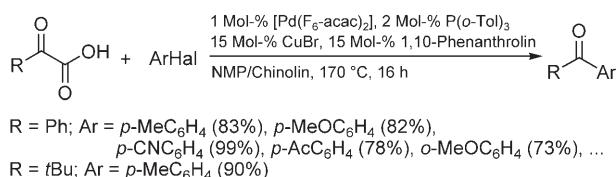
weiterentwickelt, wodurch das Substratspektrum bezüglich des elektrophilen Kupplungspartners deutlich vergrößert wurde. Ein Katalysatorsystem aus Palladiumiodid/Bis(*tert*-butyl)biphenylphosphin und Kupferiodid/Phenanthrolin ermöglicht beispielsweise die Kupplung selbst notorisch unreaktiver elektronenreicher Chlorarene in hohen Ausbeuten (Schema 29).^[77]



Schema 29. Decarboxylierende Kreuzkupplung von Chlorarenen.

Die große Zahl kommerziell bedeutsamer Biaryle wie Valsartan, Boscalid oder Telmisartan, die derzeit über aufwändige Synthesen z.B. über Suzuki-Kupplungen produziert werden, lässt das wirtschaftliche Potenzial der decarboxylierenden Biarylsynthese erahnen. Ihre wesentlichen Vorteile für industrielle Anwendungen ergeben sich aus dem niedrigen Preis und der hohen Stabilität von Benzoësäuresalzen im Vergleich zu Arylmetallverbindungen. Die Saltigo GmbH hat ein spezielles *ortho*-nitrosubstituiertes Biphenyl bereits im Multi-Kilogramm-Maßstab produziert, wobei die Kupfermenge bis auf 0.3 Mol-% und die Palladiummenge bis auf 0.06 Mol-% abgesenkt werden konnten.

Jüngste Befunde zeigen zudem, dass das Reaktionsprinzip dieser decarboxylierenden Kreuzkupplung keineswegs auf die Synthese von Biarylen beschränkt bleiben muss. In Gegenwart eines modifizierten Kupfer/Palladium-Systems können auch α -Oxocarbonsäuresalze unter Decarboxylierung mit Halogenarenen zu Ketonen umgesetzt werden, wie an den Beispielen in Schema 30 deutlich wird.^[78] Das Neuartige an diesem Zugangsweg ist, dass in Umkehrung der Polarität der Bindungsknüpfung traditioneller Ketonsynthesen hier Acylanionen-Äquivalente mit Arylektrophilen verknüpft werden.

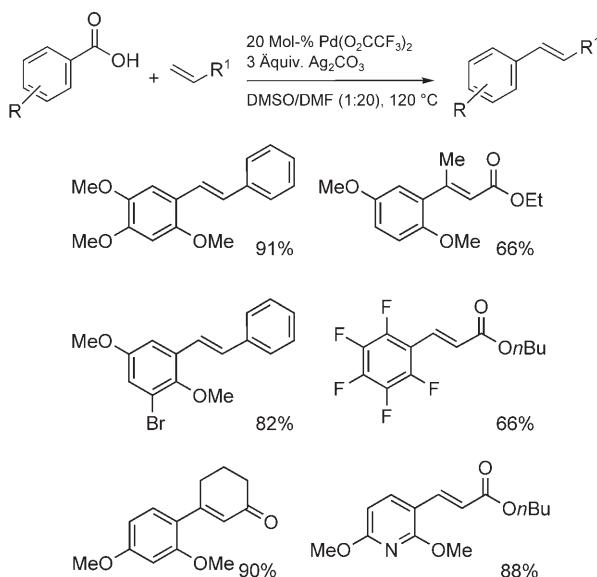


Schema 30. Decarboxylierende Ketonsynthese aus α -Oxocarbonsäure-salzen und Halogenarenen. o-Tol = o-Tolyl, F₆-acac = Hexafluoracetyl-acetonat.

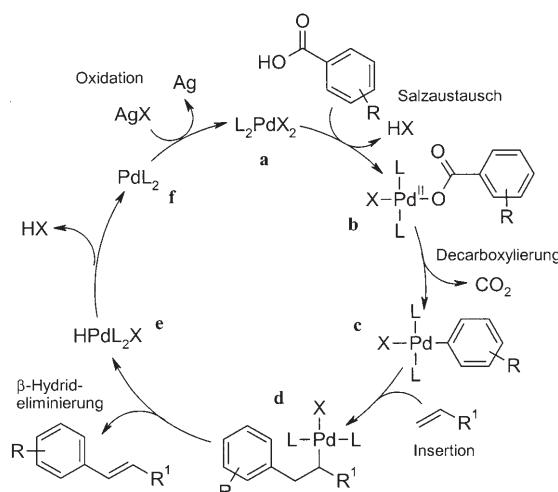
3.3. Heck-Reaktion aromatischer Carbonsäuren mit Alkenen

Myers et al. stellten 2002 eine neuartige Heck-Reaktion vor, bei der aromatische Carbonsäuren in Gegenwart von Silbercarbonat und einem Palladiumkatalysator unter Frei-

setzung von CO_2 mit Alkenen zu Vinylarenen umgesetzt werden (Schema 31).^[79] Der Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 32 skizziert. Im Unterschied zur klassischen Heck-



Schema 31. Oxidative Heck-Olefinierung aromatischer Carbonsäuren.



Schema 32. Mechanismus der oxidativen Heck-Olefinierung von Carbonsäuren.

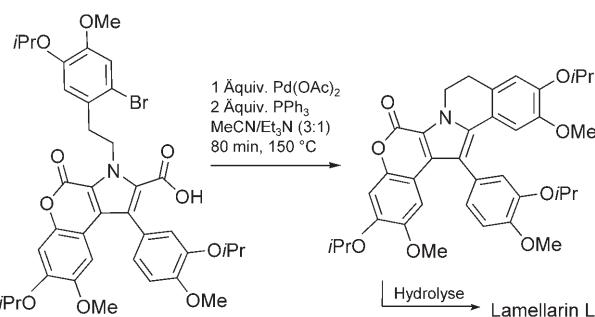
Reaktion^[80] beginnt der Katalysezyklus mit einer Pd^{II} -Spezies **a**, die das Carboxylat durch Salzaustausch aufnimmt. Durch Decarboxylierung bildet sich daraus eine Arylpalladium(II)-Spezies **c**, wie sie auch durch die oxidative Addition eines Halogenarens entstehen würde. Daher können die Insertion des Alkens, die interne Rotation und die β -Hydrideliminierung dem traditionellen Mechanismus folgen, abschließend ist jedoch ein zusätzlicher Oxidationsschritt notwendig, um das freigewordene Pd^0 (**f**) wieder in Pd^{II} (**a**) zu überführen und den Zyklus zu schließen. Durch diese Oxidation, die durch das im Überschuss zugesetzte Silbercarbonat bewirkt wird, werden die durch Decarboxylierung von Carbonsäure-

salzen gebildeten Arylnucleophile de facto zu Arylelektronenphilen umgepolzt.

Im Vergleich zu mechanistisch verwandten oxidativen Vinylierungen von Arenen unter C-H-Aktivierung (Fujiwara-Reaktion)^[81] bietet diese Reaktion durch die Verwendung aromatischer Carbonsäuren den großen Vorteil der Regiospezifität. Silbercarbonat ist jedoch ein recht kostspieliges Reagens, sodass die Erschließung alternativer Oxidationsmittel für diese Reaktion ein vordringliches Ziel sein muss, um diese zukunftsweisende Reaktion ökonomischer zu machen. Für die analoge Umsetzung aromatischer Phosphonsäuren ist dies bereits gelungen – hier kann die Reoxydation des Palladiums mit 4-Methylmorpholin-N-oxid erreicht werden.^[82]

3.4. Heck-Reaktion von Halogenarenen mit Heteroarylcarbonsäuren

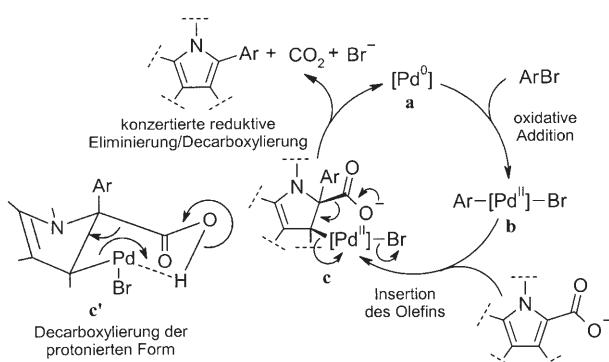
Dass Carboxylate in Heck-Reaktionen als Abgangsgruppen nicht nur am Aren, sondern auch an der Alkenkomponente fungieren können, zeigten erstmals Steglich et al. im Rahmen der Totalsynthese von Lamellarin L (Schema 33).^[83]



Schema 33. Decarboxylierende intramolekulare Heck-Reaktion nach Steglich.

In der gezeigten palladiumvermittelten Ringschlusssynthese reagiert das Bromaren intramolekular mit einer Pyrrolcarbonsäure unter Extrusion von CO_2 und HBr . Die Autoren bezeichneten diese Transformation als eine „Heck-Cyclisierung“, formulierten den Mechanismus aber leider nicht weiter aus. Basierend auf der Überlegung, dass die Reaktivität von Fünfringarenen eher der von Doppelbindungssystemen als von aromatischen Verbindungen entspricht und dass Heck-Reaktionen durch Insertionen von C-C-Mehrfachbindungen in Metall-Kohlenstoff-Bindungen gekennzeichnet sind, haben wir in Schema 34 illustriert, wie ein solcher Heck-Mechanismus aussehen könnte.

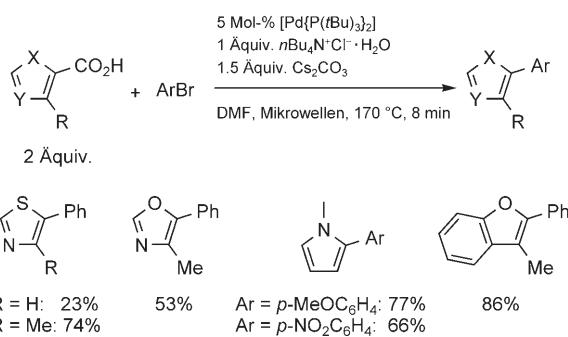
Unser postulierter Reaktionspfad entspricht weitgehend dem von Heck-Reaktionen cyclischer Alkene. Bei diesen muss für die *syn*- β -Hydrideliminierung ein β -Wasserstoffatom in *cis*-Position zum Palladiumzentrum vorhanden sein,^[84] ansonsten sind zusätzliche Isomerisierungsschritte oder eine temporäre Verschiebung des Palladiumatoms an das Heteroatom erforderlich, um den Katalysezyklus schließen zu können. Eine Carboxylatgruppe in α -Stellung zum Hetero-



Schema 34. Mechanistischer Vorschlag für eine decarboxylierende Arylierung über eine Heck-Reaktion.

atom eröffnet eine vorteilhafte Alternative für diesen letzten Schritt (Schema 34): Nach der oxidativen Addition des Halogenarens an eine Pd^0 -Spezies (**a**) erfolgt wie bei anderen heteroatomsubstituierten Alkenen (z.B. Enolethern) die Einschiebung des Doppelbindungssystems in die Pd -Aryl-Bindung von **b** bevorzugt so, dass der Arylrest in α -Position zum Heteroatom eingeführt wird. Der Katalysezyklus kann hier nicht über β -Hydrideliminierung geschlossen werden, da es keine β -Wasserstoffatome gibt, wogegen ein Decarboxylierungsschritt ausgesprochen günstig wäre: In der deprotonierten Form lässt sich die Decarboxylierung/reduktive Eliminierung als konzertierte Fragmentierungsreaktion formulieren (**c**); mit der protonierten Form der Carbonsäuregruppe oder unter Einbeziehung eines Ammoniumstickstoffatoms anstelle des Protons kann man alternativ einen energetisch vermutlich günstigen, sechsgliedrigen Übergangszustand in Sesselform formulieren (**c'**). Insgesamt halten wir einen solchen Mechanismus in diesem Fall für plausibler als Reaktionspfade, bei denen die Decarboxylierung der C-C-Bindungsknüpfung vorangeht.

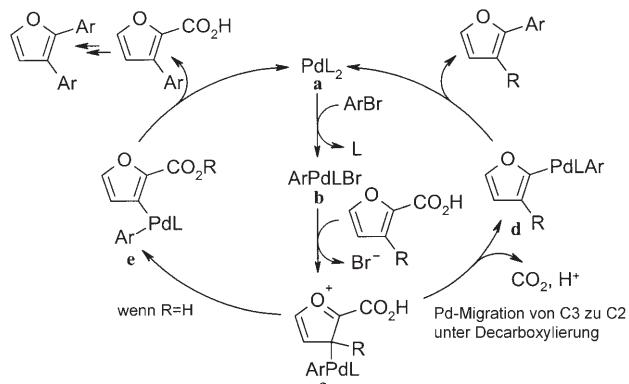
Forgione et al. gelang es kürzlich, diesen Reaktionstyp auf den intermolekularen Fall auszuweiten und eine Reihe von fünfringheterocyclischen Carbonsäuren vom Furan-, Pyrrol-, Thiophen-, Oxazol- und Thiazoltyp mit verschiedenen Bromarenen zu arylieren (Schema 35).^[85] Die Carbonsäuregruppe gibt bei dieser Reaktion die Position der Verknüpfung vor, sie muss allerdings immer an einem Kohlenstoffatom positioniert sein, das auch aus elektronischen Gründen für eine C-C-Bindungsknüpfung bevorzugt wäre. Furan-2-carbonsäure wird daher regioselektiv unter Decarboxylierung



Schema 35. Decarboxylierende Arylierung von Fünfringenen.

monoaryliert, wogegen keine analoge Umsetzung von Furan-3-carbonsäure möglich ist. Diese Vorgehensweise ist sehr vielversprechend, da anders als bei Heck-Arylierungen nichtfunktionalisierter Heterocyclen die Regiochemie der Arylierung durch die Position der Carbonsäuregruppe zumindest auf eine von zwei elektronisch vergleichbaren Positionen festgelegt werden kann. Vorteilhaft ist weiterhin die gute Verfügbarkeit heterocyclischer Carbonsäuren und die große präparative Bedeutung der daraus zugänglichen Produkte.

Verläuft auch diese Transformation nach einem Mechanismus vom Heck-Typ (Schema 34), wird ihr Substratspektrum nur auf wenige heterocyclische Carbonsäuren mit ausgeprägtem Doppelbindungscharakter eingeschränkt bleiben. Forgione et al. sehen die Reaktion allerdings als eine mechanistisch eigenständige decarboxylierende Kreuzkupplung an und schlagen folgenden Katalysezyklus vor (Schema 36, rechts): Der durch oxidative Addition des Bromarens gebildete Arylpalladium(II)-Komplex **b** greift dabei den Heterocyclyclus elektrophil in der *meta*-Position an. Dabei bildet sich eine σ -Bindung, das Sauerstoffatom übernimmt eine positive Ladung und das Bromidgegenion wird aus der Koordinationssphäre des Palladiumzentrums entfernt (**c**). In einer C3-C2-Migration wird das Pd -Atom dann in die *ortho*-Position verschoben, wobei gleichzeitig CO_2 abgespalten wird (**d**). Das Produkt wird durch reduktive Eliminierung freigesetzt und der Katalysezyklus geschlossen. Die Bildung von diarylierten Nebenprodukten wird mit einem alternativen Reaktionspfad erklärt, der über eine C-H-Aktivierung verläuft und dessen Produkt dann quantitativ ein zweites Mal aryliert wird (Schema 36, links). Erweist sich dieser ungewöhnliche Mechanismus als zutreffend, wäre eine Übertragung der Reaktion auf ein breiteres Substratspektrum, z.B. auch auf elektronenreiche Benzoesäuren, vorstellbar.



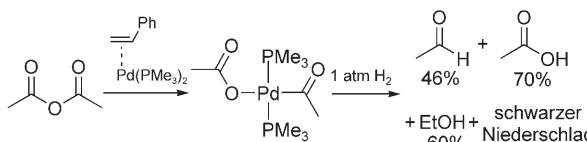
Schema 36. Postulierter Mechanismus der decarboxylierenden Arylierung von Fünfringenen.

4. Reaktionen über Acylmetallspezies

4.1. Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden

Die direkte Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden ist sehr schwierig, da die Produkte leicht weiter zu den Alkoholen reduziert werden. Als Alternative zu komplexen

Metallhydriden wurden Heterogenkatalysatoren entwickelt, die es ermöglichen, die Hydrierung von Carbonsäuren oder Carbonsäurechloride (Rosenmund-Reduktion) auf dieser Stufe abzufangen.^[86] Eine homogenkatalytische Alternative zeichnete sich erstmals 1971 ab, als Wakamatsu et al. die Umsetzung von Anhydriden in Aldehyde in Gegenwart von Cobaltoctacarbonyl gelang.^[87] Den Durchbruch brachten anschließend Arbeiten von Yamamoto et al., die demonstrierten, dass Anhydride mit koordinativ ungesättigten Pd⁰-Komplexen zu Acylkomplexen reagieren, die mit Wasserstoff unter Freisetzung von Aldehyden und Carbonsäuren reduktiv gespalten werden (Schema 37).^[88]



Schema 37. Hydrogenolyse eines Acyl-Pd-Komplexes.

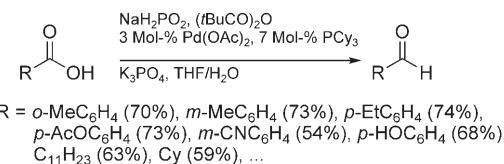
Da die Reaktivität der Anhydride gegen Pd-Phosphin-Komplexe stark von ihrem sterischen Anspruch abhängt, führt die direkte Hochdruckhydrierung eines Gemisches aus Homo- und Heteroanhydriden, das sich bei der Umsetzung einer Carbonsäure mit dem sterisch anspruchsvollen Pivalinsäureanhydrid bildet, vorzugsweise zur Bildung des sterisch weniger anspruchsvollen Aldehyds (Schema 38).^[89] Die Bildung von Pivaldehyd als Nebenprodukt lässt sich dabei zwar nicht ganz vermeiden, stellt aber wegen der hohen Flüchtigkeit dieser Verbindung bei der Synthese komplexerer Verbindungen kein Trennproblem dar.

Das Yamamoto-Verfahren ist somit eine überaus elegante Methode zur Synthese von Aldehyden, besonders, da es direkt von den Carbonsäuren ausgeht. Für manche Anwendung ist es jedoch nachteilig, dass Hochdruckausrüstung

RCOOH	$3 \text{ MPa H}_2, 6 \text{ Äquiv. } (\text{iBuCO})_2\text{O}$	$1 \text{ Mol-}\% [\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$	$\text{RCHO} [\%]$	$\text{iBuCHO} [\%]$
Ölsäure			99	26
$\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{H}$			84	>1
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$			64	39
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$			99	26
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{OMe}$			95	38
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{Cl}$			30	20
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{Naph}$			99	53
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{F}$			87	42

Schema 38. Hydrierung von Carbonsäuren zu Aldehyden. [a] Bezogen auf die Menge eingesetzter Carbonsäure.

eingesetzt werden muss. Wir haben daher eine Verfahrensalternative entwickelt, bei der Natriumhypophosphit als stabiles und einfach handhabbares Reduktionsmittel eingesetzt wird (Schema 39).^[90] Dazu wird die Carbonsäure in Gegen-



Schema 39. Reduktion von Carbonsäuren mit Hypophosphit. Cy = Cyclohexyl.

wart von überschüssigem Pivalinsäureanhydrid mit einem Gemisch aus Natriumhypophosphit und Kaliumphosphat in einem definierten THF/Wasser-Gemisch umgesetzt. Der Katalysator wird dabei *in situ* aus Palladiumacetat und Tri-cyclohexylphosphin generiert.

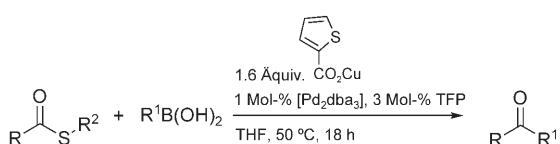
Bei allen diesen Umsetzungen ist entscheidend, dass der Palladium-Phosphin-Komplex unversehrt bleibt, da sein Abbauprodukt, Pd-Schwarz, hohe katalytische Aktivität für die unerwünschte Reduktion des Aldehyds zum Alkohol aufweist.

4.2. Synthese von Arylketonen

Phosphin-stabilisierte Acylpalladiumspezies können nicht nur hydrogenoliert werden, sondern die Acylgruppe auch auf Kohlenstoffnukleophile übertragen. Auf diesem Funktionsprinzip beruht die Pd-vermittelte Kreuzkupplung von Acylchloriden mit metallorganischen Verbindungen, z. B. organischen Zink-, Zinn- und Borerverbindungen.^[91] Diese Verfahren sind eine interessante Alternative zu klassischen Ketonsynthesen über die Reaktion aktivierter Carbonsäurederivate, z. B. Weinreb-Amide^[92] oder Nitrile,^[93] mit aggressiven metallorganischen Reagentien, sind aber selbst durch die hohe Reaktivität der Säurechloride eingeschränkt, die eine Anwendung auf empfindliche Derivate erschwert.

Liebeskind et al. beschritten einen ungewöhnlichen Weg bei ihrer Ketonsynthese auf Basis von Thioestern als reaktionsträgen Carbonsäurederivaten sowie ebenfalls reaktionsträgen Boronsäuren. Sie verwenden einen Cu^I-Überschuss in Form seines Thiophencarboxylatsalzes, um die weiche Thiolat-Abgangsgruppe zu aktivieren.^[94] Das Thiophencarboxylat unterstützt gleichzeitig den Transmetallierungsschritt, sodass im Unterschied zu klassischen Suzuki-Reaktionen keine Hilfsbase zugesetzt werden muss. Die milden Reaktionsbedingungen ermöglichen die Synthese einer großen Vielfalt auch empfindlicher Verbindungen, z. B. Aryl(chlor-methyl)keton (Schema 40). Nachteilig ist jedoch die Notwendigkeit, die Thioester in einem eigenen Reaktionsschritt zu erzeugen, sowie die Verwendung einer stöchiometrischen Menge des Schwermetalls Kupfer, das gerade von heterocyclischen Produkten nur schwer abzutrennen ist.^[121]

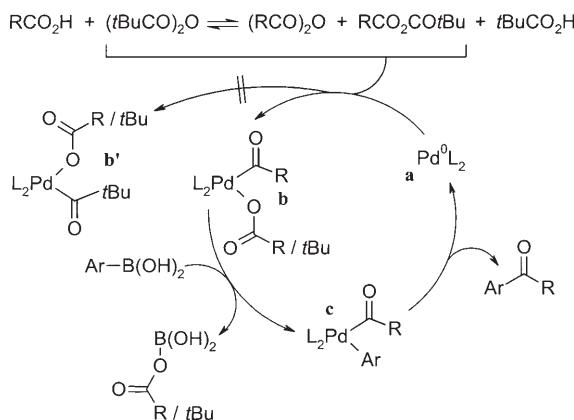
Unsere eigenen Forschungsarbeiten waren von dem Streben geleitet, eine analoge Kreuzkupplung unmittelbar



R, R¹ = Ph, o-MeOC₆H₄ (88%); Ph, m-MeOC₆H₄ (83%); Ph, 2-Naphthyl (79%); p-HOC₆H₄, Ph (81%); C₁₁H₂₃, m-NO₂C₆H₄ (79%); AcOCH₂, p-MeO₂CC₆H₄ (88%); ...
TFP = Tri-2-furylphosphine

Schema 40. Kupfer-vermittelte Kupplung von Arylboronsäuren mit Thioestern.

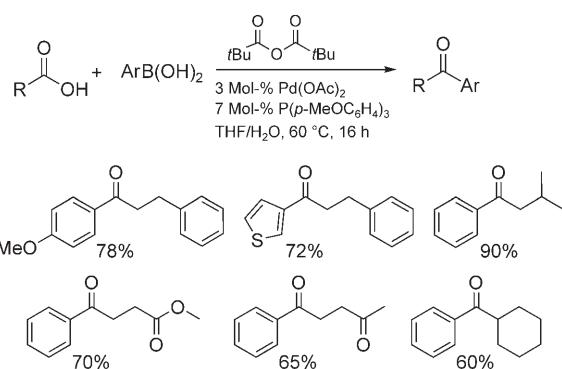
ausgehend von Carbonsäuren durchzuführen. Dies gelang durch In-situ-Aktivierung der Carbonsäuren mit Pivalinsäureanhydrid und nachfolgende Kreuzkupplung mit Boronsäuren zu den Arylketonen.^[95] Der Mechanismus dieser Umsetzung ist in Schema 41 gezeigt.^[96] Durch Zusatz von



Schema 41. Mechanismus der Ketonsynthese aus Carbonsäuren und Boronsäuren.

Pivalinsäureanhydrid zu einer Carbonsäure bildet sich ein Gleichgewichtsgemisch aus Pivalinsäure sowie den Homo- und Heteroanhydriden. Da der Katalysator **a** nur mit dem sterisch weniger abgeschirmten Homoanhydrid oder auf der weniger abgeschirmten Seite des gemischten Anhydrids in die C-O-Bindung inseriert (**b**), entsteht nach Transmetallierung und reduktiver Eliminierung selektiv das gewünschte Keton, während *tert*-Butylketone allenfalls in Spuren gebildet werden. Der genaue Mechanismus dieser Umsetzung wurde in umfangreichen DFT-Rechnungen untersucht,^[97] die darauf schließen lassen, dass anionische Pd⁰-Spezies vom Amatore-Jutand-Typ^[98] besonders vorteilhafte Reaktionspfade zugänglich machen.

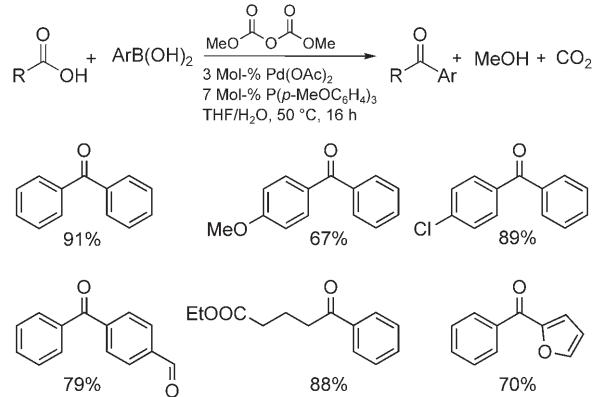
Auch diese Transformation ist basenfrei und daher mit vielen funktionellen Gruppen kompatibel (Schema 42): Bei Verwendung von feuchtem THF als Lösungsmittel und einem Katalysatorsystem, das *in situ* aus Palladium(II)-acetat und moderat elektronenreichen Phosphinen wie Tri-4-methoxyphenylphosphin generiert wird, reicht die Basizität der abgespaltenen Carboxylate zur Vermittlung der Transmetallierung aus. Durch Rückführung des Koppelproduktes Pivalin-



Schema 42. Pivalinsäureanhydrid-Eintopfreaktion zur Kupplung von Carbonsäuren mit Boronsäuren.

säure in das Anhydrid ist eine abfallminimierte Reaktionsführung möglich.

Ein Problem der ursprünglichen Durchführungsweise ergibt sich aus der konkurrierenden Dehydratisierung einiger Boronsäuren zu Boroxinen, die unter den Reaktionsbedingungen dann nur langsam gekuppelt werden können. Bei der nachfolgend vorstelten Reaktionsvariante von Yamamoto et al. wird daher bei etwas höheren Temperaturen und in Dioxan als Lösungsmittel gearbeitet, was besonders bei aromatischen Carbonsäuren zu verbesserten Ausbeuten führt.^[99] Alternativ zu Pivalinsäureanhydrid kann auch das reaktivere Dimethyldicarbonat als Aktivierungsreagens verwendet werden, wobei lediglich die flüchtigen Koppelprodukte CO₂ und Methanol gebildet werden (Schema 43). Wie in Arbeiten

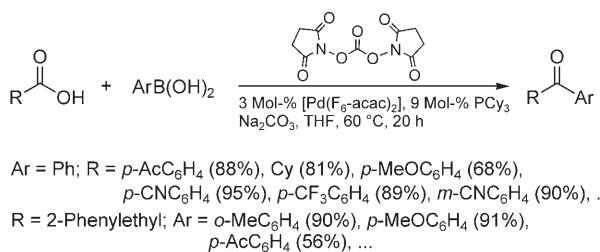


Schema 43. Dimethyldicarbonat-Variante der Ketonsynthese.

von Yamamoto et al.^[100] und uns^[101] gezeigt wurde, hat diese Reaktionsvariante für robustere Substrate Vorteile, ist allerdings nicht mit einer ganz so großen Zahl funktioneller Gruppen verträglich.

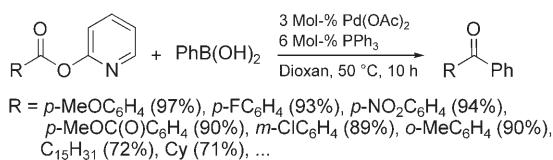
Breiter anwendbar und z.B. auch mit basischen Heterocyclen kompatibel ist eine von uns entwickelte Reaktionsvariante, bei der die Carbonsäuren mit *N,N'*-Disuccinimidylcarbonat aktiviert werden.^[102] Dabei kommt ein Katalysatorsystem aus Palladium-hexafluoracetylacetonat und Tricyclohexylphosphin zum Einsatz, das durch den Zusatz von festem Natriumcarbonat als Protonenfänger stabilisiert wird

(Schema 44). Diese Umsetzung ist ein erstes Beispiel für den Einsatz von Peptid-Kupplungsreagentien in der Palladiumkatalyse.



Schema 44. Disuccinimidylcarbonat-Variante der Ketonsynthese.

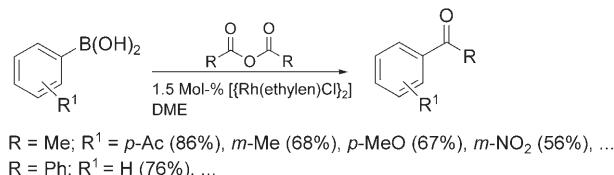
Chatani et al. stellten kürzlich eine weitere Reaktionsvariante vor, bei der vorab gebildete *o*-Hydroxypyridylester als Substrate fungieren (Schema 45).^[103] Der Vorteil ist dabei,



Schema 45. Ketonsynthese aus *o*-Hydroxypyridylestern und Phenylboronsäuren.

dass die geringfügig höhere Reaktivität dieser Substrate die Verwendung eines robusteren Katalysatorsystems, bestehend aus Pd(OAc)₂ und PPh₃, ermöglicht. Ein ähnlicher Katalysator kommt auch bei der Ketonsynthese aus gemischten Carbonsäure/Phosphorsäure-Anhydriden zum Einsatz.^[104] Die hohe Acidität von Perfluorcarbonsäuren erlaubt zudem eine analoge Pd-katalysierte Synthese von Perfluoralkylketonen aus den Phenylestern und Arylboronsäuren.^[105]

Frost und Wadsworth zeigten, dass die Kreuzkupplung von Carbonsäureanhydriden mit Boronsäuren auch durch Rhodiumkatalysatoren bei 65°C in 1,2-Dimethoxyethan (DME) effizient vermittelt wird (Schema 46).^[106]



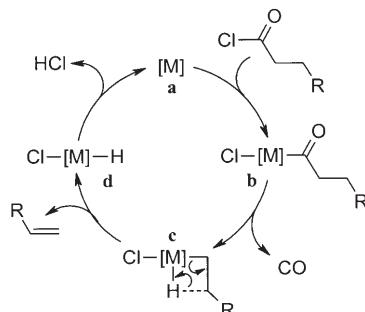
Schema 46. Rh-katalysierte Ketonsynthese aus Anhydriden.

5. Reaktionen unter Decarbonylierung von Acylmetallspezies

5.1. Eliminierungsreaktionen unter Decarbonylierung

Die Decarbonylierung von aktivierten Carbonsäurederivaten oder auch Aldehyden ist seit langem unter anderem

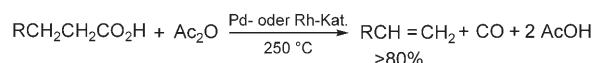
durch Arbeiten von Tsuji und Ohno bekannt.^[107] Solche Reaktionen entsprechen mechanistisch gewissermaßen der Umkehrung oft verwandter Carbonylierungsprozesse (Schema 47). So werden Decarbonylierungen von Säure-



Schema 47. Mechanismus der decarbonylierenden Eliminierung aktiver Carbonsäurederivate.

chloriden durch die oxidative Addition dieser Verbindungen an einen Übergangsmetallkatalysator **a** unter Bildung von Acylmetallspezies **b** eingeleitet, die Decarbonylierung erfolgt durch migratorierte Desinsertion des Kohlenmonoxids. Je nachdem, ob das Substrat β-Wasserstoffatome enthält, erfolgt abschließend entweder eine reduktive Eliminierung des entsprechenden Organohalogenids oder eine β-Hydrideliminierung unter Freisetzung von Halogenwasserstoff und dem entsprechenden Alken.

Miller et al. erbrachten den Nachweis, dass eine analoge Reaktion auch direkt mit Carbonsäuren durchgeführt werden kann. Sie überführten langketige Fettsäuren durch Zusatz von Essigsäureanhydrid in ein Gemisch von Anhydriden und erhielten dieses in Gegenwart von Pd-Phosphin-Katalysatoren in einem Stickstoffstrom auf 250°C (Schema 48). Dabei

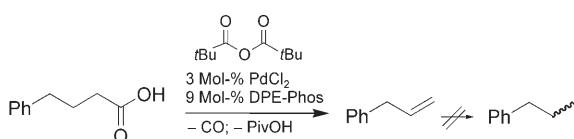


Schema 48. Pd-katalysierte Decarboxylierung von Fettsäuren.

destillierten die um eine Kohlenstoffeinheit verkürzten, endständigen Alkene so rasch ab, dass eine Isomerisierung der Doppelbindung weitgehend unterblieb.^[108] Dieses Verfahren ist von erheblichem Interesse, da es die Herstellung präparativ nützlicher 1-Alkene aus nachwachsenden Rohstoffen ermöglicht. Für Anwendungen in der organischen Synthese hat es jedoch den Nachteil, dass extreme Temperaturen, eine aufwändige Reaktionsführung und Produkte mit einer bestimmten Flüchtigkeit erforderlich sind, da die Doppelbindungsisomerisierung allein durch apparative Maßnahmen unterdrückt wird.

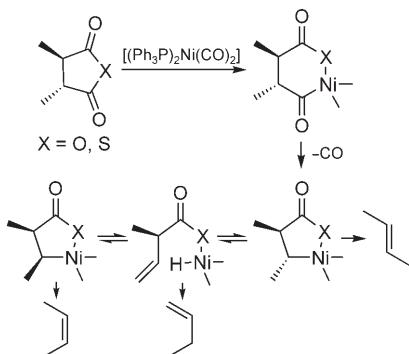
In der von uns entwickelten Reaktionsvariante wird Pivalinsäureanhydrid als Dehydratisierungsreagens eingesetzt, um die Regioselektivität der oxidativen Addition zu verbessern. Durch die Verwendung von Bis(2-diphenylphosphino-phenyl)ether (DPE-Phos) als Ligand wird die Decarbonylierungsaktivität des Palladiums so stark erhöht und die Iso-

merisierungsaktivität so wirksam unterdrückt, dass die Reaktion bereits bei 120°C in hohen Ausbeuten gelingt und keine destillative Abtrennung der Produkte erforderlich ist.^[109] Die Effizienz des Katalysatorsystems wird am in Schema 49 gezeigten Beispiel der Eliminierung von 4-Phenylbuttersäure deutlich, bei der hochselektiv das endständige Alken entsteht, obwohl die Doppelbindungsisomerisierung zum thermodynamisch weitaus stabileren Styrolderivat führen würde.



Schema 49. Beispiel einer decarbonylierenden Eliminierung ohne Isomerisierung.

Trost und Chen entdeckten einen Reaktionspfad, entlang dessen auch cyclische Anhydride oder Thioanhydride unter Decarbonylierung und Decarboxylierung in Alkene überführt werden können (Schema 50).^[110] Die Selektivität dieser mechanistisch interessanten Umsetzung, die z. B. durch stöchiometrischen Zusatz von $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Ni}(\text{CO})_2]$ vermittelt wird, wurde nicht weiter optimiert, sie diente aber als Grundlage zur Entwicklung von Kreuzkupplungen, in denen Intermediate dieser Reaktionskaskade abgefangen werden (Schema 57).



Schema 50. Umsetzung von (Thio-)Anhydriden zu Alkenen.

5.2. Decarbonylierende Heck-Reaktionen

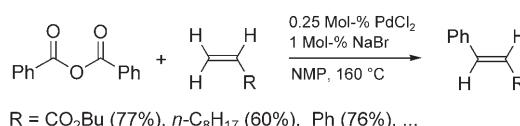
In traditionellen Heck-Reaktionen werden Halogenarene mit Alkenen palladiumkatalysiert zu Vinylarenen umgesetzt, wobei der freiwerdende Halogenwasserstoff durch eine Base gebunden wird. Blaser und Spencer entdeckten, dass auch bei der analogen Kupplung aromatischer Säurechloride mit Alkenen Vinylarene entstehen, da die intermediär gebildeten Acylpalladiumspezies rasch decarbonylieren.^[111] Miura et al. gelang es, diese Reaktion auch basenfrei durchzuführen, sodass lediglich die gasförmigen Koppelprodukte CO und HCl gebildet werden. Sie nutzten dies zur Entwicklung einer salzfreien und potenziell abfallminimierten Variante der Heck-Reaktion (Schema 51). Als Katalysator wirkt dabei



Schema 51. Rh-katalysierte basenfreie decarbonylierende Heck-Reaktion.

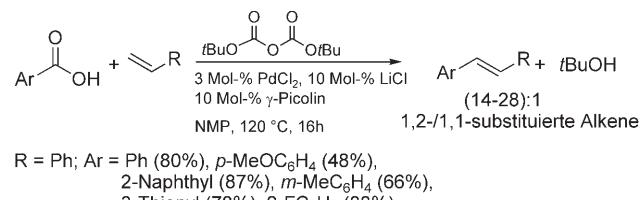
$[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]^{\text{[112]}}$ oder $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]/(\text{PhCH}_2)\text{Bu}_3\text{NCl}$ ^[113]

De Vries et al. beschritten einen anderen Weg, um die problematische Salzfracht traditioneller Heck-Reaktionen zu vermeiden, indem sie Anhydride aromatischer Carbonsäuren als Arylquellen erschlossen. In Gegenwart von $\text{PdCl}_2/\text{NaBr}$ -Systemen setzten sie z. B. Benzoesäureanhydrid mit Acrylsäureestern unter Extrusion von Kohlenmonoxid zu Zimtsäureestern und Benzoesäure um (Schema 52).^[114] Leider ist



Schema 52. Heck-Reaktion von Carbonsäureanhydriden.

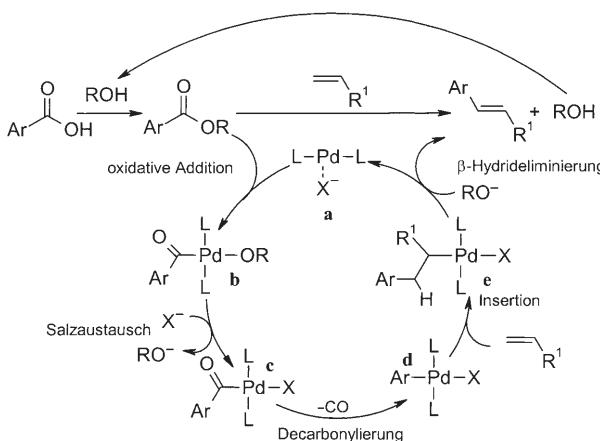
es bisher jedoch noch nicht gelungen, die Benzoesäure, die anstelle eines Salzes als Koppelprodukt gebildet wird, abfallfrei zu Benzoesäureanhydrid zu dehydratisieren und auf diese Weise die angestrebte abfallminimierte Heck-Reaktion zu verwirklichen. Eine in unserem Arbeitskreis entwickelte Verfahrensvariante ermöglicht die direkte Umsetzung aromatischer Carbonsäuren, wobei diese *in situ* durch Zusatz von Di-*tert*-Butyldicarbonat (Boc_2O) in die gemischten Anhydride überführt und mit Alkenen zu den Vinylarenen verknüpft werden. Dabei werden lediglich die flüchtigen Koppelprodukte *tert*-Butylalkohol, CO und CO_2 gebildet (Schema 53).^[115]



Schema 53. Eintopfverfahren zur Heck-Reaktion von Carbonsäuren.

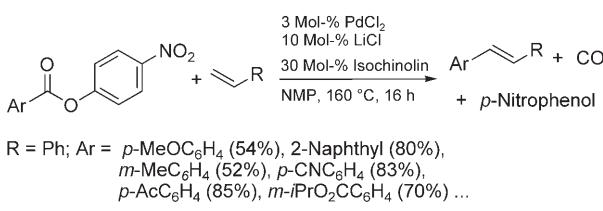
Eine echte Abfallminimierung bei derartigen Heck-Reaktionen könnte am ehesten mit Estern als Substraten erreicht werden, da diese thermodynamisch stabiler sind als Anhydride und daher zum Teil aus Carbonsäuren und Alkoholen direkt zugänglich sind. Bei einer solchen direkten Rückführung des freiwerdenden Alkohols ergibt sich somit eine Bruttoreaktion, bei der aromatische Carbonsäuren mit Alkenen zu Vinylarenen, CO und Wasser umgesetzt werden.

Ein plausibler Mechanismus für eine solche Umsetzung ist in Schema 54 skizziert. Ein Grundstein für die Realisierung eines solchen Konzeptes wurde mit einer Heck-Reaktion der *p*-Nitrophenylester aromatischer Carbonsäuren gelegt, die



Schema 54. Vorgeschlagener Mechanismus von Heck-Reaktionen ausgehend von Estern.

direkt aus den Carbonsäuren und *p*-Nitrophenol hergestellt worden waren.^[116] So konnten in Gegenwart eines $\text{PdCl}_2/\text{LiCl}/\text{Isochinolin}$ -Katalysatorsystems die *p*-Nitrophenylester einer Reihe funktionalisierter aromatischer, heteroaromatischer und vinylischer Carbonsäuren zu den entsprechenden Vinylarenen umgesetzt werden (Schema 55). Die Umsetzung wei-

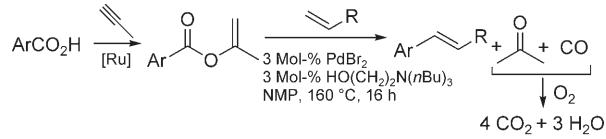


Schema 55. Heck-Olefinierung von *p*-Nitrophenylcarboxylaten.

terer Aktivester, unter anderem aus Pentafluorphenol, Imidazol und sogar *m*-Chlorphenol, gelang ebenfalls mit diesem System. Der letzte Schritt zu einem optimalen Verfahren fehlt allerdings noch, nämlich die Erweiterung auf einfache Alkylester, die unter den Reaktionsbedingungen mit Carbonsäuren und Alkoholen im Gleichgewicht stehen würden. So könnte die Reaktion direkt mit Carbonsäuren und Alkenen in Gegenwart katalytischer Mengen eines Alkohols durchgeführt werden, wobei CO und H_2O kontinuierlich destillativ entfernt werden müssten.

Als ökologisch vorteilhafte Alternative haben wir mit weiterentwickelten Katalysatoren aus PdBr_2 und hydroxyfunktionalisierten Tetra-*n*-alkylammoniumbromiden auch die decarbonylierende Heck-Olefinierung von Isopropenylestern aromatischer Carbonsäuren zu Vinylarenen, CO und Aceton erschlossen.^[117] Wenn die Isopropenylester aus Carbonsäuren und Propin/Allen – Nebenkomponenten bei der Erdölraffinie-

nung – (siehe Schema 20) erzeugt werden, ist das Gesamtverfahren ebenfalls salzfrei (Schema 56). Außer CO wird lediglich Aceton als Koppelprodukt erzeugt, und dieses kann fast umweltneutral verbrannt werden. Eine energieaufwändige Rückführung des Koppelproduktes entfällt, und da keinerlei stöchiometrische anorganische Reagentien eingesetzt werden, kann auch die benötigte Lösungsmittelmenge drastisch reduziert werden. Das Substratspektrum dieser Transformation ähnelt dem der Olefinierung von *p*-Nitrophenylestern.

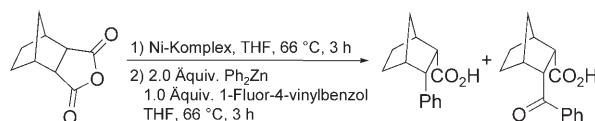


R = Ph; Ar = Ph (95%), 2-Naphthyl (85%), *p*-ClC₆H₄ (96%), 3-Thienyl (75%), *p*-MeOC₆H₄ (92%), ...

Schema 56. Zweistufige, salzfreie Synthese von Vinylarenen aus Carbonsäuren.

5.3. Decarbonylierende Kreuzkupplungen

Wie bereits in Abschnitt 5.1 erwähnt, decarbonylieren Ni-Komplexe, die durch oxidative Addition cyclischer Anhydride gebildet werden, besonders leicht, wobei sich Nickelacylen bilden. Arbeiten von Echavarren et al. zeigen, dass ihre Umsetzung mit Halogenalkanen zur Bildung C(sp³)-C(sp³)-verknüpfter Kreuzkupplungsprodukte führt.^[118] Da sich dabei die Oxidationsstufe des Nickels von 0 auf II erhöht, ist eine katalytische Variante dieser Reaktion schwer realisierbar. Rovis et al. wählten einen komplementären Ansatz, bei dem cyclische Anhydride in Gegenwart stöchiometrischer Mengen von Ni⁰-Komplexen mit Diphenylzink umgesetzt werden (Schema 57).^[119] Dabei bildet sich eine Mischung von einfa-



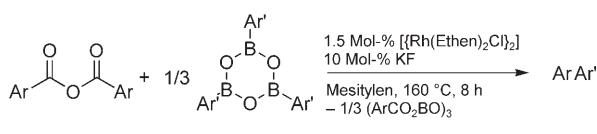
1.0 Äquiv. $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ / Neocuproin (1:1) 66:33
1.0 Äquiv. $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ / Neocuproin/ dppb (1.5:1.0:0.5) >95:5 (77% Ausb.)

Schema 57. Ringöffnung cyclischer Anhydride unter Decarbonylierung. cod = Cyclooctadienyl.

chem und decarbonyliertem Kreuzkupplungsprodukt, allerdings erreichten die Autoren nur bei Verwendung stöchiometrischer Mengen an Nickel eine hohe Selektivität zugunsten des decarbonylierten Produktes. Während Derivate des Bernsteinsäureanhydrids vergleichsweise glatt und stereospezifisch reagieren, kommt es bei Derivaten des Glutarsäureanhydrids zu interessanten Ringverengungsreaktionen.

Unsere eigene Strategie zur Verwirklichung einer katalytischen decarbonylierenden Kreuzkupplung baut dagegen auf der Ketonsynthese aus Abschnitt 4.2 auf. Um eine Kreuzkupplung unter Decarbonylierung zu erreichen, musste einerseits die Reaktivität des Katalysemetalls bezüglich der

Decarbonylierung erhöht werden; dies geschah durch Verwendung eines Rh- anstelle des Pd-Katalysators bei einer erhöhten Reaktionstemperatur. Andererseits wurde die Reaktivität der metallorganischen Komponente gebremst, indem Boroxine anstelle von Boronsäuren eingesetzt wurden und ein unpolares Lösungsmittel verwendet wurde.^[120] In Gegenwart eines Katalysatorsystems aus 1.5 Mol-% $[\{\text{Rh}(\text{Ethen})_2\text{Cl}\}_2]$ und 10 Mol-% Kaliumfluorid wurde so eine Vielzahl von aromatischen Anhydriden mit verschiedenen Arylboroxinen gekuppelt, wobei zum Teil Selektivitäten $> 10:1$ zugunsten des decarbonylierten Kreuzkupplungsprodukts erreicht wurden (Schema 58).



$\text{Ar} = m\text{-MeC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}' = \text{Ph}$ (64%), $p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (66%), $\alpha\text{-FC}_6\text{H}_4$ (48%), 2-Naphthyl (55%), $m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (61%), ...
 $\text{Ar}' = \text{Ph}$; $\text{Ar} = \text{Ph}$ (55%), $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (35%), 3-Thienyl (21%), ...

Schema 58. Kreuzkupplung von Carbonsäureanhydriden und Arylboroxinen.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Vielseitigkeit der oben vorgestellten Verfahren lässt das hohe Synthesepotenzial katalytischer Transformationen auf Carbonsäurebasis erahnen. Die exzellente Verfügbarkeit von Carbonsäuren auch aus nachwachsenden Rohstoffquellen ist ein wichtiges Argument, die Forschung auf diesem Gebiet in den nächsten Jahren zu intensivieren.^[66] Durch Rekombination von Elementarschritten der hier vorgestellten Katalysezyklen lassen sich noch viele weitere katalytische Transformationen entwerfen, deren Synthesepotenzial man derzeit kaum einschätzen kann. Auch sind die meisten hier vorgestellten Methoden noch keineswegs ausgereift und bieten umfangreiche Forschungsmöglichkeiten für Katalysator- und Verfahrensentwickler.

Ein wichtiges Ziel zukünftiger Forschungsarbeiten bei den vorgestellten (oxidativen) Additionsreaktionen von Carbonsäuren an Mehrfachbindungen ist die effiziente Steuerung der Chemo-, Regio- und Stereoselektivität durch neue Katalysatorsysteme. Bei den Reaktionen über Acylmetallkomplexe, z.B. der Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden oder den Kreuzkupplungen zu Ketonen, ist es von besonderem Interesse, die Aktivität der Katalysatoren weiter zu steigern und damit weniger stark aktivierte, besser zugängliche Carbonsäurederivate, z.B. Phenyl- oder gar Alkylester, als Substrate zu erschließen. Dies gilt auch für die daraus abgeleiteten Verfahren, die unter Extrusion von Kohlenmonoxid verlaufen, z.B. decarbonylierende Heck- oder Eliminierungsreaktionen. Mit einer neuen Katalysatorgeneration, die in der Lage wäre, Acylspezies unter milden Bedingungen aus Carbonsäurederivaten zu generieren, die abfallfrei aus Carbonsäuren zugänglich sind (z.B. Alkylester), ergeben sich hier vielseitige Chancen zur Realisierung abfallminimierter, nachhaltiger Syntheseverfahren.

Im Fall der decarbonylierenden Kreuzkupplungen gelang in den letzten zwei Jahren der Nachweis der prinzipiellen

Eignung für Transformationen, die bis dahin vermutlich von den meisten Chemikern als aussichtslos eingeschätzt worden wären. Wie breit sich dieses neue Konzept nun in der Synthese anwenden lässt, hängt im Wesentlichen davon ab, wie stark die Aktivität der Decarboxylierungskatalysatoren erhöht werden kann. Die Anwendungsbreite der Biarylsynthese vergrößert sich ständig, und Anwendungen in der Industrie werden bereits intensiv untersucht. Die Ketonsynthese aus α -Oxocarbonsäuren zeigt, dass das Potenzial dieses Konzepts schon mit den gegenwärtigen Katalysatoren über die Verbindungsklasse der Biaryle hinausgeht. Je geringer die Temperaturen sind, bei denen zukünftige Katalysatorgenerationen Carbonsäuresalze zu Kohlenstoffnucleophilen decarboxylieren können, desto breiter stellt sich das Spektrum an Reaktionsschritten dar, die damit potenziell in situ kombiniert werden können. Beispiele dafür wären weitere Substitutionsreaktionen, 1,4-Additionen an Michael-Akzeptoren, 1,2-Additionen an Mehrfachbindungen und nucleophile Öffnungen gespannter Ringe. Man darf gespannt sein, wie sich dieses interessante Forschungsgebiet in den nächsten Jahren entwickeln wird.

L.J.G. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung, und N.R. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Postdoktorandenstipendium.

Eingegangen am 16. Oktober 2007
 Online veröffentlicht am 20. März 2008

- [1] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 893–952.
- [2] a) J. March in *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl., Wiley, New York, **1992**, S. 1183–1184; b) Hudlický in *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, **1990**, S. 105–109; c) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 1081–1087.
- [3] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie II*, 1. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, New York, **1982**, S. 194–245.
- [4] Hudlický in *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, **1990**, S. 127–132.
- [5] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 24. Aufl., Hirzel, Stuttgart, **2004**.
- [6] a) J. March in *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl., Wiley, New York, **1992**, S. 765–766; b) J. Guenzer, M. Camps, *Tetrahedron* **1974**, 30, 849–856; c) J. A. Ballantine, M. Davies, H. Purnell, M. Rayanakorn, J. M. Thomas, K. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 8–9; d) P. E. Peterson, E. V. P. Tao, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2322–2325.
- [7] E. Negishi in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis Vol. 2* (Hrsg.: A. de Meijere, J. E. Bäckvall, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto), Wiley, New York, **2002**, S. 2141–2142.
- [8] R. C. Larock; B. E. Backer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 905–908 in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, S. 367–442.
- [9] J. Tsuji in *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **2000**, S. 420.
- [10] Y. Oe, T. Ohta, Y. Ito, *Chem. Commun.* **2004**, 1620–1621.
- [11] C.-G. Yang, N. W. Reich, Z. Shi, C. He, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4553–4556.

- [12] J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. Hii, *Chem. Commun.* **2005**, 5103–5105.
- [13] K. Komeyama, Y. Mieno, S. Yukawa, T. Morimoto, K. Takaki, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 752–753.
- [14] C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6966–6967.
- [15] M. Utsunomiya, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6045–6048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5865–5868.
- [16] a) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3448–3479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3368–3398; b) I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2381–2391.
- [17] Eine Rotation um 60° ist erforderlich, wenn die Carbonsäure von außen angreift. Wird sie dagegen aus der Koordinationsphäre des Palladiumatoms auf das Alken übertragen, wie das Wasser bei der Wacker-Oxidation von Ethen zu Acetaldehyd, ist eine Rotation um 180° nötig.
- [18] I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, Y. K. Syrkin, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1960**, 133, 377–380.
- [19] a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176–182; b) R. Jira in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 1, 2. Aufl. (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 386–405.
- [20] a) D. Kumar, M. S. Chen, D. W. Goodman, *Catal. Today* **2007**, 123, 77–85; b) J. Tsuji, *Synthesis* **1990**, 739–749.
- [21] a) H. Holzrichter, W. Kroenig, B. Frenz (Bayer), German Patent 1185604, **1962** [*Chem. Abst.* **1964**, 60, 11902]; b) National Distillers, US Patent 3190912, **1962**; British Patent 976613, **1965** [*Chem. Abst.* **1965**, 62, 14505].
- [22] T. Izumi, A. Kasahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 1673–1674.
- [23] M. Tanaka, H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3165–3168.
- [24] Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2320–2329.
- [25] a) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154–7155; b) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 429–430.
- [26] M. B. Andrus, J. C. Lashley, *Tetrahedron* **2002**, 58, 845–866.
- [27] a) C. B. Anderson, S. Winstein, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 605–606; b) W. Kitching, Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2054–2055.
- [28] a) A. Heumann, B. Åkermark, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 443–444; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 453–454; b) A. Heumann, B. Åkermark, S. Hansson, T. Rein, *Org. Synth.* **1990**, 68, 109–112; c) J. E. McMurry, P. Kočovský, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4187–4190.
- [29] a) N. Nagato, K. Maki, K. Uematsu, R. Ishioka (Showa Denko), Jpn. Koka Tokkyo Koho JP 60-32747, **1985**; b) T. Yokota, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Jpn. Pet. Inst.* **2003**, 46, 15–27.
- [30] a) S. E. Byström, E. M. Larsson, B. Åkermark, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5674–5675; b) J.-E. Bäckvall, S. E. Byström, R. E. Nordberg, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4619–4631; c) S. Hansson, A. Heumann, T. Rein, B. Åkermark, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 975–984.
- [31] E. Negishi in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: A. de Meijere, J. E. Bäckvall, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto), Wiley, New York, **2002**, S. 2141–2150.
- [32] H. Grennberg, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1083–1089.
- [33] R. C. Larock, T. R. Hightower, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5298–5300.
- [34] a) R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2998–3001; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2892–2895; b) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5063–5064.
- [35] a) A. Heumann, C. Moberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1516–1519; b) A. Heumann, L. Tottie, C. Moberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 218–220; c) L. Tottie, C. Bäckström, C. Moberg, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6579–6587; d) K. Nordström, C. Moberg, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7267–7268.
- [36] a) M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 756; b) M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, N. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5819–5824.
- [37] M. B. Andrus, J. C. Lashley, *Tetrahedron* **2002**, 58, 845–866.
- [38] J. Eames, M. Watkinson, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3679–3683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3567–3571.
- [39] a) D. B. Denney, R. Napier, A. Cammarata, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3151–3153; b) J. Muzart, *J. Mol. Catal.* **1991**, 64, 381–384.
- [40] A. S. Gokhale, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1831–1834.
- [41] M. B. Andrus, A. B. Argade, X. Chen, M. G. Pamment, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2945–2948.
- [42] K. Kawasaki, S. Tsumura, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 1245–1246.
- [43] a) A. DattaGupta, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2633–2636; b) A. V. Malkov, M. Bella, V. Langer, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3047–3049.
- [44] M. Rotem, Y. Shvo, *Organometallics* **1983**, 2, 1689–1691.
- [45] T. Mitsudo, Y. Hori, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1566–1568.
- [46] a) H. Doucet, J. Höfer, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 850–851; b) H. Doucet, B. Martin-Vanca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7247–7255.
- [47] T. Mitsudo, Y. Hori, Y. Yamakawa, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2230–2239.
- [48] C. Ruppin, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5365–5368.
- [49] C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2232–2260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2176–2203.
- [50] L. J. Goossen, J. Paetzold, D. Koley, *Chem. Commun.* **2003**, 706–707.
- [51] K. Melis, P. Samulkiewicz, J. Rynkowski, F. Verpoort, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2713–2716.
- [52] M. Neveux, B. Seiller, F. Hagedorn, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 451, 133–138.
- [53] B. Seiller, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 493–494.
- [54] a) T. Kondo, A. Tanaka, S. Kotachi, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 413–414; b) L. J. Goossen, J. E. Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4110–4113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4042–4045; c) L. J. Goossen, M. Blanchot, C. Brinkmann, K. Gooßen, R. Karch, A. Rivas-Nass, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9506–9509.
- [55] C. Bruneau, M. Neveux-Duflos, P. H. Dixneuf, *Green Chem.* **1999**, 183–185.
- [56] M. T. Reetz, L. J. Goossen, A. Meiswinkel, J. Paetzold, J. Feldthusen Jensen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3099–3101.
- [57] C. Bianchini, A. Meli, M. Peruzzini, F. Zanobini, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Organometallics* **1990**, 9, 1155–1160.
- [58] H. Nakagawa, Y. Okimoto, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 103–106.
- [59] R. Hua, X. Tian, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5782–5784.
- [60] M. B. Smith, J. March in *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, 5. Aufl., **2001**, S. 732–734.
- [61] A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 2083–2090.
- [62] a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, 20, 423–426; b) M. Nilsson, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand.* **1968**, 22, 1998–2002.

- [63] A. Cairncross, J. R. Roland, R. M. Henderson, W. F. Shepard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187–3190.
- [64] T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189–3190.
- [65] T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837–848.
- [66] a) R. A. Snow, C. R. Degenhardt, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4447; b) U. Biermann, W. Friedt, S. Lang, W. Lühs, G. Machmüller, J. O. Metzger, M. Rüschen gen. Klaas, H. J. Schäfer, M. P. Schneider, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2292–2310; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2206–2224.
- [67] a) H. G. Rule, F. R. Smith, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1096–1103; b) P. H. Leake, *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 27–48; c) J. March, *J. Chem. Educ.* **1963**, *40*, 212–213.
- [68] Malonsäuren und Phenylessigsäuren können dagegen auch mit katalytischen Mengen Cu decarboxyliert werden: a) O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Synthesis* **1986**, 1029–1031; b) O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3229–3233; c) O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 539–542.
- [69] R. Pfirmann, H. Schubert, Eur. Pat. Appl. EP741122, **1996**.
- [70] L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241–2246.
- [71] J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441–2444.
- [72] L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664.
- [73] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824–4833.
- [74] J.-M. Becht, C. Catala, L. D. Cedric, C. Le Drian, A. Wagner, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1781–1783.
- [75] L. J. Gooßen, C. Linder, Saltigo GmbH, zum Patent angemeldet, P10100016A, **2007**.
- [76] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [77] L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem.* **2008**, DOI: 10.1002/ange.200800728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, DOI: 10.1002/anie.200800728.
- [78] L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, DOI: 10.1002/ange.200705127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, DOI: 10.1002/anie.200705127.
- [79] a) A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250–11251; b) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323–10333.
- [80] a) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27–390; b) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *34*, 2379–2411; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [81] a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119–1122; b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166–7169; c) M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1221–1226.
- [82] I. H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1484–1485.
- [83] C. Peschko, C. Winklhofer, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147–1152.
- [84] a) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133–1136; b) D. L. Thorn, R. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2079–2090; c) R. C. Larock; B. E. Backer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 905–908.
- [85] P. Forgione, M. C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351.
- [86] a) J. March in *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl., Wiley, New York, **1992**, S. 446–447; b) I. Rachlin, H. Gurien, D. P. Wagner, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 8–11.
- [87] H. Wakamatsu, J. Furukawa, N. Yamakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 288.
- [88] K. Nagayama, F. Kawatka, M. Sakamoto, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1995**, 367–368.
- [89] a) K. Nagayama, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1998**, 1143–1144; b) K. Nagayama, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1803–1815.
- [90] L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2002**, 836–837.
- [91] a) R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177–4236; b) M. P. Sibi, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 15–40; c) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652.
- [92] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [93] R. C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, S. 701–702.
- [94] L. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260–11261.
- [95] L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3566–3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458–3460.
- [96] L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254–3256.
- [97] a) L. J. Gooßen, D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11102–11114; b) L. J. Gooßen, D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, *Organometallics* **2006**, *25*, 54–67.
- [98] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321.
- [99] R. Kakino, S. Yasumi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 137–148.
- [100] a) R. Kakino, H. Narahashi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2001**, 1242–1243; b) A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *74*, 1333–1345.
- [101] L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, 1237–1240.
- [102] L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084–2085.
- [103] H. Tatamidani, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3597–3599.
- [104] K.-C. Lim, Y.-T. Hong, S. Kim, *Synlett* **2006**, 1851–1854.
- [105] R. Kakino, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 371–376.
- [106] G. Frost, K. J. Wadsworth, *Chem. Commun.* **2001**, 23216–23217.
- [107] J. Tsuji, K. Ohno, *Synthesis* **1969**, 157–169.
- [108] J. A. Miller, J. A. Nelson, M. P. Byrne, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 18–20.
- [109] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2004**, 724–725.
- [110] B. M. Trost, F. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2603–2607.
- [111] H. U. Blaser, A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, 267–274.
- [112] T. Sugihara, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1765–1772.
- [113] T. Sugihara, T. Satoh, M. Miura, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8269–8271.
- [114] M. S. Stephan, A. J. J. M. Teunissen, G. K. M. Verzijl, J. G. de Vries, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 688–690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 662–664.
- [115] L. J. Gooßen, J. Paetzold, L. Winkel, *Synlett* **2002**, 1721–1723.
- [116] L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1285–1289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1237–1241.
- [117] L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1115–1118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1095–1098.
- [118] a) A. M. Castaño, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4783–4786; b) A. M. Castaño, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4361–4362; c) A. M. Castaño, A. M. Echavarren, *Organometallics* **1994**, *13*, 2262–2268.
- [119] E. M. O'Brien, E. A. Bercot, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10498–10499.
- [120] L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1665–1668.
- [121] Anmerkung im Fahnensätrium: Eine ähnliche Vorschrift, die vor kurzem veröffentlicht wurde, erfordert Kupfer nur in katalytischen Mengen: J. M. Villalobos, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734–15735.