

# Kupferkatalysierte C-C-Kupplung von Thiolester und Boronsäuren unter aeroben Bedingungen

Hana Prokopcová und C. Oliver Kappe\*

Boronsäuren · Homogene Katalyse · Ketone · Kupfer · Thiolester

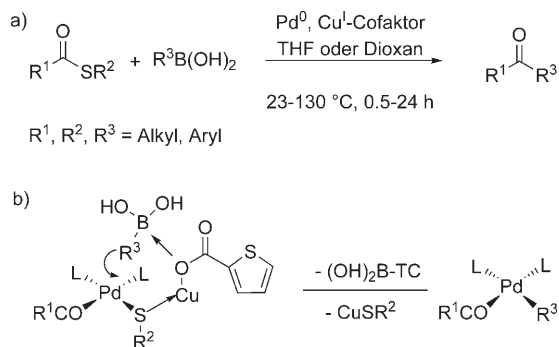
In den letzten zwanzig Jahren haben Übergangsmetallkatalysierte C-C-Kupplungen die organische Synthese geprägt.<sup>[1]</sup> Die üblicherweise milden Reaktionsbedingungen, die hohe Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen sowie eine große Substratbreite trugen zum Erfolg dieser Methoden bei. Unter der ständig steigenden Zahl an veröffentlichten Übergangsmetallkatalysierten C-C-Kreuzkupplungen kommt Verfahren, an denen Boronsäuren als Kupplungspartner beteiligt sind, eine besondere Bedeutung zu.<sup>[2]</sup> Weil die meisten Boronsäuren luft- und feuchtigkeitsstabil sowie relativ wenig toxisch und außerdem kommerziell erhältlich sind, stellen sie interessante Reagentien für die Kreuzkupplungen dar.<sup>[3]</sup> Eine der nützlichsten derartigen Transformationen ist die palladiumkatalysierte Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung, die Arylhalogenide und Boronsäuren unter basischen Bedingungen zu Biarylen verknüpft.<sup>[1,4]</sup>

Im Jahr 2000 beschrieben Liebeskind und Srogl ein neues palladiumkatalysiertes C-C-Kreuzkupplungsverfahren zur Synthese von Ketonen aus Thiolester und Boronsäuren unter neutralen anaeroben Bedingungen (Schema 1a).<sup>[5]</sup> Ein

wesentliches Merkmal dieses mechanistisch beispiellosen Verfahrens ist der Zusatz einer stöchiometrischen Menge einer Cu<sup>I</sup>-Carboxylat-Spezies als Cofaktor; einfache Cu<sup>I</sup>-Quellen wie Cu<sup>I</sup>-Halogenide waren nicht wirksam. Als beste Cu<sup>I</sup>-Reagentien erwiesen sich die käuflichen Verbindungen Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat (CuTC) und Kupfer(I)-3-methylsalicylat (CuMeSal). Ein möglicher Mechanismus der Pd<sup>0</sup>-katalysierten und Cu<sup>I</sup>-vermittelten desulfidierenden Kreuzkupplung ist in Schema 1b gezeigt.<sup>[5,6]</sup> Nach der oxidativen Addition des Cu<sup>I</sup>-gebundenen Thiolesters an den Pd<sup>0</sup>-Katalysator erfüllt das Cu<sup>I</sup>-Carboxylat eine Doppelfunktion, indem es einerseits die Pd-S-Bindung durch die Koordination an das S-Zentrum polarisiert und andererseits das dreiwertige Borzentrum durch die Koordination der Carboxylatgruppe an das B-Atom aktiviert. Im Unterschied zu den üblichen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen<sup>[4]</sup> – in denen der Zusatz einer Base unerlässlich ist – können in diesem Pd<sup>0</sup>/Cu<sup>I</sup>-vermittelten Kupplungsverfahren auch basenempfindliche Ausgangsmaterialien eingesetzt werden.<sup>[7]</sup> Selektive desulfidierende C-C-Kupplungen können sogar in Gegenwart von Bromiden ausgeführt werden, die Suzuki-Reaktionen einge-

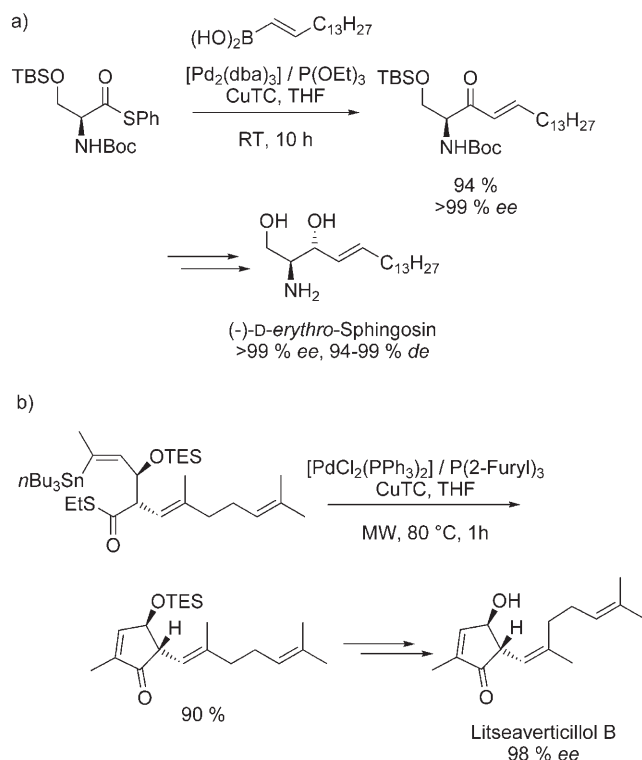
hen.<sup>[8]</sup> In den vergangenen Jahren wurde die Anwendungsbreite dieser Pd-katalysierten und Cu<sup>I</sup>-vermittelten basenfreien C-C-Kreuzkupplungsmethode erforscht, die allgemein als Liebeskind-Srogl-Reaktion bezeichnet wird.<sup>[9]</sup> C-C-Verknüpfungen mit Boronsäuren oder Organostannanen gelangen mit einer großen Auswahl an schwefelorganischen Ausgangsmaterialien, zum Beispiel Peptidylthiolester,<sup>[10]</sup> heteroaromatischen Thioethern,<sup>[11]</sup> Benzylthiocyanaten,<sup>[12]</sup> Thioalkinen,<sup>[13]</sup> Bis(arylthiobutendionen),<sup>[14]</sup> Methylthiopseudoharnstoff-Derivaten<sup>[15]</sup> und cyclischen Thioamiden.<sup>[16]</sup> Schema 2 zeigt zwei aktuelle Anwendungen der Liebeskind-Srogl-Ketonsynthese in der Synthese der Naturstoffe (–)-D-erythro-Sphingosin<sup>[17]</sup> und Litseaverticillol B.<sup>[18]</sup> Im Fall von Litseaverticillol B wurde eine Organostannanvorstufe in einer intramolekularen Variante umgesetzt.<sup>[18]</sup>

Eine überraschende Wendung erfuhr das Thema der Pd-katalysierten und Cu<sup>I</sup>-vermittelten C-C-Kupplungen durch die jüngste Entdeckung einer formal ähnlichen Ketonsynthese, die aber einem einzigartigen Mechanismus folgt. Villalobos, Srogl und Liebeskind<sup>[19]</sup> beschrieben eine Cu-katalysierte Thiolester-Boronsäure-Kupplung unter aeroben Bedingungen, die auch ohne Pd-Quelle abläuft (Schema 3). Alle bisher veröffentlichten Kupplungen zwischen Organoschwefel-

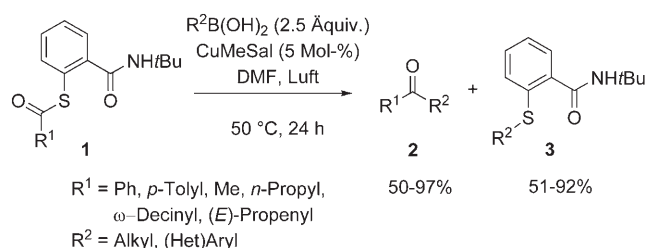


**Schema 1.** a) Pd-katalysierte, Cu<sup>I</sup>-vermittelte Liebeskind-Srogl-Ketonsynthese. b) Der vorgeschlagene Mechanismus.<sup>[6]</sup> TC = Thiophen-2-carboxylat.

[\*] H. Prokopcová, Prof. Dr. C. O. Kappe  
 Institut für Chemie  
 Karl-Franzens-Universität Graz  
 Heinrichstraße 28, 8010 Graz (Österreich)  
 Fax: (+43) 316-380-9840  
 E-Mail: oliver.kappe@uni-graz.at  
 Homepage: <http://www.maos.net>



**Schema 2.** Anwendung der Liebeskind-Srogl-Reaktion in der Naturstoffsynthese. a) Synthese von (-)-D-erythro-Sphingosin. b) Synthese von Litsea verticillol B. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; dba = Dibenzylidenacetone; CuTC = Kupfer(I)-Thiophen-2-carboxylat; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; TES = Triethylsilyl; MW = Mikrowellenstrahlung.



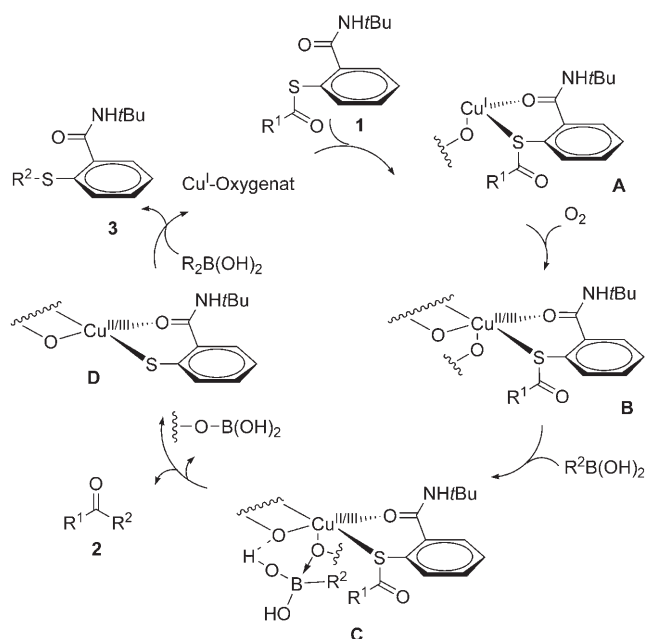
**Schema 3.** Cu-katalysierte aerobe Kreuzkupplungen von Thioestern mit Boronsäuren.

felsubstraten und Boronsäuren erforderten katalytische Mengen an Pd und eine stöchiometrische Menge an Cu<sup>I</sup>-Carboxylat sowie streng anaerobe Bedingungen.<sup>[5-18]</sup> Dagegen beruht das neue Verfahren einzig auf einer katalytisch aktiven Cu-Spezies. Sowohl die Abwesenheit von Pd in der Katalysequenz als auch das Fehlen irgendeines Präzedenzfalls für die oxidative Addition eines Thioesters an Cu<sup>I</sup> deuten auf ein C-C-Kupplung mit einem besonderen Mechanismus hin.

Wie umfangreiche Untersuchungen zum Anwendungsbereich und den Grenzen dieses Syntheseverfahrens ergaben, beteiligten sich nur Thioester des Typs **1**, die geeignete Substituenten an den S-Atomen tragen, an effizienten Cu-katalysierten Kupplungen (Schema 3). Die *S*-Aryl-NH*t*Bu-Thiosalicylamide **1** erwiesen sich aufgrund der Größe und der

günstigen räumlichen Orientierung des S-Substituenten als optimal für die Bildung der gewünschten Ketone **2**. Die Anwendungsbreite dieser neuen aeroben Kupplung wurde durch die Umsetzung verschiedener *S*-Aryl-NH*t*Bu-Thiosalicylamide **1** mit 2.5 Äquivalenten Boronsäure in Gegenwart von 5 Mol-% CuMeSal in DMF bei 50 °C unter Luftzutritt überprüft. Eine erfolgreiche C-C-Kupplung von aromatischen, aliphatischen und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Thioestern **1** gelang mit aromatischen, heteroaromatischen und Alkenylboronsäuren. In allen Fällen bildeten sich das S-arylierte Beiprodukt **3** und das gewünschte Keton **2** im Verhältnis 1:1.

Es ist hervorzuheben, dass alle Cu<sup>I</sup>-Quellen in katalytischen Mengen unter Luftzutritt eingesetzt wurden und ungeachtet des Gegenions aktiv waren. Dagegen vermittelten nur Cu<sup>II</sup>-Quellen mit oxygeniertem Gegenion (Carboxylat oder Diphenylphosphinat) die aerobe Reaktion. Die Autoren nehmen an, dass Cu<sup>I</sup> für eine effektive Katalyse unabdingbar ist, was eine Reduktion von Cu<sup>II</sup> zum aktiven Cu<sup>I</sup> durch die Boronsäure in situ voraussetzt; diese Reduktion geschieht in Gegenwart eines oxygenierten Gegenions offenbar leicht, jedoch nicht in Gegenwart eines Halogenidions wie Chlorid.<sup>[19]</sup> Um Cu<sup>I</sup> im Reaktionsgemisch zu erzeugen, ist ein zweites Äquivalent Boronsäure einzusetzen, das die feste Cu-S-Bindung in der zunächst gebildeten Kupfer-Thiolat-Spezies aufricht. Dabei entstehen die entscheidende oxygenierte Cu-Spezies sowie eine äquimolare Menge des Thioether-Beiprodukts **3**. Den vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus für die Cu-katalysierte aerobe Thioester-Boronsäure-Kupplung fasst Schema 4 zusammen. Aufgrund umfangreicher Erkenntnisse in der Cu<sup>I</sup>-Disauerstoff-Chemie<sup>[20]</sup> schlagen die Autoren eine anfängliche aerobe Aktivierung des Cu<sup>I</sup>-koordinierten Thioesters **A** zu einem höher oxidierten Cu<sup>II/III</sup>-Intermediat **B** vor. Die gleichzeitige Aktivierung des Thioesters durch die Koordination an das Lewis-saure Kupfer-



**Schema 4.** Vorgeschlagener Mechanismus der Cu-katalysierten Thioester-Boronsäure-Kreuzkupplung.

zentrum und eine Aktivierung der Boronsäure durch Koordination der oxygenierten Spezies an das Borzentrum (**C**) lenken die nucleophile Gruppe  $R^2$  zum Thiolester und erzeugen das gewünschte Keton **2** und das  $Cu^{II/III}$ -Thiolat **D**. Abschließend reagiert **D** mit einem zweiten Äquivalent Boronsäure, wodurch der schwach koordinierende Thioether **3** erzeugt wird, nach dessen Abspaltung die entscheidende oxygenierte  $Cu^I$ -Spezies wieder in den Katalysezyklus eintreten kann.<sup>[21]</sup>

Das von Liebeskind und Mitarbeitern beschriebene Katalysesystem für die aerobe Kreuzkupplung ist für Syntheschemiker aus verschiedenen Gründen interessant. Zunächst ist der Mechanismus der Cu-vermittelten C-C-Kupplung beispiellos: Im Unterschied zu der in der Übergangsmetallkatalyse wohlbekannten Folge aus oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung<sup>[1]</sup> umfasst diese Reaktion offenbar einen neuartigen Kupplungsschritt, in dem eine Cu-Spezies in höherer Oxidationsstufe als Templat wirkt. Anders als bei herkömmlichen Liebeskind-Srogl-C-C-Kupplungen (Schema 1) kommt diese Transformation ohne kostspieligen Pd-Katalysator aus und erfordert nur katalytische statt stöchiometrischer Cu-Mengen.

Der Erfolg des Verfahrens beruht zwar auf dem Einsatz eines spezifisch funktionalisierten Thiolesters und eines zusätzlichen Äquivalents an Boronsäure, dennoch wird die aerobe Kupplung von Thioleestern an Boronsäuren unter basenfreien Bedingungen eine nützliche Alternative für die hoch selektive Funktionalisierung komplexer Verbindungen sein, falls der Zusatz eines zweiten Äquivalents Boronsäure nicht stört. Ferner verleiht das Vorhandensein des bindungsfähigen S-Substituenten dem Verfahren eine außergewöhnliche Chemoselektivität: Während einfache Thiolester unter den aeroben Bedingungen nicht umgesetzt werden, reagieren Substrate mit einem bindungsfähigen S-Substituenten bereits bei Raumtemperatur. Es wird interessant sein herauszufinden, ob der vorgeschlagene Mechanismus (Schema 4) auf andere C-C-Kupplungen mit Organoschwefelverbindungen übertragbar ist. Offensichtlich sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, um den Anwendungsbereich dieser Transformation zu erweitern, und vielleicht werden Bedingungen gefunden, die C-C-Verknüpfungen auch für Substrate ohne bindungsfähige S-Substituenten ermöglichen.

Online veröffentlicht am 31. März 2008

[1] a) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Bd. 1 und 2* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) M. Beller, A. Zapf in *Handbook of Organopalladium*

*Chemistry for Organic Synthesis, Bd. 1* (Hrsg.: E.-I. Negishi), Wiley-Interscience, New York, **2002**, S. 1209–1222.

- [2] a) E. Tyrell, P. Brookes, *Synthesis* **2003**, 469–483; b) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11–59.
- [3] *Boronic Acids* (Hrsg.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [4] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [5] L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11260–11261.
- [6] L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, 4, 979–981.
- [7] a) H. D. King, D. J. Denhart, J. A. Deskus, J. L. Ditta, J. R. Epperson, M. A. Higgins, J. E. Kung, L. R. Marcin, C. P. Sloan, G. K. Mattson, T. F. Molski, R. G. Krause, R. L. Bertekap, Jr., N. J. Lodge, R. J. Mattson, J. E. Macor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5647–5651; b) W. Huang, J. Chin, L. Karpinski, G. Gustafson, C. M. Baldino, L. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4911–4915; c) C. G. Rodríguez-Cendejas, L. S. Liebeskind, E. Peña-Cabrera, *ARKIVOC* **2005**, 6, 250–265; d) H. Prokopcová, L. Pisani, C. O. Kappe, *Synlett* **2007**, 43–46; e) L. Pisani, H. Prokopcová, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 415–421.
- [8] C. Kusturin, L. S. Liebeskind, H. Rahman, K. Sample, B. Schweitzer, J. Srogl, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4349–4352.
- [9] Übersicht: P. Lory, S. R. Gilbertson, *Chemtracts* **2005**, 18, 569–583.
- [10] H. Yang, H. Li, R. Wittenberg, M. Egi, W. Huang, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1132–1140.
- [11] a) M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, 5, 801–802; b) N. Leconte, L. Pellegatti, A. Tatobouët, F. Suzenet, P. Rollin, G. Guillaumet, *Synthesis* **2007**, 857–864; c) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebre, G. Guillaumet, *Synlett* **2002**, 447–450; d) N. Leconte, A. Keromnes-Wuillaume, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Synlett* **2007**, 204–210; e) S. Oumouch, M. Bourotte, M. Schmitt, J.-J. Bourguignon, *Synthesis* **2005**, 25–27.
- [12] Z. Zhang, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4331–4333.
- [13] C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2001**, 3, 91–93.
- [14] A. Aguilar-Aguilar, L. S. Liebeskind, E. Peña-Cabrera, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8539–8542.
- [15] C. L. Kusturin, L. S. Liebeskind, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2002**, 4, 983–985.
- [16] a) H. Prokopcová, C. O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 448–452; b) H. Prokopcová, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4440–4448.
- [17] H. Yang, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2993–2995.
- [18] A. Morita, S. Kuwahara, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1613–1616.
- [19] J. M. Villalobos, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15734–15735.
- [20] a) L. M. Mirica, D. J. Rudd, M. A. Vance, E. I. Solomon, K. O. Hodgson, B. Hedman, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2654–2665; b) L. Q. Hatcher, M. A. Vance, A. A. Narducci Sarjeant, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 3004–3013; c) T. Matsumoto, H. Furutachi, M. Kobino, M. Tomii, S. Nagatomo, T. Tosha, T. Osako, S. Fujinami, S. Itoh, T. Kitagawa, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3874–3875; d) E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1047–1076; e) E. Kim, E. E. Chufán, K. Kamaraj, K. D. Karlin, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1077–1133.
- [21] N. Taniguchi, *Synlett* **2006**, 1351–1354.