

Pd/Cu-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylchloriden und Kaliumcarboxylaten**

Lukas J. Goossen,* Bettina Zimmermann und Thomas Knauber

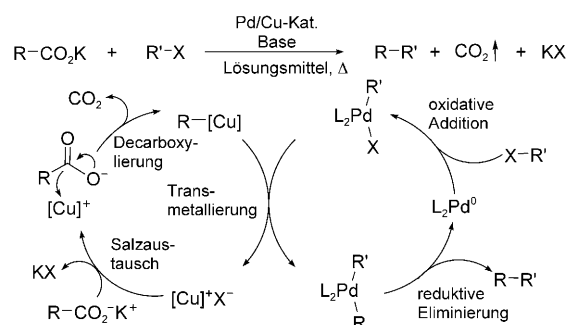
Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen von Kohlenstoffnucleophilen mit Kohlenstoffelektrophilen zur C-C-Verknüpfung haben sich in den letzten Jahrzehnten beim Aufbau komplexer organischer Moleküle als unverzichtbar erwiesen.^[1] Der große Erfolg dieser Reaktionen beruht auf der Möglichkeit, zwei gegebenenfalls hoch funktionalisierte Substrate selektiv an Positionen zu verknüpfen, die durch zwei Abgangsgruppen entgegengesetzter Polarität vorgegeben sind. Inzwischen sind zahlreiche Reaktionsvarianten bekannt, z.B. die Suzuki-, Negishi- oder Kumada-Kupplung, sodass die Wahl für eine bestimmte Anwendung von der Verfügbarkeit, der Stabilität und dem Preis der benötigten Reaktanten und Katalysatoren sowie der Effizienz, Selektivität und Praktikabilität der Methode bestimmt wird.^[2]

In diesem Zusammenhang sind organische Chlorverbindungen wegen ihrer niedrigen Herstellungskosten und der Verfügbarkeit eines großen Substratspektrums als Kohlenstoffelektrophile interessant. Dies gilt insbesondere für Anwendungen im industriellen Maßstab.^[3] Neuere Katalysatorsysteme zur Aktivierung der Chlor-Kohlenstoff-Bindung ermöglichen die effiziente Kupplung mit verschiedenen Organometallverbindungen. Meistens werden hierzu sperrige elektronenreiche Liganden, beispielsweise Buchwald-,^[4] Fu-,^[5] oder Beller-Phosphane,^[6] N-heterocyclische Carbene,^[7] Phosphite,^[6] Ferrocenylphosphane^[8] oder Phosphinoxide^[9] sowie Palladacyclen verwendet.^[10]

Während die Reaktivität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen bei verschiedenen nucleophilen Kupplungspartnern (z.B. metallorganische Verbindungen der Elemente Bor,^[11] Zinn,^[12] Zink,^[13] Kupfer^[14] oder Magnesium^[15]) signifikant abweichen, bestehen nur geringe Unterschiede hinsichtlich Verfügbarkeit und Preis, denn diese Verbindungen sind nur über eine begrenzte Anzahl von Synthesemethoden zugänglich, die meist auf dem Einsatz empfindlicher Organometallreagentien beruhen.

Im Unterschied zu den bereits genannten Umsetzungen zuvor gebildeter Organometallverbindungen bezieht die Pd/Cu-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung ihr Kohlenstoffnucleophil aus gut verfügbaren, stabilen und billigen Carbonsäuresalzen.^[16,17] Die Abspaltung von CO₂ aus diesen

Substraten geschieht in der Koordinationssphäre eines Kupfer-Phenanthrolin-Katalysators,^[18] wobei sich Organokupferintermediate bilden, die direkt von einem Palladium-Cokatalysator mit einem Kohlenstoffelektrophil verknüpft werden. Der vorgeschlagene Mechanismus dieses katalytischen C-C-Kupplungsverfahrens ist in Schema 1 dargestellt.



Schema 1. Pd/Cu-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung.

Mithilfe solcher decarboxylierender Kreuzkupplungen lassen sich intrinsische Einschränkungen herkömmlicher Vorgehensweisen überwinden. Ihr Potenzial würde anhand der Synthese kommerziell interessanter Biaryle wie Valsartan oder Boscalid demonstriert.^[16,19] Allerdings sind sie weitaus weniger hoch entwickelt als länger genutzte C-C-Verknüpfungsreaktionen. Verbesserungen hinsichtlich Substratspektrum und Reaktionsbedingungen sind erforderlich, bevor diese Reaktionen eine echte Alternative zu etablierten Verfahren darstellen.

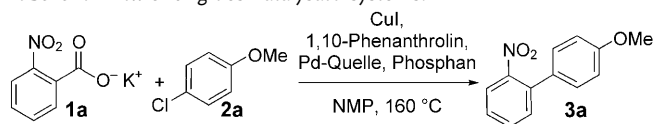
Hier berichten wir über einen wichtigen Schritt in diese Richtung, und zwar die Entwicklung einer zweiten Katalysatorgeneration, die erstmals nichtaktivierte Chlorarene als Substrate in decarboxylierenden Kreuzkupplungen umsetzt.

Um ein wirksames Katalysatorsystem für die decarboxylierende Kreuzkupplung von Chlorarenen zu identifizieren, wählten wir die besonders anspruchsvolle Kreuzkupplung von elektronenreichem, wenig reaktivem 4-Chloranisol mit Kalium-2-nitrobenzoat als Modellreaktion. Verschiedene Kombinationen von Kupfer- und Palladiumsalzen, Liganden, Lösungsmitteln und Reaktionsbedingungen wurden untersucht (Tabelle 1). Erwartungsgemäß zeigte ein Katalysatorsystem der ersten Generation, bestehend aus Kupferiodid, 1,10-Phenanthrolin und Palladium(II)acetylacetonat, das in der analogen Umsetzung von Arylbromiden überaus wirksam ist, nicht die geringste Aktivität (Nr. 1).

Die Erhöhung der Elektronendichte am Palladiumzentrum durch die Zugabe sperriger elektronenreicher Phosphane schien eine vielversprechende Strategie zur Steigerung

[*] Prof. Dr. L. J. Goossen, B. Zimmermann, T. Knauber
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>

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Saltigo GmbH für die finanzielle Unterstützung.

Tabelle 1: Entwicklung des Katalysatorsystems.^[a]


Nr.	Pd-Quelle	Phosphan	Ausb. [%] ^[b]
1	[Pd(acac) ₂]	–	0
2	[Pd(acac) ₂]	PPh ₃	0
3	[Pd(acac) ₂]	Binap	13
4	[Pd(acac) ₂]	P(<i>i</i> Pr)Ph ₂	5
5	[Pd(acac) ₂]	P <i>n</i> Bu ₃	4
6	[Pd(acac) ₂]	P <i>n</i> Oc ₃	10
7	[Pd(acac) ₂]	P <i>i</i> Pr ₃	39
8	[Pd(acac) ₂]	PCy ₃	4
9	[Pd(acac) ₂]	PCyp ₃	30
10	[Pd(acac) ₂]	P <i>t</i> Bu ₃	21
11	[Pd(acac) ₂]	(<i>o</i> -biphenyl)PCy ₂	6
12	[Pd(acac) ₂]	DavePhos	7
13	[Pd(acac) ₂]	(<i>o</i> -biphenyl)P <i>t</i> Bu ₂	60
14 ^[c]	[Pd(acac) ₂]	(<i>o</i> -biphenyl)P <i>t</i> Bu ₂	38
15 ^[d]	[Pd(acac) ₂]	(<i>o</i> -biphenyl)P <i>t</i> Bu ₂	48
16	[Pd(dba) ₂]	(<i>o</i> -biphenyl)P <i>t</i> Bu ₂	17
17	Pd(OAc) ₂	(<i>o</i> -biphenyl)P <i>t</i> Bu ₂	35
18	PdCl ₂	(<i>o</i> -biphenyl)P <i>t</i> Bu ₂	50
19	[Pd(F ₆ -acac) ₂]	(<i>o</i> -biphenyl)P <i>t</i> Bu ₂	53
20	PdBr ₂	(<i>o</i> -biphenyl)P <i>t</i> Bu ₂	62
21	PdI ₂	(<i>o</i> -biphenyl)P <i>t</i> Bu ₂	65

[a] Reaktionsbedingungen: 2 Mol-% CuI, 2 Mol-% Pd-Quelle, 2 Mol-% Ligand (1 Mol-% für zweizählige Liganden), 2 Mol-% 1,10-Phenanthrolin, 1.5 mL *N*-Methylpyrrolidon (NMP), 160 °C, 24 h. Abkürzungen: acac = Acetylacetonato; dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone; Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl; Cy = Cyclohexyl; Cyp = Cyclopentyl; DavePhos = 2-Dicyclohexylphosphanyl-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl. [b] Ausbeuten wurden durch GC-Analyse mit *n*-Tetradecan als internem Standard ermittelt. [c] Cu₂O als Kupferquelle. [d] In NMP/Chinolin 3:1.

der Katalysatoraktivität zu sein, da hierdurch die Insertion in die C-Cl-Bindung erleichtert wird.^[20] Untersuchungen mit Arylbromiden hatten zuvor allerdings gezeigt, dass zahlreiche Phosphane – besonders die elektronenreichen – auch an den Kupfer-Cokatalysator koordinieren und so den Decarboxylierungsschritt erschweren. Daher folgen die Beobachtungen bei Variation der Phosphane keinem einheitlichen Trend (Nr. 2–13): Triarylphosphane und lineare Trialkylphosphane waren fast wirkungslos, das mäßig elektronenreiche und sperrige Triisopropylphosphan ergab etwas höhere Ausbeuten, und Tricyclohexylphosphan sowie das extrem sperrige Tri-*tert*-butylphosphan zeigten dagegen geringere katalytische Aktivitäten. Besonders hohe Ausbeuten wurden mit dem sperrigen einzähligen Di(*tert*-butyl)biphenylphosphan als Ligand erzielt, einige strukturell ähnliche Biphenylphosphane waren wiederum nahezu wirkungslos. Bei der Variation der Kupfer- und Palladiumquellen beobachteten wir, dass Halogenid-Gegenionen die Reaktion günstig beeinflussen.^[21] Schließlich erwies sich ein System aus den Präkatalysatoren CuI und PdI₂ sowie den Liganden 1,10-Phenanthrolin und Di(*tert*-butyl)biphenylphosphan als optimal. Bei einer geringen Katalysatormenge von nur jeweils 2 Mol-% wird die gewünschte Reaktion in guten Ausbeuten vermittelt.

Mit diesem optimierten Katalysatorsystem, das sogar die Kreuzkupplung des besonders elektronenreichen 4-Chloranisols effektiv vermittelt, untersuchten wir nun die Anwendbarkeit der Reaktion auf weitere Chlorarene. Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Arylchloride wurden glatt umgesetzt (Tabelle 2), wobei gängige funktionelle Gruppen wie Ester-, Ether-, Cyan- und Formylreste (**3a–k**) im Substrat enthalten sein können. Darüber hinaus zeigt die Synthese von **3l** durch Kupplung mit 3-Chlorpyridin, dass die Reaktion selbst auf basische stickstoffhaltige Heterocyclen übertragbar ist.

Tabelle 2: Anwendungsbreite der Reaktion im Hinblick auf die Arylchloride.^[a]

Produkt	Ausb. [%]	Produkt	Ausb. [%]
	61		71
	66		88 ^[b,c]
	71 ^[b,c]		75 ^[b]
	55 ^[b,c]		68 ^[b]
	66		81
	83 ^[b]		75

[a] Reaktionsbedingungen: 2 Mol-% CuI, 2 Mol-% PdI₂, 2 Mol-% (*o*-biphenyl)P*t*Bu₂, 2 Mol-% 1,10-Phenanthrolin, 1.5 mL NMP, 160 °C, 24 h. [b] Lösungsmittelgemisch: NMP (1.5 mL) und Chinolin (0.5 mL). [c] 2 Mol-% [Pd(acac)₂].

Die Anwendbarkeit des Verfahrens zur Kupplung unterschiedlicher Carboxylate wurde mit 4-Chlortoluol als Kohlenstoffelektrophil untersucht. Das neue Katalysatorsystem ist generell wirksam für die Kreuzkupplung aller aromatischen Carbonsäuren, die gegenwärtig mit einem Kupfer-Phenanthrolin-System decarboxyliert werden können (Tabelle 3): Neben Kalium-2-nitrobenzoaten wurden weitere *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren, heterocyclische Derivate wie 2-Thiophencarboxylat sowie das Kalium-

Tabelle 3: Die Biaryl- und Ketonsynthese mit verschiedenen Carbonsäuren.^[a]

$\begin{array}{c} \text{Ar} \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{O}^- \text{K}^+ \\ \text{1a-o} \\ \text{oder} \\ \text{R} \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{O}^- \text{K}^+ \\ \text{5a-e} \end{array} + \begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{2b} \end{array} \xrightarrow[\text{NMP/Chinolin, 170 °C, -CO}_2, \text{-KCl}]{\text{CuBr / PdBr}_2, \text{1,10-Phenanthrolin, (o-biphenyl)PtBu}_2}$		$\begin{array}{c} \text{Ar} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{4a-o} \\ \text{oder} \\ \text{R} \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{6a-e} \end{array}$	
Produkt	Ausb. [%]	Produkt	Ausb. [%]
	80		76
	75 ^[b]		90 ^[c]
	70		65 ^[d]
	40		82 ^[b]
	65		53
	82 ^[b]		65 ^[b]
	47 ^[d]		13 ^[d]
	Spuren		58 ^[d]
	28 ^[d]		66 ^[d]
	73 ^[d]		73 ^[d]

[a] Der Substituent aus dem Carbonsäuresalz befindet sich auf der linken Seite der Strukturen. Reaktionsbedingungen: 10 Mol-% CuBr, 2 Mol-% PdBr₂, 2 Mol-% (o-biphenyl)PtBu₂, 10 Mol-% 1,10-Phenanthrolin, 1.5 mL NMP und 0.5 mL Chinolin, 170 °C, 24 h. [b] 10 Mol-% CuF₂. [c] 2 Mol-% [Pd(acac)₂]. [d] Modifizierte Methode (siehe die Hintergrundinformationen).

salz von Zimtsäure glatt mit 4-Chlortoluol gekuppelt. Die mit 2 Mol-% Palladium und 10 Mol-% Kupfer erhaltenen Ausbeuten erreichen oder übertreffen sogar jene, die für die Kupplung der entsprechenden Arylbromide beobachtet wurden.

Bei der Umsetzung nicht in *ortho*-Stellung substituierter Benzoesäuren wurden dagegen nur geringe Ausbeuten erhalten, die nie die Menge an zugesetztem Kupferkatalysator überstiegen (**4n,o**).^[22]

Erfreulicherweise war das neue Katalysatorsystem ohne weitere Anpassungen auf unsere kürzlich vorgestellte Ketonsynthese übertragbar.^[23] Bei dieser Reaktion werden aus α -Oxocarboxylaten durch Decarboxylierung an einem Kupferkatalysator Acylnucleophile erzeugt, die direkt von einem Palladium-Cokatalysator mit einem Arylhalogenid gekuppelt werden (Tabelle 3, **6a–e**). Die ausgewählten Beispiele veranschaulichen, dass die ursprünglich eingesetzten Arylbromide unter Verwendung des neuen Katalysatorsystems durch Arylchloride ersetzt werden können, ohne dass merkliche Ausbeuteverluste auftreten.

Insgesamt wurde ein neues Katalysatorsystem für decarboxylierende Kreuzkupplungen entwickelt, das erstmals die Umsetzung nichtaktiver Chlorarene zulässt. Das System aus CuI, 1,10-Phenanthrolin, PdI₂ und Di(*tert*-butyl)biphenylphosphan ist generell anwendbar auf die Synthese von Biarylen aus den Salzen aromatischer Carbonsäuren sowie auf die Herstellung von Arylketonen aus α -Ketocarboxylaten.

Aktuelle Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die Entwicklung einer neuen Generation von Kupfer-Cokatalysatoren, um noch verbliebene Einschränkungen unserer decarboxylierenden Kupplung – insbesondere hinsichtlich der aromatischen Carbonsäuren – zu überwinden.

Experimentelles

3a–l: In einem ausgeheizten 20-mL-Reaktionsgefäß mit Bördelkappe wurden Kaliumcarboxylat (1.50 mmol), Kupfersalz (0.02 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.02 mmol), Palladiumiodid (0.02 mmol) und Di(*tert*-butyl)biphenylphosphan (0.02 mmol) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde dreimal evakuiert und mit Stickstoff gefüllt. Anschließend wurde eine Stammlösung aus dem entsprechenden Arylchlorid (1.00 mmol) und dem internen Standard *n*-Tetradecan (50 μ L) in NMP (1.5 mL) per Spritze hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei 160 °C gerührt, anschließend in verdünnte Salzsäure (1N, 20 mL) gegossen und mit Essigsäureethylester (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO₂, Essigsäureethylester/Hexan-Gradient) des Rückstands liefert die entsprechenden Biaryle.

Detaillierte Versuchsbeschreibungen für die einzelnen Verbindungen sowie spektroskopische Daten sind den Hintergrundinformationen zu entnehmen.

Eingegangen am 13. Februar 2008,
veränderte Fassung am 7. April 2008
Online veröffentlicht am 6. August 2008

Stichwörter: Arylchloride · Carbonsäuren · Decarboxylierungen · Kreuzkupplungen · Palladium

[1] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.

- [2] F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [3] V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047–1062.
- [4] a) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9561; b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570–2573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416.
- [5] A. F. Littke, G. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586–3587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387–3388.
- [6] A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830–1833.
- [7] a) W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93–98; b) C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804–3805.
- [8] a) S. Y. Liu, M. J. Choi, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2001**, 2408–2409; b) T. E. Pickett, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3767–3769.
- [9] G. Y. Li, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1561–1564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513–1516.
- [10] a) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992–1993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848–1849; b) D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5588–5594.
- [11] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [12] a) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 301–302; b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.
- [13] A. O. King, N. Okukado, E. I. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683–684.
- [14] B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276–9282.
- [15] a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376; b) R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a; c) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669–679.
- [16] L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664.
- [17] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824–4833.
- [18] L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241–2246.
- [19] L. J. Gooßen, B. Melzer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7473–7476.
- [20] a) R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, D. Holder, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283–2321; b) N. T. S. Phan, M. van der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609–679.
- [21] Der positive Einfluss von Halogenidsalzen auf Kreuzkupplungen mit Arylchloriden wurde bereits beschrieben: a) C. Amatore, A. Jutand, L. Mottier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1081–1085; b) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321.
- [22] Eine ausführlichere Diskussion und mögliche Lösungen: L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120.
- [23] L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085–3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045.