

# C(Aryl)-O-Aktivierung von Arylcarboxylaten in nickelkatalysierten Biarylsynthesen

Lukas J. Gooßen,\* Käthe Gooßen und Corneliu Stanciu

Arylcarboxylate · Biaryle · Homogene Katalyse ·  
Kreuzkupplungen · Nickel

**K**atalytische Kreuzkupplungen haben sich wegen ihrer Effizienz und breiten Anwendbarkeit zu unverzichtbaren Instrumenten für die C-C-Verknüpfung entwickelt.<sup>[1]</sup> Unter den vielen bekannten Reaktionsvarianten sind Suzuki-Kupplungen besonders beliebt, da sie eine Vielzahl funktioneller Gruppen tolerieren.<sup>[2]</sup> Dabei werden als Kohlenstoffnucleophile zumeist Boronsäuren eingesetzt, die leicht handhabbar, gut lagerfähig und wenig toxisch sind. Als elektrophile Kupplungspartner werden überwiegend Arylhalogenide verwendet, wobei in den letzten Jahren die Effizienz der Katalysatorsysteme soweit gesteigert wurde, dass außer Arylbromiden und -iodiden auch die kostengünstigeren, aber deutlich weniger reaktiven Arylchloride in hohen Ausbeuten umgesetzt werden können.<sup>[3]</sup> Obwohl sich dadurch das Reservoir an Kohlenstoffelektrophilen wesentlich erweitert hat, bleiben bestimmte Substitutionsmuster schwer zugänglich, da wegen der prinzipiell identischen Zugangswege zu Arylchloriden, -bromiden und -iodiden ihre Verfügbarkeit oftmals durch die gleichen Parameter limitiert wird.

Phenolderivate gehen dagegen zumeist aus grundlegend anderen Ausgangsstoffen hervor und bieten daher eine unverzichtbare Ergänzung des Spektrums an Kohlenstoffelektrophilen (Schema 1).<sup>[4]</sup> Um die Insertion eines Übergangs-

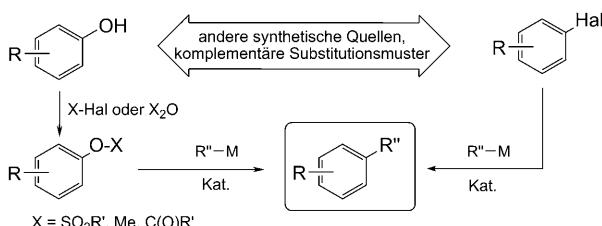
metallkatalysators in die C(Aryl)-O-Bindung und somit eine Kreuzkupplung des Arylrestes zu ermöglichen, werden Phenole in der Regel in Sulfonsäureester überführt. Aryl triflate, die weitaus aktivsten, aber auch teuersten Derivate, können ähnlich breit eingesetzt werden wie Arylbromide,<sup>[5]</sup> und auch für die Umsetzung der kostengünstigeren Mesylate und Tosylate gibt es eine Reihe effizienter Kreuzkupplungsverfahren.<sup>[6]</sup>

Dass sich auch weitaus weniger reaktive Phenolderivate in metallkatalysierten Kreuzkupplungen einsetzen lassen, zeigten Wenkert et al. bereits 1979 mit der Entwicklung einer nickelkatalysierten Kupplung von Arylmethylethern mit Organomagnesiumverbindungen, bei der formal Alkoxide als Abgangsgruppe fungieren.<sup>[7]</sup> Durch die Verwendung von Tricyclohexylphosphin als Ligand konnte Dankwardt die Anwendungsbreite dieser Reaktion deutlich verbessern, wenngleich sie weiterhin auf wenige Derivate beschränkt ist.<sup>[8]</sup> Tobisu et al. gelang kurz darauf mit einem ähnlichen Katalysatorsystem die Kreuzkupplung einiger Arylmethylether mit Boronsäurederivaten.<sup>[9]</sup>

Angesichts dieser Arbeiten ist auf den ersten Blick erstaunlich, warum die im Vergleich zu Arylalkylethern reaktiveren Arylcarboxylate nicht auch schon als Substrate für übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen erschlossen werden konnten, umso mehr, da Allylcarboxylate gängige Startmaterialien in allylischen Substitutionen sind.<sup>[10]</sup> Arylcarboxylate sind aus Phenolen und Carbonsäureanhydriden oder -chloriden einfach zugänglich und wären sowohl unter ökonomischen wie auch unter ökologischen Gesichtspunkten überaus vorteilhafte Alternativen zu den Arylsulfonaten und Arylalkylethern.

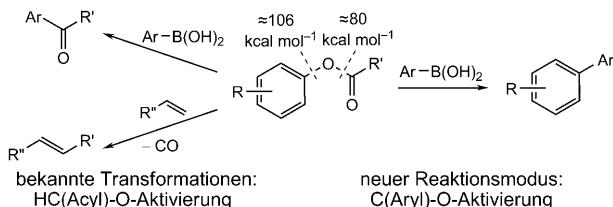
Wie groß die Hürden sind, die es bei der oxidativen Addition von Arylcarboxylaten zu überwinden gilt, ist erst zu erkennen, wenn man sich klar macht, dass bei den meisten Derivaten von Phenylacetat die HC(Acyl)-O-Bindung deutlich schwächer ist als die C(Aryl)-O-Bindung (Schema 2).<sup>[11]</sup> Bei der Reaktion niedervalenter Metallkomplexe bilden sich daher bevorzugt die Acylkomplexe. Dieser Reaktionsmodus wird bei einigen katalytischen Umsetzungen genutzt, z. B. bei der palladiumkatalysierten Kupplung von Trifluoressigsäurephenylestern mit Arylhalogeniden zu Trifluormethylketonen<sup>[12]</sup> oder der decarbonylierenden Heck-Reaktion aromatischer Carbonsäuren.<sup>[13]</sup>

Vor wenigen Monaten erzielten zwei Arbeitsgruppen fast zeitgleich einen möglicherweise entscheidenden Durchbruch



**Schema 1.** Phenolderivate als alternative Kohlenstoffelektrophile in Kreuzkupplungen.

[\*] Prof. Dr. L. J. Gooßen, Dr. C. Stanciu  
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 Schering Pharma AG  
Müllerstraße 178, 13353 Berlin (Deutschland)



**Schema 2.** Bekannter und neu entdeckter Reaktionsmodus von Arylcarboxylaten.

bei der Aktivierung der C(Aryl)-O-Bindung von Phenolderivaten und bereicherten die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten von Carbonsäuren in der Katalyse<sup>[14]</sup> um einen neuen Reaktionsmodus. Garg et al. zeigten, dass sich eine Reihe von Arylpivalaten mit Arylboronsäuren zu unsymmetrischen Biarylen kuppfeln lassen.<sup>[15]</sup> Der Gruppe um Shi gelang eine solche Kreuzkupplung unter C(Aryl)-O-Aktivierung für Arylester verschiedener Carbonsäuren, wobei die besten Ergebnisse bei der Kupplung mit Arylboroxinen erneut mit Arylpivalaten erzielt wurden.<sup>[11]</sup>

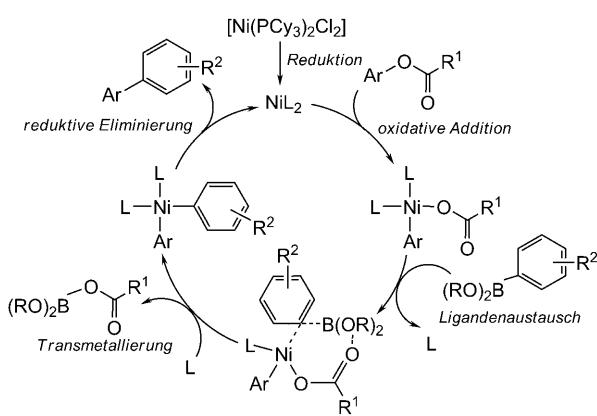
Beide Arbeitsgruppen verwendeten kommerziell erhältliches  $[\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2]$  ( $\text{Cy}=\text{Cyclohexyl}$ ) als Präkatalysator und setzten Kaliumphosphat als Base ein. Dieses verblüffend einfache Katalysatorsystem ist nicht nur kostengünstig, sondern auch gut handhabbar – ein wesentlicher Vorteil gegenüber *in situ* aus niedervalenten Nickel(0)-Spezies generierten Systemen. In vergleichenden Experimenten konnte kein anderes Übergangsmetall die C(Aryl)-O-Bindung auf diese Weise aktivieren. Auch die Wahl des Liganden Tricyclohexylphosphin erwies sich als entscheidend; mit anderen Phosphinliganden wurden keine auch nur annähernd so guten Ergebnisse erzielt. Der vorgeschlagene Mechanismus dieser Umsetzung ist in Schema 3 gezeigt. Er besteht aus der oxidativen Addition des Arylesters an eine Nickel(0)-Spezies, gefolgt von einem Transmetallierungsschritt, für den Shi et al. eine ungewöhnliche Zwischenstufe postulieren,<sup>[16]</sup> und schließlich der reduktiven Eliminierung des Produktes.

Die beiden Gruppen wählten Naphthalinderivate als besonders aktive Testsubstrate für ihre ersten Reihenversuche – Garg das 1-Naphthylpivalat, Shi das 2-Naphthylacetat. Schon bei der Aktivierung von Arylmethylethern war die hohe

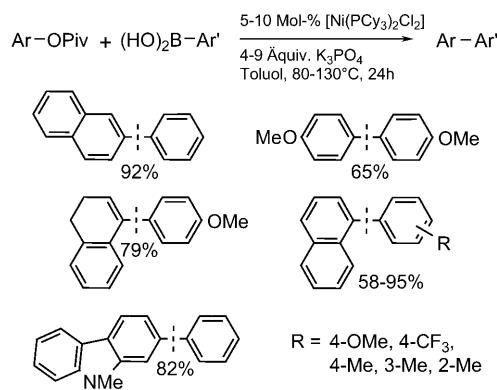
Reaktivität kondensierter Arene aufgefallen. Sie lässt sich mit der Hypothese erklären, dass bei der oxidativen Einschiebung in die C-O-Bindung ein Intermediat auftritt, bei dem die Aromatizität des Arens verloren geht, etwa ein  $\eta^2$ -Arenkomplex oder eine Art Meisenheimer-Komplex.<sup>[9]</sup> Beide Intermediate wären für Naphthalinderivate deutlich günstiger als für Benzolderivate, da bei der Komplexbildung die Aromatizität des Substrats nicht vollständig aufgehoben würde.

Wie schon bei anderen Kreuzkupplungen von Organoborverbindungen kam auch bei der Entwicklung dieser Reaktion der Kontrolle des Hydrolysegleichgewichts zwischen freier Boronsäure und dem wesentlich weniger reaktiven Boroxin eine zentrale Rolle zu.<sup>[17]</sup> Kommerziell erhältliche Boronsäuren enthalten oft größere Anteile dieses cyclischen Anhydrides, und die Kondensation sowohl der Boronsäuren als auch der freigesetzten Borsäurederivate setzt sich in Lösung fort, sodass der Boronsäure- und Wassergehalt des Reaktionsgemisches schwer zu kontrollieren ist. Um trotz dieses Zusammenhangs die hydrolyseempfindlichen Arylcarboxylate in guten Ausbeuten kuppfeln zu können, setzten die beiden Arbeitsgruppen unterschiedliche Strategien ein. Garg et al. nutzten unmodifizierte Boronsäuren als Kohlenstoff-nucleophile und führten die Reaktion im unpolaren Lösungsmittel Toluol durch, ohne den Wassergehalt des Systems zu kontrollieren. Dafür wählten sie bewusst die sterisch abgeschirmten Arylpivalate als Kohlenstoffelektrophile, um deren hydrolytischen Abbau zu minimieren. Da Arylboroxine sich unter diesen Bedingungen als unreaktiv erwiesen, wurde die Boronsäurekomponente im Überschuss eingesetzt.

Die optimierte Reaktion lässt sich mit einer respektablen Zahl verschiedenartig substituierter Naphthyl-, Phenyl- und Vinylpivalate in Kombination mit einer Reihe von Boronsäuren durchführen; ausgewählte Beispiele sind in Schema 4 gezeigt. Die Pivalinsäureester sind allesamt eher elektronenreich, bei den Boronsäuren werden hingegen sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Derivate umgesetzt. Bei elektronenarmen Boronsäuren sind höhere Temperaturen erforderlich, was darauf schließen lässt, dass anders als bei der Umsetzung von Arylmethylethern die Insertion in die C(Aryl)-O-Bindung nicht der geschwindigkeitsbestim-



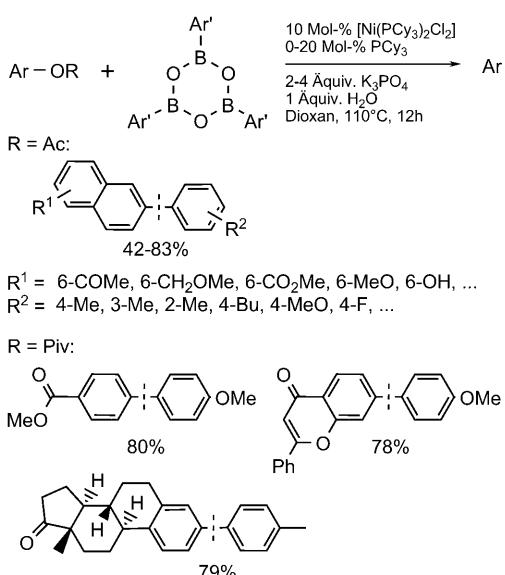
**Schema 3.** Mechanismus der neuen Biarylsynthese nach Shi et al.



**Schema 4.** Kreuzkupplung von Arylpivalaten mit Arylboronsäuren nach Garg et al. Die Arylreste aus der Boronsäure befinden sich auf der rechten Seite der Strukturen.

mende Schritt ist.<sup>[9]</sup> Noch werden offenbar nicht viele funktionelle Gruppen toleriert, es ist aber hervorzuheben, dass Arylmethylether unter den Reaktionsbedingungen unverändert bleiben.

Shi et al. unterdrückten die Hydrolyse der Phenylester, indem sie anstatt der Boronsäuren vorab gebildete Arylboroxine einsetzen und das Lösungsmittel Dioxan mit einer genau definierten Menge Wasser versetzten.<sup>[18]</sup> Als optimal erwies sich dabei ein Äquivalent bezüglich des Esters. Unter diesen kontrollierten Bedingungen gelang ihnen die Kupplung unter anderem von 2-Naphthylacetat, -benzoat und -pivalat mit Triphenylboroxin. Auch bei der Umsetzung vielfältig funktionalisierter 2-Naphthylacetate wurden gute Ausbeuten erzielt, was vermuten lässt, dass die Umsetzung eher in Bezug auf die elektronischen Eigenschaften des Arylelektrophils als hinsichtlich der Gegenwart funktioneller Gruppen limitiert ist (Schema 5). In Form ihrer Pivalinsäure-

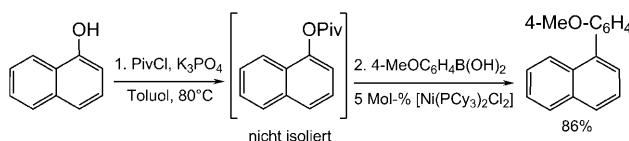


**Schema 5.** Kreuzkupplung von Arylcarboxylaten mit Arylboroxinen nach Shi et al. Die Aryreste aus der Boronsäure befinden sich auf der rechten Seite der Strukturen.

reester konnte eine noch größere Vielfalt an Phenolen umgesetzt werden, darunter sogar das elektronenarme 4-Acetylphenol. Dies ist ein bemerkenswertes Beispiel, da elektronenziehende Substituenten eine Acidifizierung des Phenols bewirken und somit die konkurrierende Insertion in die HC(Acyl)-O-Bindung weiter begünstigen.

In weiterführenden Experimenten zeigten Garg et al., dass sich die Herstellung der Phenylester aus Pivaloylchlorid und dem Phenol mit der nachfolgenden katalytischen Kupplung zu einem Eintopfverfahren kombinieren lässt (Schema 6). Dies verdeutlicht die Praktikabilität des neuen Verfahrens und sein hohes Potenzial für präparative Anwendungen.

Insgesamt lassen diese ersten Publikationen darauf hoffen, dass die Kreuzkupplung von Arylcarboxylaten unter C-(Aryl)-O-Aktivierung zu einer ernstzunehmenden Alternative zu analogen Umsetzungen von Arylsulfonaten oder



**Schema 6.** Eintopfverfahren für die Veresterung und Kreuzkupplung von Phenolderivaten.

Arylhalogeniden wird. Mit einer nachfolgenden Arbeit über eine Kreuzkupplung mit Zinkverbindungen konnten Shi et al. bereits demonstrieren, dass dieser Reaktionsmodus keineswegs auf Boronsäuren beschränkt ist.<sup>[19]</sup> Entscheidend für den breiten Einsatz der neuen Methode wird jedoch vor allem sein, ob es mit zukünftigen Katalysatorsystemen gelingt, die Abhängigkeit von sterischen und elektronischen Faktoren für beide Kupplungspartner auf ein Minimum zu reduzieren und die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen weiter zu verbessern.

Online veröffentlicht am 11. März 2009

- [1] *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Vol. 1–2 (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

[2] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; b) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11–59.

[3] a) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315–4317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153–4155; b) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.

[4] Beispiele für alternative Kohlenstoffelektrophile: Diazoniumsalze: a) A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643; Ammoniumsalze: b) S. B. Blakey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6046–6047; Aryltriazene/BF<sub>3</sub>: c) T. Saeki, T. Matsunaga, E.-C. Son, K. Tamao, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1689–1692; Azole: d) J. Liu, M. J. Robins, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3421–3423; Phosphoniumsalze: e) F.-A. Kang, Z. Sui, W. V. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11300–11302; f) L. K. Hwang, Y. Na, J. Lee, Y. Do, S. Chang, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6322–6325; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6166–6169.

[5] a) K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735–762; b) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028; c) J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710.

[6] a) C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8179–8183; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8059–8063; b) H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818–11819; c) V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060–1065; d) D. Zim, V. R. Lando, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049–3051; e) Z.-Y. Tang, Q.-S. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058–3059.

[7] a) E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246–2247; b) E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, M. Tingoli, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4894–4899.

[8] J. W. Dankwardt, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2482–2486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2428–2432.

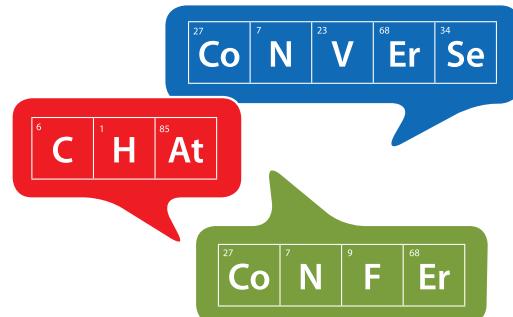
[9] M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4944–4947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866–4869.

[10] a) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4713–4714; b) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.

[11] B.-T. Guan, Y. Wang, B.-J. Li, D.-G. Yu, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14468–14470.

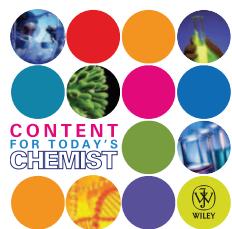
- [12] R. Kakino, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 371–376.
- [13] a) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1285–1289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1237–1241; b) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1115–1118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1095–1098.
- [14] Eine aktuelle Übersicht: L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120.
- [15] K. W. Quasdorf, X. Tian, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14422–14423.
- [16] DFT-Rechnungen zu Transmetallierungen von Boronsäuren: L. J. Gooßen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11102–11114.
- [17] Y. Tokunaga, H. Ueno, Y. Shimomura, T. Seo, *Heterocycles* **2002**, *57*, 787–790.
- [18] Weitere katalytische Kreuzkupplungen von Boroxinen: a) M. Gray, I. P. Andrews, D. F. Hook, J. Kitteringham, M. Voyle, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6237–6240; b) C. Nájera, J. Gil-Moltó, S. Karlström, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1798–1811; c) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1665–1668.
- [19] B.-J. Li, Y.-Z. Li, X.-Y. Lu, J. Liu, B.-T. Guan, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10278–10281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10124–10127.

## CONTENT FOR TODAY'S CHEMIST



Join **Chemistry by Wiley** on Facebook.

- Get news on latest conferences, products and free content
- Got an opinion – share it
- Meet other chemists



01308

Search for 'Chemistry by Wiley' and click the 'Become a Fan' link to get all the latest offers and free content from Wiley.

**WILEY**