

Metallkatalysierte Carboxylierung metallorganischer Reagentien mit Kohlendioxid**

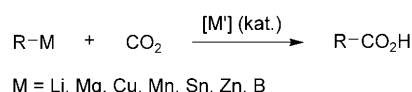
Arkaitz Correa und Rubén Martín*

Carboxylierungen · Homogene Katalyse ·
Kohlendioxid · Nachhaltige Chemie ·
Organometallverbindungen

Seit dem Ende des 18. Jahrhunderts beschleunigt unsere Gesellschaft durch die Gewinnung und Verbrennung fossiler Brennstoffe wie Kohle, Öl oder Gas den Kohlenstoffkreislauf. Infolgedessen gelangten Milliarden Tonnen von Treibhausgasen wie Kohlendioxid (CO₂) in die Atmosphäre, weshalb die Emission von CO₂ heutzutage eine Angelegenheit von großem öffentlichen Interesse ist und die Notwendigkeit von Methoden zur Fixierung und Speicherung von Kohlenstoff stetig ansteigt. Aus akademischer Sicht besteht die derzeitige Herausforderung an die Chemie in der Entwicklung von Prozessen, die CO₂ für die Produktion von Chemikalien verwenden (z.B. Carbonsäuren, Harnstoff- und Urethanderivate oder Carbonate^[1]), da eine derart nachhaltige Methodik zur Verminderung von Abfall sowie zur besseren Energie- und Kohlenstoffeffizienz beitragen würde.

Carbonsäuren sind aufgrund ihres verbreiteten Vorkommens als Bestandteil medizinisch bedeutsamer Verbindungen sowie ihres immensen Nutzens als Synthesebausteine in der Polymerchemie ein besonders attraktives Ziel der Feinchemikalienproduktion.^[2] So zeichnen sich zahlreiche Verbindungen mit Carbonsäuremotiven durch eine bemerkenswerte therapeutische Aktivität aus, z.B. Acetylsalicylsäure oder 2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure, die unter den Namen Aspirin bzw. Ibuprofen weltweit vermarktet werden. Ein Beispiel aus der Polymerchemie sind Polyacrylsäuren, die aufgrund ihrer hygroskopischen Eigenschaften für die Produktion von Windeln genutzt werden.

Zur Herstellung von Carbonsäuren stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung, darunter die altbekannte Hydrolyse von Nitrilen und verwandten Derivaten oder die Oxidation bereits oxidierten Substrate wie Alkohole oder Aldehyde.^[2] Trotz der großen Effizienz dieser konventionellen Vorgehensweisen besteht der direkteste Zugang zu Carbonsäuren noch immer in der Carboxylierung von Kohlenstoffnucleophilen mit CO₂ als elektrophilem Partner (Schema 1). Die Vorteile dieser Methode liegen unter anderem in der

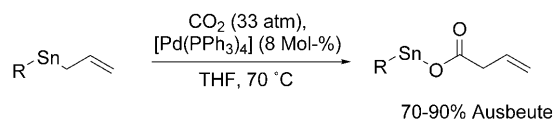


Schema 1. Carboxylierungen von Organometallreagentien mit CO₂.

Vermeidung energischer Reaktionsbedingungen sowie in der Tatsache, dass CO₂ ein besonderes Potential als erneuerbare Rohstoffquelle aufweist, da es ungiftig, reichlich vorhanden und kostengünstig ist.^[3]

Bei den nucleophilen Kupplungspartnern in Carboxylierungsreaktionen handelt es sich typischerweise um Organolithium- oder Grignard-Reagentien, deren hohe Reaktivität die kinetische Reaktionsträgheit von CO₂ leicht kompensiert. Tatsächlich laufen derartige Carboxylierungen sogar in Abwesenheit von Übergangsmetallkatalysatoren reibungslos ab.^[4] Infolgedessen stellt die Verwendung von Organolithium- oder Organomagnesiumhalogeniden nach wie vor eine ausgezeichnete Methode zur kostengünstigen Synthese von Carbonsäuren dar. Trotz einiger Fortschritte sind diese Reaktionen jedoch nicht kompatibel mit empfindlichen funktionellen Gruppen wie Aldehyden, Ketonen oder Nitrilen, da diese rasch mit Organolithium- oder Grignard-Verbindungen reagieren. Daher wäre die Verwendung alternativer metallorganischer Methoden, die mit milderen Reaktionsbedingungen auskommen und hohe Chemoselektivitäten liefern, erstrebenswert. Im Folgenden beschreiben wir die wichtigsten Entwicklungen, die in jüngerer Zeit auf diesem Gebiet erzielt wurden, und verweisen dabei besonders auf die Verwendung von CO₂ als Kohlenstoffquelle für nachhaltigere chemische Prozesse.

Die Verwendung schwächer polarisierter Metall-Kohlenstoff-Bindungen zur Aktivierung von CO₂ wurde 1997 von Shi und Nicholas beschrieben. In diesem Verfahren wurden Allylstannane in Gegenwart von 8 Mol-% [Pd(PPh₃)₄] als Katalysator unter hohem CO₂-Druck (33 atm) leicht carboxyliert (Schema 2).^[5] Obwohl dies eine grundlegend wichtige



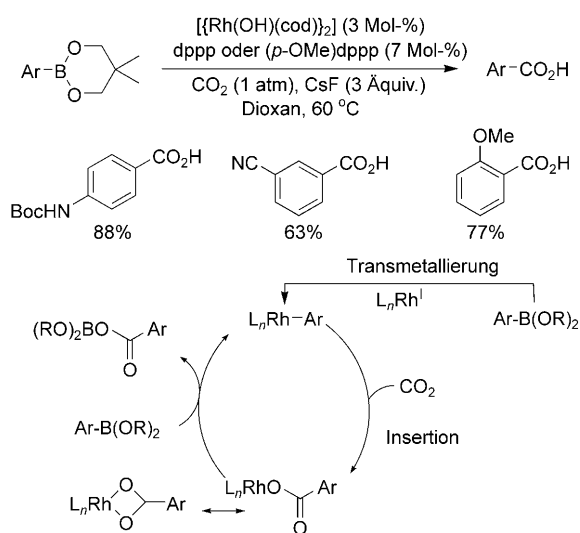
Schema 2. Palladiumkatalysierte Carboxylierung von Allylstannanen.^[5]

[*] Dr. A. Correa, Dr. R. Martín
Institut of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)
Av. Països Catalans, 16, 43007 Tarragona (Spanien)
Fax: (+34) 977-920-222
E-Mail: rmartinromo@iciq.es

[**] Die Autoren danken der ICIQ-Stiftung und Consolider Ingenio 2010 (CSD2006-0003) für finanzielle Unterstützung.

Entdeckung war, waren die Substratbreite und damit das Anwendungsprofil der Reaktion deutlich eingeschränkt.

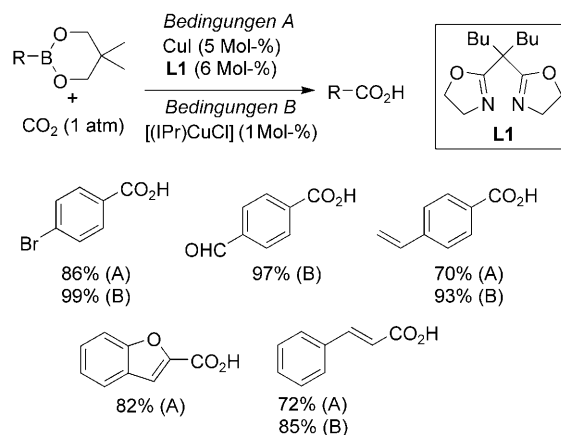
Überraschenderweise lag die Thematik jahrelang auf Eis, bis das Gebiet der Carboxylierungsreaktionen vor kurzem durch alternative Methoden mit zweckmäßigeren nucleophilen Kupplungsreagentien wieder beachtliche Aufmerksamkeit erlangte. 2006 präsentierten Iwasawa et al. die Verwendung von Rhodiumkatalysatoren zur Carboxylierung von Organoborsäureestern unter atmosphärischem CO_2 -Druck.^[6,7] Interessanterweise verlief die Synthese der nucleophilen Verbindungen hochgradig modular und wurde entweder mittels palladiumkatalysierter Kreuzkupplung von Dibor-Reagentien und Arylhalogeniden^[8] oder alternativ durch Hydroborierung von Alkinen realisiert.^[9] Man erwartete, dass die Oxophilie von Borverbindungen den Austausch von Rhodiumcarboxylat zum entsprechenden Borcarboxylat erleichtern und somit eine Regeneration des aktiven Katalysators ermöglichen würde (Schema 3).



Schema 3. Rhodiumkatalysierte Carboxylierung von Borsäureestern.^[6]

Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass die Anwesenheit von CsF und dppe-Liganden (dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethen) eine entscheidende Rolle für die Bildung der gewünschten Carbonsäuren spielte. Hierbei ist von besonderer Bedeutung, dass potenziell empfindliche funktionelle Gruppen wie Ester, Ketone, Nitrile und geschützte Amine unter derartigen Reaktionsbedingungen ausnahmslos toleriert wurden. Dagegen verhielten sich Borsäureester mit Brom-, Nitro-, Alkyl- und Vinylsubstituenten unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen vollständig inert. In jüngster Zeit konnten die Arbeitsgruppen von Iwasawa^[10] und Hou^[11] einige dieser Nachteile überwinden, indem sie unabhängig voneinander die billigeren und leichter zugänglichen Kupferkatalysatoren zur Carboxylierung von Borverbindungen verwendeten. Iwasawa und Mitarbeiter nutzten die Kombination aus CuI und **L1** in Gegenwart von 3 Äquivalenten CsF als hochaktives System zur

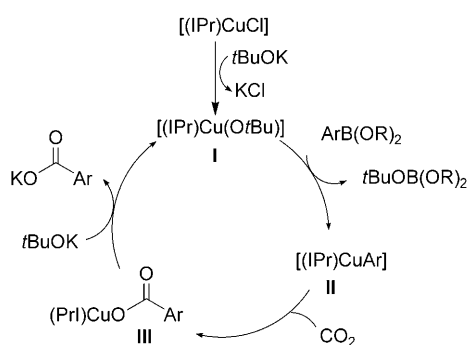
Überführung vielzähliger Borsäureester in die entsprechenden Carbonsäuren (Bedingungen A, Schema 4). Es wurde ein ähnlicher Mechanismus angenommen, wie er auch im ver-



Schema 4. Kupferkatalysierte Carboxylierung von Borsäureestern.^[10,11]

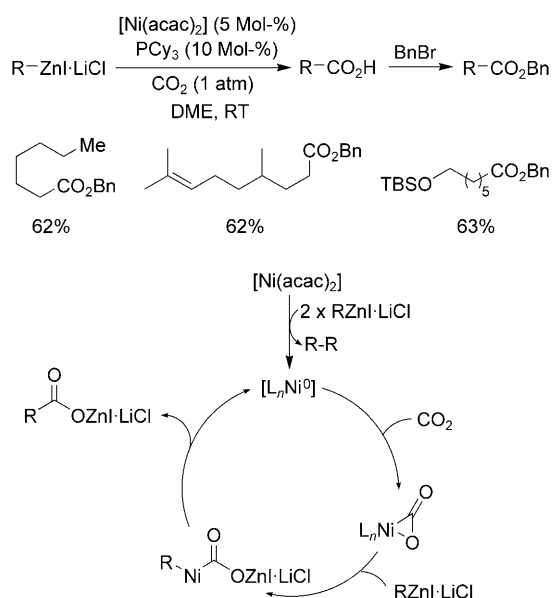
wandten rhodiumkatalysierten Prozess auftritt (Schema 3). Die entscheidende Rolle von CsF könnte entweder durch einen Einfluss auf den Transmetallierungs- oder den Carboxylierungsschritt erklärt werden, einhergehend mit der Bildung von Arylfluorboraten bzw. Fluorocupraten.

Hou und Mitarbeiter beschrieben eine alternative kupferkatalysierte Methode, bei der als Liganden N-heterocyclische Carbene zum Einsatz kamen.^[11] Anfängliche Beobachtungen ergaben, dass die Kombination von CuCl (5 Mol-%), *t*BuOK (2 Äquiv.) und 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid (IPr-HCl, 5 Mol-%) ein optimales Katalysatorsystem für die Carboxylierung von Borsäureestern ist. Bemerkenswerterweise wurde gefunden, dass geringere Katalysatorbeladungen die Aktivität des isolierten Carbenkomplexes $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$ ^[12] sogar erhöhten (Bedingungen B, Schema 4). In Übereinstimmung mit dem von Iwasawa et al.^[10] beschriebenen Ergebnissen wies dieses Kupferkatalysesystem ein breiteres Substratspektrum auf als bei den rhodiumkatalysierten Methoden und ermöglichte somit die Synthese einer umfangreichen Palette funktionalisierter Carbonsäuren, darunter Aldehyd-, Alken-, Arylhalogenid-, Nitro-, Oxiran- und sogar Alkinderivate. Eine solche Kompatibilität ist besonders erwähnenswert, da die weit häufiger verwendeten Organolithium- und Grignard-Reagentien an diesen funktionellen Gruppen zu unerwünschten Additionen führen. Der postulierte Mechanismus ist in Schema 5 dargestellt. Zunächst führt die Metathese des Komplexes $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$ mit *t*BuOK zum Komplex **I**,^[13] der anschließend durch Transmetallierung die Organokupfer-Komplexe vom Typ **II** erzeugt. Eine Insertion von CO_2 in die Cu-C-Bindung, gefolgt von einer Reaktion mit *t*BuOK regeneriert die propagierende katalytische Spezies **I** und führt gleichzeitig zur Freisetzung des Kaliumcarboxylats. Einige der Intermediate konnten isoliert werden, sodass der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus empirisch gut untermauert ist.



Schema 5. Mechanistischer Vorschlag für die kupferkatalysierte Carboxylierung von Borsäureestern unter Verwendung von $[(IPr)CuCl]$.^[11]

Als Alternative zur Verwendung von Borverbindungen entwickelten Oshima, Yorimitsu und Mitarbeiter kürzlich eine nickelkatalysierte Reaktion für die Kupplung von Organozinkreagentien bei Raumtemperatur (Schema 6).^[14]



Schema 6. Nickelkatalysierte Carboxylierungen von Organozinkreagentien.^[14]

Anders als bei den borbasierten Methoden lag das primäre Interesse der Organozinkmethode im Aufbau von zuvor nicht zugänglichen aliphatischen Carbonsäuren unter milden Reaktionsbedingungen. Aromatische Zinkreagentien wie $PhZnI·LiCl$ reagierten jedoch in geringerer Ausbeute mit CO_2 . Hier zeigt sich die Notwendigkeit weiterer Verbesserungen zur Erschließung der Methode für ein breiteres Anwendungsgebiet. Besonderer Erwähnung bedarf der Einfluss von Lithiumchlorid auf den Ausgang der Reaktion. Obwohl die exakte Rolle von $LiCl$ noch nicht vollständig aufgeklärt ist, vermutet man, dass es den Transmetallierungsschritt durch Koordination am Zink begünstigt. Hinsichtlich des Reaktionsmechanismus wurde vorgeschlagen, dass die zu Beginn erzeugte Nickel(0)-Spezies durch oxidative Addition

von CO_2 zur Bildung eines Kohlendioxidkomplexes führt.^[15] Anschließende Transmetallierung und reduktive Eliminierung lieferten das entsprechende Zinkcarboxylat, das nach hydrolytischer Aufarbeitung die gewünschten Carbonsäuren ergab.

Dong und Yeung präsentierten jüngst die Carboxylierung von Organozinkreagentien mithilfe von sowohl Palladium- als auch Nickelkatalysatoren.^[16] Zunächst verwendeten sie erfolgreich den Aresta-Komplex, $[Ni(\eta^2-CO_2)(PCy_3)_2]$, zur quantitativen Umwandlung von $PhZnBr$ zur entsprechenden Benzoesäure. Ein in situ erzeugter Katalysator, der aus der Reaktion von entweder $[Ni(PCy_3)_2(N_2)]$ oder $[Ni(cod)_2]$ (cod = Cyclooctadien) mit PCy_3 entstand, erwies sich bei der Carboxylierung einiger substituierter Arylzinkbromide mit CO_2 als wirksam. Interessanterweise hatte ein Austausch des Nickelkomplexes durch $Pd(OAc)_2$ positive Auswirkungen auf die Carboxylierung einiger substituierter Arylzinkbromide.^[17,18] Im Allgemeinen sind Nickelkatalysatoren jedoch den palladiumbasierten überlegen, da sie sowohl bei aromatischen als auch bei alkyischen Zinkbromiden Aktivität aufweisen.^[19] In diesem Fall ist es plausibel, einen Reaktionsmechanismus analog dem in Schema 6 gezeigten anzunehmen. Dieser besteht aus der oxidativen Addition von Nickel(0) an CO_2 , einer Transmetallierung mit dem Organozinkreagens sowie der reduktiven Eliminierung zur Erzeugung des jeweiligen Zinkcarboxylats, das schließlich durch saure Aufarbeitung hydrolysiert wird.

Die Verwendung von CO_2 als C_1 -Quelle in der organischen Synthese bietet zweifellos eine Schlüsselstrategie für die Entwicklung nachhaltigerer chemischer Prozesse. In den letzten Jahren sind beachtliche Fortschritte bei der Carboxylierung metallorganischer Reagentien erzielt worden, die den Einsatz von vergleichsweise unreaktiven Nucleophilen wie Bor- oder Zinkverbindungen ermöglicht haben. Diese Reaktionen zeichnen sich durch ihr breites Anwendungsspektrum und ihre gute Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen aus und könnten daher zu wettbewerbsfähigen Methoden zur Synthese von Carbonsäurederivaten avancieren.^[20] Wir gehen davon aus, dass dieses vielversprechende Forschungsgebiet weiter wachsen wird und erwarten, dass die beeindruckendsten Fortschritte noch vor uns liegen.

Eingegangen am 4. Februar 2009

Online veröffentlicht am 19. Juni 2009

- [1] Neben der CO_2 -Fixierung zur Bildung kleiner Moleküle ist auch die Fixierung in Polymeren von großer Bedeutung: a) H. Koinuma, *React. Funct. Polym.* **2007**, 67, 1129; b) S. Chen, Z. Hua, Z. Fang, G. Qi, *Polymer* **2004**, 45, 6519.
- [2] Allgemeine Übersichtsartikel zur Synthese und Anwendung von Carbonsäuren: a) L. J. Goossen, N. Rodríguez, K. Goossen, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3144; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3100; b) S. P. Bew in *Comprehensive Organic Functional Groups Transformation II* (Hrsg: A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor), Elsevier, Oxford, **2005**, S. 19.
- [3] Aktuelle Übersichtsartikel: a) T. Sakakura, K. Kohno, *Chem. Commun.* **2009**, 1312; b) K. M. K. Yu, I. Curcic, J. Gabriel, S. C. E. Tsang, *ChemSusChem* **2008**, 1, 893; c) T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2365; d) M. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4981; e) J. Louie, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9,

- 605; f) H. Arakawa, M. Aresta, J. N. Armor, M. A. Barteau, E. J. Beckman, A. T. Bell, J. E. Bercaw, C. Creutz, E. Dinjus, D. A. Dixon, K. Domen, D. L. DuBois, J. Eckert, E. Fujita, D. H. Gibson, W. A. Goddard, D. W. Goodman, J. Keller, G. J. Kubas, H. H. Kung, J. E. Lyons, L. E. Manzer, T. J. Marks, K. Morokuma, K. M. Nichloas, R. Periana, L. Que, J. Rostrup-Nielson, W. M. H. Sachtler, L. D. Schmidt, A. Sen, G. A. Somorjai, P. C. Stair, B. R. Stults, W. Tumas, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 953; g) X. Yin, J. R. Moss, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *181*, 27.
- [4] CO₂-Insertionen in die Metall-Kohlenstoff-Bindung anderer, weniger polarer Organometallverbindungen sind zwar thermodynamisch begünstigt, aber selten. Für Organokupfer- und Organomanganreagentien siehe: a) G. W. Ebert, W. L. Juda, R. H. Kosakowski, B. Ma, L. Dong, K. E. Cummings, M. V. B. Phelps, A. E. Mostafa, J. Luo, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4314; b) J. F. Normant, G. Cahiez, C. Chuit, J. Villieras, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, C53; c) G. Friour, G. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1979**, 515; d) nach Annahme dieses Manuskripts zur Veröffentlichung wurde über eine metallfreie Carboxylierung von Organozinkreagentien mit CO₂ berichtet: K. Kobayashi, Y. Kondo, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2035.
- [5] M. Shi, K. M. Nicholas, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5057. Ein aktuelleres Beispiel: R. Johansson, O. F. Wendt, *Dalton Trans.* **2007**, 488.
- [6] K. Ukai, M. Aoki, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8706.
- [7] Eine frühe Studie zu stöchiometrischen CO₂-Insertionen mit Rhodiumaryl-Komplexen: I. S. Kolomnikov, A. O. Gusev, T. S. Belopotapova, M. Kh. Grigoryan, T. V. Lysyak, T. Y. Struchkov, M. E. J. Vol'pin, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, C10.
- [8] a) K. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5455; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359; b) N. Miyaura in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. De Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 41; c) J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001; d) K. Takahashi, J. Takagi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2000**, 126.
- [9] N. Miyaura, Y. Yamamoto in *Comprehensive Organometallic Chemistry III, Bd. 9* (Hrsg.: R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos), Elsevier, Oxford, **2007**, S. 145.
- [10] J. Takaya, S. Tadami, K. Ukai, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2697.
- [11] T. Ohishi, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5792.
- [12] Der Komplex [(IPr)CuCl] konnte problemlos durch die Deprotonierung von (IPr-HCl) mit NaOtBu in Gegenwart von CuCl hergestellt werden: V. Jurkauskas, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417.
- [13] Die Synthese von **1** und seine Umwandlung in (Carben-)Kupfer(I)-Hydrid-Dimere ist bereits beschrieben worden: N. P. Mankad, D. S. Laitar, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2004**, *23*, 3369.
- [14] H. Ochiai, M. Jang, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2681.
- [15] Der erste strukturell gut definierte Metall-CO₂-Komplex: M. Aresta, C. F. Nobile, V. G. Albano, E. Forni, M. Manassero, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 636.
- [16] C. S. Yeung, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7826.
- [17] Synthese von arylischen Zinkhalogeniden aus den entsprechenden Halogenarenen: H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867.
- [18] Allgemeine Übersicht zu Organozinkreagentien: P. Knochel, M. I. Calaza, E. Hupe in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. De Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 619.
- [19] Die Alkylzinkreagentien wurden nach der Methode von Knochel hergestellt: A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040.
- [20] Aus industrieller Perspektive ist die Reaktion von Arylhalogeniden und CO mit Sauerstoffnucleophilen noch immer eine Methode der Wahl für die Synthese von Carbonsäuren. Für ein aktuelles Beispiel siehe: D. A. Watson, X. Fan, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7096.