

# Übergangsmetallkatalysierte Carboxylierung von C-H-Bindungen\*\*

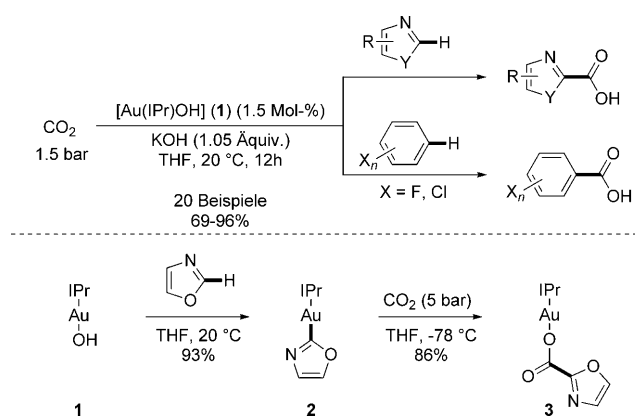
Lutz Ackermann\*

C-H-Aktivierung · Gold · Homogene Katalyse · Kohlendioxid · Kupfer

**K**ohlendioxid (CO<sub>2</sub>) ist die mengenreichste Kohlenstoffquelle in der Erdatmosphäre, und die anthropogene CO<sub>2</sub>-Emission wird auf rund 29 Milliarden Tonnen jährlich geschätzt.<sup>[1]</sup> Die ständig ansteigende CO<sub>2</sub>-Konzentration trägt dazu bei, dass von der Erdoberfläche ausgehende Wärmestrahlung zurückgehalten wird, was eine Hauptursache für die Erderwärmung ist. Abgesehen von der Effizienzsteigerung bekannter Energietechnologien und dem raschen Technologietransfer auf alternative Energiequellen gibt es zwei Hauptstrategien, die sich gegenwärtig im wissenschaftlichen Fokus befinden: die Kohlenstoffabscheidung und -speicherung (CCS; carbon capture and storage) und die Kohlenstoffabscheidung und -wiederverwendung (CCR; carbon capture and reuse). Klar ist, dass die Verwendung von CO<sub>2</sub> zur Erzeugung chemischer Produkte allein keine signifikante Verringerung der CO<sub>2</sub>-Emission erlaubt. Als Teil eines integrierten Kohlenstoffmanagements können chemische Synthesen mit CO<sub>2</sub> aber eine ökologisch stimmige Komponente sein. Darüber hinaus bietet die Verwendung von CO<sub>2</sub> für die chemische Synthese Zugang zu wertvollen Polymeren oder komplexen organischen Molekülen aus einer preiswerten, im Überfluss vorhandenen und ungiftigen C<sub>1</sub>-Quelle. Insbesondere hat die Tatsache, dass man unter biologisch aktiven Verbindungen sehr häufig hetero(aromatische) Carbonsäurederivate findet, zu einem großen Interesse an der Entwicklung von Methoden für die direkte Synthese dieser Verbindungen aus thermodynamisch stabilem CO<sub>2</sub> geführt. Der klassische Ansatz für die CO<sub>2</sub>-Fixierung ist die Verwendung von stark nukleophilen metallorganischen Verbindungen wie Grignard-Reagentien.<sup>[1,2]</sup> Ebenfalls genutzte Zink- und Bor-Reagentien sind zwar mit funktionellen Gruppen verträglich, dafür aber weniger reaktiv und erfordern normalerweise die Verwendung stöchiometrischer oder katalytischer Mengen von (Übergangs)metallen als Additive.<sup>[2–4]</sup> Leider verlangen diese Protokolle eine stöchiometrische Funktionali-

sierung, die vor der entscheidenden C-C-Bindungsbildung erfolgen muss. Eine nachhaltigere Synthese von Carbonsäuren wäre die direkte Carboxylierung von C-H-Bindungen. Ein frühes Beispiel für eine solche Umwandlung stellt eine Base-vermittelte Carboxylierung in Form der Kolbe-Schmitt-Synthese von Salicylsäure aus Natriumphenolat dar, die allerdings harsche Reaktionsbedingungen erfordert. In den letzten Jahren hat die Übergangsmetallkatalyse den Weg für Syntheseprotokolle bereitet, um effiziente direkte C-C-Kupplungsreaktionen unter außerordentlich milden Reaktionsbedingungen durchführen zu können.<sup>[5]</sup> Im Jahr 2010 gesellte sich nun die regioselektive direkte Carboxylierung von C-H-Bindungen hinzu.

In Anlehnung an die stöchiometrische Aurierung von C-H-aciden Hetero(arenen)<sup>[6]</sup> fanden Boogaerts und Nolan, dass der Goldkomplex [Au(IPr)OH] (**1**; IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden) die effiziente, direkte Carboxylierung von (Hetero)arenen bei Umgebungstemperatur in Gegenwart von KOH als stöchiometrischer Base ermöglicht.<sup>[7]</sup> Entscheidend für diesen Erfolg war die bemerkenswert hohe Basizität des NHC-Goldkomplexes **1** (p*K*<sub>S,DMSO</sub> = 30.3; NHC = N-heterocyclisches Carben), der die Funktionalisierung von Heteroarenen und Arenen mit mäßig aciden C-H-Bindungen<sup>[8]</sup> ermöglichte. Stöchiometrische Experimente mit wohldefinierten Goldkomplexen führten zur Isolierung der katalytisch aktiven Schlüsselintermediate **2** und **3** (Schema 1) und lieferten dadurch starke Hinweise auf einen Deprotonierungsmechanismus.<sup>[7]</sup>



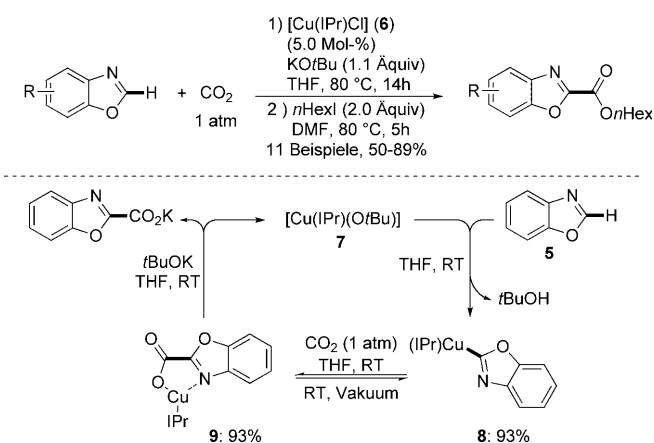
**Schema 1.** Gold(I)-katalysierte direkte Carboxylierung von (Hetero)arenen.<sup>[7]</sup> THF = Tetrahydrofuran.

[\*] Prof. Dr. L. Ackermann

Institut für Organische und Biomolekulare Chemie  
Georg-August-Universität Göttingen  
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)  
Fax: (+49) 551-39-6777  
E-Mail: lutz.ackermann@chemie.uni-goettingen.de  
Homepage: <http://www.org.chemie.uni-goettingen.de/ackermann/>

[\*\*] Dank geht an das niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur für Unterstützung im Rahmen des CaSuS-Programms (Catalysis for Sustainable Synthesis).

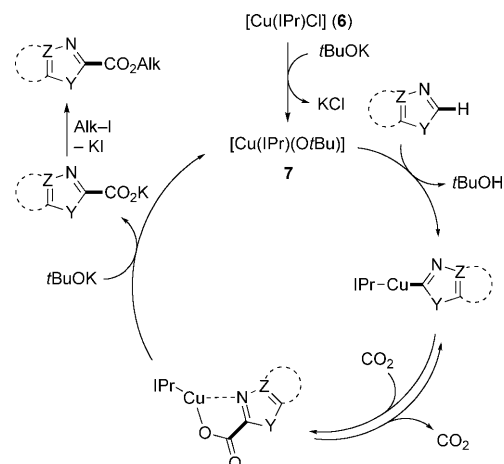
Interessant ist, dass Boogerts und Nolan in ihrem Beitrag ebenfalls feststellten, dass ein Kupferkomplex  $[\text{Cu}(\text{IPr})\text{X}]$  ( $\text{X} = \text{OH}$  (**4**),  $\text{X} = \text{Cl}$  (**6**)) die direkte Carboxylierung von Oxazol in 89 % Ausbeute katalysierte. Unabhängige Berichte von Hou und Mitarbeitern<sup>[9]</sup> sowie von Cazin, Nolan und Mitarbeitern<sup>[10]</sup> boten Einblick in die Bandbreite und den Mechanismus von direkten Carboxylierungen mit preiswerten Kupfer(I)-Komplexen. So testeten Hou und Mitarbeiter Kupferkatalysatoren verschiedener Liganden in der direkten Funktionalisierung von Benzoxazol (**5**).<sup>[9]</sup> Die besten Ergebnisse wurden mit Komplexen sterisch anspruchsvoller NHCs und  $\text{KOtBu}$  als Base erzielt, während tertiäre Phosphane oder Stickstoffliganden deutlich weniger effektive Katalysatoren bildeten. Interessanterweise erwiesen sich sowohl der isolierte Komplex  $[\text{Cu}(\text{IPr})\text{Cl}]$  (**6**) als auch die in situ erzeugten NHC-Kupferkomplexe als katalytisch aktive Systeme. Dagegen wurden in Abwesenheit eines Kupferkomplexes nur Spuren des gewünschten Produkts gebildet.<sup>[9,11]</sup> Die direkte Carboxylierung des acideren Benzoxazols (**5**) ( $\text{pK}_\text{S} = 24.8$ ) und seinen Derivaten verläuft effizient (Schema 2). Weniger



**Schema 2.** Kupfer-katalysierte direkte Carboxylierung von Benzoxazolen.<sup>[9]</sup> DMF = *N,N*-Dimethylformamid, Hex = Hexyl.

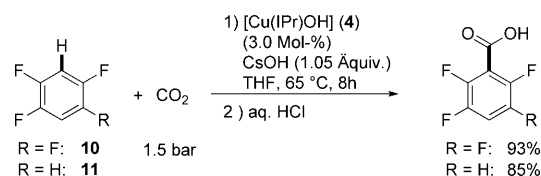
acide Heteroarene wie Benzofuran ( $\text{pK}_\text{S} = 33.2$ ) oder Benzothiazol ( $\text{pK}_\text{S} = 27.3$ ) ergaben dagegen nur Spuren des gewünschten Produkts. Da die Carbonsäuren einer langsamen unkatalytischen Zersetzung unterlagen, wurden die Produkte in Form der entsprechenden Ester isoliert. Was die Funktionsweise des Katalysators betrifft, so ergaben vorherige stöchiometrische Experimente, dass die Vorstufe **6** mit  $\text{KOtBu}$  den Komplex **7** bildet,<sup>[3b]</sup> der wiederum das Azol **5** bei Umgebungstemperatur deprotoniert.<sup>[9]</sup> Der wohldefinierte Komplex **8** ging unter milden Reaktionsbedingungen eine bereitwillige reversible stöchiometrische Insertionsreaktion mit  $\text{CO}_2$  ein, die das Intermediat **9** lieferte.

Wichtig war der Befund, dass die vollständig charakterisierten Intermediate **8** und **9** katalytisch aktiv sind, sodass der in Schema 3 gezeigte Katalysezyklus für die direkte Carboxylierung von Heteroarenen vorgeschlagen werden konnte.



**Schema 3.** Vorgeschlagener Mechanismus der Kupfer-katalysierten direkten Carboxylierung.<sup>[9]</sup>

In einer unabhängigen Studie gelang Cazin, Nolan und Mitarbeitern die direkte Carboxylierung von N-H- und C-H-Bindungen mithilfe von  $[\text{Cu}(\text{IPr})\text{OH}]$  (**4**) und  $\text{CsOH}$  als stöchiometrischer Base.<sup>[10]</sup> Für Komplex **4** wurde ein  $\text{pK}_{\text{S,DMF}}$  von 27.7 bestimmt. Im Einklang mit dem Deprotonierungsmechanismus, wie er im postulierten Katalysezyklus formuliert ist, erwiesen sich Substrate, die C-H-acide Zentren mit einem  $\text{pK}_\text{S}$  von weniger als 27.7 aufwiesen, als geeignete Ausgangsverbindungen für direkte Carboxylierungen; hierzu gehörten die Oligofluorarene **10** und **11** ( $\text{pK}_\text{S} = 23.1$  bzw. 26.1; Schema 4), Benzoxazol (**5**, 90 % Ausbeute), Oxazol (77 % Ausbeute) und Benzothiazol (82 % Ausbeute).<sup>[8,10]</sup>



**Schema 4.** Kupfer-katalysierte direkte Carboxylierung von elektronenarmen Oligofluorarenen **10** und **11**.<sup>[10]</sup>

Zusammenfassend wurde die direkte Carboxylierung von (Hetero)arenen unter bemerkenswert milden Reaktionsbedingungen durch die Verwendung von hoch basischen Gold- oder Kupfer-NHC-Komplexen in Verbindung mit einer stöchiometrischen Kalium- oder Cäsiumbase erreicht. Die Befunde stellen einen wichtigen Durchbruch im Bereich der  $\text{CO}_2$ -Fixierung dar. Eine Einschränkung ergibt sich allerdings daraus, dass im Substrat mäßig acide C-H-Bindungen mit  $\text{pK}_\text{S}$ -Werten unter 32.3 (mit dem Komplex  $[\text{Au}(\text{ItBu})\text{OH}]$ ) bzw. 27.7 vorhanden sein müssen. Daher verbleibt die direkte Carboxylierung von weniger aciden Substraten und nichtaktivierten  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -H-Bindungen als eine zusätzliche Herausforderung, ebenso wie die Einführung von mildereren stöchiometrischen Basen. Bedenkt man die Bedeutung effizienter C-

H-Funktionalisierungen sowie das grundlegende Interesse an der CO<sub>2</sub>-Fixierung, so sind spannende Entwicklungen auf diesem Gebiet zu erwarten.

Eingegangen am 14. Dezember 2010

Online veröffentlicht am 22. März 2011

- 
- [1] Neuere Übersichten zu Transformationen von CO<sub>2</sub>: a) C. Federsel, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6392–6395; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6254–6257; b) A. Bazzanella, D. Krämer, M. Peters, *Nachr. Chem.* **2010**, *58*, 1226–1230; c) D. M. Dalton, T. Rovis, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 710–711; d) T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365–2387, zit. Lit.
- [2] A. Correa, R. Martin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6317–6320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6201–6204.
- [3] Ausgewählte Beispiele: a) A. Metzger, S. Bernhardt, G. Manolakes, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4769–4773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4665–4668; b) T. Ohishi, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5876–5879; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5792–5795; c) siehe auch: R. Giri, J. K. Lam, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 686–693; d) K. Kobayashi, Y. Kondo, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2035–2037; e) ein neueres Beispiel für Lewis-Säure-vermittelte Carboxylierungen: K. Nemoto, H. Yoshida, N. Egusa, N. Morohashi, T. Hattori, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7855–7862, zit. Lit.
- [4] Ein zusätzlicher Fortschritt wurde kürzlich durch die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Et<sub>2</sub>Zn erzielt, das die Carboxylierung von Halogenarenen ermöglicht: A. Correa, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15974–15975.
- [5] Ausgewählte Übersichten: a) direkte Arylierungen: L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; b) Alkenylierungen: S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495–6516; c) Alkinylierungen: A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2140–2142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2096–2098; d) Alkylierungen: L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866–4877, zit. Lit.
- [6] a) S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2742–2744; b) P. Lu, T. C. Boorman, A. M. Z. Slawin, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5580–5581.
- [7] I. I. F. Boogaerts, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858–8859.
- [8] a) Eine Liste von pK<sub>s</sub>-Werten: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>; b) berechnete pK<sub>s</sub>-Werte finden sich in: K. Shen, Y. Fu, J.-N. Li, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1568–1576, zit. Lit.
- [9] L. Zhang, J. Cheng, T. Ohishi, Z. Hou, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8852–8855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8670–8673.
- [10] I. I. F. Boogaerts, G. C. Fortman, M. R. L. Furst, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8856–8859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8674–8677.
- [11] a) Hu und Mitarbeiter berichteten kürzlich, dass Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> die direkte Carboxylierung von Heteroarenen in Abwesenheit von Übergangsmetallkatalysatoren in DMF bei 125 °C bewirkt: O. Vechorkin, N. Hirt, X. Hu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3567–3569; b) zur Rhodium-katalysierten direkten Carboxylierung von Arenen siehe: H. Mizuno, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1251–1253.
-