

Katalytische Hydrocarboxylierung von Alkenen und Alkinen mit CO₂**

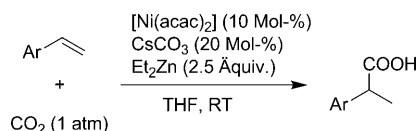
Yugen Zhang* und Siti Nurhanna Riduan

Homogene Katalyse · Hydrocarboxylierungen · Kohlendioxid · Synthesemethoden · Übergangsmetalle

Der Einsatz von Kohlendioxid als erneuerbare und umweltverträgliche Kohlenstoffquelle stößt zunehmend auf Interesse.^[1] CO₂ wird zwar bereits in vielen etablierten Reaktionen genutzt, Verfahren für die direkte Carboxylierung von Kohlenstoffnukleophilen mit CO₂ als Elektrophil wurden allerdings noch kaum erforscht.^[2] Die Bildung einer thermodynamisch stabilen und kinetisch beständigen C-C-Bindung stellt die günstigste Form der CO₂-Fixierung dar. CO₂ lässt sich durch katalytische oder nichtkatalytische Prozesse in die Metall-Kohlenstoff-Bindungen verschiedenartiger metallorganischer Reagentien inserieren.^[1,2] Katalytische Insertionen von CO₂ in verschiedene Zwischenstufen mit Metall-Kohlenstoff-Bindungen wurden ebenfalls entwickelt.^[1–3] In einer Kohlendioxid-Atmosphäre entstehen in diesem Sinne Oxo-nickelacyclen durch Kupplung mit Alkinen an Nickelkomplexen.^[4] Auf solchen Zwischenstufen beruhen beispielsweise Hydrocarboxylierungen von Alkinen, Eninen und Diinen zu den entsprechenden α,β-ungesättigten Carbonsäuren.^[5–7] Ferner sind katalytische cyclisierende Carboxylierungen mit einem Nickelkatalysator und einem Bis(1,3-dien) oder einem Diin als Substrat bekannt.^[8] In diesen Reaktionen erfolgt der Transmetallierungsschritt üblicherweise ausgehend von einem Organozinkreagens. Iwasawa und Mitarbeiter haben auch die Hydrocarboxylierung von Allenen und 1,3-Dienen durch einen Palladiumkomplex mit einem Silicium-Pinzettenligand beschrieben.^[9] Diese Reaktion ermöglichte die regioselektive Synthese von β,γ-ungesättigten Carbonsäuren bei Raumtemperatur unter 1 atm CO₂. Durch aktuelle Fortschritte in der katalytischen Hydrocarboxylierung von Styrol^[10] und einfachen Alkinen^[11,12] mit CO₂ ist es nun gelungen, auch Substrate ohne ausgedehntes π-System umzusetzen. Die katalytische Hydrocarboxylierung dieser einfachen ungesättigten Substrate mit CO₂ stellt ein solches fortschrittliches Syntheseverfahren dar.

Die erste direkte Hydrocarboxylierung eines einfachen Alkens wurde von Rovis und Mitarbeitern beschrieben: Ih-

nen gelang die nickelkatalysierte Hydrocarboxylierung von Styrolen mit CO₂^[10] in Gegenwart von [Ni(cod)₂] oder [Ni(acac)₂] (10 Mol-%), einer Base (20 Mol-%) und eines Organozinkreagens (2.5 Äquiv.) in THF bei Raumtemperatur unter CO₂ mit Umgebungsdruck (Schema 1; acac = Acetylacetonat, cod = 1,5-Cyclooctadien). Eine Reihe von Styrol-derivaten mit elektronenziehenden oder elektronisch neutralen Substituenten wurde umgesetzt, und zahlreiche funk-



Schema 1. Nickelkatalysierte Hydrocarboxylierung von Styrolderivaten mit CO₂.

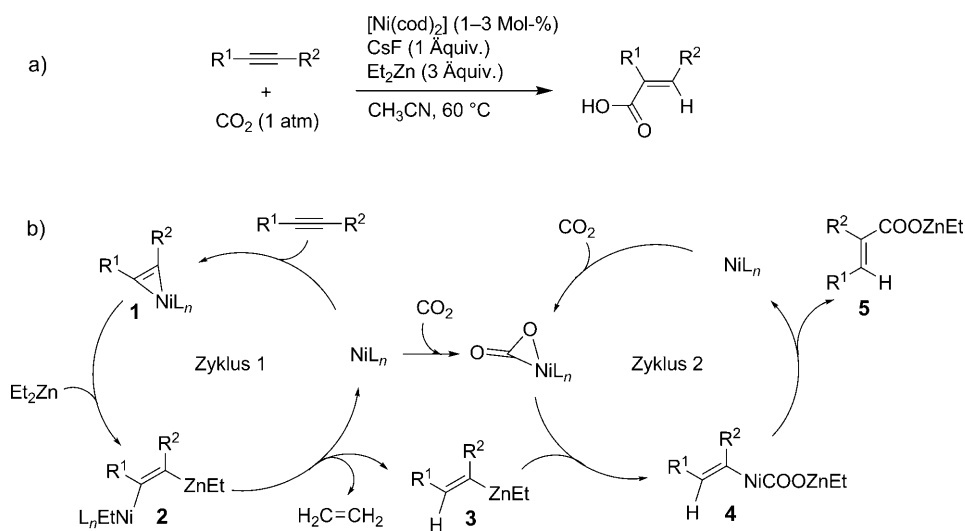
tionelle Gruppen wurden toleriert (z. B. Arylchlorid-, Ester-, Keton- und Nitrilfunktionen). Als Produkt wurde jeweils ein einziges Regioisomer des α-Carboxylierungsprodukts in guter Ausbeute erhalten. Ein vorgeschlagener Mechanismus geht von einem Nickelhydrid als aktivem Katalysator aus, nicht etwa von einem typischen Hoberg-Nickelacyclus.^[4] Solche Metallhydride sind verbreitete Schlüsselintermediate in katalytischen Hydrocarboxylierungen.^[9] Die Insertion des Styrols in die Nickel-Hydrid-Bindung führt zu einer Benzyl-Nickel-Spezies, die anschließend entweder direkt carboxyliert oder zunächst carboxyliert und danach carboxyliert wird. Eine Transmetallierung mit Et₂Zn setzt schließlich das Hydrocarboxylierungsprodukt und den Präkatalysator frei.

Vor kurzem haben Ma und Mitarbeiter über eine nickelkatalysierte Hydrocarboxylierung von Alkinen mit Diethylzink und CO₂ berichtet.^[11] In einer typischen Umsetzung wurde ein inneres Alkin durch Behandlung mit dem Katalysator [Ni(cod)₂] (1–3 Mol-%), dem Additiv CsF (1.0 Äquiv.), ZnEt₂ (3 Äquiv.) und CO₂ (1 atm) in eine E-2,3-disubstituierte Acrylsäure überführt (Schema 2a). Die Produkte der syn-Hydrocarboxylierung wurden hoch regio- und stereoselektiv und in guten bis hervorragenden Ausbeuten erhalten. Symmetrische elektronenreiche Arylalkine, Alkylalkine und unsymmetrische Aryl(alkyl)alkine eigneten sich als Substrate.

Eine bei dieser Reaktion in situ erzeugte Alkenyl-Metall-Spezies sollte in der CO₂-Insertion weniger reaktiv sein als das Benzyl-Nickel-Intermediat in der Hydrocarboxylierung

[*] Dr. Y. G. Zhang, S. N. Riduan
Institute of Bioengineering and Nanotechnology
31 Biopolis Way, The Nanos, Singapore 138669 (Singapur)
Fax: (+65) 6478-9081
E-Mail: ygzhang@ibn.a-star.edu.sg

[**] Diese Arbeit wurde durch das Institute of Bioengineering and Nanotechnology (Biomedical Research Council, Agency for Science, Technology and Research, Singapore) unterstützt.



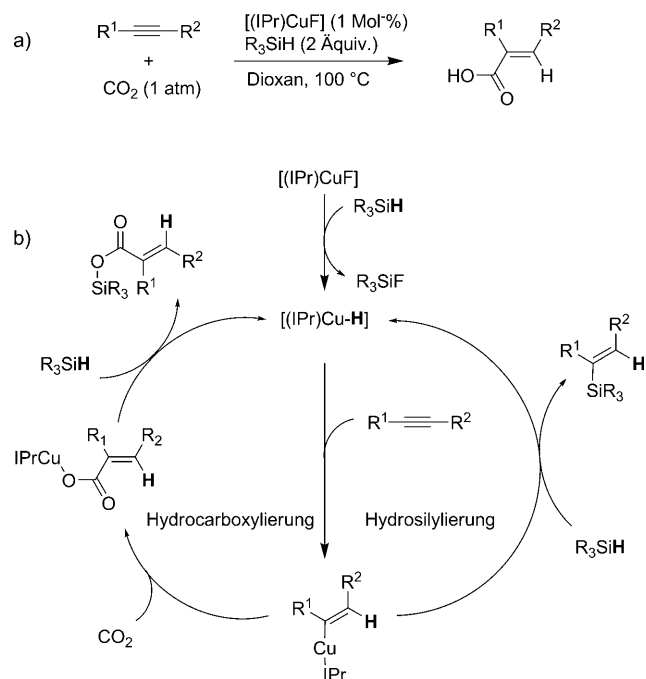
Schema 2. a) Nickelkatalysierte Hydrocarboxylierung von Alkinen mit CO_2 und b) der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus.

von Styrolen nach Rovis und Mitarbeitern. Entsprechend wurde ein abweichender Reaktionsweg vorgeschlagen, der zwei nickelkatalysierte Zyklen umfasst (Schema 2b): Nach einer anfänglichen Aktivierung des Alkins durch Ni^0 führt eine Carboxylierung zu der Zwischenstufe **2**. Eine β -Hydrid-Eliminierung mit anschließender reduktiver Eliminierung von Ethen erzeugt das *E*-Alkenyl-Zink-Intermediat **3** und setzt Ni^0 wieder frei. Der zweite Zyklus sieht die Aktivierung von CO_2 durch Ni^0 unter Bildung eines Aresta-Komplexes vor,^[13] der mit der weniger aktiven Alkenyl-Zink-Spezies **3** zu

dem Zinkcarboxylat **5** als Produkt reagieren könnte, wobei der Nickelkatalysator wieder freigesetzt wird. Gleichzeitig zur Entdeckung dieser Reaktion entwickelten Tsuji und Mitarbeiter eine kupferkatalysierte Hydrocarboxylierung von Alkinen mit CO_2 und Hydrosilanen (Schema 3a).^[12] Organokupferreagentien zeichnen sich durch eine mäßig polare Metall-Kohlenstoff-Bindung aus, die unter Umgebungsbedingungen stark zur CO_2 -Insertion neigt.^[14,15] Die kupferkatalysierte Hydrosilylierung von Alkenen und Alkinen ist eine gut untersuchte Reaktion, für die das Auftreten von Zwischenstufen mit einer Cu-C-Bindung weithin akzeptiert wird.^[16] Hier wurde ein solches Intermediat entworfen und in einer katalytischen Hydrocarboxylierung mit CO_2 eingesetzt. Die von Tsuji und Mitarbeiter beschriebene Hydrocarboxylierung von Alkinen führt auf einfache und elegante Weise unter milden Bedingungen zu α,β -ungesättigten Carbonsäuren. Im Vergleich zu dem Verfahren von Ma und Mitarbeitern bietet diese Reaktion eine große Substratbreite: Unter anderem können symmetrische elektronenreiche und -arme Arylalkine, Alkylalkine, unsymmetrische Aryl(alkyl)alkine und terminale Alkine umgesetzt werden, wobei Arylhalogenid-, Ester-, Ether- und Nitrilfunktionen toleriert werden.

Bei der Hydrocarboxylierung nach Tsuji und Mitarbeitern entsteht ein Alkenyl-Kupfer-Intermediat durch Addition eines Kupfer(I)-Hydrids mit N-heterocyclischem Carbenliganden an ein Alkin. Die Insertion von CO_2 in die Kupfer-Kohlenstoff-Bindung ergibt ein Kupfercarboxylat, und die darauf folgende Metathese mit dem Hydrosilan führt zu dem Silyl-ester als Produkt. Eine Herausforderung ergibt sich dadurch, dass bei dieser Reaktion mehrere mögliche Katalysezyklen konkurrieren (Schema 3b):^[17] Die Kupferspezies kann ebenso gut die direkt Hydrosilylierung des Alkins katalysieren, und auch eine katalytische Hydrosilylierung von CO_2 durch Kupferspezies oder das NHC ist denkbar.^[18] Mithilfe der optimierten Reaktionsbedingungen lassen sich Nebenreaktionen jedoch erfolgreich unterdrücken, und das gewünschte Produkt wird in hoher Ausbeute erhalten. Der Einsatz billiger und leicht handzuhabender Hydrosilane ist ein weiterer großer Vorteil dieses Prozesses.

Die hier vorgestellten neuen Verfahren der Gruppen von Rovis, Ma und Tsuji für die Hydrocarboxylierung von Alkenen und Alkinen mit Kohlendioxid sind in zweierlei Hinsicht bedeutsam. Erstens zeigen diese Reaktionen die großen Möglichkeiten, die durch Verwendung von CO_2 als erneuerbare und umweltverträgliche Kohlenstoffquelle in der organischen Synthese offenstehen. Eine tiefergehende Aufklärung der Reaktionsmechanismen könnte die Entwicklung neuer Synthesemethoden mit CO_2 weiter voranbringen.



Schema 3. a) Kupferkatalysierte Hydrocarboxylierung von Alkinen mit CO_2 und b) der vorgeschlagene Mechanismus, bestehend aus zwei konkurrierenden Reaktionszyklen. IPr = *N,N'*-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-yliden.

Zweitens sind diese Reaktionen als vielseitige Synthesemethoden für Carbonsäuren schon an sich von Bedeutung. Eine Verbesserung dieser Hydrocarboxylierungsprotokolle, etwa hinsichtlich der Verwendung billiger und sauberer Reduktionsmittel und der Erweiterung der Substratpalette sollte zusätzliche Vorteile bringen.

Eingegangen am 23. Februar 2011

Online veröffentlicht am 9. Juni 2011

- [1] a) *Carbon Dioxide as Chemical Feedstock* (Hrsg.: M. Aresta), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; b) S. N. Riduan, Y. Zhang, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 3347–3357; c) Y. Zhang, J. Y. G. Chan, *Energy Environ. Sci.* **2010**, 3, 408–417; d) T. Sakakura, K. Kohon, *Chem. Commun.* **2009**, 1312–1330; e) T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2365–2387; 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. Nicholas, R. Periana, L. Que, J. Rostrup-Nielsen, W. M. H. Sachtler, L. D. Schmidt, A. Sen, G. A. Somorjai, P. C. Stair, B. R. Stults, W. Tumas, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 953–996; g) G. W. Coates, D. R. Moore, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6784–6806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6618–6639; h) D. J. Darensbourg, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2388–2410; i) A. Behr, G. Henze, *Green Chem.* **2011**, 13, 25–39.
- [2] a) A. Correa, R. Martin, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6317–6320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6201–6204; b) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3100–3120; c) S. P. Bew in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Hrsg.: A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor), Elsevier, Oxford, **2005**, S. 19.
- [3] a) I. F. Boogaerts, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8858–8859; b) I. F. Boogaerts, G. C. Fortman, M. R. L. Furst, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8674–8677; c) H. Mizuno, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1251–1253; d) A. Correa, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15974–15975; e) C. S. Yeung, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14936–14937; f) M. T. Johnson, R. Johansson, M. V. Kondrashov, G. Steyl, M. S. G. Ahlquist, A. Roodt, O. F. Wendt, *Organometallics* **2010**, 29, 3521–3529; g) H. Yoshida, T. Morishita, J. Ohshita, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3845.
- [4] a) G. Burkhardt, H. Hoberg, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 75; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 76; b) C. Bruckmeier, M. W. Lehenmeier, R. Reichardt, S. Vagin, B. Rieger, *Organometallics* **2010**, 29, 2199–2202.
- [5] a) M. Aoki, M. Kaneko, S. Izumi, K. Ukai, N. Iwasawa, *Chem. Commun.* **2004**, 2568–2569; b) M. Takimoto, K. Shimizu, M. Mori, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3345–3347.
- [6] a) M. Takimoto, Y. Nakamura, K. Kimura, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5956–5957; b) M. Takimoto, T. Mizuno, M. Mori, Y. Sato, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7589–7597.
- [7] a) S. Derien, E. Dunach, J. Perichon, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8447–8454; b) S. Saito, S. Nakagawa, T. Koizumi, K. Hirayama, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3975–3978.
- [8] a) M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10008–10009; b) T. Tsuda, S. Morikawa, R. Sumiya, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3140–3145; c) J. Louie, J. E. Gibby, M. V. Farnworth, T. N. Tekavec, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15188–15189.
- [9] a) J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15254–15255; b) J. Takaya, K. Sasano, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1698–1701.
- [10] C. M. Williams, J. B. Johnson, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14936–14937.
- [11] S. Li, W. Yuan, S. Ma, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2626–2630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2578–2582.
- [12] T. Fujihara, T. Xu, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 543–547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 523–527.
- [13] M. Aresta, C. F. Nobile, V. G. Albano, E. Forni, M. Manassero, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 636–637.
- [14] 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, 4314–4317.
- [15] a) D. Yu, Y. G. Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, 107, 20184–20189; b) L. Zhang, J. Cheng, T. Ohishi, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8670–8674; c) T. Ohishi, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5876–5879; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5792–5795; d) Y. Fukue, S. Oi, Y. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2091.
- [16] C. Deutsch, N. Krause, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2916–2927.
- [17] G. Sirokman, *(N-Heterocyclic-Carbene)Copper(I)-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Formation Using Carbon Dioxide*, Dissertation, **2007**, Massachusetts Institute of Technology. Quelle: <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/39584>.
- [18] S. N. Riduan, Y. Zhang, J. Y. Ying, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3372–3375; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3322–3325.