

Nickel-katalysierte decarbonylierende C-H-Kupplungen: eine Strategie zur Synthese von Bis(heteroaryl)-Strukturen**

Arkaitz Correa, Josep Cornellà und Ruben Martin*

Arylester · Biaryle · C-H-Arylierung · Decarbonylierende Kupplungen · Nickel

Stickstoffheterocyclen gehören zu den wichtigsten Strukturelementen vieler bioaktiver Naturstoffe, medizinisch bedeutsamer Verbindungen und organischer Materialien.^[1] Trotz der jüngsten Fortschritte bei C-C-Bindungsbildungen ist die direkte Kupplung zweier unterschiedlicher heteroaromatischer Strukturelemente präparativ nach wie vor sehr anspruchsvoll.^[2] Die metallkatalysierte Kreuzkupplung von Metallheteroarenen (C-M) und Halogenheteroarene (C-X) ist die am häufigsten verwendete Strategie, um Bis(heteroaryl)-Bindungen zu realisieren. Diese Art von Kupplungen hat sich aus einem Standardlaborverfahren zu einer alltäglich verwendeten Methode bei der Synthese im industriellen Maßstab entwickelt.^[2,3] Diese Methode ist zwar hoch effizient, jedoch sehr kostenintensiv und hat den Nachteil, dass die erforderlichen metallorganischen Reagentien feuchtigkeitsempfindlich sind und dass erhebliche Mengen halogenidhaltiger Abfallprodukte entstehen. Es sind zwar auch andere oxidative Prozesse zur Funktionalisierung der C-H-Bindung beschrieben worden,^[4] allerdings sind diese wegen ihres Bedarfs an stöchiometrischen Mengen von Oxidationsmitteln auf Silber- oder Kupferbasis aus pharmazeutischer Sicht nicht sehr interessant. Es wäre daher sehr wünschenswert, neue katalytische Methoden zu entwickeln, die all diese Probleme umgehen und einen einfachen Zugang zu vielfältig substituierten Bis(heteroaryl)-Kernen eröffnen.

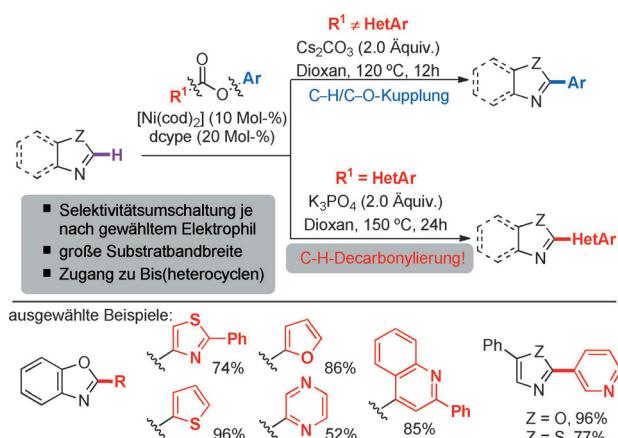
In der Folge der bahnbrechenden decarboxylierenden Arylierungsverfahren, die 2006 von Goossen et al. beschrieben wurden,^[5] sind Benzoesäurederivate wegen ihrer geringen Kosten, hohen Stabilität und leichten Verfügbarkeit als vorteilhafte Kupplungspartner bei einer Reihe von C-H-Arylierungsprozessen zur Synthese von Biarylen eingesetzt worden.^[6,7] Während bereits erhebliche Fortschritte mit Arylsulfonaten oder -sulfamaten erzielt worden sind, gibt es nur wenige Berichte zur Verwendung von einfacheren und

kostengünstigeren Acyloxyderivaten.^[8] Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass sich die elektrophilen Metallkomplexe bei der oxidativen C(sp²)-OR-Addition nicht sehr reaktiv zeigen und bekanntermaßen unter basischen Reaktionsbedingungen zur Hydrolyse neigen. Im Einklang mit diesem Konzept haben sich Decarbonylierungen zu einer alternativen Methode für die Herstellung komplexer organischer Strukturen entwickelt. 1982 berichteten Blaser und Spencer über eine Pd-katalysierte Heck-Kupplung von Alkenen mit Aroylchloriden über Decarbonylierung.^[9] Anschließendweiterten die Gruppen von Stephan und DeVries^[10] sowie Goossen und Paetzold^[11] diese Methode auf aromatische Carbonsäureanhydride und Isoprenyl- oder Arylester aus, wobei die Generierung von Halogenidabfällen vermieden wurde. Weiterhin wurde festgestellt, dass auch Ni-katalysierte Reaktionen in der Lage sind, Decarbonylierungen zu vermitteln, mit dem Vorteil, dass Ni kostengünstiger ist als Pd. Von diesen Methoden sind das von Trost und Chen^[12a] entwickelte Verfahren sowie die eleganten decarbonylierenden Kupplungen mit Organozinkreagentien von Rovis et al.^[12b] und Johnson et al.^[12c] besonders vielversprechend. Wir möchten hier einen bemerkenswerten Ansatz auf Basis einer konzeptionell neuen, Ni-katalysierten decarbonylierenden C-H-Kupplung von Azolen und Phenylestern zur Synthese von Bis(heteroaryl)-Verbindungen vorstellen.^[13]

Anfang 2012 beschrieben Itami et al. die C-H-Arylierung von Azolen mit C-O-Elektronenarmen und mit [Ni(cod)₂]/dcype (cod = 1,5-Cyclooctadien, dcype = 1,2-Bis(dicyclohexylphosphanyl)ethan) als Katalysator (Schema 1, oberer Reaktionspfeil).^[14] Dieses Katalysatorsystem erwies sich als hoch aktiv bei der Kupplung von Estern, Carbamaten, Sulfamaten, Triflaten, Tosylaten und Mesylaten mit verschiedenen Verbindungen mit acidischer C-H-Gruppe (darunter Benzoxazole, Oxazole, Benzothiazole und Thiazole). Es ist wenig überraschend, dass bei der Verwendung der einfacheren Alkylether (C-OMe) als Elektrophile überhaupt keine Umsetzung stattfand, was die größere Inertheit, die durch die C-OMe-Bindung bedingt ist, verdeutlicht.^[15] Interessanterweise führte die Kupplung von Benzoxazol mit Phenylthiophen-2-carboxylat nicht zum erwarteten C-H/C-O-Kupplungsprozess, sondern zur Bildung der entsprechenden Bis(heteroaryl)-Struktur (Schema 1, unterer Reaktionspfeil).^[13] Die Änderung der Selektivität bei der Verwendung von unter-

[*] Dr. A. Correa, Dr. J. Cornellà, Dr. R. Martin
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)
Av. Països Catalans, 16, 43007 Tarragona (Spanien)
E-Mail: rmartinromo@iciq.es

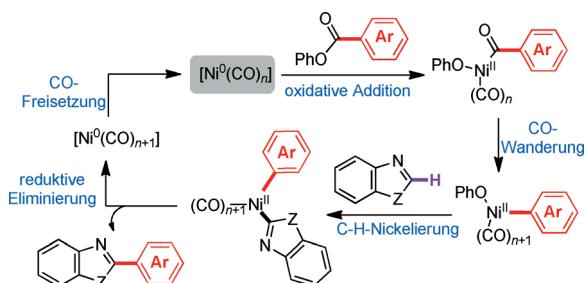
[**] Wir danken ICIQ, dem Europäischen Forschungsrat (ERC-277883) und MICINN (CTQ2009-13840) für die finanzielle Unterstützung. R.M. und A.C. danken MICINN für ein RyC- und ein JdC-Stipendium.



Schema 1. C-H/C-O-Kupplung und decarbonylierende Kupplung mit Nickelkatalysator.

schiedlichen C-O-Elektrophilen lässt darauf schließen, dass diese Methode als strategischer Vorteil bei der Entwicklung zukünftiger Kupplungsreaktionen genutzt werden könnte. Es wurde eine große Bandbreite an heteroaromatischen Phenylestern, einschließlich Furanen, Thiophenen, Pyridinen, Thiazolen und Chinolonen, problemlos mit Benzoxazolen, Oxazolen und Thiazolen gekuppelt, um Bis(heteroaryle) direkt zugänglich zu machen (Schema 1).

Die Autoren gingen begründetermaßen davon aus, dass die beschriebene decarbonylierende C-H-Arylierung über einen Ni⁰/Ni^{II}-Katalyzyklus verläuft (Schema 2). Wahr-

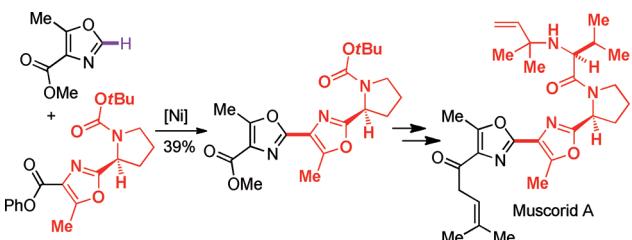


Schema 2. Vorgeschlagener Katalyzyklus.

scheinlich wird die Reaktion durch eine oxidative Addition der C-O-Bindung an niedervalente Ni⁰-Spezies ausgelöst. Anschließend entsteht durch eine CO-Wanderung ein Ar-Ni^{II}(CO)_{n+1}-OPh-Intermediat ($n=0$ oder 1), das danach mit dem jeweiligen Azol eine C-H-Nickelierung eingehen sollte. Eine abschließende reduktive Eliminierung aus dem mutmaßlichen Ni^{II}-Intermediat würde die gewünschte Bis(heteroaryl)-Verbindung bei gleichzeitiger Bildung einer [Ni⁰(CO)_{n+1}]-Spezies liefern. Bei Experimenten in CO-Atmosphäre wurde die Reaktion unterdrückt, was in Einklang mit dem vorgeschlagenen Mechanismus ist. Bemerkenswerterweise wurde kein signifikanter kinetischer Isotopeneffekt beobachtet, was die Annahme stützt, dass die Aufspaltung der C-H-Bindung nicht am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion beteiligt ist. Eine detaillierte mechanis-

tische Untersuchung wird zweifelsohne hilfreiche Informationen über die Reaktionsintermediate des Katalyzyklus liefern. Die präparativen Hürden sollten dabei jedoch nicht unterschätzt werden: Die Isolierung von Reaktionsintermediaten ist bei Ni-katalysierten Kreuzkupplungen viel anspruchsvoller als bei Pd-katalysierten Prozessen, weil Nickelkomplexe Ein-Elektronen-Transfer-Reaktionen eingehen können. Wir gehen jedoch davon aus, dass ein besseres Verständnis dieser Ni-katalysierten Reaktionen auf jeden Fall neue Möglichkeiten in der metallorganischen Chemie eröffnen wird.

Im Gegensatz zu den von Rovis et al.^[12b] und Johnson et al.^[12c] beschriebenen Ni-katalysierten, decarbonylierenden Kupplungen sind beim Ansatz von Itami et al.^[13] keine stöchiometrischen Mengen an Metallspezies erforderlich. Tatsächlich bietet die Verwendung von einfacheren Arenen als Kupplungspartnern ohne Zweifel einen zusätzlichen Vorteil bei C-H-Decarbonylierungen und kann dabei helfen, molekulare Diversität zu erzielen. Das Potenzial der Ni-katalysierten Decarbonylierung wurde anschaulich anhand der Synthese von Muscorid A, einem Naturstoff mit einer außergewöhnlichen antibakteriellen Aktivität, verdeutlicht (Schema 3).^[13] Da der Ansatz von Itami et al. sehr flexibel ist,



Schema 3. Anwendung von Kupplungsreaktionen auf die Totalsynthese von Muscorid A.

dürfte er die Herstellung neuer Analoga der Muscoridfamilie ermöglichen.

Die Verwendung von Arencarboxylaten als einer günstigen Quelle für Kohlenstoffnucleophile ist von großer Bedeutung für weitere Fortschritte bei nachhaltigen chemischen Prozessen. Die neuartige decarbonylierende C-H-Arylierung von Itami et al. wird die Entwicklung neuer Konzepte im Bereich der Ni-katalysierten Reaktionen anstoßen, einem Forschungsgebiet, das zu den dynamischsten und vielversprechendsten Zweigen der gegenwärtigen Forschung in der (metall)organischen Chemie zählen dürfte.

Eingegangen am 4. November 2012
Online veröffentlicht am 4. Januar 2013

- [1] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis and Application* (Hrsg.: H. Szwarczky, J. Suchitzky), Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [2] A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [3] Ausgewählte Artikel: a) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; b) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu,

- Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; c) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.
- [4] W. Han, A. R. Oñial, *Synlett* **2011**, 1951.
- [5] L. J. Goossen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662.
- [6] a) N. Rodríguez, L. J. Goossen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030; b) J. Cornellà, I. Larrosa, *Synthesis* **2012**, 653.
- [7] Ausgewählte Artikel zur C-H-Bindungsfunktionalisierung:
a) J. F. Hartwig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992; b) L. McMurray, F. O'Hara, M. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885; c) T. W. Lyons, M. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; siehe auch Lit. [3a,b].
- [8] a) B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346; b) D.-G. Yu, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1486; c) J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *19*.
- [9] H.-U. Blaser, A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, 267.
- [10] M. S. Stephan, A. J. J. M. Teunissen, G. K. M. Verzijl, J. G. de Vries, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 688; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 662.
- [11] L. J. Goossen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1115; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1095.
- [12] a) B. M. Trost, F. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2603; b) E. M. O'Brien, E. A. Bercot, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10498; c) S. E. Havlik, J. M. Simmons, V. J. Winton, J. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3588.
- [13] K. Amaike, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13573.
- [14] K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169.
- [15] Ausgewählte Beispiele für die C-OMe-Spaltung: a) P. Álvarez-Bercedo, R. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17352; b) M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866; c) M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 710; d) B.-T. Guan, S.-K. Xiang, B.-Q. Wang, Z.-P. Sun, Y. Wang, K.-Q. Zhao, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3268.