

Kreuzkupplungen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201605593
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201605593

Decarboxylierende Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen

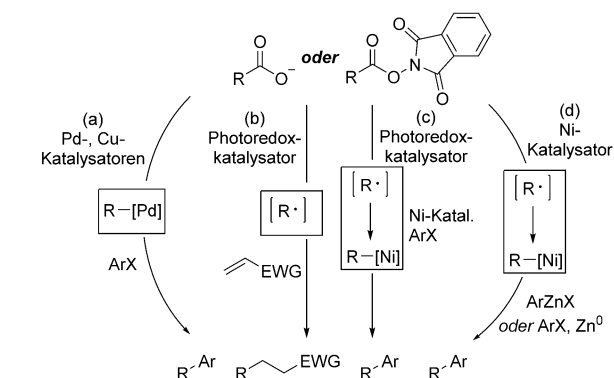
Mikhail O. Konev und Elizabeth R. Jarvo*

Alkyl-Alkyl-Kupplung · Decarboxylierende Kupplungen · Kreuzkupplungen · Negishi-Kupplung · Nickel

Die enzymatische Decarboxylierung von Carboxylat-Strukturabschnitten gilt als Schlüsselumwandlung biosynthetischer Reaktionen, beispielsweise als Teil der Zellatmung und in der Synthese wichtiger Neurotransmitter wie Dopamin und Serotonin. Decarboxylierungen, also die Eliminierung von CO₂, haben sich auch für die Bildung reaktiver anionischer und radikalischer Zwischenstufen bewährt. Die metallkatalysierte Protodecarboxylierung von Arylcarbonsäuren ist seit den 1930er Jahren bekannt, wobei ein Verlauf über Metallaryl-Intermediate angenommen wird. Vor einigen Jahren haben Gooßen und Mitarbeiter über eine duale Cu/Pd-katalysierte decarboxylierende Synthese von Biarylen berichtet (Schema 1 a), wodurch das Interesse an solchen

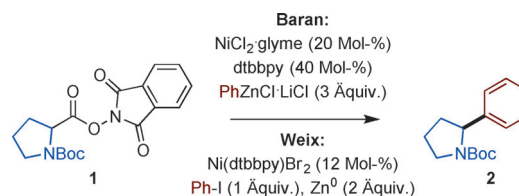
ein (Schema 1 b).^[2] Seitdem haben Overman und Mitarbeiter diese Strategie für den Aufbau sterisch belasteter quartärer Zentren genutzt (Schema 1 b).^[3]

Experimentelle Hinweise, dass Organonickel-Intermediate in der Lage sind, Kohlenstoffradikale als Teil einer Kreuzkupplungsreaktion abzufangen,^[4] haben der Nickelkatalyse einen neuen Anwendungsbereich eröffnet.^[5,6] So zeigten die Arbeitsgruppen von Doyle und MacMillan, dass die Kombination eines Photoredoxkatalysators mit einem Nickelkatalysator eine decarboxylierende C(sp³)-C(sp²)-Kupplung zwischen Alkylcarboxylsäuren und Arylhalogeniden ermöglicht (Schema 1 c).^[5b] Auf der Grundlage einer früheren Arbeit der MacMillan-Gruppe^[7] setzten sie einen Iridium-Photokatalysator ein, um eine photovermittelte Oxidation eines Carboxylats herbeizuführen; anschließende CO₂-Abspaltung generiert ein Kohlenstoff-zentriertes Radikal. Von diesem Alkylradikal nimmt man an, dass es durch Angriff auf einen Arylnickel(II)-Komplex in den Kreuzkupplungskatalysezyklus eintritt. Seit diesen ersten Berichten wurden viele einfallsreiche Strategien zur Generierung von Radikal-Intermediaten in Gegenwart eines Nickelkomplexes mitgeteilt.^[5] Ein neuer Ansatz bezüglich der decarboxylierenden C(sp³)-C(sp²)-Kupplung entstand aus der Feststellung, dass NHP-Ester leicht ein Elektron von einem niedervalenten Nickelkatalysator aufnehmen, ohne die Notwendigkeit einer Photooxidation (Schema 1 d).^[8] Baran und Mitarbeiter belegten dieses Konzept durch die Entwicklung von Kreuzkupplungen sekundärer NHP-Ester mit Arylzinkhalogenid-Reagenzien (Schema 2). Zeitgleich berichteten Weix et al. über eine Elektrophil-Kreuzkupplung, bei der primäre und sekundäre NHP-Ester mit Arylhalogeniden gekuppelt wurden, mit metallischem Zink als stöchiometrischem Reduktionsmittel.^[9] Alle diese Reaktionen mit Bildung von C(sp³)-C(sp²)-Bindungen erfolgen ohne die Notwendigkeit eines Katalysators oder Licht.



Schema 1. a) Bimetallische decarboxylierende Kreuzkupplung. b) Photokatalytisch eingeleitete Radikal-Additionen. c) Synergistische photoredox- und Nickel-katalysierte Kreuzkupplung. d) Decarboxylierende C(sp³)-C(sp²)-Kreuzkupplung. EWG = elektronenziehende Gruppe.

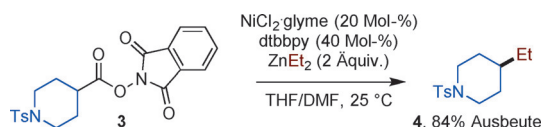
Reaktionen neu entfacht wurde.^[1] Zusätzlich zur Bildung carbanionischer Intermediate kann eine Decarboxylierung auch zu intermediären Alkyl- und Arylradikalen führen, wenn Reaktionen unter Barton-artigen oder photokatalytischen Bedingungen durchgeführt werden. Okada und Mitarbeiter führten die Nutzung redox-aktiver *N*-Hydroxyphthalimidester (NHP-Ester) als aktivierende Gruppen für die Bildung von Alkylradikalen mit Photoredoxkatalysatoren



Schema 2. Decarboxylierende Alkyl-Aryl-Kreuzkupplungen durch Nickel-Katalyse mit redoxaktiven Estern. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, dtbbpy = 6,6'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin.

[*] M. O. Konev, Prof. Dr. E. R. Jarvo
Department of Chemistry
University of California, Irvine
Irvine, CA 92697 (USA)
E-Mail: erjarvo@uci.edu

Die Übertragung dieser Strategie auf Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen ist Baran und Mitarbeitern kürzlich gelungen. Allgemein sind metallkatalysierte $C(sp^3)$ - $C(sp^3)$ -bindungsbildende Reaktionen im Vergleich zu entsprechenden $C(sp^3)$ - $C(sp^2)$ -Kupplungsreaktionen mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Metallalkylkomplexe sind deutlich weniger stabil als analoge Metallarylspezies und unterliegen leicht einer Reihe von Nebenreaktionen wie β -Hydrid-Eliminierung, Reduktion und Dimerisierung. Des Weiteren sind Kreuzkupplungen sekundärer Substrate über die üblichen Reaktionswege erschwert und Reaktionen tertiärer Substrate sehr selten. Trotz der erwarteten Probleme ermöglichte schon die direkte Übertragung der zuvor entwickelten Reaktionsbedingungen die erfolgreiche Durchführung von Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen mit Dialkylzink-Reagenzien (Schema 3).^[10] Ein Teil des Erfolgs dieses methodischen Übertrags

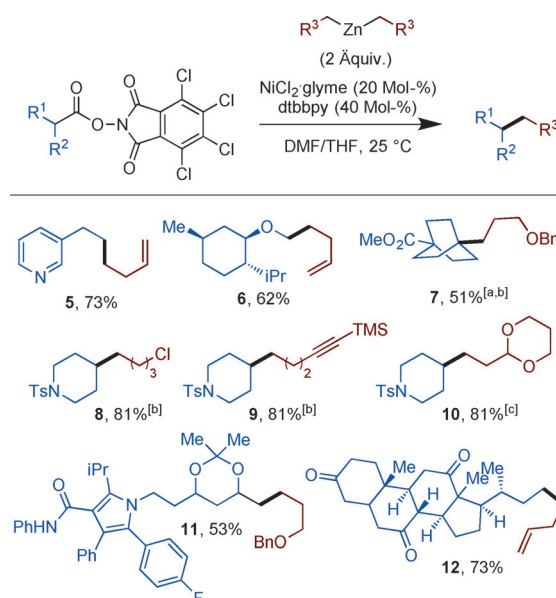


Schema 3. Decarboxylierende Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung. Ts = *para*-Toluolsulfonyl.

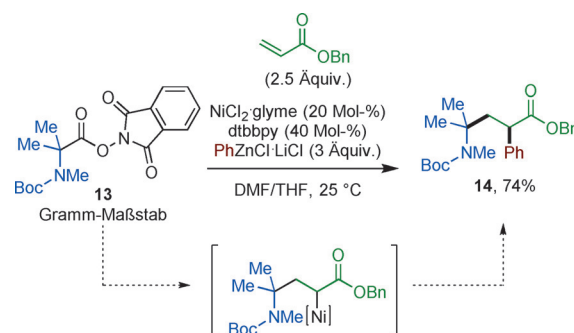
kann auf den Ersatz der sekundären Alkylhalogenid- oder Alkylpseudohalogenid-Komponente durch den NHP-Ester zurückgeführt werden. Hierdurch wird die sonst mit Schwierigkeiten behaftete oxidative Additionsreaktion eines sekundären Alkyl-Elektrophils vermieden, und stattdessen greift eine günstigere Einelektronentransfer(SET)-Reaktion das Substrat an.

Der breite Umfang der Reaktion wurde eindrucksvoll anhand einer Vielfalt von Carbonsäuren aufgezeigt (Schema 4). Indem der NHP-Ester die Bildung des Alkylradikals einleitet, verläuft die Reaktion nahezu wahllos bezüglich der Identität des Alkylsubstituenten, und primäre, sekundäre wie auch tertiäre Substrate führen zu den gewünschten Produkten. Es ist beeindruckend, dass auch Carbonsäuren mit tertiärem Brückenkopf-C-Atom wie Adamantansäure und Bicyclo[2,2,2]octan **7** die Reaktion eingehen. Sowohl hinsichtlich der Carbonsäure wie des Zink-Reagenz wird eine Vielzahl funktioneller Gruppen wie Aryl- und Alkylchloride, Alkene, Alkine und Ketone toleriert. Die Reaktionen verlaufen ebenso mit sauren Carbamiden wie **11**. Zudem wurde eine eindrucksvolle Reihe von 15 primären Organozink-Reagenzien eingesetzt. Die Selektivität der Kupplungsreaktion wurde weiter zum Ausdruck gebracht im Zusammenhang mit der Derivatisierung komplexer Pharmazeutika und von Naturprodukten abgeleiteter Substrate (z. B. Produkte **11** und **12**).

Der Einsatz des konjugierten Akzeptors Benzylacrylat zusammen mit tertiären NHP-Estern und Arylzinkhalogeniden ermöglichte eine Dreikomponentenreaktion (Schema 5). Diese Dreikomponentenkupplung toleriert eine große Spannbreite an tertiären acyclischen Carbonsäuren unter Bildung sterisch belasteter quartärer Zentren und liefert dabei gute Ausbeuten im Gramm-Maßstab. Zudem sind diese Reaktionen für den Einsatz in einer Festphasensynthese an-



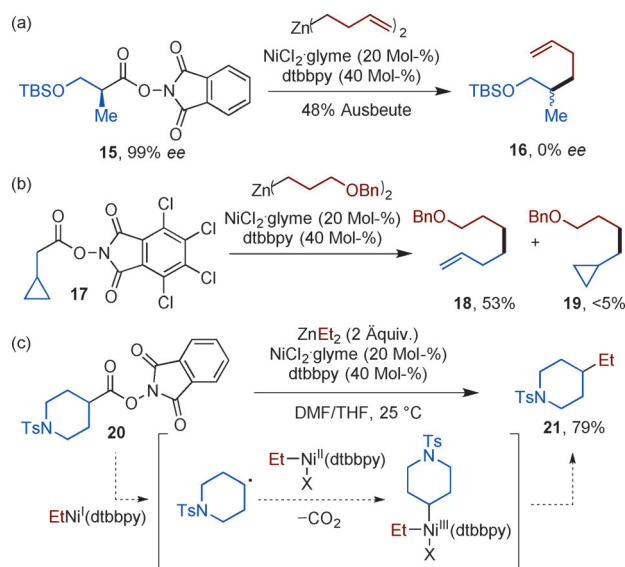
Schema 4. Umfang der decarboxylierenden Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung. [a] Mit $Ni(acac)_2$ (40 Mol-%; *acac* = Acetylacetonat), 6,6'-Dimethyl-2,2'-bipyridin (40 Mol-%), MeCN/THF, 80 °C. [b] Aus dem Phthalimidester. [c] 2,2'-Bipyridin (40 Mol-%). Bn = Benzyl, TMS = Trimethylsilyl.



Schema 5. Dreikomponenten-Kupplungsreaktion.

zuwenden, wie dies durch die Funktionalisierung von Peptiden mit zusätzlichen Angriffspunkten für weitere Modifizierungen gezeigt wurde. Daher können aktivierte Ester wie **13** nun als Ausgangsverbindungen für klassische Acylierungsreaktionen wie Amidkupplungen oder Decarboxylierungen vorgesehen werden.

Die Ergebnisse vorläufiger mechanistischer Untersuchungen deuten auf die Bildung eines Alkylradikals durch Fragmentierung des NHP-Esters hin. Indem der enantiomerenangereicherte sekundäre Ester **15** den decarboxylierenden Kreuzkupplungsbedingungen ausgesetzt wird, entsteht das racemische Produkt (Schema 6a). Die Kupplung des Radical-Clock-Substrats **17** liefert das Alken **18** als ringgeöffnetes Produkt (Schema 6b). Die Ergebnisse beider Experimente liegen in Übereinstimmung mit der Bildung eines diskreten Alkylradikal-Intermediats, wie dies in Schema 6c dargestellt ist. Diese Ergebnisse haben möglicherweise erhebliche praktische Bedeutung. Beispielsweise könnte es sein, dass ein chiraler Nickelkatalysator eine stereokonvergente, enantio-



Schema 6. Mechanistische Untersuchungen. a) Racemisierung eines enantiomerenangereicherten NHP-Esters. b) Reaktion mit einem Radical-Clock-Substrat. c) Vorgeschlagener Mechanismus. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

selektive Kreuzkupplungsreaktion ermöglicht, ähnlich zu frühen Arbeiten von Fu et al. über Alkyl-Kreuzkupplungen.^[11]

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass decarboxylierende Kreuzkupplungen bislang traditionell zur Erzeugung von Biaryl-Verknüpfungen eingesetzt wurden. Eine Ausweitung dieser Reaktionen zur Einbeziehung von Alkylpartnern war von breitem Interesse und wurde intensiv betrieben, wobei zunächst die Kupplung von Alkylcarbonsäuren und ihren Derivaten mit Arylpartnern erreicht wurde. Die jetzt von Baran und Mitarbeitern berichtete Weiterentwicklung ermöglicht die Bildung von Alkyl-Alkyl-Verknüpfungen durch Kupplung mit Alkylzink-Reagenzien. Die neue Nickel-katalysierte, decarboxylierende C(sp³)-C(sp³)-Kreuzkupplungsreaktion ist eine zielgerichtete und praktische Methode, sodass eine künftige breite Anwendung in entsprechenden produktorientierten Synthesen und enantioselektiven Kreuzkupplungen abzusehen ist.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch die NSF (CHE-1464980) unterstützt.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11340–11342
Angew. Chem. **2016**, 128, 11510–11512

- [1] a) L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, 313, 662; b) N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5030; c) J. Xuan, Z.-G. Zhang, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15632; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 15854.
- [2] K. Okada, K. Okamoto, N. Morita, K. Okubo, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9401.
- [3] a) M. J. Schnermann, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9576; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9714; b) G. Pratsch, G. L. Lackner, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6025.
- [4] a) J. Breitenfeld, J. Ruiz, M. D. Wodrich, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12004; b) S. Biswas, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16192; c) S. L. Zultanski, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 624.
- [5] a) J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, 345, 433; b) Z. Zuo, D. Ahneman, L. Chu, J. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, 345, 437.
- [6] a) K. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, *Chem. Rev.*, DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00018; b) C. C. Nawrat, C. R. Jamison, Y. Slutskyy, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11270.
- [7] L. Chu, C. Ohta, Z. Zuo, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10886.
- [8] J. Cornella, J. T. Edwards, T. Qin, S. Kawamura, J. Wang, C.-M. Pan, R. Gianatassio, M. A. Schmidt, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2174.
- [9] K. M. M. Huihui, J. A. Caputo, Z. Melchor, A. M. Olivares, A. M. Spiewak, K. A. Johnson, T. A. DiBenedetto, S. Kim, L. K. G. Ackerman, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5016.
- [10] T. Qin, J. Cornella, C. Li, L. R. Malins, J. T. Edwards, S. Kawamura, B. D. Maxwell, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Science* **2016**, 352, 801.
- [11] Z. Lu, A. Wilsily, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8154.

Eingegangen am 8. Juni 2016

Online veröffentlicht am 15. Juli 2016