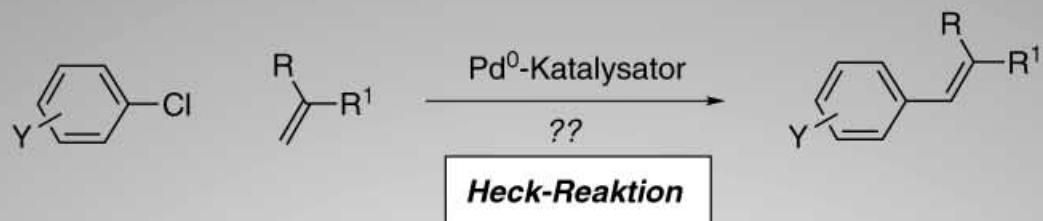
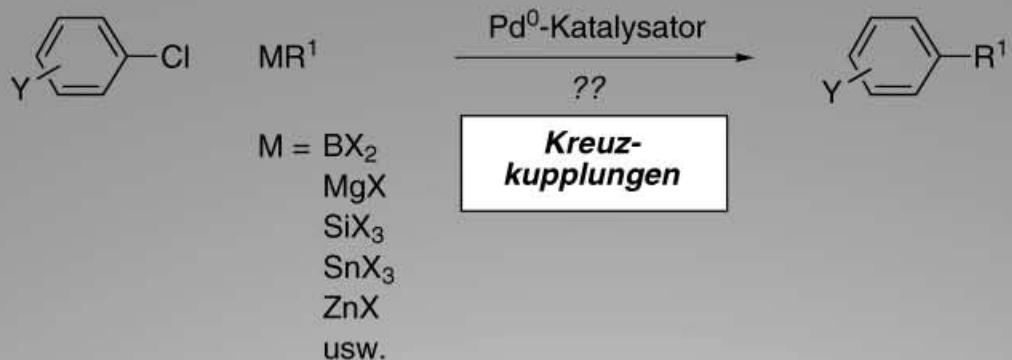


Palladiumkatalysierte Kupplungen von Arylchloriden



Stand der Technik

1998: Keine allgemein anwendbaren Methoden

2002: Vielseitige Katalysatoren bei milden Bedingungen

Schlüssel: die Wahl der Liganden

Palladiumkatalysierte Kupplungen von Arylchloriden

Adam F. Littke und Gregory C. Fu*

Palladiumkatalysierte Kupplungen gehören zu den leistungsfähigsten und vielseitigsten Reaktionen, die dem organischen Chemiker für die Synthese zur Verfügung stehen. Ihre große Beliebtheit röhrt teilweise daher, dass sie bei den Umsetzungen gewöhnlich viele funktionelle Gruppen tolerieren, was ihre breite Verwendung in vielen Bereichen ermöglicht. Allerdings unterlagen die palladiumkatalysierten Kupplungen jahrelang großen Einschränkungen durch die geringe Reaktivität der Arylchloride; diese Verbindungen

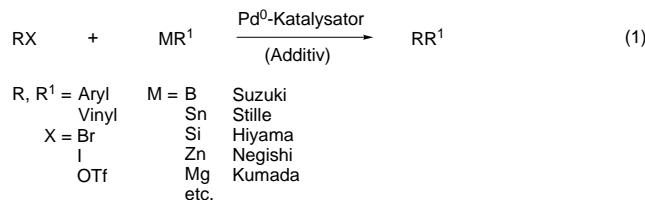
sind in Bezug auf Kosten und Verfügbarkeit attraktivere Substrate als die entsprechenden Bromide, Iodide und Triflate. Herkömmliche Palladium/Triarylphosphan-Katalysatoren setzten nur bestimmte aktivierte Arylchloride um (z.B. Heteroarylchloride und Substrate mit elektronenanziehenden Gruppen), nicht aber Arylchloride generell. Seit 1998 haben mehrere Forschungsgruppen bedeutende Fortschritte hinsichtlich dieser Herausforderung beschrieben; Katalysatoren mit voluminösen, elektronenreichen Phos-

phanen und Carbenen erwiesen sich als sehr vielseitig und ermöglichen besonders milde Reaktionsbedingungen. Dieser Aufsatz fasst die frühen, wegweisenden Arbeiten und die spannenden neuartigen Entwicklungen auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Kupplungen von Arylchloriden zusammen.

Stichwörter: Katalyse • Kreuzkupplungen • Ligandeneffekte • Palladium • Synthesemethoden

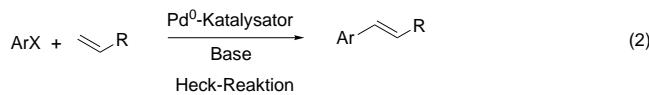
1. Einleitung

In den letzten 25 Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts entwickelten sich die Palladiumkatalysatoren zu äußerst leistungsfähigen Hilfsmitteln für die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- [Gl. (1) und Gl. (2)] und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen.^[1] Zahlreiche Monographien und



Übersichtsartikel dokumentieren die zunehmende Häufigkeit, mit der palladiumkatalysierte Kupplungsprozesse in verschiedenen Forschungsbereichen von der organischen Synthese bis hin zu den Materialwissenschaften eingesetzt

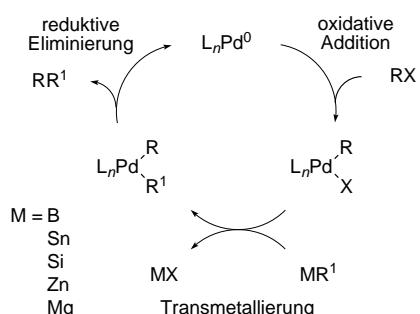
*] G. C. Fu, A. F. Littke
Massachusetts Institute of Technology
Department of Chemistry
77 Massachusetts avenue, Room 18-411
Cambridge, MA 02139-4307 (USA)
Fax: (+1) 617-258-7500
E-mail: gcf@mit.edu



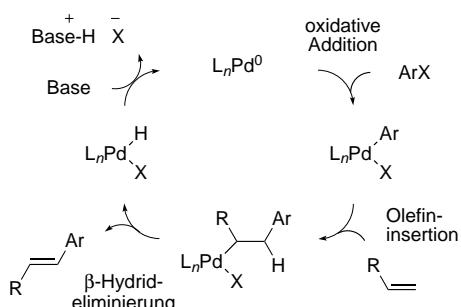
werden. Die Beliebtheit der Kupplungsreaktionen beruht teilweise auf ihrer Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Diese Eigenschaft ermöglicht den Einsatz von Kupplungsverfahren für die Synthese hochkomplexer Moleküle.^[2]

Bis vor kurzem wurden bei nahezu allen beschriebenen palladiumkatalysierten Kupplungen ausschließlich organische Bromide, Iodide und Triflate als Substrate eingesetzt. Man erkennt deutlich, dass organische Chloride als Substrate nicht üblich waren, obwohl sie unter den Halogeniden wegen ihrer geringen Kosten und ihrer großen Vielfalt die wohl geeignete Substratkasse sind.^[3] Leider erwiesen sich Chloride unter den Reaktionsbedingungen für Kupplungen von Bromiden, Iodiden und Triflates im Allgemeinen als nicht reaktiv.^[4, 5]

Die geringe Reaktivität von Chloriden wird üblicherweise der Stärke der C-Cl-Bindung zugeschrieben (Bindungsdissoziationsenergien für PhX: 96 kcal mol⁻¹ für X = Cl; 81 kcal mol⁻¹ für X = Br; 65 kcal mol⁻¹ für X = I).^[3] Demnach erfolgt die oxidative Addition von Arylchloriden an Pd⁰ nur widerstrebend; dies ist aber der entscheidende erste Reaktionsschritt bei palladiumkatalysierten Kupplungen (Schema 1 und Schema 2).^[6, 7]



Schema 1. Schematische Darstellung des Mechanismus von palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen.



Schema 2. Mechanismus der Heck-Reaktion.

Erfreulicherweise wurden seit 1998 beträchtliche Fortschritte in der Entwicklung von Katalysatoren auf der Basis von Palladium erzielt, die für Kreuzkupplungen und Heck-Reaktionen mit vielen verschiedenen Arylchloriden geeignet sind. Wir stellen hier diese neuartigen Entwicklungen sowie einige der wegweisenden Arbeiten vor, auf deren Grundlage die Fortschritte möglich waren.^[8]

2. Reaktionen zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen

2.1. Kreuzkupplungen

Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Aryl- und Vinylhalogeniden sowie Aryl- und Vinyltriflaten mit metallorganischen Reagentien ist eine einfache und leistungsfähige Methode zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen (Gl. (1) und Schema 1). Der R^1 -Rest des metallorganischen Reagens kann eine beliebige gesättigte oder ungesättigte funktionelle Gruppe sein, z.B. Alkyl, Aryl, Vinyl und Alkinyl. Die meisten magnesium-, zinn- und zinkhaltigen Reagentien sind hinreichend reaktiv – ihre Transmetallierung mit Palladium läuft ohne Zugabe eines Additivs ab; hingegen sind Bor- und Siliciumreagentien üblicherweise zu träge, als dass sie ohne Aktivierung transmetallieren. Daher erfolgen Suzuki- und Hiyama-Kreuzkupplungen in Gegenwart eines Additivs, das hierbei einen höherwertigen, reaktiveren „at“-Komplex bildet.

2.1.1. Suzuki-Kupplungen

Unter den palladiumkatalysierten Verfahren zur Kreuzkupplung ist die Suzuki-Kupplung von Aryl- und Vinylhalogeniden/triflaten mit Boronsäuren eine häufig verwendete Reaktion.^[9] Sie wird industriell bei der Herstellung von Verbindungen wie Losartan eingesetzt, einem Blutdruck senkenden Arzneimittel.^[10] Diese Beliebtheit ist auf viele Faktoren zurückzuführen, z.B. können viele Boronsäuren kommerziell erworben werden, sie sind nicht toxisch und sowohl an Luft als auch gegenüber Hitze und Feuchtigkeit stabil. Zudem lässt sich das borhaltige Nebenprodukt der Suzuki-Kreuzkupplung leicht vom gewünschten Hauptprodukt abtrennen.

Gregory C. Fu wurde 1963 in Galion, OH (USA), geboren. Er erhielt 1985 einen S.B. am Massachusetts Institute of Technology (MIT), wo er bei Prof. K. Barry Sharpless studierte. Danach forschte er unter Anleitung von Prof. David A. Evans an der Harvard University, wo er 1991 seinen Ph.D. erhielt. Anschließend verbrachte er zwei Jahre als Postdoc bei Prof. Robert H. Grubbs am California Institute of Technology (Caltech). 1993 kehrte er an das MIT als Assistant Professor of Chemistry zurück. 1998 wurde er zum Associate Professor befördert und 1999 zum Professor ernannt. Seine Forschungsinteressen umfassen die Entwicklung enantioselektiver nucleophiler Katalysatoren, das Design chiraler Liganden für Übergangsmetalle und die Entwicklung neuer Katalysatoren für palladiumkatalisierte Kupplungsreaktionen.



G. C. Fu



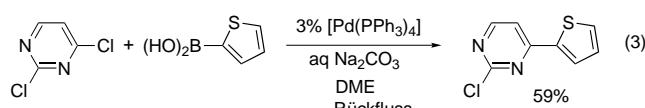
A. F. Littke

Adam F. Littke wurde 1974 in Toronto, Canada geboren. Er erhielt 1997 den B.Sc. an der University of Ottawa, wo er bei Prof. Darrin S. Richeson arbeitete. 2002 erhielt er seinen Ph.D. am Massachusetts Institute of Technology, wo er unter Anleitung von Prof. Gregory C. Fu forschte. Er ist der Initiator des Forschungsprogramms für palladiumkatalisierte Kupplungsreaktionen in der Arbeitsgruppe von Prof. Fu und beschäftigte sich mit Suzuki-, Stille- und Heck-Kupplungen von Arylchloriden. Gegenwärtig arbeitet er als Process Chemist bei Bristol-Myers Squibb in New Jersey.

2.1.1.1. Suzuki-Kupplungen aktivierter Arylchloride

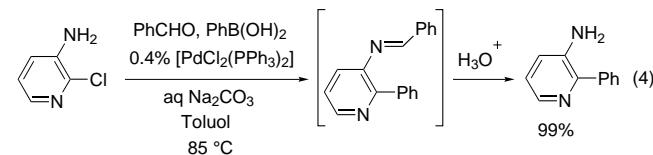
Wie bei vielen palladiumkatalysierten Kupplungsverfahren üblich, werden bestimmte Arylchloride auch schon lange als Substrate für Suzuki-Kupplungen verwendet. Hierfür eignen sich besonders solche Arylchloride, die einen Elektronenmangel aufweisen und somit in Bezug auf oxidative Additionen aktiviert sind. Suzuki-Kupplungen von Heteroarylchloriden wie Chlorpyridinen lassen sich daher oft mit herkömmlichen Triarylphosphanyl-palladium-Katalysatoren durchführen.^[11] Diese Reaktivität ist besonders bedeutsam, da überwiegend chlorhaltige Stickstoffheterocyclen (und nur wenige brom- und iodhaltige) kommerziell erhältlich sind.

Eine der ersten Suzuki-Kupplungen eines Heteroarylchlorids wurde von Gronowitz et al. beschrieben, die die Kupplung von 2,4-Dichlorpyrimidin mit 2-Thienylboronsäure untersuchten und feststellten, dass das Chloratom in Position 4 reaktiver ist als das in Position 2 [Gl. (3)].^[12, 13] Auch andere

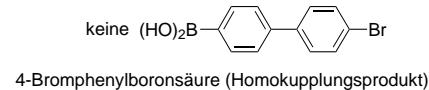
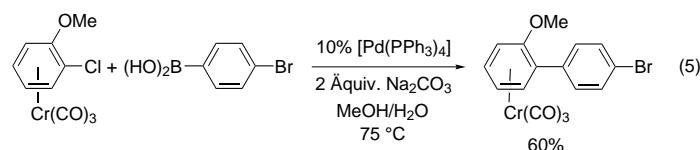


chlorsubstituierte Stickstoffheterocyclen gehen in Gegenwart herkömmlicher Palladium-Katalysatoren eine Suzuki-Kupplung ein, wie Pyridine,^[13a-c, 14] Pyridin-N-oxide,^[14b] Pyrazine,^[12d, 13b-d, 15] Pyridazine,^[12d, 16] Triazine,^[13e, g, 17] Chinoline,^[13c, 18] Isochinoline,^[13a, 19] Chinazoline,^[20] Cinnoline,^[20b] Phthalazine,^[21] β-Carboline,^[22] Phenanthroline,^[23] Imidazo[1,2-*b*]pyridazine,^[24] Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine,^[18b] Pyrazolopyrimidine,^[13e] Triazolopyrimidine,^[13e] Pyrrolopyrimidine^[13e] und Purine.^[25]

Vor kurzem wurde die Suzuki-Kupplung eines Heteroarylchlorids zur Herstellung von 2-Phenyl-3-aminopyridin beschrieben, einer wichtigen Zwischenstufe bei der Synthese von 2-Phenyl-3-aminopiperidin. Die letztgenannte Verbindung ist ein wichtiges Pharmakophor, das in wirksamen nichtpeptidischen NK1-Rezeptorantagonisten vorliegt. Eine direkte Kupplung von 2-Chlor-3-aminopyridin mit Phenylboronsäure gelang nicht; jedoch war die aufeinanderfolgende Einführung einer Schutzgruppe, Suzuki-Kupplung und Entschützung in einer Eintopfsynthese erfolgreich und lieferte die Zielverbindung in ausgezeichneter Ausbeute im 100-Gramm-Maßstab [Gl. (4)].^[26]



Im letzten Jahrzehnt wurden mehrere Suzuki-Kupplungen von elektronenarmen Arylchloriden beschrieben, die keine Heteroatome enthalten. Einige repräsentative Kupplungen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Gleichung (5) zeigt einen besonders interessanten Fall, bei dem die Aktivierung durch



eine stark elektronenanziehende Gruppe erfolgt: Die durch eine η^6 -Bindung an $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$ gebundenen Arylchloride sind bemerkenswert reaktive Kupplungspartner bei Suzuki-Kupplungen.^[27, 28] Selbst in Gegenwart des elektronenschließenden, deaktivierenden *ortho*-Methoxysubstituenten kuppelt das Arylchlorid mit einer Arylboronsäure. Zudem wurde keine Homokupplung von 4-Bromphenylboronsäure beobachtet, was zeigt, dass die C-Cl-Bindung in Gegenwart einer normalerweise reaktiveren C-Br-Bindung hochselektiv aktiviert wird.

Wasser als Reaktionsmedium kann besonders für Reaktionen im industriellen Großmaßstab vorteilhaft sein, denn es ist umweltfreundlich und preiswert. Zudem kann das Reaktionsprodukt leicht aufgearbeitet werden.^[29] Die Firma Hoechst verwendet das wasserlösliche Triphenylphosphanderrivat $P(m\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})_3$ bei der Suzuki-Kreuzkupplung des aktivierten Arylchlorids 2-Chlorbenzonitril zur kommerziellen Herstellung (100 Tonnen/Jahr) von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl,^[30] einem wichtigen Zwischenprodukt bei der Synthese von Angiotensin II-Rezeptorantagonisten, welche zur Behandlung von Bluthochdruck einsetzt werden [Gl. (6)].^[31]

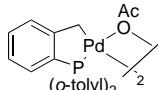
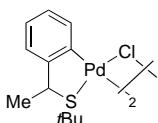
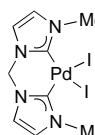


Ein anderes wasserlösliches Triarylphosphan, GLCAphos, das sich von D-Glucono-1,5-lacton ableitet, wurde von Miyaura eingeführt.^[32] Palladiumkatalysatoren auf der Basis von GLCAphos sind bei geringer Beladung in Suzuki-Kupplungen von aktivierten Arylchloriden wirksam [Gl. (7)]. Auch wasserlösliche Alkylphosphane eignen sich als Liganden für solche Reaktionen (Tabelle 1, Nr. 1).^[33]

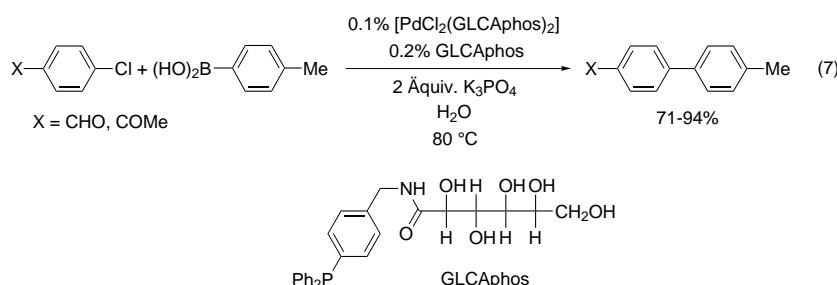
Miyaura und Inada stellten in ihren Untersuchungen fest, dass $(\text{Polystyrol-CH}_2\text{PPh}_2)\cdot\text{PdCl}_2$ Suzuki-Kupplungen aktivierter Arylchloride, Chlorpyridine und Chlorchinoline katalysiert (Tabelle 1, Nr. 2).^[34] Bei der Kupplung von 2-Chlorpyridin mit *p*-Tolylboronsäure wurde der Ligand zurückgewonnen und sechsmal erneut eingesetzt, was zu Ausbeuten von 86–96 % führte. Für Reaktionen aktivierter Arylchloride kann aber auch $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ geeignet sein.^[35]

Santelli et al. berichteten, dass mit dem vierarmigen Phosphoranliganden Tedicyp bei Suzuki-Kupplungen aktivierter Arylchloride hohe Turnover-Zahlen (TON) erzielt werden können (Tabelle 1, Nr. 3).^[36] Im Fall des stark aktivierten 2-Chlor-5-(trifluormethyl)nitrobenzols erreicht man eine

Tabelle 1. Suzuki-Kreuzkupplungen aktivierter Arylchloride.

Nr.	R	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausb. [%]
1	4-CN	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot \text{Cl}^- \text{Me}_2\text{N}^+ \text{C}_6\text{H}_4\text{P}(\text{iBu})_2$	$\text{Na}_2\text{CO}_3, \text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}, 80^\circ\text{C}$	92
2	4-NO ₂ , CN, 2-CN, 2-Cl-, 3-Cl-Pyridin	$\text{PdCl}_2 \cdot \text{Polymer-CH}_2\text{PPh}_2$	wässr. K_3PO_4 , Toluol, 80 °C	72–91 ^[a]
3	4-NO ₂ , COMe, CF ₃ , CN, CHO, 2-COMe, CF ₃ , CN, CHO	$[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$	K_2CO_3 , Xylol, 130 °C	13–100
4	4-COMe		K_2CO_3 , <i>o</i> -Xylol, 130 °C	82
5	4-COMe, CN, NO ₂		K_3PO_4 , DMF, 25, 130 °C	90–95 ^[b]
6	4-COMe, CN, CF ₃ , 3-CHO, COMe, NO ₂ , 2-CO ₂ Me, NO ₂ , CHO	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppp}$ oder $[\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$	CsF , NMP ^[b] , 100 °C	42–97
7	4-COMe, 3-CF ₃ , 2-CN	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{O}i\text{Pr})_3$	Na_2CO_3 oder NaOH , Toluol, 120 °C	78–94
8	4-COMe, CO ₂ Me	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CyN}=\text{CH}_2\text{NCy}$	Cs_2CO_3 , Dioxan, 100 °C	85–98
9	4-CN, NO ₂	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	K_3PO_4 , DMF, 25, 130 °C	85–100 ^[b]
10	4-CN, COMe, NO ₂ , CF ₃	Pd/C	K_2CO_3 , DMA/H ₂ O, 80 °C	79–95
11	4-COMe		K_2CO_3 , Toluol, 120 °C	60

[a] Es wurde 4-Methylphenylboronsäure eingesetzt. [b] $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ diente als Cokatalysator. Verwendete Abkürzungen: dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphano)propan, NMP = *N*-Methylpyrrolidin, DMA = Dimethylamin, DMF = Dimethylformamid.



Turnover-Zahl von 6800000, hingegen für das elektronenreiche, deaktivierte 4-Chloranisol nur eine Turnover-Zahl von 21. Zweizähnige Liganden wie 1,2-Bis(diphenylphosphano)-ethan (dppe) und 1,4-Bis(diphenylphosphano)butan (dppb) führen zu deutlich schlechteren Ergebnissen. Die Autoren vermuten, dass eine mehrzählige Koordination durch Tetracyclic-Palladiumkatalysator eine erhöhte Stabilität verleiht.

Die von Herrmann et al. eingeführten phosphorhaltigen Palladacylen^[37] katalysieren Suzuki-Kupplungen aktivierter Arylchloride bei einer Katalysatorbeladung von lediglich 0.1 % Pd (Tabelle 1, Nr. 4).^[38] Verwandte, metallierte Benzylphosphankomplexe des Palladiums katalysieren diese Reaktionen ebenfalls.^[39]

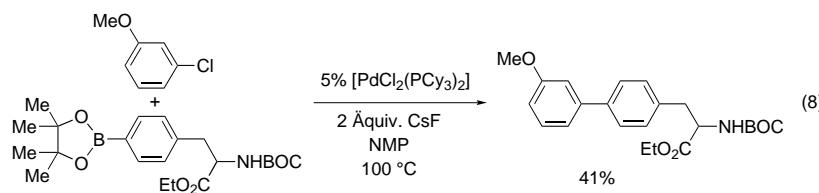
Monteiro et al. wiesen nach, dass schwefelhaltige Palladacylen bei Raumtemperatur wirksame Katalysatoren für Suzuki-Kupplungen aktivierter Arylchloride sind (Tabelle 1, Nr. 5).^[40] Von den getesteten Lösungsmitteln und Basen waren DMF bzw. K_3PO_4 die besten, und die Zugabe von Tetrabutylammoniumbromid erhöhte die Reaktionsgeschwindigkeit.^[41] Trotz der hohen Aktivität dieses Katalysatorsystems bezogen auf aktivierte Arylchloride wurden nur geringe Ausbeuten (13–46%; 130 °C) bei der Kupplung von „elektronenneutralen“ und elektronenreichen Arylchloriden erzielt.

Turnover-Zahlen von 4300 wurden von Bedford et al. beschrieben, die „PCP-Pinzettenkomplexe“ für die Suzuki-Kreuzkupplung des hochaktivierten 4-Chlornitrobenzols mit Phenylboronsäure verwendeten. Die Katalysatoren sind aber für Kupplung deaktivierter Arylchloride nicht geeignet.^[42]

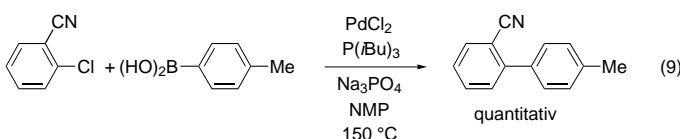
Ein wichtiger Fortschritt im Hinblick auf Suzuki-Kupplungen von Arylchloriden war 1997 der Nachweis, dass Palladiumkomplexe mit einem voluminösen, elektronenreichen Trialkylphospholanliganden (PCy_3) bei 100 °C Kreuzkopplungen aktivierter Arylchloride katalysieren (Tabelle 1, Nr. 6).^[43]

Das zweizähnige 1,3-Bis(diphenylphosphano)propan (dppp) ist in bestimmten Fällen ebenfalls ein brauchbarer Ligand, während dppb, PPh_3 , $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ und AsPh_3 hingegen im Allgemeinen ungeeignet sind. Ist das Arylchlorid allerdings hochaktiviert (d.h., trägt es zwei elektronenanziehende Gruppen), kann man auch $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ als Katalysator einsetzen.^[44] Vermutlich erleichtert die hohe Elektronendichte von PCy_3 die oxidative Addition der C(Aryl)-Cl-Bindung an Pd^0 , während PCy_3 möglicherweise durch seine räumliche Ausdehnung die Dissoziation eines Liganden begünstigt, sodass sich ein aktiver Monophosphanpalladiumkatalysator bilden kann.

Daraufhin setzten Firooznia et al. Pd/PCy_3 für Suzuki-Kreuzkupplungen aktivierter Arylchloride mit Boronsäure-estern ein, um Boc-geschützte 4-substituierte Phenylalanine herzustellen [Gl. (8)].^[45] Leider führten Versuche, diese Chemie auf die Synthese enantiomerenreiner 4-arylsubstituierter Phenylalanine zu übertragen, zu nahezu racemischen Produkten.^[46]



Die hohe katalytische Aktivität von Palladiumkomplexen mit voluminösen, elektronenreichen Trialkylphosphanen bei Suzuki-Kupplungen aktivierter Arylchloride wurde auch von Monteith bei der Synthese von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl beschrieben.^[47] Obwohl PCy_3 und $\text{P}(i\text{Pr})_3$ zu den aktivsten Katalysatoren für dieses Verfahren führten, wurden sie wegen ihrer hohen Herstellkosten nicht eingesetzt. Erfreulicherweise ist das bedeutend preiswertere $\text{P}(i\text{Bu})_3$ ebenfalls wirksam – seine Verwendung macht diesen Reaktionsweg wirtschaftlich rentabel [Gl. (9)].



Auch wenn der Erfolg der Pd/Trialkylphosphan-Katalysatoren für Suzuki-Kupplungen aktivierter Arylchloride teilweise den elektronenreichen Liganden zugeschrieben wird, sind diese Liganden für die Aktivität des Katalysators nicht unbedingt notwendig. So konnten Beller und Zapf zeigen, dass Pd/Phosphit-Komplexe Kupplungen aktivierter Arylchloride katalysieren können (Tabelle 1, Nr. 7).^[48] Phosphite sind verhältnismäßig elektronenarme Phosphorliganden,^[49] und trotzdem eignen sich die voluminösen Liganden Tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl)phosphit und Triisopropylphosphit für palladiumkatalysierte Kupplungen aktivierter Arylchloride mit Phenylboronsäure. Mit Chlorbenzol, einem nicht aktivierten Arylchlorid, erhält man eine mäßige Ausbeute

(54%). Weniger voluminöse Phosphite (z.B. Triethyl- oder Triphenylphosphit) liefern deutlich schlechtere Ausbeuten, was ihrer größeren Neigung zur Hydrolyse unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zugeschrieben werden kann. Es ist aber auch möglich, dass voluminösere Liganden die Bildung hochreaktiver Palladiumkomplexe mit nur einem Liganden begünstigen.

Jahrelang basierte die palladiumkatalysierte Kupplungschemie nahezu ausschließlich auf der Verwendung von Phosphorliganden. Dies hat sich in den letzten Jahren stark geändert (beispielsweise mit der Entwicklung N-heterocyclischer Carbene; Abschnitt 2.1.1.2). Nolan et al. beschrieben 2001 den Einsatz von 1,4-Diazabutadienen, also chelatbildenden N-Liganden, in palladiumkatalysierten Suzuki-Kupplungen (Tabelle 1, Nr. 8).^[50] Hierbei führte ein *N*-Alkylsubstituent zu einer höheren Reaktivität als ein *N*-Arylsubstituent, und der Einsatz cyclohexylsubstituierter Diazabutadiene für die Kupplung von elektronenarmen Arylchloriden mit Phenylboronsäure lieferte bei 100 °C gute Ausbeuten.

Hingegen reagieren 4-Chlortoluol und 4-Chloranisol unter den gleichen Bedingungen nur mit geringen Ausbeuten (< 35 %), da vermutlich der Ligand nicht hinreichend elektronenschiebend ist, um eine oxidative Addition von C-Cl-Bindungen zu erleichtern, die größere Anforderungen an die Reaktivität stellen.

Interessanterweise können ligandfreie Palladiumkatalysatoren Suzuki-Kupplungen bestimmter aktivierter Arylchloride bewirken. So berichteten Dupont et al., dass $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{N}(n\text{Bu})_4\text{Br}$ und $[\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2]$ die Reaktion von 4-Chlorbenzonitril mit Phenylboronsäure bei 130 °C katalysieren; im Fall von $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{N}(n\text{Bu})_4\text{Br}$ erfolgt die Kupplung bei Raumtemperatur, obgleich hierzu lange Reaktionszeiten erforderlich sind (Tabelle 1, Nr. 9).^[51] Nichtaktivierte Arylchloride kuppeln jedoch nicht unter diesen Bedingungen.^[52, 53]

LeBlond et al. beschrieben die Anwendung des heterogenen Katalysators Pd/C für Suzuki-Kupplungen aktivierter Arylchloride mit Phenylboronsäure (Tabelle 1, Nr. 10).^[54] Kupplungen elektronenneutraler und elektronenreicher Arylchloride führen nur zu mäßigen Ausbeuten (32–54 %). Die Wahl des Lösungsmittels ($\text{DMA}/\text{H}_2\text{O} = 20:1$) ist wichtig – mehr Wasser führt zu beträchtlicher Homokupplung und weniger Wasser zu einer starken Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Die Abtrennung des Produkts vom Katalysator kann durch einfache Filtration geschehen, wobei weniger als 1.0 ppm Palladium im Produkt verbleibt (< 0.10 % Verlust bezogen auf die ursprünglich eingesetzte Menge an Palladium). Die Kupplung gelingt nicht in Gegenwart eines Äquivalents PPh_3 , was in einem interessanten Gegensatz steht zu den Suzuki-Kupplungen von Arylchloriden mit dem analogen Ni/C-Katalysator, welcher PPh_3 zur Aktivitätssteigerung benötigt.^[55]

2.1.1.2. Suzuki-Kupplungen nichtaktivierter Arylchloride

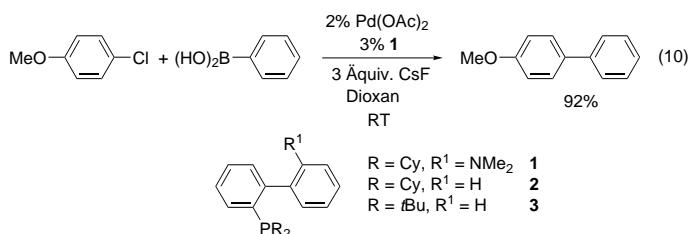
Vor 1998 waren keine funktionierenden palladiumkatalysierten Suzuki-Kupplungen für elektronenneutrale oder elektronenreiche Arylchloride bekannt. Dies ist eindeutig eine

ernstzunehmende Einschränkung für den Anwendungsbe-
reich dieses wichtigen Verfahrens. 1998 entwickelten die
Arbeitsgruppen von Buchwald und Fu Katalysatorsysteme
zur Kupplung von vielen verschiedenen Arylchloriden bei
guten Ausbeuten.

In seiner 1998 veröffentlichten Untersuchung berichtete
Buchwald, dass das Aminophosphan **1** ein sehr wirksamer
Ligand für palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplungen von
Arylchloriden ist [Gl. (10)].^[56] Bemerkenswerterweise kup-
pelt das beschriebene Katalysatorsystem bei Raumtemperatur
viele verschiedene Arylchloride, wozu auch elektronen-
neutrale und elektronenreiche Substrate gehören. CsF war
hierbei die Base der Wahl, obgleich bei 100 °C auch das
preiswerte K_3PO_4 verwenden werden konnte.

In der Folge stellte Buchwald fest, dass die Biphenylligan-
den **2** und **3** in palladiumkatalysierten Suzuki-Kupplungen
von Arylchloriden sogar noch wirksamer sind als **1**. Somit ist
die Aminogruppe in **1** für die hohe Aktivität nicht essen-
ziell.^[57] Mit dem Liganden **3** können bei Raumtemperatur
Suzuki-Kupplungen von vielen verschiedenen Verbindungen
mit 0.5–1.5 % Pd und KF als Aktivierungsmittel durchgeführt
werden [Gl. (11)].

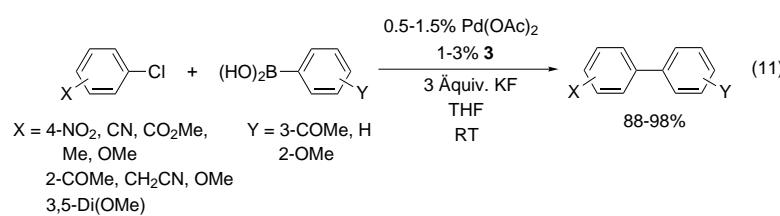
9-Alkyl-9-BBN-Derivate sind ebenfalls geeignete Substrate
für dieses Katalysatorsystem (9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan). Bei Rektanden mit sterischer Hinderung sind die
Liganden **1** und **2** (mit K_3PO_4 in Toluol) wirksamer als **3**. Dass
diese Biphenylliganden an der Luft stabil sind und kommer-



pelt das beschriebene Katalysatorsystem bei Raumtemperatur
viele verschiedene Arylchloride, wozu auch elektronen-
neutrale und elektronenreiche Substrate gehören. CsF war
hierbei die Base der Wahl, obgleich bei 100 °C auch das
preiswerte K_3PO_4 verwenden werden konnte.

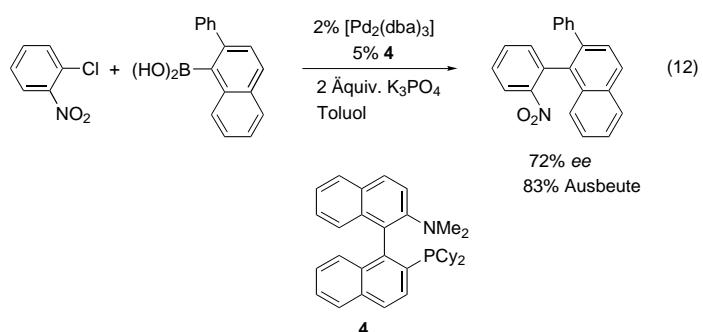
In der Folge stellte Buchwald fest, dass die Biphenylligan-
den **2** und **3** in palladiumkatalysierten Suzuki-Kupplungen
von Arylchloriden sogar noch wirksamer sind als **1**. Somit ist
die Aminogruppe in **1** für die hohe Aktivität nicht essen-
ziell.^[57] Mit dem Liganden **3** können bei Raumtemperatur
Suzuki-Kupplungen von vielen verschiedenen Verbindungen
mit 0.5–1.5 % Pd und KF als Aktivierungsmittel durchgeführt
werden [Gl. (11)].

9-Alkyl-9-BBN-Derivate sind ebenfalls geeignete Substrate
für dieses Katalysatorsystem (9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan). Bei Rektanden mit sterischer Hinderung sind die
Liganden **1** und **2** (mit K_3PO_4 in Toluol) wirksamer als **3**. Dass
diese Biphenylliganden an der Luft stabil sind und kommer-

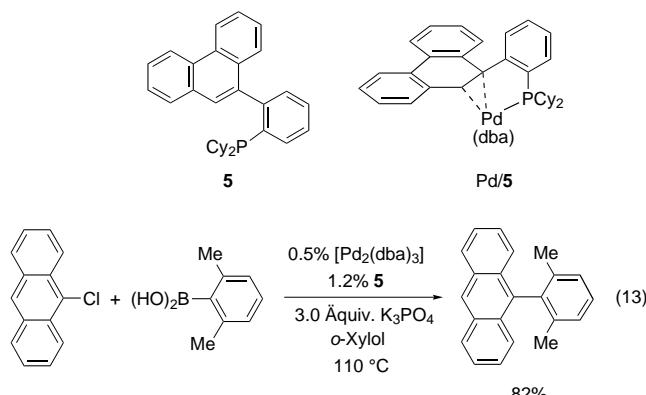


ziell erworben werden können, macht sie zu besonders
interessanten Liganden.^[58]

Buchwald entwickelte einen polymergebundenen Dicyclo-
hexylphosphobiphenylliganden, den man für Suzuki-Kup-
plungen von elektronenneutralen und sterisch gehinderten
Arylchloriden einsetzen kann; das Kupplungsprodukt kann
ohne säulenchromatographische Aufarbeitung isoliert wer-
den.^[59] Außerdem kann man das Binaphthylderivat **4**, eine
enantiomerenreine Variante des Biphenylliganden **1**, zur
Katalyse der asymmetrischen Synthese von axial chiralen
Biarylen einsetzen, die in vielen Naturstoffen vorkommen
[Gl. (12)].^[60]

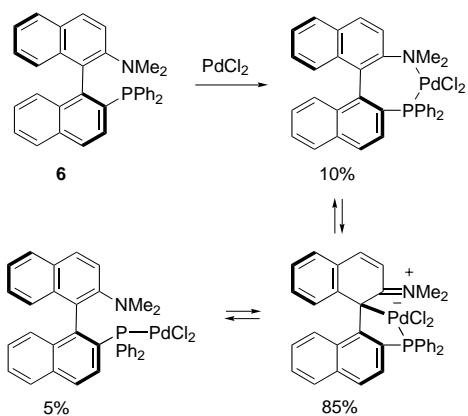


Möglicherweise ist eine stabilisierende Wechselwirkung
zwischen der *ortho*-Arylgruppe und einem d-Orbital des
Palladiumatoms für die hohe Aktivität der Katalysatoren mit
Biphenylliganden verantwortlich.^[61] Die Struktur eines Palla-
diumkomplexes mit **5**, Pd/**5**, im Kristall steht in Einklang mit
dieser Hypothese.^[62] In Gegenwart von $[Pd_2(dba)_3]/5$ ($dba =$
trans,trans-Dibenzylidenacetone) erfolgten die ersten funk-
tionierenden Suzuki-Kupplungen zur Herstellung vierfach *or-
tho*-substituierter Biaryle [Gl. (13)].



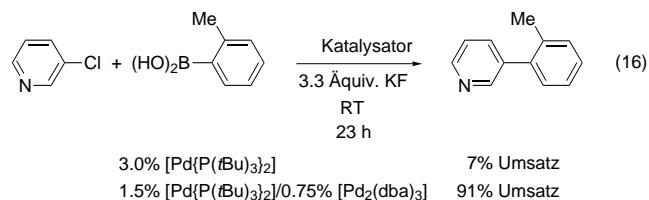
Untersuchungen von Kocovsky et al. sind in
Einklang mit der These, dass eine Wechselwirkung
der *ortho*-Arylgruppe mit dem Palladium-
atom die von Buchwald beschriebene ungewöhn-
liche Reaktivität bedingen.^[63] Gemäß kristallo-
graphischer und spektroskopischer Analysen
agiert das Aminophosphan **6** gegenüber dem
Palladiumatom vor allem als P,C-Chelatbildner
und nicht als P,N-Chelatbildner (Schema 3). Inter-
essanterweise katalysiert $Pd(OAc)_2/6$ die Suzuki-Kupplung
von 4-Chlorbenzaldehyd mit Phenylboronsäure bei Raum-
temperatur, was für einen Katalysator auf der Basis von
Triarylphosphan überraschend ist.

Im gleichen Jahr, in dem Buchwald et al. über Phosphane
als effektive Liganden berichteten, beschrieben auch Fu et al.
eine vielseitige Methode für palladiumkatalysierte Suzuki-
Kreuzkupplungen von Arylchloriden mithilfe des sterisch
anspruchsvollen und elektronenreichen Trialkylphosphans
 $P(tBu)_3$ [Gl. (14)].^[64] Hierbei war ein $P(tBu)_3$ -Pd-Verhältnis
zwischen 1.0–1.5 am wirksamsten; deaktivierte und sterisch
gehinderte Arylchloride waren geeignete Substrate für dieses



Schema 3. Pd^{II}-Komplexe des Liganden 2-Dimethylamino-2'-diphenylphosphano-1,1'-binaphthyl.

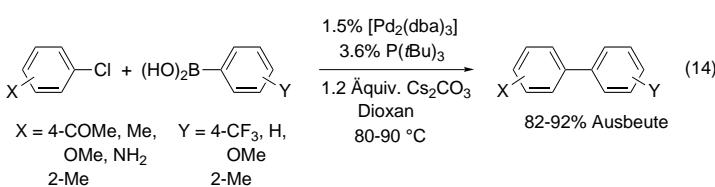
temperatur ein ziemlich unwirksamer Katalysator [Gl. (16)]; gibt man allerdings [Pd₂(dba)₃], das kein Phosphan enthält, bis zu einem P(tBu)₃-Pd-Verhältnis von 1:1 hinzu, erhält man ein wesentlich reaktiveres Katalysatorsystem [Gl. (16)].



Daraus lässt sich schließen, dass möglicherweise ein Monophosphan-Palladium-Addukt eine Schlüsselrolle bei Pd/P(tBu)₃-katalysierten Kupplungen spielt und dass die in der Reaktionsmischung vorliegenden phosphanfreien Palladiumkomplexe dazu dienen, die Konzentration der katalytisch wirksamen Spezies zu erhöhen.^[69, 70] Somit ist P(tBu)₃ möglicherweise ein besonders wirksamer Ligand für Kupplungen von Arylchloriden, da der sterisch anspruchsvolle P(tBu)₃-Ligand die Dissoziation zu einem Monophosphanaddukt erleichtert, an welches das Arylchlorid wegen der hohen Elektronendichte von P(tBu)₃ schnell oxidativ addiert.^[71, 72]

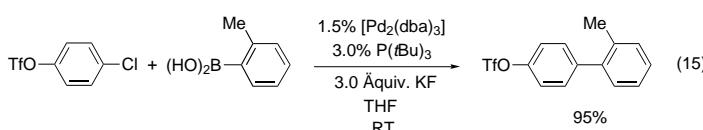
Etwas später beschrieben verschiedene Arbeitsgruppen andere Liganden, mit deren Hilfe aktive Katalysatoren für palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplungen von Arylchloriden hergestellt werden können (Tabelle 2). Ähnlich wie Buchwald et al. stellten Guram et al. fest, dass Dialkylarylphosphanliganden zu wirksamen Katalysatoren führen (Tabelle 2, Nr. 1).^[73] Außerdem konnten Beller et al. zeigen, dass mit dem voluminösen Ligand Di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphan ausgezeichnete Turnover-Zahlen in palladiumkatalysierten Suzuki-Kupplungen (Tabelle 2, Nr. 2) erreicht werden können.^[74] Bei der Kupplung von 4-Chlortoluol erhält man mit diesem Phosphan eine Turnover-Zahl von 17 400 (0.005 % Pd, 87 % Ausbeute); im Gegensatz dazu ist die Turnover-Zahl mit handelsüblichem P(tBu)₃ 9200 (0.01 % Pd, 92 % Ausbeute). Hohe Turnover-Zahlen (>10000) kann man auch mit anspruchsvollen Arylchloriden wie 2-Chlor-*m*-xylo und 4-Chloranisol erreichen.

Da scheinbar Monophosphan-Palladium-Addukte in zahlreichen Systemen die aktive Spezies sind, untersuchten Beller et al. die relative Reaktivität verschiedener diskreter PdL₁(dien)-Komplexe (Tabelle 2, Nr. 3).^[75, 76] Wie erwartet katalysiert ein PPh₃-Komplex die Kupplung nichtaktivierter Arylchloride nicht. Die Bildung eines PdL₁-Komplexes allein ist somit nicht hinreichend für die Katalyse. Der entsprechende elektronenreiche Katalysator mit PCy₃ hingegen ist in Suzuki-Kupplungen von elektronenneutralen und elektronenreichen Arylchloriden wirksam; darüber hinaus ist dieser vorgebildete Katalysator bedeutend reaktiver als eine Mischung aus [Pd₂(dba)₃] oder Pd(OAc)₂ mit PCy₃. Auch der Komplex mit dem (*o*-Biphenyl)PCy₂-Liganden von Buchwald et al. wurde untersucht und zeigte von den insgesamt drei untersuchten Liganden die höchsten Turnover-Zahlen. Ein Pd/PCy₃-Komplex mit einem *ortho*-metallierten N-Donorliganden ist bei Suzuki-Kreuzkupplungen elektronenreicher Arylchloride mit Katalysatorbeladungen von mindestens 0.01 % Pd wirksam (Tabelle 2, Nr. 4).^[77] Als aktiver Katalysator wird eine niedrig koordinierte Pd⁰/PCy₃-Spezies ange-



Katalysatorsystem. [Pd₂(dba)₃] diente als Palladiumquelle, Cs₂CO₃ als Aktivierungsreagens und Dioxan als Lösungsmittel. Eine Vielzahl anderer kommerziell erhältlicher Phosphane wurde getestet, auch PPh₃ und BINAP. Das einzige Phosphan, das hierbei eine brauchbare Reaktivität zeigte, war das sterisch anspruchsvolle PCy₃.

Fu konnte nachweisen, dass KF ein wirksames Additiv ist als Cs₂CO₃ und somit Suzuki-Kreuzkupplungen von aktivierten Arylchloriden sowie Heteroarylchloriden bei Raumtemperatur möglich sind (P(tBu)₃:Pd = 1:1).^[65] Dieses auf Pd/P(tBu)₃ beruhende Katalysatorsystem zeigt ein höchst ungewöhnliches Reaktivitätsprofil – eine bisher noch nie erreichte Selektivität für die Kupplung eines Arylchlorids in Gegenwart eines Aryltriflates [Gl. (15)]. Alkylboronsäuren, die bei Suzuki-Kupplungen häufig eine geringere Reaktivität zeigen als



Arylboronsäuren, sind geeignete Substrate für Pd/P(tBu)₃.^[66] Turnover-Zahlen bis zu 9700 können mit diesem Katalysatorsystem erzielt werden. Seit der ersten Erwähnung von Pd/P(tBu)₃ haben eine Reihe anderer Forschungsgruppen diesen Katalysator für Suzuki-Kupplungen von vielen aktivierten und nichtaktivierten Aryl- und Heteroarylchloriden eingesetzt.^[21, 46, 67]

Die Beobachtung, dass für Suzuki-Kupplungen von Arylchloriden bei Raumtemperatur ein P(tBu)₃-Pd-Verhältnis von 1:1 wichtig ist, um eine hohe Reaktivität zu erreichen, gab den Anlass zu einer ersten Untersuchung des Reaktionsmechanismus. Laut ³¹P-NMR-Messungen ist [Pd(PtBu)₃]₂^[68] der einzige Palladium-Phosphan-Komplex, der während der Reaktion in nennenswerten Mengen vorliegt. Interessanterweise ist [Pd(PtBu)₃]₂ selbst für Suzuki-Kreuzkupplungen bei Raum-

Tabelle 2. Suzuki-Kreuzkupplungen von Arylchloriden.

Nr.	R	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausb. [%]
1	4-CF ₃ , OPh, 3-OMe, 3,5-Me ₂ , 2-CN, Me, COMe	[Pd(dba) ₂]/ 	CsF, in Dioxan, Toluol oder <i>o</i> -Xylo, 80–130 °C	83–97 ^[a]
2	4-Me, OMe, 2-CN, F, Me, 2,6-Me ₂ , 3-Cl-Pyridin	Pd(OAc) ₂ /nBuP(1-Ad) ₂	K ₃ PO ₄ , Toluol, 100 °C	55–100
3	4-F, Me, OMe, H, 2-CN		K ₃ PO ₄ /KF, THF, 100 °C	34–97
4	4-COMe, CHO, NO ₂ , OMe, 2-Me, OMe		Cs ₂ CO ₃ , Dioxan, 100 °C	74–100 ^[b]
5	4-NO ₂ , Me, H, 2-Me, OMe	[Pd ₂ (dba) ₃]/ 	Cs ₂ CO ₃ , Dioxan, 60 °C	36–90 ^[c]
6	4-COMe, Me, OMe, 2-CN, Me, 2,6-Me ₂ , 2-Cl-Pyridin	[Pd ₂ (dba) ₃] oder Pd(OAc) ₂ / 	K ₃ PO ₄ · H ₂ O, Toluol, RT-70 °C	82–95 ^[d]
7	4-COMe, CF ₃ , Me, 3-CHO	[Pd ₂ (dba) ₃] / MeN(CH ₂) ₂ PCy ₂	CsF, Toluol, 90 °C	93–100 ^[b]
8	4-H, OMe, 2-OMe	[Pd ₂ (dba) ₃]/ 	CsF oder Cs ₂ CO ₃ , Dioxan, 100 °C	83–99 ^[e]
9	4-CO ₂ Me, Me, OMe, 2,5-Me ₂	[Pd ₂ (dba) ₃]/ 	Cs ₂ CO ₃ , Dioxan, 80 °C	88–99 ^[f]

[a] 4-CF₃, 4-Me- und 2-Me-substituierte Phenylboronsäuren wurden auch eingesetzt. [b] Ausbeuten durch GC bestimmt. [c] *o*-Tolylboronsäure wurde auch eingesetzt. [d] 4-OMe- und 2-Me-substituierte Phenylboronsäuren wurden auch eingesetzt. [e] 4-Me- und 4-OMe-substituierte Phenylboronsäure wurden auch eingesetzt. [f] 4-OMe-, 3-OMe- und 2-Me-substituierte Phenylboronsäuren wurden auch eingesetzt.

Verwendete Abkürzungen: dba = *trans,trans*-Dibenzylidenedacetone, Ad = Adamantyl.

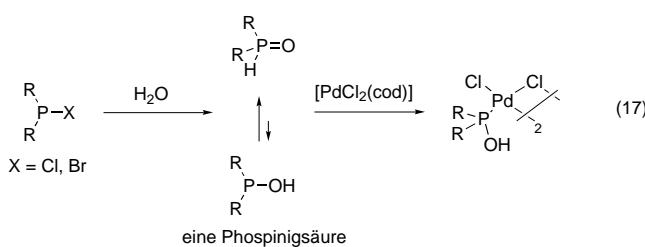
nommen, die durch die Abspaltung des *ortho*-metallierten N-Donorliganden entsteht. Die Kreuzkupplungen können ohne Luftausschluss durchgeführt werden.

Wie bereits erwähnt, werden seit 1999 Triarylphosphane als Liganden bei palladiumkatalysierten Suzuki-Kupplungen von 4-Chlorbenzaldehyd bei Raumtemperatur eingesetzt. Gleichwohl war bis vor kurzem nicht erwiesen, ob Triarylphosphanliganden in Reaktionen von nichtaktivierten Arylchloriden wirksam sind. Richards und Pickett konnten 2001 zeigen, dass mit Pd/Tris(2-methylferrocenyl)phosphanliganden Suzuki-Kreuzkupplungen für diese Substratgruppe mit mäßigen bis guten Ausbeuten erzielt werden. (Tabelle 2, Nr. 5).^[78] Im gleichen Jahr berichteten Fu et al. über eine vielseitige Methode für palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplungen von Arylchloriden mithilfe eines Diphenylferrocenylphosphanliganden: Aktivierte Substrate kuppeln bei Raumtemperatur, während nichtaktivierte Arylchloride erst bei 70 °C reagieren (Tabelle 2, Nr. 6).^[79] Da die Reaktion mit PPh₃ unter diesen Bedingungen nicht erfolgt, kann die ungewöhnliche Reaktivität sowohl auf die größere elektronenschiebende Wirkung des Diphenylferrocenylphosphanliganden^[80] als auch auf das größere Volumen der Ferrocenylgruppe zurückgeführt werden (jeweils bezogen auf den Phenylsubstituenten). Die

sterische Ausbreitung des Liganden beeinflusste hierbei die Reaktivität des Katalysators: Die Entfernung der Trimethylsilylgruppe oder der Ersatz von C₅Me₅ durch C₅H₅ führte zu beträchtlich schlechteren Umsätzen.

Woolins et al. berichteten, dass *N*-Dicyclohexylphosphano-*N'*-methylpiperazin als Ligand für die palladiumkatalysierte Kupplung von 4-Chlortoluol mit Phenylboronsäure bei 90 °C geeignet ist (Tabelle 2, Nr. 7).^[81] Der entsprechende *N*-diisopropylphosphanosubstituierte Ligand führt jedoch zu einem weniger reaktiven Katalysator.

Phosphinigsäuren sind vielversprechende Phosphorliganden für Suzuki-Kreuzkupplungen nichtaktivierter Arylchloride. Die Hydrolyse von Diorganophosphorhalogeniden führt zu Phosphinoxiden und deren weniger stabilen Tautomeren, den Phosphinigsäuren [Gl. (17)]. Die Bindung einer Phosphinigsäure an Palladium kann zu einem P-Addukt führen, das nach Deprotonierung möglicherweise zu einem elektronenreichen anionischen Palladium-Phosphanyl-Komplex führt – ein denkbarer Katalysator für Kupplungsprozesse. Li konnte diese Strategie verwirklichen – sowohl [Pd₂(dba)₃]/(*t*Bu)₂P(O)H als auch [Pd₂(dba)₃]/(*t*Bu)₂PCl/H₂O katalysieren Suzuki-Kupplungen sterisch gehinderter und elektronenreicher Arylchloride (Tabelle 2, Nr. 8).^[82]



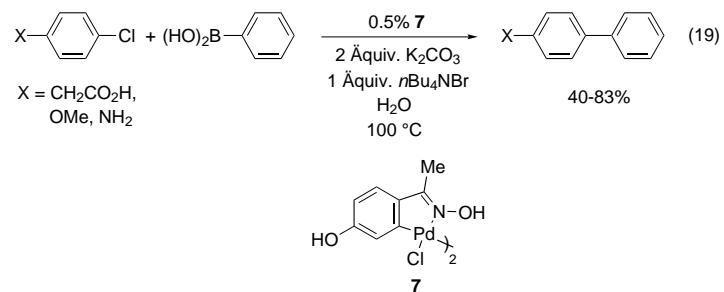
Alle bisher diskutierten Katalysatoren für Suzuki-Kupplungen nichtaktivierter Arylchloride enthalten Phosphorliganden. C-Liganden, besonders nucleophile N-heterocyclische Carbene, können auch als Liganden eingesetzt werden.^[83] Herrmann et al. waren die ersten, die diese Ligandenklasse bei palladiumkatalysierten Kupplungen einsetzen; die Kreuzkupplung eines aktivierten Arylchlorids mit Phenylboronsäure gelang mithilfe eines Katalysators der ersten Generation (Tabelle 1, Nr. 11).^[84] Nichtaktivierte Arylchloride kuppeln durch gemischte $\text{PCy}_3/\text{Carben-Komplexe}$ bei erhöhter Temperatur.^[85]

Addukte des Carbenliganden 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazol-2-yliden (IMes)^[86] an Palladium sind aktive Katalysatoren für Suzuki-Kreuzkupplungen von vielen verschiedenen Arylchloriden mit Arylboronsäuren (Tabelle 2, Nr. 9).^[87] Der Umgang mit dem luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Carben lässt sich durch den Einsatz des leichter handhabbaren und kommerziell erhältlichen Chloridsalzes (IMesHCl) vermeiden. Aus dem Salz kann *in situ* durch Deprotonierung der Carbenligand hergestellt werden. Unabhängig davon untersuchten Herrmann et al. die katalytische Aktivität von Pd/IMes bei Suzuki-Kupplungen von Arylchloriden.^[88] Der vorgebildete Bis(carben)komplex $[\text{Pd}(\text{IMes})_2]$ ist hierbei als Katalysator nicht wirksam, was mit den Beobachtungen von Fu für $[\text{Pd}(\text{PrBu}_3)_2]$ übereinstimmt [Gl. (16)].^[89, 90]

Durch die Verwendung von 9-Alkyl-9-BBN-Derivaten als Kupplungspartner konnten Furstner und Leitner den Anwendungsbereich der durch Pd/Carben katalysierten Suzuki-Kupplungen von Arylchloriden [Gl. (18)] deutlich erweitern.^[91] Interessanterweise ist der in diesen Reaktionen wirksamste Ligand nicht IMes, sondern das voluminösere 2,6-diisopropylphenylsubstituierte Carben IPr (aus handelsüblichem IPrHCl hergestellt). Der Einsatz des vorgebildeten Carbens anstelle einer *In-situ*-Bildung aus dem Chloridsalz führt zu bedeutend schlechteren Ergebnissen. Alkenyl- und Alkinyl-9-BBN-Derivate sind ebenfalls geeig-

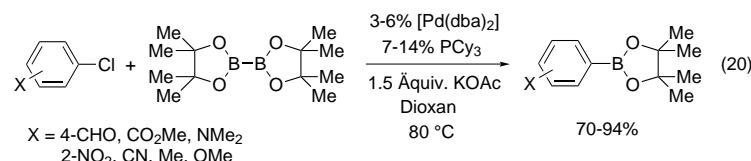
nete Reaktionspartner in diesen Kreuzkupplungen. Für die Synthese einer großen, hochdiversen Heterocyclen-Bibliothek verwendeten Schultz et al. Pd/IPr als Katalysator für Suzuki-Kupplungen von vielfältigen immobilisierten Heteroarylchloriden und Arylboronsäuren.^[92]

An Luft und in Wasser stabile Oxim-Palladacylen wie **7** sind weitere vielversprechende phosphorfreie Liganden für Suzuki-Kupplungen nichtaktivierter Arylchloride. So berichteten Najera und Botella, dass **7** Kreuzkupplungen von verschiedenen Aryl- und Heteroarylchloriden einschließlich elektronenreicher Substrate in Wasser mit unterschiedlichen Ausbeuten katalysiert [Gl. (19)].^[93]

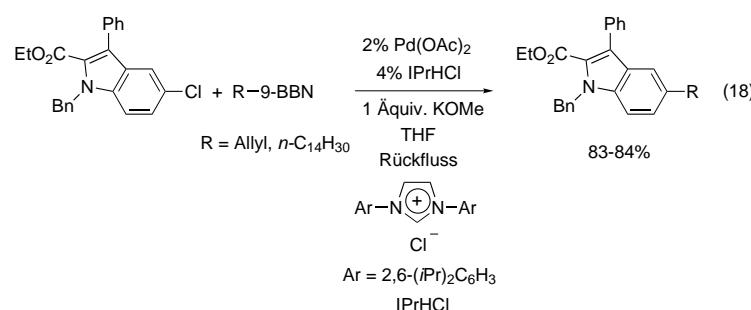


Mit der Suzuki-Kupplung verwandt ist die Kreuzkupplung von Arylhalogeniden und -triflaten mit Tetraalkoxydiborreaktien; sie ist eine wirksame und vielseitige Methode zur Synthese von Arylboronaten aus elektrophilen Arylen.^[94] Das Verfahren ist besonders geeignet für Substrate mit funktionellen Gruppen, die nicht durch herkömmliche Synthesen mit Grignard- oder Organolithiumreagentien zu Arylboronsäuren/estern umgesetzt werden können.

Miyaura et al. berichteten, dass $[\text{Pd}(\text{dba})_2]/\text{PCy}_3$ ein wirksamer Katalysator für die Borylierung von Arylchloriden mit 4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan ist [Gl. (20)].^[95] Hierbei wird ein breites Spektrum funktioneller Gruppen toleriert. Sehr elektronenreiche Chloride (z. B. 4-Chlordimethyl-



anilin) sind geeignete Substrate, ebenso Heteroarylchloride wie 3-Chlorpyridin und 2-Chlorbenzo[b]furan. PCy_3 ist effizienter als $\text{P}(t\text{Bu})_3$, Dialkylaryl- und Triarylphosphane. Aber auch der Carbenligand IPr kann in palladiumkatalysierten Kupplungen elektronenärmer Arylchloride mit 4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan eingesetzt werden.^[96] Jedoch tritt bei Reaktionen nichtaktivierter Arylchloride die Reduktion der C-Cl-Bindung als Konkurrenzreaktion auf.



2.1.2. Stille-Kupplung

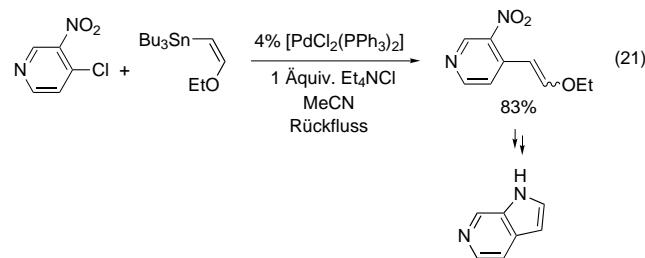
Die palladiumkatalysierte Stille-Kreuzkupplung von Aryl- und Vinylhalogeniden/triflaten mit Orga-

nostannanen ist eine leistungsfähige und weit verbreitete Methode zum Knüpfen von C-C-Bindungen.^[97, 98] Stille-Kupplungen sind ein besonders beliebtes Hilfsmittel bei komplexen Naturstoffsynthesen. Dies beruht größtenteils auf der Stabilität von Organozinnreaktien an Luft und gegenüber Feuchtigkeit sowie auf der ausgezeichneten Toleranz des Verfahrens gegenüber funktionellen Gruppen. So spielte die Stille-Kreuzkupplung eine Schlüsselrolle bei vielen Totalsynthesen, z. B. von Rapamycin^[99] und Dynemicin.^[100, 101]

2.1.2.1. Stille-Kupplungen aktiverter Arylchloride

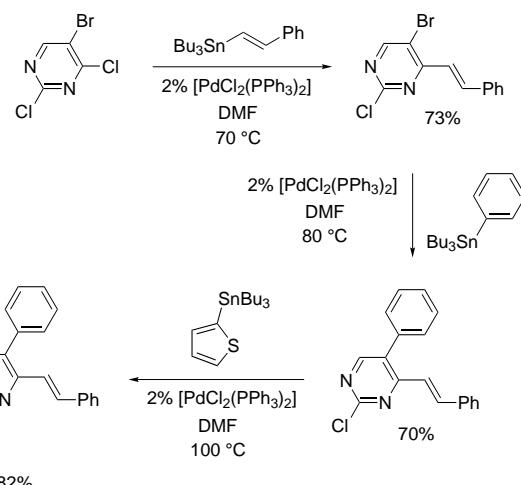
Stille-Kreuzkupplungen von Heteroarylchloriden, vor allem stickstoffhaltiger Heterocyclen, haben eine lange Geschichte. Wie bei Suzuki-Kupplungen von aktivierten Arylchloriden (Abschnitt 2.1.1.) wurden in zahlreichen Verfahren herkömmliche Katalysatoren auf der Basis von Pd/Triarylpophasan eingesetzt.

Stille-Kupplungen lassen sich mit vielen verschiedenen Chlorpyridinen durchführen.^[14b-d, f,g, i, 102] So reagieren 2- und 4-Chlor-3-nitropyridine mit (*Z*)-1-Ethoxy-2-tributylstannylythen in guten Ausbeuten; die Reaktionsprodukte lassen sich in 1*H*-Pyrrolopyridine umwandeln [Gl. (21)].^[103]



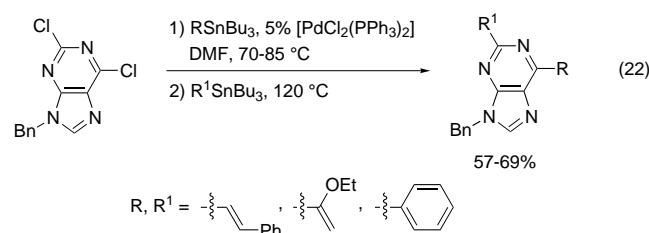
Stille-Kreuzkupplungen von chlorsubstituierten Pyridazinen,^[16c] Pyrimidinen,^[104] Pyrazinen,^[105] Thiadiazolen^[106] und Triazinen^[107] wurden auch beschrieben. Bei Halopyrimidinen ist die 4-Stellung am stärksten aktiviert, dann folgt die 2-Stellung und anschließend die 5-Stellung. Somit sind selektive Kupplungen in 4-Stellung von 2,4-^[108] und 4,5-Dichlorpyrimidinen^[108a, 109] und in 2-Stellung von 2,5-Dichlorpyrimidinen möglich.^[108a] Interessanterweise reagiert das Chloratom in 4-Stellung vor dem Bromatom in 5-Stellung, sodass 2,4-Dichlor-5-brompyrimidin stufenweise funktionalisiert werden kann (Schema 4).^[108a]

Kondensierte Heterocyclen wie chlorsubstituierte Chinoline,^[18, 110] Isochinoline,^[19b, 110d] Chinolone,^[111] 1,8-Naphthyridine,^[112] Chinazoline,^[113] Chinoxaline,^[114] Benzothiazole,^[115] Purine,^[25d, 116] Diazaoxindole,^[117] β -Carboline,^[22a, 118] Phenanthroline^[23] und Benzo[c][2,7]naphthyridine^[119] reagieren auch bei Stille-Kreuzkupplungen. 6,8-Dichlorsubstituierte Purine kuppeln mit vielfältigen Stannanen selektiv an der stärker aktivierte 6-Stellung, obgleich auch geringe Mengen an disubstituierten Purinen entstehen (in 6- und 8-Stellung).^[120] Ebenso ist die Kreuzkupplung in Gegenwart von $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ oder $[\text{Pd}(\text{P}(2\text{-furyl})_3)_4]$ in 6-Stellung von 2,6-dichlorsubstituierten Purinen gegenüber der 2-Stellung bevorzugt; im Gegensatz zu 6,8-dichlorsubstituierten Purinen entstehen hier keine disubstituierten Purine, wenn man die

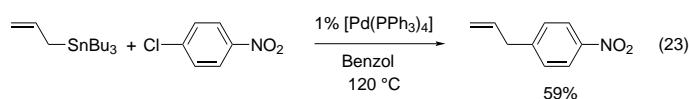


Schema 4. Stufenweise Kupplung von 2,4-Dichlor-5-brompyrimidin.

Reaktionstemperatur und -zeit sorgfältig kontrolliert.^[121] Diese hohe Selektivität ermöglicht die Stille-Kreuzkupplung von 2,6-Dichlorpurinen mit zwei verschiedenen Organostannanen im Eintopfverfahren [Gl. (22)].

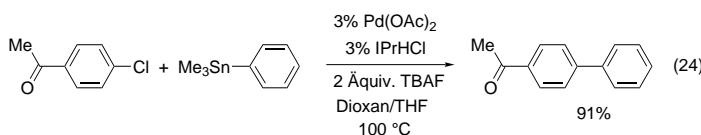


Anders als bei Suzuki-Kupplungen (Abschnitt 2.1.1.) sind verhältnismäßig wenige palladiumkatalysierte Stille-Kupplungen von Arylchloriden ohne Heteroatome bekannt, selbst wenn es sich um aktivierte Arylchloride handelt. Ein solches Verfahren wurde erstmals von Migita et al. beschrieben, die die Kreuzkupplung von Allyltributylzinn mit hochaktiviertem 1-Chlor-4-nitrobenzol durch $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ in mäßigen Ausbeuten durchführten [Gl. (23)].^[122] Wie bei der Suzuki-



Kupplung [Gl. (5)] sind Tricarbonyl(η^6 -chloraren)chromkomplexe geeignete Substrate für palladiumkatalysierte Stille-Kupplungen;^[27b, 123] mit AsPh_3 als Ligand verläuft die Reaktion bei Raumtemperatur.^[27c]

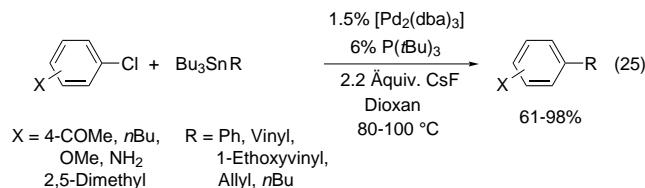
Im Jahr 2001 gelang die Stille-Kreuzkupplung elektronenarmer Arylchloride durch Pd/N-heterocyclische Carbenkomplexe zusammen mit einem Fluorid als Additiv [Gl. (24)].^[124] Das Fluorid beschleunigt vermutlich die Transmetallierung durch Bildung einer reaktiveren hypervalenten Zinnspezies (siehe Abschnitt 2.1.2.2.) und deprotoniert zudem das Imid-



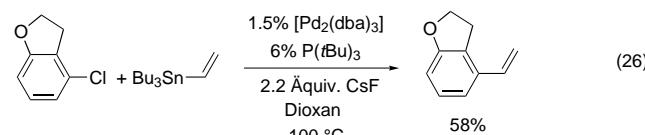
azoliumsalz, wodurch *in situ* das als Ligand fungierende freie Carben entsteht. Das mit 2,6-Diisopropylphenyl substituierte Carben IPr und das mit 1-Adamantyl substituierte Carben IAd waren anderen Carbenen überlegen, auch dem mesityl-substituierten IMes. Bei Kupplungen mit nichtaktivierten Arylchloriden wurden geringe bis mäßige Ausbeuten erhalten (15–54 %).

2.1.2.2. Stille-Kupplungen nichtaktivierter Arylchloride

Gegenwärtig ist nur eine einzige allgemein anwendbare Methode für Stille-Kreuzkupplungen von nichtaktivierten Arylchloriden bekannt, bei der der von Fu und Littke beschriebene $\text{Pd}/\text{P}(t\text{Bu})_3/\text{CsF}$ -Katalysator eingesetzt wird.^[125] Dieser Katalysator kuppelt elektronenarme, elektronenreiche und sterisch gehinderte Arylchloride [Gl. (25)]. Viele

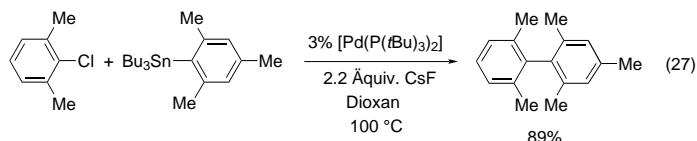


Gruppen lassen sich durch Organozinnverbindungen übertragen, auch normalerweise nichtreaktive Alkylsubstituenten. Ohne Zugabe von Fluorid verläuft die Kupplung wesentlich langsamer. Das Fluorid scheint hierbei mindestens zwei wichtige Rollen zu spielen – zum einen aktiviert es die zinnorganische Verbindung für die Transmetallierung, zum anderen führt es zur Bildung von unlöslichem Bu_3SnF , das einfach vom Produkt zu trennen ist (üblicherweise treten bei der Isolierung von Produkten aus Stille-Kupplungen Schwierigkeiten bei der Entfernung von Zinnverunreinigungen auf^[126]). Zhu et al. verwendeten diese Methode zur Herstellung von 4-Vinyl-2,3-dihydrobenzofuran, einem Zwischenprodukt bei der Synthese von Substanzen mit melatoninähnlicher Wirkung [Gl. (26)].^[127]



Auch das handelsübliche $[\text{Pd}(\text{P}(t\text{Bu})_3)_2]$ kann als Katalysator für Stille-Kupplungen von Arylchloriden verwendet werden.^[128] Diese Methode funktioniert selbst bei sterisch gehinderten Substraten, was durch die Synthese eines vierfach

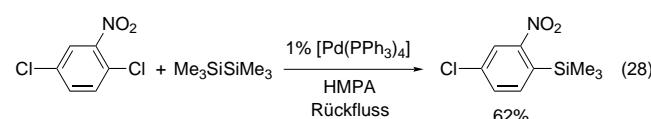
ortho-substituierten Biaryls belegt ist, das zu einer äußerst herausfordernden Gruppe von Zielverbindungen für Kreuzkupplungsmethoden gehört [Gl. (27)].^[129] Fu berichtete auch, dass mit $[\text{Pd}(\text{P}(t\text{Bu})_3)_2]$ eine selektive Kupplung eines Chlorids in Gegenwart eines Triflates und im Fall bestimmter



aktivierter Arylchloride die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden kann. Für die Stille-Kreuzkupplung eines nichtaktivierten Arylchlorids wurde eine Turnover-Zahl von 920 erreicht.

2.1.3. Hiyama-Kupplungen

Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Organosilanen mit Aryl- und Vinylhalogeniden/triflaten wird als Hiyama-Kupplung bezeichnet und ist eine interessante Alternative zur Stille-Kupplung, da Organosiliciumverbindungen nicht giftig sind.^[130] Die ersten Kupplungen von Arylchloriden mit diesem Verfahren beschrieben Matsumoto et al.: $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ katalysierte die Kreuzkupplung von nitrosubstituierten Arylchloriden mit Hexamethyldisilan unter Bildung von Arylsilanen;^[131] im Fall von 2,5-Dichlornitrobenzol ist die Substitution in *ortho*-Stellung hochselektiv [Gl. (28)].^[132, 133]



Hatanaka et al. konnte 1996 den Anwendungsbereich dieses Verfahrens mit $[\text{PdCl}_2(\text{P}i\text{Pr}_3)_2]$ als Katalysator in Gegenwart von KF beträchtlich erweitern und wies nach, dass viele elektronenarme Arylchloride eine Kreuzkupplung mit Arychlorsilanen eingehen [Gl. (29)].^[134] Mit dem voluminösen, elektronenreichen zweizähnigen Liganden 1,2-Bis(dicyclohexylphosphano)ethan läuft die Reaktion in bestimmten Fällen auch ab, bei Katalysatoren auf der Basis von PPh_3 hingegen nicht. Nichtaktivierte Arylchloride kuppeln unter diesen Bedingungen nur mit unbefriedigenden Ausbeuten.

Alkenylchlorsilane können mit $[\text{PdCl}_2(\text{PEt}_3)_2]$ als Katalysator und TBAF als Fluoridquelle ebenfalls Hiyama-Kreuzkupplungen mit aktivierten Arylchloriden eingehen [Gl. (30)]. Hierbei ist das preiswerte NaOH ein besseres Additiv als Fluoridsalze, wenngleich man einen großen Überschuss benötigt (≈ 6 Äquiv.; Tabelle 3, Nr. 1).^[135]

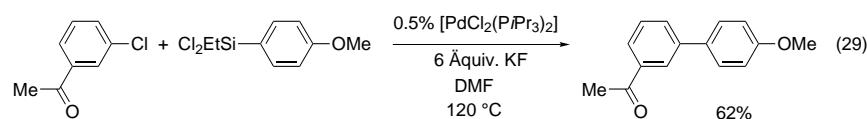
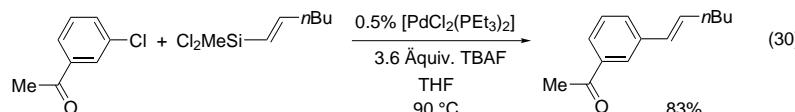


Tabelle 3. Hiyama-Kreuzkupplungen von Arylchloriden.

Nr.	R	R ¹	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausb. [%]
1	4-CF ₃ , 3-COMe, Me, 2-Cl-Pyridin		[PdCl ₂ (P <i>i</i> Pr ₃) ₂]	NaOH, Benzol, 80 °C	65–95 ^[a]
2	4-COMe, H		[PdCl ₂ (dppb)]	kat. CuCl, DMF, 120 °C	42–86 ^[b,c]
3	4-COMe, Me, OMe	Ph	[Pd ₂ (dba) ₃]/ 	TBAF, DMF, 85 °C	47–71 ^[d]
4	4-COMe, CN, 2-Chlorpyridin	Ph	Pd(OAc) ₂ / 	TBAF, Dioxan/THF, 80 °C	81–100 ^[d,e]

[a] X = MeCl₂. [b] X = Me₃. [c] Ar = 4-MeOC₆H₄, 4-NCC₆H₄, C₆H₅. [d] X = (OMe)₃. [e] 100 % Umsatz, falls R¹ = Vinyl und R = 4-COMe. Verwendete Abkürzungen: dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphano)butan, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.



Tricarbonyl(η^6 -chloraren)chromkomplexe können mit Organofluorsilanen in Gegenwart von TBAF Hiyama-Kupplungen eingehen. Viele verschiedene organische Gruppen wie Aryl-, 2-Thienyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen werden übertragen.^[136]

Mori et al. berichteten, dass elektronenarme Arylchloride mithilfe von [PdCl₂(dppb)]/CuCl als Katalysator eine Kreuzkupplung mit Alkinyltrimethylsilanen eingehen können (Tabelle 3, Nr. 2).^[137] Allerdings kuppelt unter diesen Bedingungen nichtaktiviertes Chlorbenzol nur mit einer mäßigen Ausbeute von 43 %. Bei dieser Reaktion erfolgt möglicherweise eine Transmetallierung von Silicium auf Kupfer unter Bildung einer Alkinylkupfer-Spezies, die dann die Alkinylgruppe auf das Palladiumzentrum überträgt. Hierbei wird weder ein Fluorid noch ein Hydroxid benötigt, was bei Alkinyllierungen von basenempfindlichen Substraten von besonderem Vorteil sein kann (siehe Abschnitt 2.1.7., Sonogashira-Kupplungen).

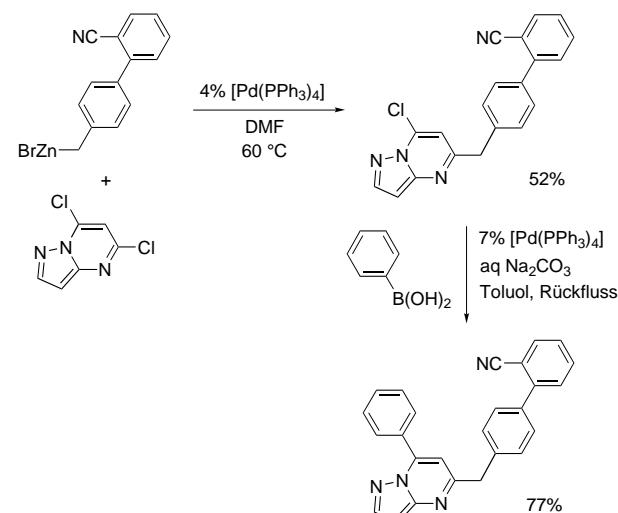
Siloxane sind geeignete Reaktanden für Hiyama-Kreuzkupplungen von Arylchloriden. DeShong und Mowery zeigten, dass palladiumkatalysierte Reaktionen von Phenyltrimethylsiloxan mit einer Reihe von Substraten, auch anspruchsvollen elektronenneutralen und elektronenreichen Arylchloriden, in Gegenwart von 2-(Dicyclohexylphosphano)biphenyl ablaufen (Tabelle 3, Nr. 3).^[138] Außerdem ermöglicht der Einsatz von N-heterocyclischen Carbenen die Kupplung von Phenyl- und Vinyltrimethylsiloxan mit aktivierten Arylchloriden (Tabelle 3, Nr. 4).^[139]

2.1.4. Negishi-Kupplungen

Die palladiumkatalysierte Negishi-Kreuzkupplung – die Reaktion von Aryl- und Vinylhalogeniden/triflaten mit Organozinkreagentien – ist eine leistungsfähige Methode zur

Knüpfung von C-C-Bindungen, da Organozinkverbindungen leicht zugänglich sind und eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen.^[140] Wie bei den Suzuki- und Stille-Kupplungen gibt es nur wenige Heteroarylchloride, hauptsächlich stickstoffhaltige Verbindungen, die die Negishi-Kupplung eingehen. So sind Chlorpyridine,^[141] Pyrazine,^[15a, 142] Pyrimidine^[143] und Triazine^[144] geeignete Substrate, ebenso kondensierte Heterocyclen wie Chlorchinoline,^[18b, 110d, 145] Chinazoline^[113] und Purine.^[25d, 116b]

Ein Kreuzkupplung besonderer Art wurde von Shiota als Teil einer Synthese von Angiotensin II-Rezeptorantagonisten beschrieben. Seine Strategie beruht auf einer regioselektiven Negishi-Kupplung von 5,7-Dichlorpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin, die wunschgemäß verläuft, wenn man die Reaktion in DMF ausführt (Schema 5; es entstehen 7 % des unerwünschten Isomers);^[18b] im Gegensatz dazu verläuft die Kupplung in THF nicht selektiv. Eine zweite palladiumkatalysierte Kreuzkupplung (Suzuki-Reaktion) liefert dann in guter Ausbeute

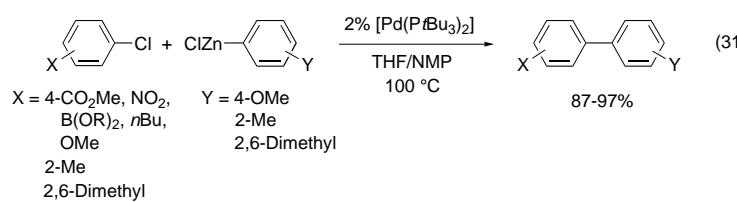


Schema 5. Selektive Negishi-Kreuzkupplung eines Heteroaryldichlorids.

die Zielverbindung. Interessanterweise führt die direkte nucleophile Substitution des als Startverbindung dienenden Dichlorids durch das Benzylzinkreagens in Gegenwart von LiCl, aber in Abwesenheit eines Palladiumkatalysators, zur bevorzugten Reaktion der anderen Ar-Cl-Bindung.

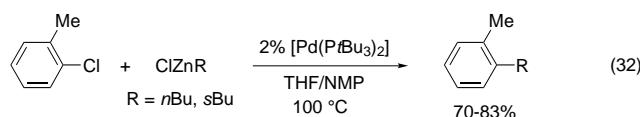
Die Kreuzkupplung aktivierter Arylchloride mit Arylzinkreagentien gelingt mit einem Katalysator auf der Basis von Pd/dppf (Tabelle 4, Nr. 1; dppf = Bis(Diphenylphosphano)ferrocen).^[146] Miller und Farrell konnten zeigen, dass andere Phosphane wie PPh_3 , $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ und BINAP dem dppf unterlegen sind. Diese Kreuzkupplungen lassen sich auch mit einem Grignard-Reagens und einer katalytischen Menge von Zinksalz wie ZnCl_2 durchführen (Tabelle 4, Nr. 2).^[147, 148]

Die erste palladiumkatalysierte Negishi-Kupplung eines nichtaktivierten Arylchlorids (Chlorbenzol) mit einem Pallacyclus als Katalysator wurde von Herrmann et al. beschrieben (Tabelle 4, Nr. 3).^[37a] Der Anwendungsbereich der Methode für diese Substratgruppe wurde nicht diskutiert. Die erste allgemein gültige Versuchsvorschrift für Negishi-Kupplungen nichtaktivierter und elektronenreicher Arylchloride wurde 2001 von Fu und Dai publiziert, bei der handelsübliches $[\text{Pd}(\text{P}(t\text{Bu})_3)_2]$ als Katalysator eingesetzt wird [Gl. (31)].^[149] Funktionelle Gruppen wie die Nitro- und Estergruppe werden toleriert, Chlorthiophene und Chlorpyridine sind geeignete Substrate. Sterisch gehinderte Verbindungen können erfolgreich bei dieser Kreuzkupplung eingesetzt werden, was die Synthese eines vierfach *ortho*-substituierten Biaryls

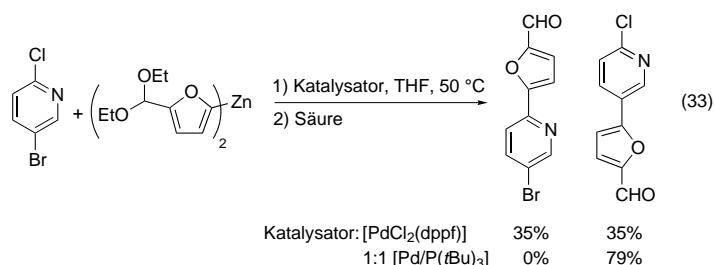


ermöglicht. Darüber hinaus lassen sich Turnover-Zahlen von 3000 erzielen. Zudem können auch primäre und sekundäre Alkylzinkreagentien eingesetzt werden; bei der Kupplung von $s\text{BuZnCl}$ mit 2-Chlortoluol erhält man überwiegend die gewünschte Verbindung 2-*s*-Butyltoluol und daneben 8 % des isomeren Produkts 2-*n*-Butyltoluol. [Gl. (32)].

Gauthier et al. verwendeten $\text{Pd}/\text{P}(t\text{Bu})_3$ bei Negishi-Kupplungen von 2- und 3-Chlorpyridinen mit Di(2-furyl)zinkver-



bindungen.^[150] Ist das $\text{Pd-P}(t\text{Bu})_3$ -Verhältnis 1:1, erhält man deutlich bessere Ergebnisse als bei einem Verhältnis von 1:2. Bei Reaktionen mit 2-Chlorpyridinderivaten liefert $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ als Katalysator gleich gute Ergebnisse. Interessanterweise ergibt die Negishi-Kupplung von 5-Brom-2-chlorpyridin mithilfe von $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ eine 1:1-Mischung von Produkten, da die Verbindung sowohl in 5-Stellung (Chlorid) als auch in 2-Stellung (Bromid) reagiert, mit $\text{Pd}/\text{P}(t\text{Bu})_3$ hingegen erfolgt ausschließlich die Kupplung des Bromids [Gl. (33)].



2.1.5. Kumada-Kupplung

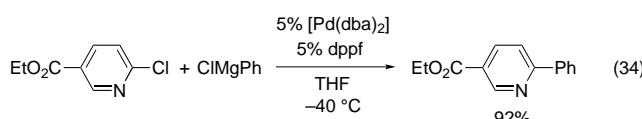
Der gebräuchlichste Name für die palladiumkatalysierte Kupplung von Grignard-Reagentien mit Aryl- und Vinylhalogeniden/triflaten ist Kumada-Reaktion.^[151, 152] Dieses Verfahren hat, da es sehr früh entdeckt wurde, unter den Kreuzkupplungen große Bedeutung erlangt. Seine Anwendbarkeit ist allerdings anders als bei den bisher beschriebenen Reaktionen etwas eingeschränkt, da Grignard-Reagentien viele funktionelle Gruppen nicht tolerieren.

Nur wenige palladiumkatalysierte Kumada-Kreuzkupplungen von Heteroarylchloriden sind bislang bekannt.^[153] Knochel et al. stellten fest, dass bestimmte 2-Chlorpyridinderivate unter sehr milden Bedingungen mit funktionalisierten Grignard-Reagentien reagieren [Gl. (34)].^[154] Wegen der niedrigen Reaktionstemperatur werden Ester, die normalerweise

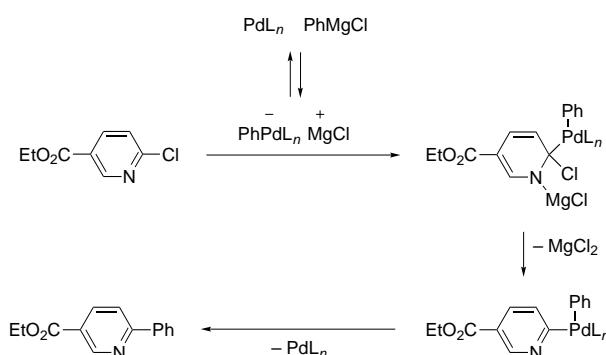
Tabelle 4. Negishi-Kreuzkupplungen von Arylchloriden.

Nr.	R	R^1	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausb. [%]
				Reaktionsbedingungen	
1	4-CO ₂ Me, CN, 2-CN	<i>p</i> Tol, Ph	$[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$	THF, Rückfluss	75–82 ^[a]
2	4-CN	Ph ^[b]	$[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$	kat. ZnCl_2 , THF, 55–60 °C	88
3	4-NO ₂ , H	Ph		THF, 90 °C	76–88 ^[c]

[a] $\text{X} = \text{Cl}$ oder Ph. [b] PhMgCl wurde anstelle von XZnR^1 eingesetzt. [c] $\text{X} = \text{Br}$. Verwendete Abkürzungen: dppf = Bis(diphenylphosphano)ferrocen, *p*Tol = *para*-Tolyl.

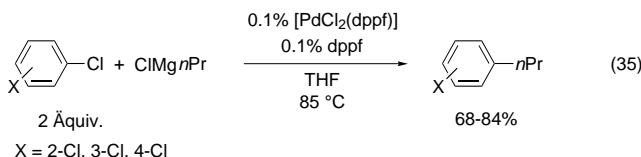


nicht toleriert werden, in diesem Fall toleriert. Die Tatsache, dass diese Reaktion bei niedriger Temperatur so leicht abläuft, legt einen Additions-Eliminierungsmechanismus nahe (Schema 6). Eine nucleophile Addition eines Palladium-„at“-Komplexes, der bei der Reaktion von PdL_n mit PhMgCl entsteht, an das äußerst elektrophile 2-Chlorpyridin ergibt ein stabilisiertes Magnesiumamid; nach Abspaltung von MgCl_2 und reduktiver Eliminierung entsteht das Kupplungsprodukt. Die entsprechenden 3-Halopyridinderivate sind unter diesen Bedingungen beträchtlich weniger reaktiv.



Schema 6. Möglicher Mechanismus der Pd^0 -katalysierten Kumada-Kupplung eines 2-Chlorpyridins mit PhMgCl .

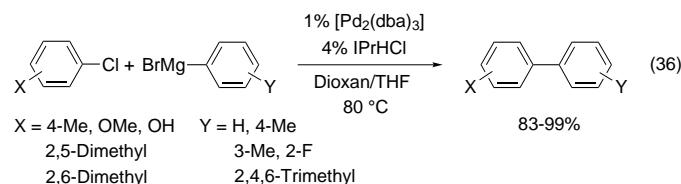
Katayama et al. beschrieben als Erste palladiumkatalysierte Kumada-Kreuzkupplungen (aktivierter) Arylchloride ohne Heteroatome. Auf diese Weise können selektive Einfachkupplungen von Dichlorbenzolen mit Aryl- und Alkyl-Grignard-Reagentien mit $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ als Katalysator erzielt werden [Gl. (35)]; in allen Fällen erhält man weniger als



5 % des dialkylierten Produkts.^[155] Uemura et al. haben berichtet, dass Tricarbonyl(η^6 -chloraren)chromkomplexe an Kumada-Kupplungen beteiligt sein können, obgleich die Dehalogenierung als Nebenreaktion einen bedeutenden Umfang annimmt.^[27a]

Die erste palladiumkatalysierte Kumada-Kreuzkupplung eines nichtaktivierten Arylchlorids beschrieben Herrmann et al.; hierbei katalysieren Palladacylen die Kupplung von Chlorbenzol mit MeMgBr und PhMgCl .^[37a] Elektronenreiche Arylchloride reagieren hingegen in Gegenwart von $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und dem Carbensalz IPrHCl mit Arylmagnesium-

bromiden; ein kleiner Überschuss an Grignard-Reagens führt zur Deprotonierung des Salzes und zur In-situ-Bildung des freien Carbenliganden [Gl. (36)].^[156] Sterisch gehinderte

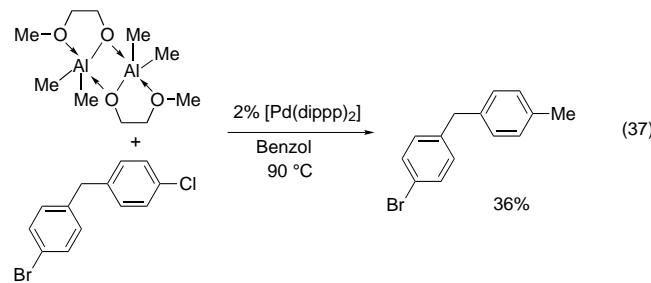


Substrate wie 2-Chlor-*m*-xylo lassen sich so erfolgreich kuppln. Allerdings ist die Anwendbarkeit dieses Kumada-Kreuzkupplungsverfahrens dadurch begrenzt, dass verhältnismäßig wenig funktionelle Gruppen toleriert werden; beispielsweise führt die Reaktion des Methylesters von 4-Chlorbenzoësäure zur Bildung von bedeutenden Mengen an Nebenprodukten.

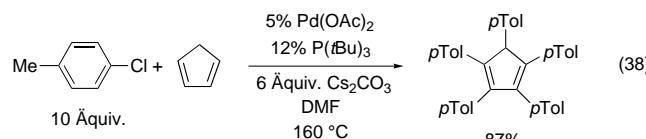
2.1.6. Verwandte Kreuzkupplungsreaktionen

Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von Arylchloriden mit anderen metallorganischen Spezies als B-, Sn-, Si-, Zn- und Mg-Verbindungen sind verhältnismäßig ungewöhnlich; meistens sind hierbei Heteroarylchloride beteiligt.^[157] Beispielsweise konnten Undheim et al. zeigen, dass Alkenylzirconocene, die durch Hydrozirconierung endständiger Alkine leicht zugänglich sind, selektiv an die 4- und nicht an die 2-Stellung von 2,4-Dichlorpyrimidinen und 2,4-Dichlorchinazolinen kuppln.^[158] Darüber hinaus wurden palladiumkatalysierte Methylierungen und Ethylierungen für Chlorpyrazine,^[15a, 159] Pyrazin-N-oxide,^[160] Chinazoline,^[161] Purine^[25b, 162] und β -Carboline über Reaktionen von AlMe_3 und AlEt_3 beschrieben.^[22b, 163, 164]

Blum et al. zeigten, dass Arylchloride durch hypervalente Aluminium- und Galliumkomplexe methyliert werden können.^[165] Für hochaktivierte nitrosubstituierte Arylchloride ist $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ein akzeptabler Katalysator, doch für elektronen-neutrale Substrate ist der Palladiumkomplex eines voluminösen, elektronenreichen chelatbildenden Liganden wie 1,3-Bis(diisopropylphosphano)propan (dipp) nötig. Überraschenderweise funktioniert dieser Katalysator bei Kupplungen von normalerweise reaktiveren Arylbromiden nicht. Somit sind selektive Reaktion eines Arylchlorids gegenüber einem Arylbromid möglich, wenn auch in recht mäßiger Ausbeute [Gl. (37)].

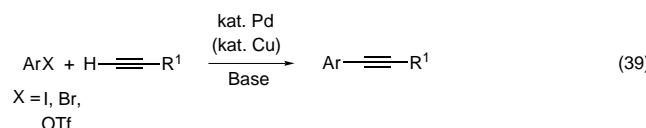


Eine interessante palladiumkatalysierte fünffache Arylierung von Cyclopentadienen mit $P(tBu)_3$ als Ligand beschrieben Dyker et al. [Gl. (38)].^[166] Möglicherweise verläuft die Kupplung über eine Transmetallierung des Cyclopentadienyl-anions mit $[ArClPd\{P(tBu)_3\}_n]$, dem Produkt der oxidativen Addition eines Arylchlorids an Palladium.



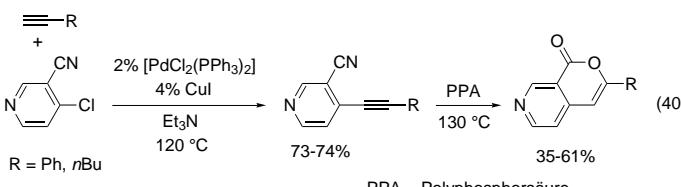
2.1.7. Sonogashira-Kupplungen

Die palladiumkatalysierte Kupplung endständiger Alkine mit Aryl- und Vinylhalogeniden/triflaten, die gewöhnlich in Gegenwart eines Kupfercokatalysators erfolgt, wird als Sonogashira-Reaktion bezeichnet [Gl. (39)].^[167] Obwohl es eine

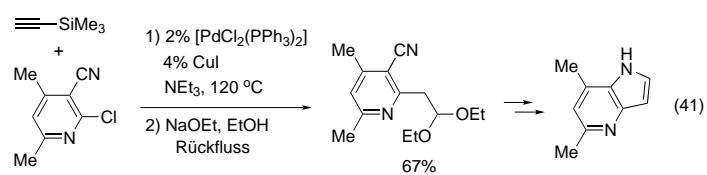


nützliche Reaktion ist und große Anstrengungen unternommen wurden, ihren Anwendungsbereich zu erweitern, gibt es bisher keine allgemeine Vorschrift für den Einsatz nicht-aktivierter Arylchloride in diesem Verfahren. Andererseits sind zahlreiche Kupplungen aktiver Arylchloride bekannt, besonders von stickstoffhaltigen Heteroarylchloriden, bei denen alkylierte *N*-Heteroaromatene entstehen. Diese wiederum können zu vielen interessanten kondensierten Heterocyclen umgesetzt werden.^[168]

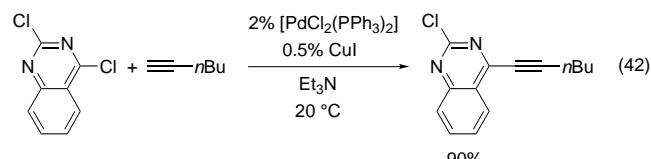
Eine Reihe von Naphthyridinonen^[169] und Pyranopyridinonen^[170] können durch die Sonogashira-Kupplung von cyanosubstituierten 2-, 3- oder 4-Chlorpyridinen mit anschließender Cyclisierung erhalten werden [Gl. (40)]. Indole sind über cyanosubstituierte 2-Chlorpyridine zugänglich; bei der Umsetzung spielt eine Hofmann-Umlagerung eine wichtige Rolle [Gl. (41)].^[171, 172]



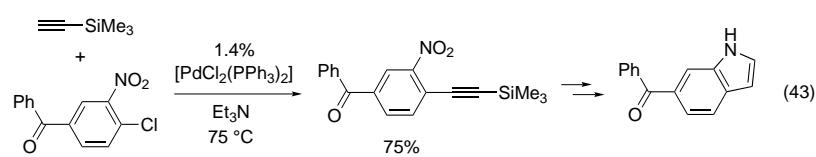
Andere chlorsubstituierte sechsgliedrige Heterocyclen wie Pyridazine,^[172a, 173] Pyrimidine,^[158, 172a, c, 174] Pyrazine^[172a, b, 173d, 175] und Triazine^[176] sind auch geeignete Substrate für Sonogashira-Kupplungen. Nützliche Reaktanden für die Kupplung sind darüber hinaus auch kondensierte Heteroaromatene, z.B.



Chlorchinoline,^[18a, 172a, 173c, 175c] Isochinoline,^[172a, 173c, 177] Chinazoline,^[178] Chinoxaline,^[179] Pterine,^[1, 175d, 180] Purine,^[181] Naphthyridine^[182] und Phenanthroline.^[182] 2,4-Dichlorsubstituierte Chinazoline kuppeln bei 20 °C selektiv in 4-Stellung; die Einführung einer zweiten Alkinylgruppe erfordert Erhitzen auf 65 °C [Gl. (42)].^[158]



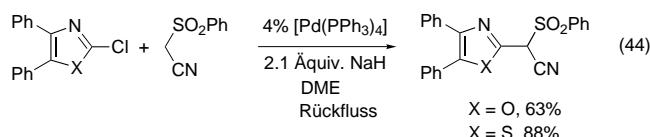
Die erste Sonogashira-Kupplung eines Arylchlorids, des aktivierten 4-Chlorbenzonitrils, wurde von Cassar beschrieben, der $[Pd(PPh_3)_4]$ als Katalysator und $NaOMe$ als eine etwas ungewöhnliche Base in DMF bei 80 °C einsetzte (Kupplung mit Phenylacetylen; 64 % Ausbeute).^[183] Weitere Berichte von Sonogashira-Reaktionen elektronenärmer Arylchloride folgten.^[144, 184, 185] Interessanterweise können substituierte *o*-Nitrochlorbenzole über eine vierstufige Reaktion in Indole überführt werden, wobei der erste Schritt eine Sonogashira-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen ist [Gl. (43)].^[186] Dies ist eine bemerkenswerte Methode, da Indole mit einer elektronenanziehenden Gruppe in 6-Stellung schwer zugänglich sind.



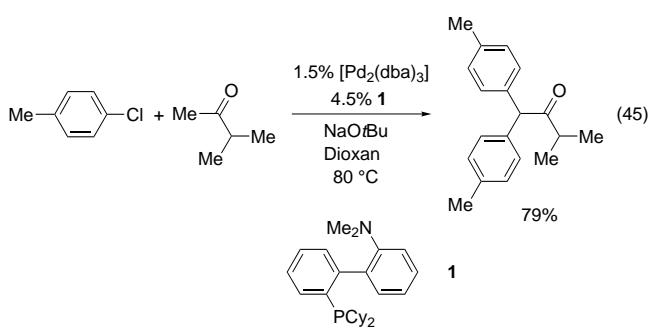
2.1.8. α -Arylierungen von Enolaten und anderen stabilisierten Carbanionen

Die palladiumkatalysierte α -Arylierung von Enolaten und anderen stabilisierten Carbanionen wurde in den letzten Jahren ausgiebig untersucht.^[187] Anfängliche Forschungen konzentrierten sich hauptsächlich auf die Kupplung von Arylbromiden, doch später wurde eine Reihe von Katalysatoren entwickelt, die den Einsatz von Arylchloriden als Substrate ermöglichen.

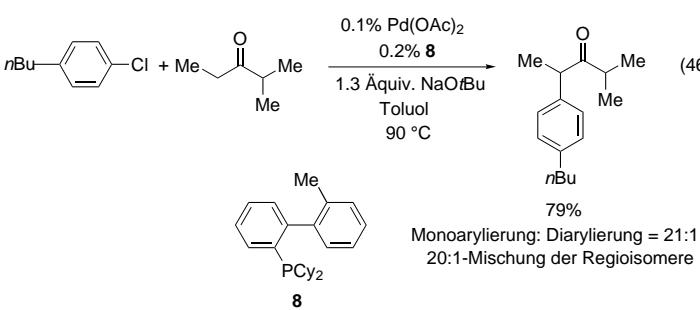
Als Erste berichteten Yamanaka et al. von der palladiumkatalysierten Arylierung eines stabilisierten Carbanions mit einem Heteroaryl- oder Arylchlorid. Diphenylsubstituierte 2-Chloroxazole und -thiazole wurden mit Phenylsulfonylacetonitril in Gegenwart von NaH gekuppelt [Gl. (44)].^[188] Das analoge 2-Chlor-1-methylimidazol ist unter diesen Bedingungen nicht reaktiv.



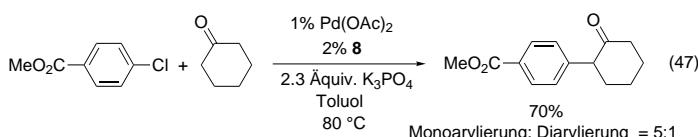
Die palladiumkatalisierte α -Arylierung eines Ketons mit einem Arylchlorid wurde von Buchwald et al. beschrieben, der den Biphenylliganden **1** einsetzte [Gl. (45)].^[56] Während Pd/BINAP Methylketone mit Arylbromiden selektiv monoaryliert, begünstigt Pd/**1** die Diarylierung von Methylketonen mit Arylchloriden.



In einer nachfolgenden Untersuchung beschäftigten sich Buchwald et al. mit einer Reihe von Dialkylarylphosphanen. Hierbei führte das inzwischen kommerziell erhältliche Phosphor **8** zu ungewöhnlich effektiven palladiumkatalysierten α -Arylierungen von Ketonen. Dieser Ligand kann elektronenarme, elektronenneutrale, elektronenreiche sowie sterisch gehinderte Arylchloride mit einer ganzen Reihe von Ketonen sehr gut kuppeln. Hierbei genügt eine geringe Katalysatorbeladung (0.1–1.0 % Pd).^[189] Mit dem Liganden **8** erreicht man eine hohe Selektivität von Monoarylierungen gegenüber Diarylierungen sowie von Arylierungen an einer Methylenposition gegenüber Arylierungen an einer Methinposition [Gl. (46)].



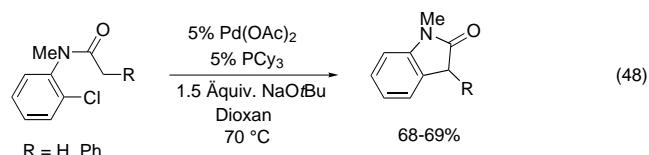
Die Toleranz des α -Arylierungsverfahrens gegenüber funktionellen Gruppen kann bedeutend erhöht werden, wenn bei der Kupplung von Substraten mit basenempfindlichen funktionellen Gruppen K_3PO_4 statt $NaOtBu$ als Base verwendet wird [Gl. (47)]. Eine noch zu bewältigende Herausforderung bleibt allerdings die regioselektive Arylierung von Ketonen wie 2-Hexanon; hierbei muss zwischen einer Methyl- und einer Methylengruppe unterschieden werden.



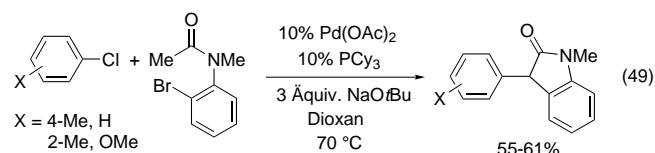
Die α -Arylierung mit Arylchloriden kann auf andere stabilisierte Carbanionen erweitert werden, wozu auch die konjugierten Basen von Nitroalkanen (Tabelle 5, Nr. 1)^[190] und Estern (Nr. 2 und 3) zählen.^[191] Bei einem Ester als Substrat muss man $LiN(SiMe_3)_2$ zur Deprotonierung verwenden, um selektiv das monoarylierte anstelle des diarylierten Produkts zu erhalten.

Hartwig et al. untersuchten die palladiumkatalisierte α -Arylierung von Ketonen mit Arylchloriden und konzentrierten sich anfänglich auf das möglicherweise als zweizähniger Ligand fungierende 1,1'-Bis(di-*tert*-butylphosphano)ferrocen (DtBPF). Da aus ^{31}P -NMR-spektroskopischen Analysen von $PdArL$ (enolat)-Komplexen abgeleitet werden konnte, dass nur ein Phosphoratom im DtBPF an das Palladiumzentrum bindet, wurde auch der Einsatz der einzähnigen Liganden $P(tBu)_3$ und PCy_3 untersucht. In der Tat ermöglichten alle drei Liganden effektive Kupplungen von vielfältigen Arylchloriden mit Ketonen (Tabelle 5, Nr. 4).^[192] Auch Malonsäureester können aryliert werden. Für den Malonsäurediethylester ist Pentaphenylferrocenylphosphoran, $Ph_5FcP(tBu)_2$, der Ligand der Wahl (Tabelle 5, Nr. 5); für Malonsäuredi-*tert*-butylester ist es $P(tBu)_3$ (Nr. 6).^[193] Viele Arylchloride mit Ausnahme von Chlorpyridinen und CN-substituierten Verbindungen sind geeignete Substrate für die Kupplung.

Auch an Amiden lassen sich palladiumkatalysierte α -Arylierungen durchführen. Durch ein intramolekulares Verfahren sind die biologisch interessanten Oxindole zugänglich; von den untersuchten Liganden sind PCy_3 sowie die Carbenliganden SPr und IPr^[194] diejenigen, mit denen die Kupplung am effektivsten gelingt [Gl. (48)].^[195] In einer Eintopfreaktion



mit kombinierter intra- und intermolekularer Amidarylierung können die leicht zugänglichen 2-Bromanilide und Arylchloride, die auch sterisch gehindert und elektronenreich sein können, zu 3-Aryloxindolen umgesetzt werden [Gl. (49)].



Hartwig et al. führten auch palladiumkatalysierte Kupplungen von Cyanessigsäureethylestern mit Arylchloriden

Tabelle 5. α -Arylierungen von Enolaten und anderen stabilisierten Carbanionen.

Nr.	R	Carbonyl- oder Nitroverbindung	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausb. [%]
1	4-CO ₂ Me, 3-OMe, CO ₂ Me		[Pd ₂ (dba) ₃]/	Cs ₂ CO ₃ , DME, 55–60 °C	65–86
2	4-Me, OMe		[Pd ₂ (dba) ₃]/	LiN(SiMe ₃) ₂ , Toluol, 80 °C	82–87
3	4-OMe, OPh		[Pd ₂ (dba) ₃]/	LiN(SiMe ₃) ₂ , Toluol, 80 °C	54–56
4	4-COPh, H, OMe, 2-Me		Pd(OAc) ₂ oder [Pd(dba) ₂]/PCy ₃ , P(tBu) ₃ , oder DtBPF	NaOtBu, THF, 50–70 °C	80–95
5	4-CF ₃ , H, OMe, 2-OMe, 2,5-Me ₂		[Pd(dba) ₂]/Ph ₃ FcP(tBu) ₂	K ₃ PO ₄ , Toluol, 100 °C	81–89
6	4-CF ₃ , H, OMe, 2,5-Me ₂		[Pd(dba) ₂]/P(tBu) ₃ oder [PdCl(allyl)] ₂ /P(tBu) ₃	NaOtBu, Dioxan, 100 °C	84–90
7	4-H, F, OMe, 2,5-Me ₂		[PdCl(allyl)] ₂ /P(tBu) ₃	Na ₃ PO ₄ , Toluol, 100 °C	82–90
8	4-H		[Pd(dba) ₂]/Ar-N(+)-C≡N-Ar-BF ₄ ⁻	NaN(SiMe ₃) ₂ , Toluol, RT	71 ^[a]
9	4-CN, CF ₃ , F, H, OMe, 2-Me, 3-Cl-Pyridin		[Pd(dba) ₂]/P(tBu) ₃	K ₃ PO ₄ , Toluol, 120 °C	80–85
10	4-CF ₃ , H		[Pd(dba) ₂]/P(tBu) ₃	K ₃ PO ₄ , Toluol, 120 °C	67 ^[b]

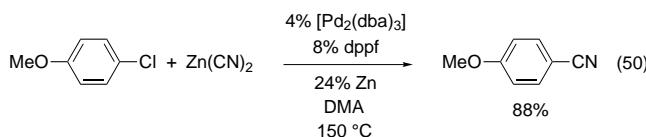
durch (Tabelle 5, Nr. 7).^[193, 196] In Gegenwart von Pd/P(tBu)₃ kann man elektronenreiche und sterisch gehinderte Chloride verwenden, wenngleich bestimmte elektronenanziehende Gruppen wie Ester-, Keto- und die Nitrilgruppen nicht gut toleriert werden. Dieses Katalysatorsystem ging aus einem Hochdurchsatz-Screening hervor, das auf einem Fluoreszenzresonanz-Energietransfer-Assay beruhte.^[197] Hierbei wurden viele verschiedene Liganden (>100), Palladiumquellen und Basen untersucht.

Wie Buchwald et al. beschrieben auch Hartwig et al. eine Methode zur α -Arylierung von Estern – die Kupplung von Chlorbenzol mit einem Propionsäure-*tert*-butylester erfolgt mithilfe eines Pd/Carben-Katalysators bei Raumtemperatur (Tabelle 5, Nr. 8).^[198] Zusätzlich können Alkylidenglycinester mit vielen verschiedenen Chlorarenen kuppeln, was einen einfachen Zugang zu α -Aryl- α -aminosäurederivaten ermöglicht (Tabelle 5, Nr. 9–10).

2.1.9. Cyanierungen

Auch wenn es bereits eine Reihe von Methoden zur Synthese von Arylcyaniden gibt (z.B. die Rosenmund-von-Braun-Reaktion und Verfahren auf der Grundlage der Sandmeyer-Reaktion), sind preiswertere Verfahren unter milden Bedingungen gleichwohl wünschenswert.^[199] Metallkatalysierte Cyanierungen von Arylchloriden können möglicherweise Lösungen für diese Herausforderung bieten, und man hat bereits brauchbare Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt. So wurden beispielsweise palladiumkatalysierte Cyanierungen von aktivierten Heteroarylchloriden wie Pyrazinen^[200] und 2- und 6-Chlorpurinen^[201] beschrieben. Darüber hinaus können nichtaktivierte Chlorbenzole bei 90 °C durch [Pd(PPh₃)₄] gekuppelt werden, wenn auch mit mäßiger Ausbeute (45 %).^[202]

Die Cyanierung von elektronisch und sterisch unterschiedlichen Arylchloriden wird von Pd/dppf katalysiert, wobei $Zn(CN)_2$ als Cyanidquelle dient [Gl. (50)].^[203] Die Ausbeuten für die Kupplungen sind durchgehend ausgezeichnet ($\geq 85\%$), wenngleich die Reaktionstemperaturen etwas hoch liegen ($120\text{--}150^\circ C$).



Etwas später beschrieben Beller et al. die palladiumkatalysierte Cyanierung von Chlorchinolinen und aktivierten Arylchloriden mit KCN als Cyanidquelle, 1,5-Bis(diphenylphosphano)pentan (dpppe) als Ligand und Tetramethylethylenediamin (TMEDA) als Additiv [Gl. (51)].^[204] Unter den

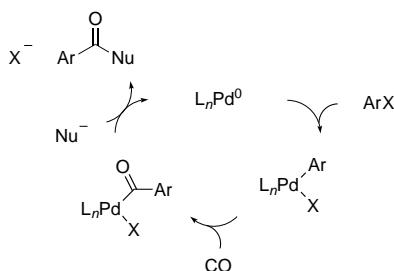
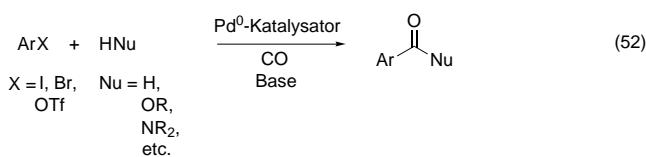


untersuchten einzähnigen und zweizähnigen Phosphanen führte dpppe, das ein achtgliedriges Chelat bilden kann, eindeutig zum effektivsten Katalysator.

2.1.10. Weitere Verfahren

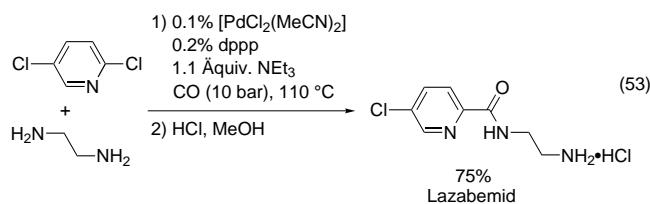
2.1.10.1. Carbonylierungen

Die palladiumkatalysierte Carbonylierung von Arylhalogeniden und -triflaten ist eine leistungsfähige Methode zur Synthese von Carbonylverbindungen sowie Aldehyden, Estern und Amiden (Gl. (52) und Schema 7).^[205] Historisch gesehen basierten einige der frühen Untersuchungen zur Aktivierung von Arylchloriden auf Carbonylierungsverfahren.

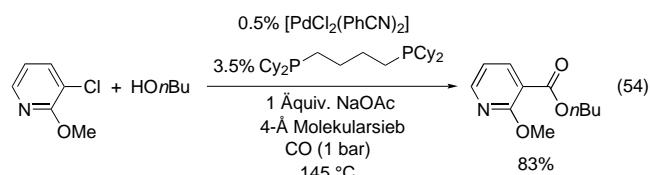


Schema 7. Schematische Darstellung des Mechanismus von palladiumkatalysierten Carbonylierungsreaktionen.

Die palladiumkatalysierte Carbonylierung von Chlorpyridinen und anderen stickstoffhaltigen Heterocyclen ist besonders für Industriechemiker interessant, da die Produkte wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Herbiziden und Pharmaka sind.^[206] Die einstufige Synthese der Hoffmann-La Roche AG für Lazabemid, einem Inhibitor der Monoaminoxidase B, beruht auf der hochselektiven Monoamidocarbonylierung von 2,5-Dichlorpyridin [Gl. (53)]; frühere Synthesen von Lazabemid erforderten 4–8 Stufen.^[207, 208]



Es sind nur wenige Carbonylierungen von anderen Heteroarylchloriden bekannt, z. B. Chlorpyrazine,^[208b, 209] Pyrimidine,^[210] Chinoline,^[18a, 208f] Chlorthiophene,^[208c] Naphthyridine^[211] und Phenanthroline.^[211] Eine weiterführende Untersuchung von Beller et al. zeigte, dass zweizähnige Phospane einschließlich dppf bei palladiumkatalysierten Alkoxy carbonylierungen von 2-Chlorpyridinen, 2- und 4-Chlorchinolinen, Pyrazinen, Pyrimidinen und Pyridazinen zu sehr effektiven Katalysatoren führen; bei der Carbonylierung von 2-Chlorpyridin mit dppb als Ligand wurde eine Turnover-Zahl von 13000 erzielt.^[212] Bei weniger reaktiven 3-Chlorpyridinen ist das voluminösere und elektronenreichere 1,4-Bis(dicyclohexylphosphano)butan der geeignete Ligand [Gl. (54)].

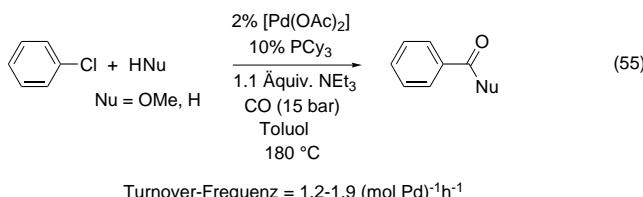


Mit einzähnigen Liganden sind diese Carbonylierungsverfahren weniger effektiv; vermutlich bilden einzähnige Liganden anders als zweizähnige nach der oxidativen Addition des Substrats an Palladium(0) ein uneffektives Dimer. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wird das bei der oxidativen Addition gebildete Dimer, welches bei der Reaktion von $[Pd(PPh_3)_4]$ mit 2-Chlorpyridin entsteht, nicht carbonyliert, wenn man es mit CO bei höherer Temperatur behandelt.

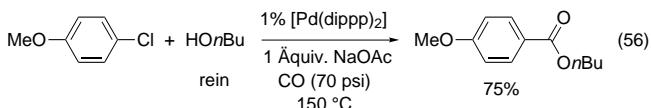
Milstein et al. und Osborn et al. beschrieben 1989 unabhängig voneinander die ersten palladiumkatalysierten Carbonylierungen nichtaktivierter Arylchloride.^[213] Diese wegweisenden Untersuchungen lieferten erste Hinweise, dass voluminöse, elektronenreiche Phosphanen ungewöhnlich effektiv C-Cl-Bindungen aktivieren können.

Osborn et al. zeigten, dass Pd/PCy_3 und $Pd/P(iPr)_3$ aktive Katalysatoren für die Alkoxy carbonylierung und die Hydrocarbonylierung (Formylierung) von Chlorbenzol sind

[Gl. (55)].^[214] Mit den weniger elektronenreichen und weniger voluminösen Phosphanen wie PPh_3 erfolgt keine Katalyse, was nicht sehr überraschend ist. Interessanterweise führt das elektronenreichere und voluminösere $\text{P}(t\text{Bu})_3$ ebenfalls zu keiner effektiven Katalyse, was darauf hindeutet, dass mit den elektronischen und sterischen Eigenschaften des Liganden ein Reaktivitätsfenster festgelegt ist.

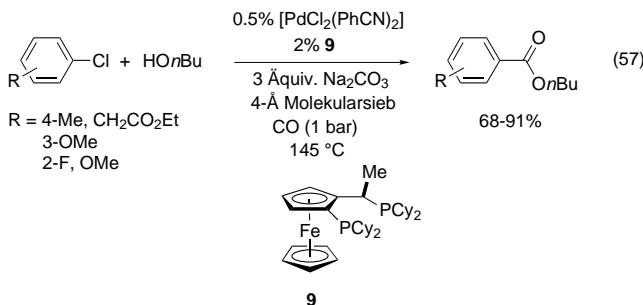


Zur gleichen Zeit wiesen Milstein et al. nach, dass ein Palladiumkomplex mit dem sterisch anspruchsvollen, elektronenreichen, chelatbildenden 1,3-Bis(diisopropylphosphano)propan (dippp) die Amidocarbonylierung, die Alkoxy carbonylierung^[215] und die Formylierung^[216] von Arylchloriden einschließlich deaktivierter Substrate katalysiert [Gl. (56)]. Mit dippp war die Katalyse wesentlich effektiver als mit den übrigen getesteten ein- und zweizähnigen Liganden. Dies ist vermutlich auf die sterische Beanspruchung und Basitität des dippp-Liganden sowie seine Fähigkeit zur Bildung von sechsgliedrigen Chelatringen zurückzuführen.



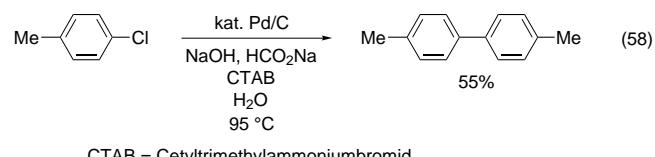
In der Folge wurden weitere homogene^[208c, 217] und heterogene^[218] Methoden zur Carbonylierung von Arylchloriden entwickelt. Beispielsweise lassen sich Poly(imidamide)^[219] und Poly(amide)^[220] durch palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung von Arylchloriden mit aromatischen Aminen herstellen.

Beller et al. verwendeten handelsübliches 1-[2-(Dicyclohexylphosphano)ferrocenyl]ethyldicyclohexylphosphan (**9**) zur Carbonylierung von Arylchloriden [Gl. (57)].^[221] Diese Reaktion läuft bei 1 bar ab, während andere Katalysatoren im Allgemeinen beträchtlich höhere Drücke erfordern.



2.1.10.2. Homokupplungen

Die palladiumkatalysierte Homokupplung von Arylhalogeniden kann eine Alternative mit milden Reaktionsbedingungen zur klassischen Ullmann-Kupplung sein, die stöchiometrische Mengen an Kupfer und sehr hohe Temperaturen erfordert.^[222] Eine der ersten Homokupplungen wurde von Bamfield et al. beschrieben, die mithilfe eines heterogenen Pd/C-Katalysators nichtaktivierte Arylchloride und Chlorpyridine unter Bildung symmetrischer Biaryle bei mäßigen Ausbeuten umsetzen [Gl. (58)].^[223] Alkalisches Natriumformiat dient hierbei als Reduktionsmittel und Cetyltrimethylammoniumbromid als Tensid.



Sasson et al. untersuchten Pd/C-katalysierte Homokupplungen von Arylchloriden im Detail: Nicht nur Salze der Ameisensäure,^[224] sondern auch Wasserstoffgas^[225] und Zink^[226] können als Reduktionsmittel dienen. Homogene Komplexe können ebenfalls Homokupplungen von Arylchloriden katalysieren; ihre Anwendungsmöglichkeiten sind jedoch sehr begrenzt.^[227]

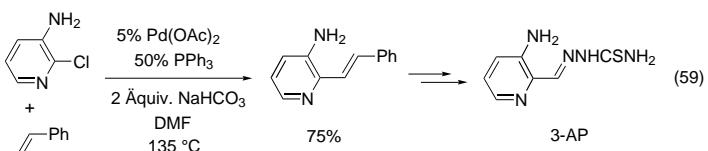
2.2. Heck-Reaktionen

Die palladiumkatalysierte Kupplung von Aryl- und Vinylhalogeniden/triflaten an Olefine, die als Heck-Reaktion bezeichnet wird [Gl. (2)], ist eine der wichtigsten Synthesen in der organischen Chemie zur Knüpfung von C-C-Bindungen (Schema 2).^[228, 229] Sie unterscheidet sich mechanistisch von den zuvor beschriebenen Kreuzkupplungen, auch wenn der erste Schritt, die oxidative Addition des Halogenids oder Triflats an Pd^0 , der gleiche ist (Schema 1).

2.2.1. Heck-Reaktionen aktivierter Arylchloride

Heck-Reaktionen von 2-Halopyridinen sind manchmal wegen der Bildung eines nichtreaktiven Dimers aus dem Addukt der oxidativen Addition problematisch.^[153a, 230] Gleichwohl wurden bisher verschiedene Heck-Reaktionen von 2-Chlorpyridinen beschrieben,^[102e, 231] ebenso Kupplungen anderer Heteroarylchloride wie Pyrazine,^[175a, 232] Chlorchinoline,^[110d, 233] Chinoxaline^[234] und Pterine.^[235]

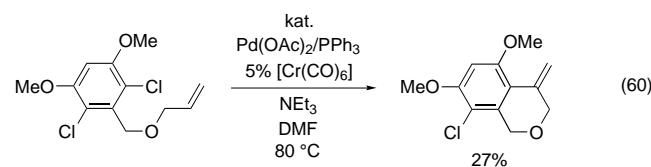
Die Synthese des Antitumorwirkstoffs 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazone (3-AP) ist eine interessante Heck-Reaktion eines 2-Chlorpyridins [Gl. (59)].^[14g] Anfäng-



lich konzentrierten sich die Synthesewege für 3-AP auf Stille- und Suzuki-Kreuzkupplungen von 2-Chlor-3-nitropyridin mit Vinyltributylzinn und Methylboronsäure, an die sich eine Reduktion der Nitrogruppe mit SnCl_2 anschloss. Probleme bei der Aufarbeitung und Reinigung nach dem Reduktionsschritt verhinderten die Herstellung von 3-AP im Großmaßstab, sodass direkte Suzuki- und Stille-Kupplungen von 3-Amino-2-chlorpyridin untersucht wurden; leider lieferte keines dieser Verfahren das gewünschte Produkt in befriedigender Ausbeute. Erfreulicherweise gelingt jedoch die Heck-Kupplung von 3-Amino-2-chlorpyridin mit Styrol, und man erhält das gewünschte Stilbenderivat, das sich in mehreren Stufen in 3-AP umwandeln lässt.

Die ersten Heck-Reaktionen aktiver Arylchloride wurden von Spencer beschrieben, der elektronenarme Arylchloride mit elektronenarmen Alkenen bei 150°C mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ in geringen bis mäßigen Ausbeuten (21–51 %) kuppelte.^[236] Genau wie bei vielen im Abschnitt 2.1. vorgestellten Kreuzkupplungen ist es auch hier möglich, die C-Cl-Bindung für Heck-Reaktionen durch η^6 -Komplexierung des Arylchlorids mit Tricarbonylchromkomplexen zu aktivieren.^[123a, 213d, e] Besonders interessant ist die Heck-Reaktion eines Arylchlorids mit einem Alken, das selbst eine C-Cl-Bindung aufweist.

rids mit einer katalytischen Menge an Chrom, auch wenn sie nur mit geringer Ausbeute erfolgt [Gl. (60)].^[237] Im Verlaufe



dieser Reaktion bindet die Ausgangsverbindung vermutlich an das Chromzentrum und geht dann eine Heck-Reaktion ein; das an das Chromzentrum gebundene Produkt spaltet sich ab, sodass ein weiteres Molekül der Ausgangsverbindung an das Chromatom binden kann – der Katalysezyklus wird somit fortgesetzt.

Herrmann et al. zeigten, dass Palladacylen die Heck-Reaktion von aktivierte Arylchloriden katalysieren können (Tabelle 6, Nr. 1).^[238] Um hohe Umsätze zu erzielen, verwendete man $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ als Cokatalysator. Unter diesen Bedingungen erfolgt die Kupplung elektronenneutraler oder elekt-

Tabelle 6. Heck-Kreuzkupplungen aktiver Arylchloride.

Nr.	R	R^1	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausb. [%]
1	4-CHO, CN, COMe	$\text{Ph}, \text{CO}_2n\text{Bu}$		$\text{NaOAc}, \text{DMA}, 130^\circ\text{C}$	32–81 ^[a]
2	4-NO ₂	$\text{Ph}, \text{CO}_2\text{Et}$		$\text{K}_2\text{CO}_3, \text{NMP}, 150^\circ\text{C}$	51–71
3	4-CHO, NO ₂	CO_2nBu		$\text{NaOAc}, \text{DMA}, 130^\circ\text{C}$	99 ^[a]
4	4-CHO	CO_2nBu		$\text{NaOAc}, \text{DMA}, 120^\circ\text{C}$	75 ^[b,c]
5	4-NO ₂	CO_2nBu		$\text{NaHCO}_3, n\text{Bu}_4\text{NBr}, 130^\circ\text{C}$	95
6	4-CHO	Ph		$\text{NaOAc}, \text{DMA}, \text{Rückfluss}$	75 ^[a]
7	4-CF ₃ , 3-CF ₃	$\text{Ph}, \text{CONMe}_2$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{OR})_3$	$\text{Na}_2\text{CO}_3, \text{DMA}, 160^\circ\text{C}$	15–89 ^[a,d]
8	4-COMe	CO_2tBu	$[\text{PdCl}_2(\text{P}(t\text{Bu})_2\text{OH})_2]$	$\text{NaOAc}, \text{DMF}, 135^\circ\text{C}$	66 ^[a]
9	4-COMe	Ph	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(n\text{Bu})_3$	$\text{Na}_2\text{CO}_3, \text{DMA}, 160^\circ\text{C}$	85 ^[a]

[a] $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ diente als Cokatalysator. [b] $n\text{Pr}_4\text{NBr}$ diente als Cokatalysator. [c] Ausbeuten durch GC bestimmt. [d] R = 2,4-(*t*Bu)₂C₆H₃ oder Et.

tronenreicher Arylchloride. Auch stickstoff- (Tabelle 6, Nr. 2)^[239, 240] und schwefelhaltige Palladacylen^[241] sind ausreichend effiziente Katalysatoren für Heck-Reaktionen aktivierter Arylchloride.

Nicht nur der Einsatz von Palladacylen, sondern auch der von Palladium-Carbenen als Katalysatoren für Heck-Reaktionen aktivierter Arylchloride wurde erstmals von Herrmann et al. beschrieben (Tabelle 6, Nr. 3).^[242] Auch andere Palladium-Carben-Addukte können effektive Katalysatoren sein, jedoch sind wie bei dem ursprünglich entwickelten Katalysator nur elektronenarme Arylchloride als Substrate geeignet und zudem erhöhte Temperaturen erforderlich (Tabelle 6, Nr. 4–6).^[243, 244, 245, 246]

Beller et al. wiesen nach, dass Pd/Phosphit-Mischungen die Heck-Reaktion aktivierter Arylchloride katalysieren; die Reaktion erfolgt sowohl mit Trialkyl- als auch mit Triarylphosphiten effektiv (Tabelle 6, Nr. 7).^[247] Darüber hinaus konnten Li et al. zeigen, dass handelsübliche luftstabile Pd^{II}-Komplexe mit Phosphinigsäureliganden die Heck-Reaktion elektronenärmer Arylchloride katalysieren (Tabelle 6, Nr. 8).^[248]

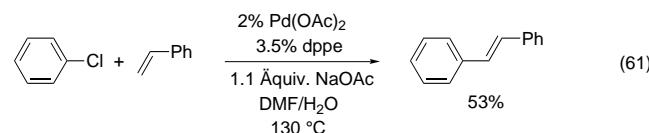
Eine breit angelegte Untersuchung palladiumkatalysierter Heck-Reaktionen von aktivierten Arylchloriden in Gegenwart verschiedener Phosphorliganden wurde von Beller et al. durchgeführt. Mit *n*Bu₄NBr als Cokatalysator kann man selbst mit einfachen Phosphanen Turnover-Zahlen von bis zu 1000 bei 160 °C erreichen (Tabelle 6, Nr. 9).^[249] Leider liefern elektronenneutrale und elektronenreiche Arylchloride unter keinen der getesteten Reaktionsbedingungen nennenswerte Mengen an Produkt.

Das phosphanfreie Katalysatorsystem [PdCl₂(SEt₂)₂]/*n*Bu₄NBr, das die Suzuki-Kupplungen aktivierter Arylchloride effektiv katalysiert (Abschnitt 2.1.1.1.), kann auch für

Heck-Reaktionen dieser Substratgruppe mit Styrol und Acrylsäure-*n*-butylester verwendet werden. Diese Methode lässt sich mit geringen Effizienzeinbußen auch an Luft durchführen.^[250] Beispielsweise konnten Djakovitch et al. zeigen, dass durch heterogene Katalyse mit einem in einen Zeolith eingelagerten Palladium-Komplex die Kupplung von 4-Chloracetophenon mit Styrol erfolgt.^[251]

2.2.2. Heck-Reaktionen nichtaktivierter Arylchloride

Davison et al. beschrieben 1984 als Erste bedeutende Fortschritte bei der Heck-Kupplung von nichtaktivierten Arylchloriden: In Gegenwart des zweizähnigen Liganden 1,2-Bis(diphenylphosphano)ethan (dppe) läuft die palladiumkatalysierte Heck-Reaktion des elektronenneutralen Chlorbenzols mit Styrol mit mäßiger Ausbeute ab [Gl. (61)].^[252] Verwendet man PPh₃ anstelle von dppe, ist die Ausbeute niedriger (45 %).



Weitere wichtige Forschungsergebnisse hinsichtlich der Heck-Reaktion von Arylchloriden wurden von Milstein et al. publiziert. Unter Verwendung des voluminösen, elektronenreichen, chelatbildenden Phosphans 1,4-Bis(diisopropylphosphano)butan (dippb) erhält man einen Palladium-Katalysator, der elektronenarme und elektronenneutrale Arylchloride effektiv kuppeln kann (Tabelle 7, Nr. 1).^[253] Leider liefert der

Tabelle 7. Heck-Kupplungen von Arylchloriden.

Nr.	R	R ¹	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausb. [%]		
						Katalysator	Reaktionsbedingungen
1	4-NO ₂ , CHO, H, CH ₃	Ph	Pd(OAc) ₂ / <i>i</i> Pr ₂ P(CH ₂) ₃ P <i>i</i> Pr ₂	NaOAc, DMF, 150 °C	55–95		
2	4-COMe, H, OMe, 3-OMe	Ph	Pd(OAc) ₂ / <i>i</i> Pr ₂ P(CH ₂) ₃ P <i>i</i> Pr ₂	Zn, DMF, 140 °C	49–88		
3	4-CHO, H	Ph	[PdCl ₂ (MeCN)] ₂ /PPh ₄ Cl	NaOAc, NMP, 150 °C	96–98 ^[a,b]		
4	4-COMe, H, OMe, 2-Me	Ph, CO ₂ Me	[Pd ₂ (dba) ₃] ₂ /P(<i>t</i> Bu) ₃	Cs ₂ CO ₃ , Dioxan, 100–120 °C	70–84		
5	4-CO ₂ Me, Me, OMe	CO ₂ <i>n</i> Bu	[Pd(dba) ₂] ₂ /P(<i>t</i> Bu) ₃ oder	NaOAc, DMF, 110 °C	48–97		
6	4-COMe, H	Ph		Na ₂ CO ₃ /K ₂ CO ₃ , DMA, 140 °C	89–95 ^[c]		
7	4-CHO, COMe, H, OMe, 2-Me	Ph		CsOAc, Dioxan, 120, 180 °C	81–99		
8	4-H, Me, OMe, 2-Me	Ph, CO ₂ C ₈ H ₁₇	[Pd(dba) ₂] ₂ / <i>n</i> BuP(1-Ad) ₂	K ₃ PO ₄ , Dioxan, 120 °C	33–98		

[a] Ausbeuten mit GC bestimmt. [b] *N,N*-Dimethylglycin diente als Additiv. [c] *n*Bu₄NBr diente als Cokatalysator.

Katalysator nur geringe Ausbeuten bei Reaktionen mit elektronenreichen Chloriden. Bemerkenswerterweise führen andere voluminöse, elektronenreiche, chelatbildende Phosphane wie dippb und dippe sowie einzähnige Phosphane wie $P(iPr)_3$ im wesentlichen zu inaktiven Katalysatoren. Die Autoren führen diesen Unterschied in der Reaktivität auf Folgendes zurück:

- 1) Die Dissoziation einer der Phosphangruppen erfolgt leichter im Fall von dippb (gegenüber dippb und dippe), was eine Olefinkoordination ermöglicht.
- 2) Die oxidative Addition des Arylchlorids an PdL_1 ($L = dippb$) ist schneller als an PdL_2 ($L = \text{Monophosphan}$).
- 3) Die Olefininsertion ist schneller als bei einzähnigen Phosphanen wegen der Chelatbildung durch dippb.^[254]

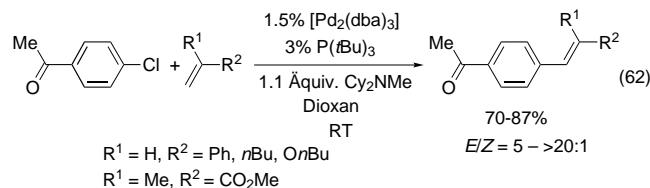
Unter reduzierenden nichtbasischen Bedingungen können Heck-Reaktionen nichtaktivierter Arylchloride mit $Pd/dippb$ durchgeführt werden, wobei mit Styrol vorwiegend *cis*-Stilbene entstehen (Tabelle 7, Nr. 2).^[255] Die Kupplung des elektronenreichen 4-Chloranisols verläuft mit einer beachtlichen Ausbeute von 49 %, wenn auch die Dehalogenierung als Nebenreaktion ein beträchtliches Ausmaß annimmt.

Beim Einsatz von Palladiumkomplexen und einfachen Triarylphosphanen (z.B. $P(Ph)_3$) konnten Herrmann et al. einen mäßigen Erfolg (bis zu 48 % Ausbeute) bei der Heck-Reaktion von 4-Chloranisol mit Acrylsäure-*n*-butylester erzielen, wenngleich recht hohe Temperaturen (160°C) erforderlich sind und Nebenprodukte durch C-P-Bindungsbruch entstehen.^[256] Palladium auf MgO ^[257] und durch Propylenkarbonat stabilisierte nanostrukturierte Palladiumcluster zeigen ebenfalls eine gewisse Aktivität bei der Kupplung von Chlorbenzol und Styrol.^[258]

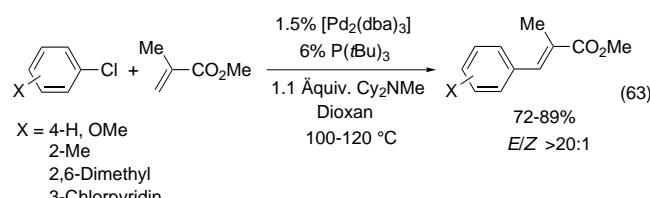
Ein wichtiger Beitrag in der Entwicklung der Heck-Chemie nichtaktivierter Arylchloride stammt von Reetz et al. aus dem Jahr 1998. In Gegenwart eines Tetraphenylphosphoniumsalzes einfacher Pd^{II} -Verbindungen wie $[PdCl_2(MeCN)_2]$ und $Pd(OAc)_2$ kuppeln elektronenneutrale Arylchloride effektiv mit Styrol (Tabelle 7, Nr. 3).^[259] Die Zugabe von *N,N*-Dimethylglycin verbessert die Regioselektivität der Reaktion. Für Chlorbenzol und 4-Chlorbenzaldehyd kann man Turnover-Zahlen von 130 bzw. 950 erreichen.

Die vielseitigste Methode, die bisher für Heck-Reaktionen nichtaktivierter Arylchloride beschrieben wurde, verwendet $Pd/P(tBu)_3$ als Katalysator. Fu et al. beschrieben 1999 ein Katalysatorsystem auf dieser Basis. In Gegenwart von Cs_2CO_3 können mit diesem Katalysator sowohl elektronenreiche als auch sterisch gehinderte Arylchloride mit Styrol und Acrylsäuremethylester gekuppelt werden (Tabelle 7, Nr. 4).^[260] Auch wenn die Reaktionstemperatur noch recht hoch ist ($100\text{--}120^\circ\text{C}$), so ist sie doch niedriger als für andere Katalysatoren, die bis dahin beschrieben wurden. Interessanterweise ist $P(tBu)_3$ der einzige effektive Ligand unter den getesteten kommerziell erhältlichen Phosphanen, darunter auch PCy_3 ^[261] und Tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphan,^[262] welche beide recht voluminös und elektronenreich sind.^[263]

Eine bedeutende Verbesserung dieses Katalysatorsystems konnte durch den Ersatz von Cs_2CO_3 durch Cy_2NMe erzielt werden.^[264, 265] Dadurch können Heck-Reaktionen aktivierter Arylchloride bei Raumtemperatur ablaufen [Gl. (62)]. Der Anwendungsbereich dieser Reaktion wurde dabei auch im



Hinblick auf das Olefin als Reaktionspartner beträchtlich erweitert – eine Reihe mono- und disubstituierter Olefine werden mit hoher *E/Z*-Stereoselektivität aryliert, während sich im Wesentlichen alle früheren Untersuchungen zu Heck-Reaktionen von Arylchloriden ausschließlich auf Styrol und Acrylsäurederivate als besonders reaktive Kupplungspartner konzentrierten. Der verbesserte Katalysator kuppelt elektronenreiche, sterisch gehinderte Arylchloride sowie chlorsubstituierte Heteroaryl-Substrate [Gl. (63)]. Außerdem lässt



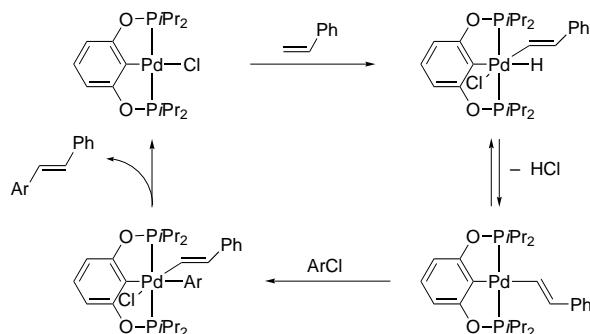
sich bei der verhältnismäßig anspruchsvollen Kupplung von Chlorbenzol mit Methacrylsäuremethylester eine hohe Turnover-Zahl erzielen (~ 300). Das handelsübliche $[Pd\{P(tBu)_3\}_2]$ kann für viele dieser Reaktionen verwendet werden, manchmal in Kombination mit $[Pd_2(dba)_3]$.

Die ungewöhnlich hohe Reaktivität von $Pd/P(tBu)_3$ in Heck-Reaktionen von Arylchloriden wurde zeitgleich von Hartwig et al. mithilfe eines auf der Fluoreszenz beruhenden Assays entdeckt, mit dem sie über 40 Phosphanliganden auf ihre Aktivität getestet haben. Nur mit zwei, nämlich $P(tBu)_3$ und Di(*tert*-butyl)phosphanoferrocen, verlief die Katalyse nichtaktivierter Arylchloride effektiv (Tabelle 7, Nr. 5).^[266]

Buchmeiser et al. beschrieben 1999 einen heterogenen Katalysator für Heck-Reaktionen von Arylchloriden auf der Basis von polymergebundenem Dichlorpalladium(di(pyrid-2-yl)amid), das man durch eine Ringöffnungsmetathese herstellen kann (Tabelle 7, Nr. 6).^[267] Mit diesem an Luft und gegenüber Feuchtigkeit stabilen Katalysator können beim Zusatz von $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ bei der Kupplung von Chlorbenzol mit Styrol Turnover-Zahlen von 23 600 erreicht werden.

Nichtwässrige, ionische Flüssigkeiten wurden von Herrmann et al. als ausgezeichnete Lösungsmittel für Heck-Reaktionen nichtaktivierter Arylchloride mit Palladacylen als Katalysatoren beschrieben.^[268] In geschmolzenem $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ zeigen sowohl phosphan- und phosphithaltige Palladacylen als auch Katalysatoren auf der Basis von Carben eine höhere Aktivität bei der Kupplung von Chlorbenzol im Vergleich zur Aktivität in DMF, einem herkömmlichen Lösungsmittel für die Heck-Reaktion.^[269] Selbst Katalysatoren wie $[Pd(PPh_3)_4]$ und $PdCl_2$ zeigen unter diesen Bedingungen einige Aktivität, bei der Kupplung elektronenreicher Arylchloride ist jedoch nur $[Pd_2(dba)_3]/P(tBu)_3$ effektiv.

Jensen et al. stellten fest, dass ein Phosphit-PCP-Pinzenkomplex, den man in zwei Stufen synthetisieren kann,^[270] ein effektiver Katalysator ist für Heck-Reaktionen von vielen Arylchloriden einschließlich sterisch gehinderter und elektronenreicher Substrate (Tabelle 7, Nr. 7).^[271] Nachteilig ist hierbei die hohe Reaktionstemperatur (180°C , 24 Stunden) und die lange Reaktionszeit (120°C , 5 Tage). Interessanterweise ist unter identischen Bedingungen der elektronenreichere Phosphan-PCP-Pinzenkomplex^[272] nahezu inaktiv. Möglicherweise verlaufen die von einem Phosphit-PCP-Pinzenkomplex katalysierten Heck-artigen Reaktionen über Pd^{II} - und Pd^{IV} -Zwischenstufen (Schema 8). Somit folgt



Schema 8. Vorgeschlagener Mechanismus von Heck-artigen Reaktionen, die durch einen Phosphit-PCP-Pinzenkomplex katalysiert werden.

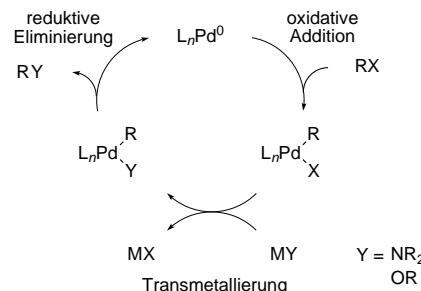
nach der oxidativen Addition einer vinylischen C-H-Bindung die reduktive Eliminierung von HCl , dann die oxidative Addition von ArCl und schließlich die reduktive Eliminierung des gekuppelten Produkts. Die merklich geringere Reaktivität des elektronenreichereren Phosphan-PCP-Pinzenkomplexes kann der langsameren reduktiven HCl -Eliminierung zugeschrieben werden, die vermutlich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Katalysezyklus ist und somit die Turnover-Zahl bestimmt.

Beller et al. wiesen nach, dass Di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphan ein hocheffektiver Ligand für Heck-Reaktionen nichtaktivierter Arylchloride ist, wenngleich man mit sterisch gehinderten Arylchloriden nur mäßige Ausbeuten erzielt (Tabelle 7, Nr. 8).^[273] Verschiedene voluminöse elektronenreiche Dialkylaryl- und Trialkyphosphane wurden als Liganden für die palladiumkatalysierte Kupplung von 4-Chlortoluol und Styrol getestet, wobei Di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphan und $\text{P}(\text{iBu})_3$ zu den höchsten Ausbeuten und Turnover-Zahlen führten.

3. Die Knüpfung von Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen

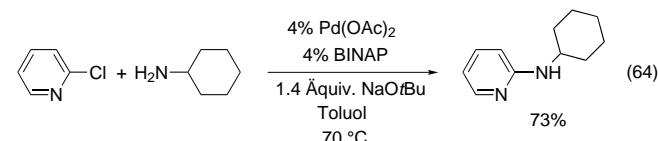
Die metallkatalysierte Knüpfung von C(Aryl)-N-Bindungen ist ein äußerst leistungsfähiges Hilfsmittel für die Synthese von Anilinderivaten. Diese Methode beruht hauptsächlich auf den wegweisenden Forschungsarbeiten von Buchwald et al.^[274] sowie Hartwig et al.^[69b, 275] Anilinderivate sind eine für viele Bereiche wichtige Substanzklasse (etwa bei der Herstellung von Pharmaka oder Agrochemikalien sowie

in der Photographie).^[276, 277] Ein vereinfachter Mechanismus der Buchwald-Hartwig-Reaktion und verwandter Verfahren zur Knüpfung von C-O-Bindungen (Abschnitt 4.) ist in Schema 9 dargestellt. Der Reaktionsweg entspricht dem der bereits beschriebenen Bildung von C-C-Bindungen (Schema 1), jedoch ist hier das Transmetallierungsagens ein Metallamid oder ein Metallalkoxid.



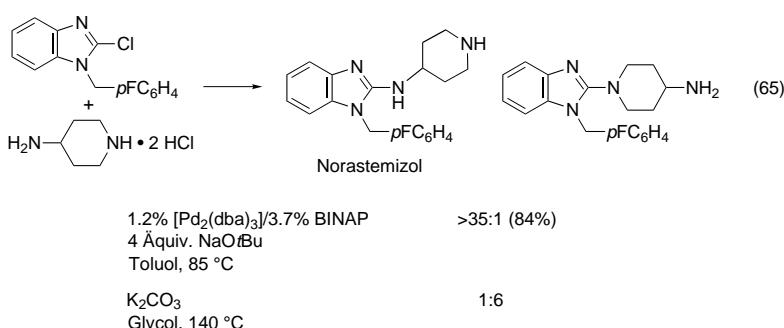
Schema 9. Vereinfachter Mechanismus für die palladiumkatalysierte Knüpfung von C-N- und C-O-Bindungen.

Anfänglich konzentrierten sich die Untersuchungen der beiden Gruppen um Buchwald und Hartwig auf herkömmliche Kupplungsreaktanden wie Arylbromide. Später hingegen beschrieben sie und auch andere Gruppen allgemein anwendbare Vorschriften mit milden Reaktionsbedingungen für die palladiumkatalysierte Aminierung von Arylchloriden. 1996 berichteten Buchwald et al. erstmals über die Reaktion eines Heteroarylchlorids, die durch $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ katalysierte Aminierung von 2-Chlorpyridin mit Cyclohexylamin [Gl. (64)].^[278]

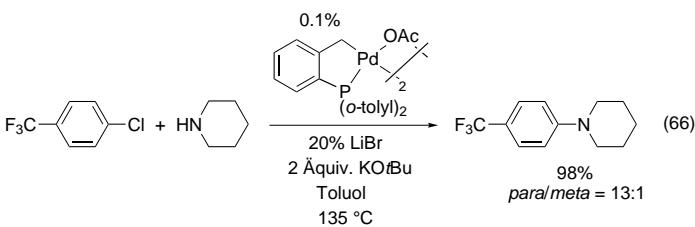


In der Folge gelangen auch palladiumkatalysierte Aminierungen von Chlorchinolinen,^[279] Heteroarylimidoylchloriden,^[280] Chlorpurinen,^[281] Chlorthiophenen,^[282] Chlorbenzothiazolen,^[283] Chlorbenzoxazolen^[283] und anderen Chlorpyridinen^[279, 284], die entweder mit Pd/BINAP oder mit Pd/dpff als Katalysator durchgeführt wurden. Dichlorsubstituierte Pyridine können mit $\text{Pd}/\text{BINAP}/\text{K}_2\text{CO}_3$ aminiert werden, wobei die 2-Stellung gegenüber der 3-, 5- und 6-Stellung bei hoher Selektivität bevorzugt ist.^[285]

Sananayake et al. entwickelten eine einfache Synthese des nichtsedierenden Antihistamins Norastemizol, die auf der Aminierung des 2-Chlor-(4-fluorbenzyl)benzimidazols beruht [Gl. (65)].^[283, 286] Hierbei wird erstmals ein primäres Amin durch palladiumkatalysierte Kupplung in Gegenwart eines sekundären Amins selektiv umgesetzt. Diese Selektivität ist nicht auf 4-Aminopiperidin beschränkt, sondern kann auf acyclische Diamine und Triamine ausgedehnt werden. Bei höheren Temperaturen hingegen reagiert bevorzugt das sekundäre Amin mit einer Selektivität von 6:1.



Die erste palladiumkatalysierte Aminierung eines aktivierte Arylchlorids, also kein Heteroarylchlorid, beschrieben Beller et al., die einen Palladacyclus-Komplex verwendeten [Gl. (66)].^[287] Hierbei erhält man auch geringe Mengen an



meta-substituiertem Produkt. Das legt nahe, dass unter den gewählten Bedingungen zumindest etwas Dehydrobenzol entsteht (ohne Katalysator erhält man eine 1:1-Mischung

Tabelle 8. Reaktionen von Arylchloriden zur Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungsbildung.

Nr.	R	Amin	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausb. [%]
1	4-CN, H, CH ₃	2° cyclisch; 2° Aryl	[PdCl ₂ (PCy ₃) ₂]	NaOtBu, Toluol, 120 °C	56–88
2	4-Me, 3-OMe, 2-Me	2° cyclisch; 1° Alkyl; 1° Aryl	Pd/P(tBu) ₂	NaOtBu, Toluol, 100–110 °C	57–93 ^[a]
3	4-CN, H, Me, OMe	2° Alkyl; 2° Aryl; 1° Aryl	[Pd(dba) ₂]/P(tBu) ₃	NaOtBu, Toluol, RT-70 °C	75–97
4	4-CO ₂ Me, H, F, Me, OMe, 2-Cl-Pyridin	LiN(SiMe ₃) ₂	[Pd(dba) ₂]/P(tBu) ₃	Toluol, RT-90 °C	62–99 ^[b]
5	4-COPh, CF ₃ , CN, 3,5-Me ₂ , 2,5-Me ₂ , 2-OMe	2° cyclisch; 2° Alkyl; 1° Alkyl; 1° Aryl	[Pd(dba) ₂]/PCy ₂	NaOtBu, Toluol, 105 °C	83–97
6	4-Me	1° Aryl	[PdCl ₂ (P(tBu) ₂ OH) ₂]	NaOtBu, Dioxan, 110 °C	97
7	4-Me, OMe, 2,5-Me ₂	2° cyclisch; 2° Alkyl; 2° Aryl; 1° Alkyl; 1° Aryl	[Pd ₂ (dba) ₃]/Ar-N ⁺ Cl ⁻	KOtBu, Dioxan, 100 °C	59–99 ^[c]
8	4-CN, Me, OMe, 2-Me, 2-Cl-Pyridin, 3-Cl-Pyridin	2° cyclisch; 2° Alkyl; 2° Aryl; 1° Aryl	[Pd(dba) ₂]/Ar-N ⁺ BF ₄ ⁻	NaOtBu, DME, RT	82–99 ^[c]
9	4-Me	2° cyclisch; 2° Alkyl; 2° Aryl; 1° Alkyl; 1° Aryl		KOtBu, Dioxan, 100 °C	81–99 ^[c,d]

[a] [Pd(dba)₂] und Pd(OAc)₂ dienten als Pd-Quellen. [b] Das isolierte Produkt war das desilylierte Anilin. [c] Ar=2,6-(iPr)₂C₆H₃. [d] Der [Pd(carben)-P(oTol)₃]-Komplex erwies sich auch als effizienter Katalysator.

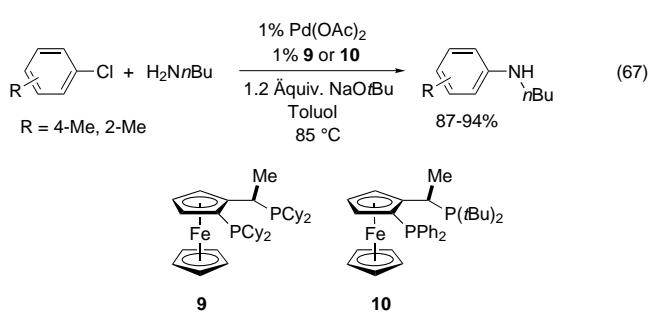
des *para*- und *meta*-substituierten Isomers).^[288] Die Wahl der Base ist entscheidend – KOtBu ist dem NaOtBu weit überlegen, das wesentlich häufiger in palladiumkatalysierten Aminierungen eingesetzt wird.

1997 beschrieben Reddy et al. die ersten palladiumkatalysierten Aminierungen nichtaktivierter Arylchloride mit [PdCl₂(PCy₃)₂] als Katalysator (Tabelle 8, Nr. 1).^[289] Mit [PdCl₂(PiPr₃)₂] ist die Katalyse ebenfalls effektiv, Katalysatoren mit BINAP^[290] dppf und P(oTol)₃ liefern jedoch nur weniger als 10 % des gewünschten Produkts.

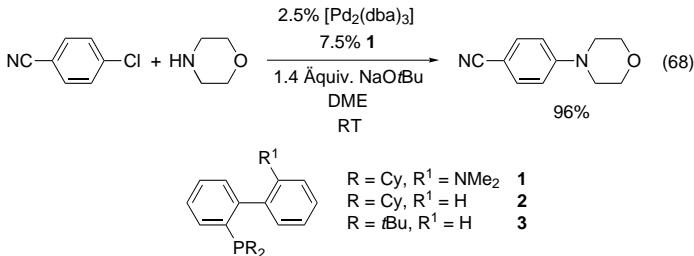
[PdCl₂(PCy₃)₂]-katalysierte Aminierungen *ortho*-substituierter Arylchloride ergeben geringe Ausbeuten. Reaktionen mit cyclischen sekundären Aminen liefern die höchsten Ausbeuten, mit sekundären Anilinen erhält man mäßige bis gute Ausbeuten. Andererseits sind acyclische sekundäre Amine keine geeigneten Substrate für diese Methode, da sie zur β-Hydrideliminierung neigen, was zur Iminbildung und Hydrodehalogenierung des Arylchlorids führt. Somit scheint mit PCy₃ die oxidative Addition des Arylchlorids an das Palladiumzentrum effektiv zu funktionieren, doch ist dieser Ligand nicht immer geeignet für die sich anschließenden Schritte des Katalyzyklus und begünstigt dann die reduktive Eliminierung gegenüber der β-Hydrideliminierung.

Sterisch gehinderte chelatbildende Ferrocenyldialkylphosphane, besonders 1,1'-Bis(di-*tert*-butylphosphano)ferrocen (DtBPF), eignen sich für palladiumkatalysierte Aminierungen von Arylchloriden (Tabelle 8, Nr. 2).^[291] Die hohe Reak-

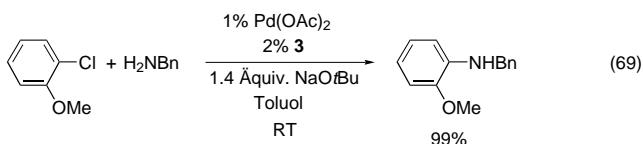
tivität, die man mit diesem Liganden erzielt, kann sowohl auf der hohen Elektronendichte, die die oxidative Addition nichtaktivierter Arylchloride an Pd⁰ begünstigt, als auch auf der sterischen Anforderung und der Fähigkeit des Liganden zur Chelatbildung beruhen, wodurch die reduktive Eliminierung gegenüber der β-Hydrideliminierung bevorzugt ist. Somit kommt es mit Pd/DtBPF zu einer effizienten Kupplung von Anilin und sekundären cyclischen Aminen mit elektronenneutralen Arylchloriden. Bei der Arylierung von primären Alkylaminen verläuft die Katalyse mit den Ferrocenylliganden **9** und **10** sehr effektiv [Gl. (67)].



Buchwald et al. zeigten, dass die Dialkylarylphosphoranliganden, die zu einer effektiven Suzuki-Kupplung von Arylchloriden [Gl. (10) und Gl. (11)] führen, auch für Aminierungen dieser Substratgruppe geeignet sind. Daher ist Pd/**1** der erste bekannte Katalysator für Umsetzungen von Arylchloriden (4-Chlorbenzonitril) bei Raumtemperatur [Gl. (68)].^[56] Dieser

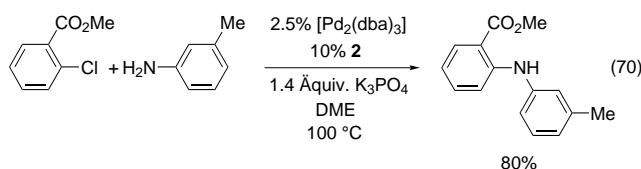


Katalysator kuppelt viele verschiedene Arylchloride, auch elektronenreiche, mit sekundären und primären Alkylaminen und Anilinen. Nachfolgende Untersuchungen ergaben, dass die katalytische Aminierung bei Raumtemperatur mit dem di(*tert*-butyl)phosphanosubstituierten Biphenylligand **3** beträchtlich effektiver verläuft und selbst Kupplungen sterisch gehinderter und elektronenreicher Arylchloride möglich sind [Gl. (69)].^[57a]



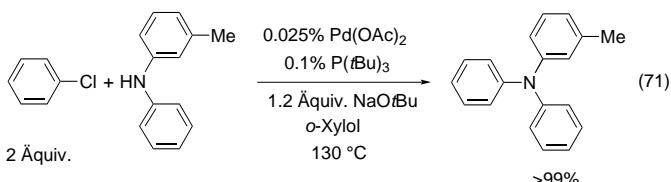
Der Anwendungsbereich für Aminierungen kann erweitert werden, wenn die Katalyse mit Pd/**3** bei 80–110 °C erfolgt;

primäre und sekundäre Aniline, primäre Amine, Diarylamine, Benzophenonimin und Benzophenonhydrazone können mit Arylchloriden einschließlich sterisch stark gehinderter Chloriden und mit Chlorpyridinen gekuppelt werden.^[292] Bei bestimmten Substratkombinationen kommt man mit einer Katalysatorbeladung von 0.05 % Pd aus. Aminierungen von Arylchloriden mit empfindlichen funktionellen Gruppen lassen sich durch Verwendung einer schwächeren Base (K₃PO₄) und der Phosphane **1** oder **2** erreichen [Gl. (70)].



Nach dem ersten Bericht von Buchwald et al. kam es zu zahlreichen Anwendungen der vielseitigen Dialkylphosphanobiphenyle als Liganden für die Aminierung von Arylchloriden, z.B. bei der N-Arylierung von Indolen^[293] und vinylogen Amiden,^[294] ebenso bei der Aktivierung von Halobenzylethern als Schutzgruppen in der Oligosaccharidsynthese^[295] und bei der Eintopsynthese unsymmetrischer Triarylamidine.^[296, 297] Diese Liganden können auch polymergebunden eingesetzt werden.^[298] Bei der Verwendung von Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) oder Ph₃SiNH₂ anstelle von Ammoniak und Pd/**2** als Katalysator lassen sich primäre Aniline aus Aryl- und Heteroarylchloriden synthetisieren; darüber hinaus kann man symmetrische Di- und Triarylamine über Pd/**3**-katalysierte Arylierungen von LiNH₂ herstellen.^[299]

1998 beschrieben Mitarbeiter der Firma Tosoh Corporation, dass mit P(*i*Bu)₃ als Ligand palladiumkatalysierte Aminierungen von Arylchloriden effektiv ablaufen. Chlorbenzol lässt sich in guten Ausbeuten mit Piperazin^[300] und mit *N*-(3-methyphenyl)anilin^[301] kuppeln; beim zweitgenannten Substrat reichen bereits 0.025 % Pd [Gl. (71)]. Der Anwendungsbereich Pd/P(*i*Bu)₃-katalysierter Aminierungen von

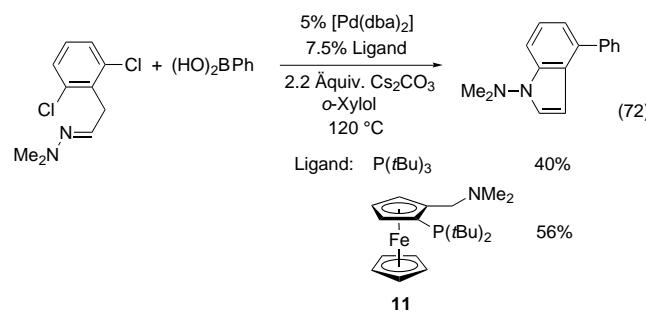


Arylchloriden ist recht groß. Nichtaktivierte Chloride können bei 70 °C mit sekundären Aminen gekuppelt werden, und aktivierte Arylchloride sowie Chlorbenzol selbst lassen sich bei Raumtemperatur aminieren (Tabelle 8, Nr. 3).^[302] Wie bereits bei Suzuki-Kupplungen beobachtet [Gl. (16)], kann ein niedriges Verhältnis von P(*i*Bu)₃:Pd (0.8:1) zu einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit führen. Pd/P(*i*Bu)₃ katalysiert die Kupplung von Arylchloriden mit einer Reihe stickstoffhaltiger Substrate einschließlich Indole^[303] und *tert*-Butylcarbamat,^[304] das zu Boc-geschützten Anilinen führt.

LiHMDS lässt sich arylieren, wobei nach der Behandlung der Kupplungsprodukte mit HCl primäre Aniline entstehen (Tabelle 8, Nr. 4).^[305] Arylchloride mit Substituenten in *ortho*-Stellung sind keine geeigneten Substrate.

Hartwig et al. untersuchten den Mechanismus der Pd(*t*Bu)₃-katalysierten Aminierungen von Arylchloriden in Gegenwart von Alkoxidbasen. Demnach können zwei verschiedene Reaktionswege eingeschlagen werden:^[306] Zum einen kann das Substrat oxidativ an den Monophosphan-Palladiumkomplex addieren, der sich nach der Dissoziation eines Liganden aus dem im Ruhezustand befindlichen Komplex [Pd(P(*t*Bu)₃)₂] bildet. Dieser Schritt ist entscheidend für die erreichbare Turnover-Zahl. Zum anderen kann eine oxidative Addition an das anionische Addukt aus Alkoxid und Palladium, [Pd(alkoxide)(P(*t*Bu)₃)]⁻, erfolgen.^[307] Bei Aminierungen, bei denen ein P(*t*Bu)₃:Pd-Verhältnis von 1:1 vorliegt und NaOtBu als Base verwendet wird, ist die Reaktionsgeschwindigkeit erster Ordnung bezüglich der Base. Daraus schlossen Hartwig et al., dass der zweite Reaktionsweg überwiegt. Hingegen wurde beim Einsatz des sterisch anspruchsvolleren NaOCEt₃ eine Reaktionsordnung von null bezüglich der Base beobachtet, was nahelegt, dass in diesem Fall der erste Reaktionsweg beschritten wird. Pd/BINAP-katalysierte Aminierungen zeigen sowohl mit NaOtBu als auch mit NaOCEt₃ eine Reaktionsordnung von null bezüglich der Base.^[308]

Watanabe stellte fest, dass sowohl P(*t*Bu)₃ als auch der P,N-Ligand **11**, den man in einem Reaktionsschritt aus dem handelsüblichen Dimethylaminomethylferrocen gewinnen kann, zur Synthese von 1-Aminoindolderivaten durch eine intramolekulare Aminierung N,N-disubstituierter *o*-Chlorarylacetalddehydhydrazone verwendet werden kann.^[67a] Werden Dichlorarylacetalddehydhydrazone in Gegenwart eines Amins, eines Azols oder einer Arylboronsäure umgesetzt, erfolgen in einer Eintopfreaktion zwei palladiumkatalysierte Bindungsbildungen, wobei funktionalisierte 1-Aminoindole entstehen [Gl. (72)]. Bei dieser Umwandlung verläuft die Suzuki-Kupplung schneller als die Aminierung/Cyclisierung.^[309]



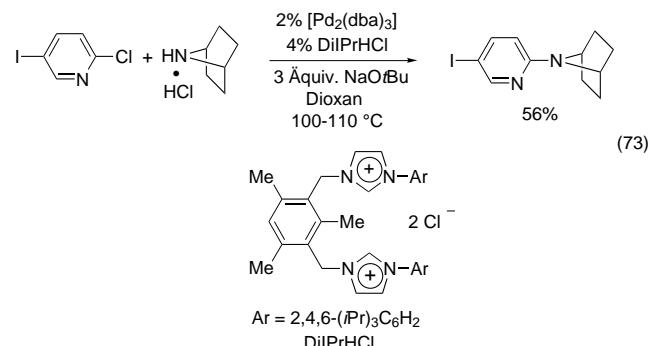
Das von Guram et al. vorgestellte Dialkylarylphosphan ist ein geeigneter Ligand für palladiumkatalysierte Aminierungen von Arylchloriden mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften. Sterisch ungehinderte Arylchloride kuppeln gut an sekundäre Amine, während *ortho*-substituierte Arylchloride glatt durch primäre Amine aminiert werden (Tabelle 8, Nr. 5).^[310] Untersuchungen an ähnlichen Liganden deuten darauf hin, dass ein oder mehrere

Sauerstoffatome für die Effektivität des Liganden wichtig sind.

Pd/Phosphinigsäure-Komplexe können die Aminierung elektronenneutraler Arylchloride mit mäßigen bis ausgezeichneten Ausbeuten katalysieren. Li konnte zeigen, dass hierbei jedoch nur die Kupplung von ArNH₂ und sekundären cyclischen Aminen effektiv erfolgt. Der Katalysator lässt sich *in situ* aus einem Phosphanoxid und [Pd₂(dba)₃] herstellen,^[82] man kann aber auch kommerziell erhältliche Pd^{II}/Phosphinigsäure-Komplexe einsetzen (Tabelle 8, Nr. 6).^[248]

Die Aminierung von Arylchloriden kann auch mit Pd/Carben-Katalysatoren durchgeführt werden. Nolan et al. testeten verschiedene Salze N-heterocyclischer Carbenliganden: Das diisopropylarylsesubstituierte IPr, mit dem Kumada-Kupplungen nichtaktivierter Arylchloride effektiv verlaufen, ist der effizienteste Ligand. Sowohl primäre als auch sekundäre Amine lassen sich mit elektronenneutralen und elektronenreichen Arylchloriden in guten Ausbeuten kuppeln (Tabelle 8, Nr. 7).^[311] Der Anwendungsbereich Pd/IPr-katalysierter Aminierungen wurde später auf Chlorpyridine und Benzophenonimin ausgeweitet.^[312]

Pd/Bis(carben)-Komplexe können die Aminierung von 2-Chlor-5-iodpyridin durch 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan katalysieren. Interessanterweise reagiert das Substrat bevorzugt als Arylchlorid [Gl. (73)]; das Kupplungsprodukt des Aryliodids wird nur mit 5 % Ausbeute isoliert.^[313]

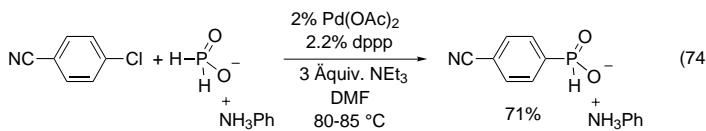


Hartwig et al. berichteten, dass das gesättigte Analogon von IPr, welches aus dem Dihydroimidazoliumsalz SIPrHBF₄ gewonnen wird,^[86b, c, 314, 315] ein aktiverer Katalysator für Aminierungen von Arylchloriden ist als IPr selbst (Tabelle 8, Nr. 8).^[316] Mit dem elektronenreicherem SIPr-Ligand ist es möglich, bei Raumtemperatur nichtaktivierte und deaktivierte Arylchloride sowie Chlorpyridine mit vielen sterisch ungehinderten sekundären Aminen zu kuppeln. Der Katalysator funktioniert jedoch nicht effektiv bei Kupplungen von primären Alkylaminen, bei denen sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit herabgesetzt ist als auch erhebliche Mengen an hydrodehalogeniertem Arenen entstehen. Bei höherer Temperatur lässt sich eine höhere Turnover-Zahl erreichen, z.B. nahezu 5000 für die Kupplung von 4-Chlortoluol mit Morpholin nach 7 h bei 100 °C.

Diskrete, zweifach koordinierte Bis(SIPr)- und SIPr/P(*o*Tol)₃-Komplexe von Palladium können aktive Katalysatoren für die Kupplung des elektronenneutralen 4-Chlorto-

luols mit vielen Aminen sein (auch primären Aminen), wie Caddick et al. zeigten (Tabelle 8, Nr. 9).^[317] Im Gegensatz zu dem Katalysatorsystem mit SiPr, das *in situ* gebildet wird, erfolgt die katalytische Kupplung mit diesen bereits vorliegenden Palladiumkomplexen von SiPr bei Raumtemperatur nicht effektiv.^[318]

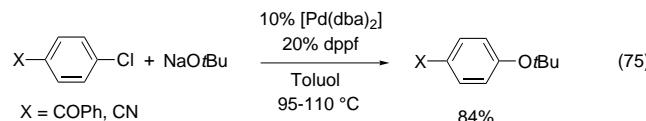
Verfahren zur Knüpfung von C-P-Bindungen sind mit denen zur Knüpfung von C-N-Bindungen verwandt. Es gibt allerdings nur wenige solche Reaktionen, die durch Palladium katalysiert werden.^[319] Die einzige Kupplung mit einem Arylchlorid ist die Kreuzkupplung des aktivierten 4-Chlorbenzonitrils mit Aniliniumhypophosphit in Gegenwart von Pd/dppp [Gl. (74)].^[320] Mit [Pd(PPh₃)₄], dem Katalysator der Wahl für die entsprechenden Reaktionen von Arylbromiden, -iodiden und -triflaten, erhält man bei 4-Chlorbenzonitril als Substrat keine Kupplungsprodukte.



4. Die Knüpfung von Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen

Diaryl- und Arylalkylether spielen in verschiedenen Fachgebieten, einschließlich pharmazeutischer Chemie und Chemie der Naturstoffe, eine wichtige Rolle.^[277a, 321] Anders als die palladiumkatalysierten Bildung von C(Aryl)-N-Bindungen ist die Bildung von C(Aryl)-O-Bindungen weit weniger gut entwickelt. Gleichwohl wurden in den letzten Jahren hauptsächlich von den Arbeitsgruppen um Buchwald und Hartwig bedeutende Fortschritte erzielt, davon viele bei der Kupplung von Arylchloriden.

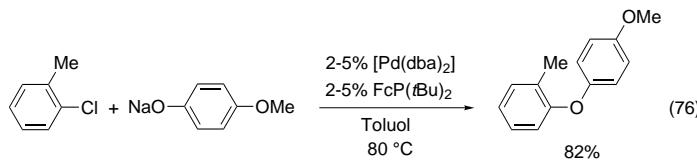
Als Erste berichteten Hartwig et al. über die palladiumkatalysierte Bildung von C-O-Bindungen mit einem Arylchlorid: Pd/dppf katalysiert die Kupplung elektronenarmer Arylchloride mit NaOtBu, wobei *tert*-Butylarylether entstehen, die als geschützte Phenole eingesetzt werden können [Gl. (75)].^[322] Natürlich ist die Umsetzung von Alkoxyden



mit Arylhalogeniden ohne Katalysator als nucleophile aromatische Substitution eine gut eingeführte Reaktion, bei der die äußerst elektronenarmen Arylfluoride im Allgemeinen die reaktivsten Substrate sind.^[323] Bei den Kontrollexperimenten von Hartwig et al. stellte sich jedoch heraus, dass unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ohne den Palladiumkatalysator keine C-O-Bindungen gebildet werden.

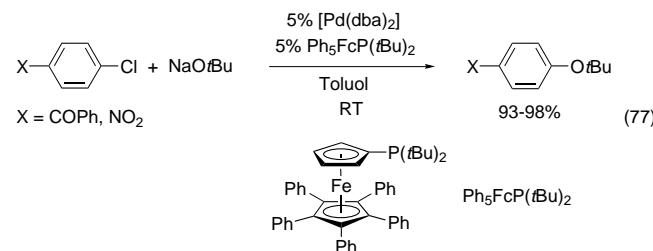
Da elektronenneutrale und elektronenreiche Arylchloride keine geeigneten Substrate sind für die Bildung von C-O-Bindungen durch nucleophile aromatische Substitutionen, ist

die Entwicklung einer Methode zur Kupplung dieser Verbindungen mithilfe von Palladiumkatalysatoren ein lohnendes Ziel. 1999 wurde der erste Katalysator für eine C-O-Bindungsbildung mit elektronenneutralen Arylchloriden unter Verwendung von P(*t*Bu)₃ oder Di(*tert*-butyl)phosphanoferrocen (FcP(*t*Bu)₂) als Ligand von Hartwig et al. beschrieben [Gl. (76)].^[324] BINAP, dppf und P(*o*Tol)₃ waren unter

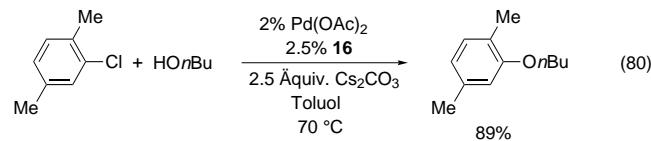
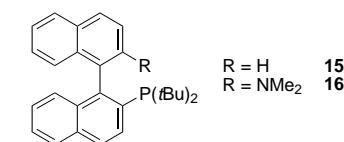
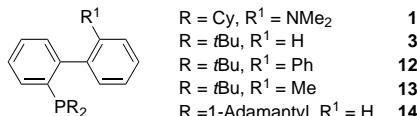
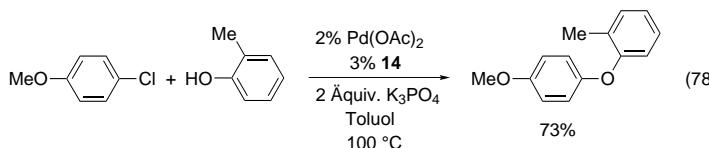


diesen Bedingungen keine effektiven Liganden. Sowohl NaOtBu als auch elektronenreiche Natriumphenoxyde sind geeignete Substrate für eine Kupplung, Arylchloride ohne *ortho*-Substituent jedoch nicht. Der *ortho*-Substituent bewirkt möglicherweise durch sterische Effekte eine Beschleunigung der reduktiven Eliminierung, die die Turnover-Zahl bestimmt. Auch Watanabe et al. berichteten 1999, dass Pd/P(*t*Bu)₃ die Kupplung elektronenneutraler Arylchloride mit NaOtBu katalysieren kann.^[325]

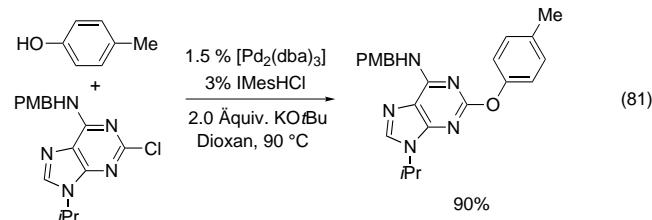
In einer weiterführenden Untersuchung von Hartwig et al. stellte sich heraus, dass unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen FcP(*t*Bu)₂ fünfach aryliert wird und hierbei Ph₅FcP(*t*Bu)₂ entsteht.^[166] Mit dieser Verbindung erhält man einen aktiveren Palladiumkatalysator als mit FcP(*t*Bu)₂.^[326] Die ersten Umsetzungen von Arylchloriden unter C-O-Bindungsbildung bei Raumtemperatur gelangen Hartwig et al. mit [Pd(dba)₂]/Ph₅FcP(*t*Bu)₂; hierbei kupplten jedoch nur aktivierte Arylchloride [Gl. (77)].



Die Anwendungsmöglichkeiten palladiumkatalysierter Reaktionen zur Bildung von C-O-Bindungen mithilfe von Arylchloriden wurden von Buchwald et al. beträchtlich erweitert, indem sie die voluminösen elektronenreichen Dialkylarylpophosphane **3**, **12**, **14** und **16** als Liganden einsetzen.^[327] Elektronenarme Arylchloride kupplten glatt mit Phenolen, wenn man die handelsübliche Verbindung **3** als Ligand verwendet, während die Umsetzungen elektronenneutraler und elektronenreicher Arylchloride den Einsatz von **12**, **14** und **16** erfordern. Mit **14** gelang die erstmalige Kupplung eines äußerst elektronenreichen Arylchlorids [Gl. (78)]. Diese Methode wurde bereits auf die Festphasensynthese einer Heterocyclen-Bibliothek angewandt.^[92]

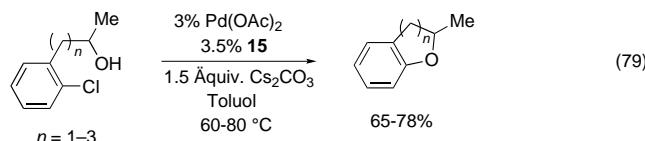


mit einem Arylchlorid als Substrat. Schultz et al. zeigten, dass 2-Chlorpurinderivate mit Phenolen durch Pd/IMes als Katalysator in hohen Ausbeuten kuppeln [Gl. (81)].^[89, 92]



Buchwald et al. wiesen nach, dass es mithilfe der Liganden **1** und **13** möglich ist, NaOtBu mit vielen verschiedenen Arylchloriden effizient zu kuppeln – mit elektronenneutralen, elektronenreichen und mit sterisch gehinderten – wobei Aryl-*tert*-butylether entstehen.^[328] Vermutlich beruhen diese Kupplungsprozesse auf der Eigenschaft der voluminösen Liganden L, die Zwischenstufe $[\text{Pd}(\text{OAr}^1)\text{ArL}_n]$ zu destabilisieren, indem die Ar- und die OAr¹-Liganden näher aneinander gedrückt werden. Dadurch wird die reduktive Eliminierung erleichtert, die als geschwindigkeitsbestimmender Schritt die Turnover-Zahl beeinflussen soll.^[329]

Bedeutende Einschränkungen bei der Anwendung palladiumkatalysierter C-O-Bindungsbildungen bestehen für nahezu alle Methoden wegen ihres Unvermögens, Alkohole mit β -Wasserstoffatomen, d.h. primäre und sekundäre Alkohole, effektiv zu kuppeln. Dies beruht auf der Eigenschaft von $[\text{PdAr}(\text{OR})\text{L}_n]$, bevorzugt eine β -Hydrideliminierung am OR-Liganden und weniger eine reduktive Eliminierung unter Bildung von ArOR einzugehen. Allerdings können bei der Verwendung des kommerziell erhältlichen Phosphans **15** sowohl primäre als auch sekundäre Alkohole für die Bildung intramolekularer C-O-Bindungen von Arylchloriden eingesetzt werden [Gl. (79)].^[330] Mit dieser Methode gelingt die

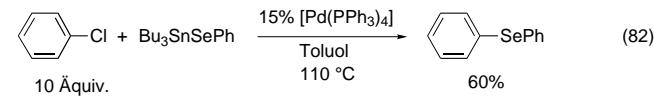


Synthese von fünf-, sechs- und siebengliedrigen Sauerstoffheterocyclen in guter Ausbeute. Enantiomerenangereicherte sekundäre Alkohole cyclisieren dabei unter einem geringen Verlust an Enantiomerenreinheit (1–10 % ee).^[330b]

Der Ligand **16** (und manchmal auch **15**) katalysiert die intermolekulare C-O-Bindungsbildung primärer Alkohole effektiv.^[331] Elektronenneutrale Arylchloride mit mindestens einem *ortho*-Substituenten, elektronenarme Arylchloride und 2-Chlorpyridin sind geeignete Substrate [Gl. (80)].

Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es lediglich zwei Publikationen zur Verwendung eines Katalysatorsystems ohne Phosphanliganden zur Knüpfung von C-O-Bindungen

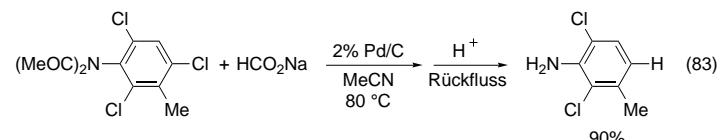
Bei einer verwandten Reaktion (Knüpfen einer C-Se-Bindung) konnten Sonoda et al. nachweisen, dass $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ die Kupplung von Chlorbenzol mit SnBu_3SePh unter Bildung von Diphenylselenid katalysiert [Gl. (82)].^[332]



5. Hydrodechlorierungen

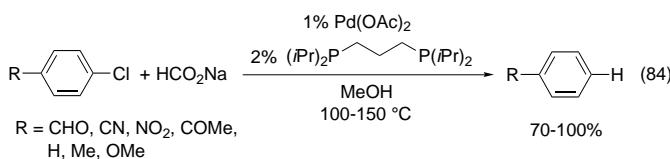
Die Dechlorierung von Arylchloriden ist nicht nur für die organische Synthese ein wichtiges Verfahren,^[333] sondern auch für die Umweltchemie, da mit der Dechlorierung polychlorierter Biphenyle (PCBs) und verwandter chlorierter Arene ein Mechanismus zur Entgiftung dieser persistenten Schadstoffe zur Verfügung steht.^[334] Die heterogene palladiumkatalysierte Dechlorierung von Aryl- und Heteroarylchloriden wird schon seit vielen Jahren eingesetzt.^[335] Normalerweise wird hierbei Palladium auf Aktivkohle in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Wasserstoff^[336], Triethylsilan,^[337] Natriumhypophosphit,^[338] 1,4-Cyclohexadien,^[336c] Ameisensäure^[339] und ihre Salze verwendet.^[340]

Eine interessante Anwendung der heterogenen palladiumkatalysierten Dechlorierung ist die Synthese von 2,6-Dichloranilinen durch die selektive Reduktion des *para*-Chloratoms bei einer 2,4,6-Trichlorvorstufe [Gl. (83)].^[341] Dies kann eine

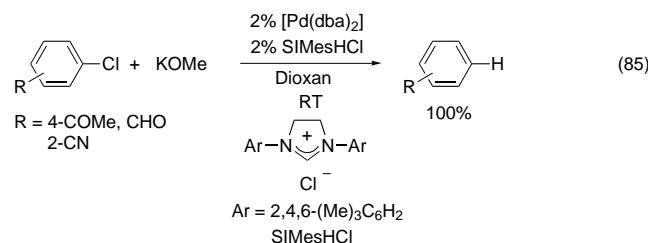


geeignete Methode sein, da solche Dichloraniline nicht direkt durch eine elektrophile aromatische Substitution von Anilin zugänglich sind.

Während es zahlreiche Publikationen über Dechlorierungen mit heterogenen Palladiumkatalysatoren gibt, wurden bisher vergleichsweise wenige Untersuchungen unter Verwendung homogener Komplexe beschrieben. Chlorbenzol lässt sich mit PdCl_2 als Katalysator und Indolin als Wasserstoffdonor bei 140°C in 76 % Ausbeute zu Benzol reduzieren; Rh-, Ru-, Re-, Fe-, Ni-, Co-, Ir- und Pt-Komplexe sind weniger wirksam.^[342, 343] $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ wurde ebenfalls als Katalysator zur Reduktion von Arylchloriden eingesetzt,^[344] die meisten Untersuchungen konzentrierten sich jedoch auf aktivierte Substrate.^[345] Andererseits können Palladiumkomplexe mit dem voluminösen, elektronenreichen, chelatbildenden Liganden dipp zur Dechlorierung von elektronisch unterschiedlichen funktionalisierten Arylchloriden eingesetzt werden [Gl. (84)].^[346]



Mit Pd/Carben-Katalysatoren können Dechlorierungen unter milden Bedingungen erfolgen. Von den getesteten Carbenen und Phosphanen ist das gesättigte mesitylsubstituierte Carben SIMes der Ligand, mit dem die Reaktion besonders effektiv verläuft [Gl. (85)].^[347] Elektronenarme Arylchloride sind hinreichend reaktiv für eine Reduktion bei Raumtemperatur, während nichtaktivierte Arylchloride und Chlorpyridine bei 100°C dechloriert werden.



6. Schlussfolgerungen

Im Laufe der letzten Jahre wurden bemerkenswerte Fortschritte im Hinblick auf die schon lange anstehende Herausforderung erzielt, einfach zugängliche und preiswerte Arylchloride auch als prinzipiell geeignete Substrate für palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen einzusetzen zu können. So wurden durch die geeignete Wahl der Liganden – voluminöse, elektronenreiche Phosphane und Carbene erwiesen sich bisher als besonders vielseitig – eine Reihe von Katalysatorsystemen entwickelt, die unter überraschend milden Bedingungen allgemein anwendbar sind. Bis vor kurzem galt die oxidative Addition von Arylchloriden als der problematische Schritt im Katalysezyklus, und deshalb ist die Optimierung dieses Schritts eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für eine effektive Katalyse. Daher

weisen die nun entwickelten Liganden zusätzlich sterische und elektronische Eigenschaften auf, die auch Vorteile für nachfolgende Schritte des Katalysezyklus haben.

Im Hinblick auf diese Fortschritte kann man davon ausgehen, dass die palladiumkatalysierten Kupplungen in Zukunft verstärkt eingesetzt werden, besonders in der Industrie, für die diese Entwicklungen wegen der verhältnismäßig preiswerten Arylchloride besonders reizvoll ist. Zahlreiche Schlüsselganden sind inzwischen kommerziell erhältlich.

Trotz der beeindruckenden Fortschritte bleiben aber viele Herausforderungen weiterhin bestehen. Zweifelsohne ist der Preisvorteil für die Arylchloride gegenüber anderen Substraten nur dann gegeben, wenn zum einen vergleichbare Turnover-Zahlen erzielt werden und zum anderen die Preise für die Katalysatoren etwa gleich sind. In vielen der vorgestellten Untersuchungen wurden verhältnismäßig hohe Katalysatorbeladungen verwendet ($> 1\%$). Besonders für industrielle Anwendungen wird der Nachweis wichtig sein, dass man damit tatsächlich höhere Turnover-Zahlen und entsprechende Geschwindigkeiten erreichen kann. Darüber hinaus ist die Entwicklung von wirksamen geträgerten Varianten dieser neuartigen Katalysatoren wünschenswert, da dies für die Industrie ein bedeutender praktischer Vorteil sein kann. Schließlich gibt es natürlich noch weiteren Spielraum zur Optimierung nahezu aller hier diskutierten Methoden, was Anwendungsbreite und niedrige Reaktionsbedingungen betrifft. Mit Blick auf die ständig zunehmenden Forschungsaktivitäten auf diesem sich rasch entwickelnden Gebiet, können schon in naher Zukunft Lösungen für diese Herausforderungen erwartet werden.

Wir bedanken uns für finanzielle Unterstützung bei den National Institutes of Health (National Institute of General Medical Sciences, R01-GM62871) und dem Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (Stipendium für A.F.L.).

Eingegangen am 22. März 2002 [A527]
Übersetzt von Dr. Hans Jörg Meier, Konstanz

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, 1998; b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1995.
- [2] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, 1996, Kap. 31.
- [3] Eine Diskussion findet sich in: a) V. V. Grushin, H. Alper in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*, (Hrsg.: S. Murai), Springer, Berlin, 1999, S. 193–226; b) V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1047–1062.
- [4] Beispielsweise wurde ein Arylchlorid in ein Aryliod umgewandelt (33 % Ausbeute), um eine palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplung zu ermöglichen: J. M. Lovell, J. A. Joule, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1209–1215.
- [5] Komplexe mit Nickel als Zentralatom können eine höhere Reaktivität gegenüber Arylchloriden zeigen als Palladiumkomplexe; sie werden sicher eine Rolle spielen in dem Bemühen, diese Substrate in Kupplungsverfahren einzusetzen. Nickelkomplexe können aber zugleich nachteilig sein, z. B. durch eine geringere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen (L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruissse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic*

- Synthesis*, Springer, New York, **1998**, S. 150, 228–229), durch geringerer Selektivität (H. Geissler in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 177) und durch eine höhere Toxizität (F. W. Sunderman, Jr. in *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds* (Hrsg.: H. G. Seiler, H. Sigel), Marcel Dekker, New York, **1988**, Kap. 37; C. W. Bradford, B. J. Chase in *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds* (Hrsg.: H. G. Seiler, H. Sigel), Marcel Dekker, New York, **1988**, Kap. 43; B. L. Carson, *Toxicology and Biological Monitoring of Metals in Humans*, Lewis Publishers, Chelsea, MI, **1986**).
- [6] P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287–291.
- [7] In Wirklichkeit ist dies eine Vereinfachung des Problems. Diskussionen hierzu: a) V. V. Grushin, H. Alper in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Murai, Springer, Berlin, **1999**, S. 203); b) W. A. Herrmann in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds. A Comprehensive Handbook*, Vol. 1 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 722.
- [8] Eine kurze Zusammenfassung der Fortschritte bei palladiumkatalysierten Kupplungen von Arylchloriden: R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3509–3510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3307–3308.
- [9] Übersichtsartikel hierzu: a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168; b) N. Miyaura in *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Vol. 6 (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI, London, **1998**, S. 187–243; c) A. Suzuki in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 2; d) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263–303; e) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [10] G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156.
- [11] Übersichtsartikel zu Anwendungen palladiumkatalysierter Kupplungen mit Heterocyclen: a) J. J. Lie, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, New York, **2000**; b) K. Undheim, T. Benneche, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995**, *62*, 305–418; c) V. N. Kalinin, *Synthesis* **1992**, 413–432.
- [12] S. Gronowitz, A.-B. Hornfeldt, V. Kristjansson, T. Musil, *Chem. Scr.* **1986**, *26*, 305–309; weitere Beispiele: a) A. J. Cocuzza, F. W. Hobbs, C. R. Arnold, D. R. Chidester, J. A. Yarem, S. Culp, L. Fitzgerald, P. J. Gilligan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1057–1062; b) B. Jiang, C.-g. Yang, *Heterocycles* **2000**, *53*, 1489–1498; c) J. M. Schomaker, T. J. Delia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7125–7128; d) Y. Gong, H. W. Pauls, *Synlett* **2000**, 829–831.
- [13] Suzuki-Kupplungen von Pyrimidinen: a) M. Ishikura, M. Kamada, M. Terashima, *Synthesis* **1984**, 936–938; b) M. B. Mitchell, P. J. Wallbank, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2273–2276; c) N. M. Ali, A. McKillop, M. B. Mitchell, R. A. Rebelo, P. J. Wallbank, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8117–8126; d) Y. Yang, A. R. Martin, *Heterocycles* **1992**, *34*, 1395–1398; e) A. J. Cocuzza, D. R. Chidester, S. Culp, L. Fitzgerald, P. Gilligan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1063–1066; f) B. Jiang, C.-G. Yang, W.-N. Xiong, J. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1149–1154; g) G. Cooke, H. A. de Cremiers, V. M. Rotello, B. Tarbit, P. E. Vanderstraeten, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2787–2789.
- [14] a) M. Ishikura, T. Ohta, M. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4755–4763; b) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3325–3342; c) M. P. Cruskie, Jr., J. A. Zoltewicz, K. A. Abboud, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7491–7495; d) J. A. Zoltewicz, M. P. Cruskie, Jr., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11393–11400; e) H. Zhang, K. S. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1043–1044; f) R. W. Friesen, C. Brideau, C. C. Chan, S. Charleson, D. Deschenes, D. Dube, D. Ethier, R. Fortin, J. Y. Gauthier, Y. Girard, R. Gordon, G. M. Greig, D. Riendeau, C. Savoie, Z. Wang, E. Wong, D. Visco, L. J. Xu, R. N. Young, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2777–2782; g) C. Niu, J. Li, T. W. Doyle, S.-H. Chen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6311–6318; h) O. Lohse, P. Thevenin, E. Waldvogel, *Synlett* **1999**, 45–48; i) R. Crouse, C. Dwyer, C. W. Holzapfel, *Heterocycles* **1999**, *51*, 721–726; j) M. Gray, I. P. Andrews, D. F. Hook, J. Kitteringham, M. Voyle, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6237–6240; k) W.-N. Xiong, C.-G. Yang, B. Jiang, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1773–1780; l) G. A. Molander, M. R. Rivero, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 107–109; m) G. A. Molander, C.-S. Yun, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1465–1470.
- [15] a) A. Ohta, M. Ohta, Y. Igarashi, K. Saeki, K. Yuasa, T. Mori, *Heterocycles* **1987**, *26*, 2449–2454; b) W. J. Thompson, J. H. Jones, P. A. Lyle, J. E. Thies, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2052–2055.
- [16] a) A. Turck, N. Ple, L. Mojovic, G. Queguiner, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 488–492; b) I. Parrot, Y. Rival, C. G. Wermuth, *Synthesis* **1999**, 1163–1168; c) B. U. W. Maes, G. L. F. Lemiere, R. Domisse, K. Augustyns, A. Haemers, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1777–1781; d) S. Guery, I. Parrot, Y. Rival, C. G. Wermuth, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2115–2117.
- [17] D. Janietz, M. Bauer, *Synthesis* **1993**, 33–34.
- [18] a) M. A. Ciufolini, J. W. Mitchell, F. Roschangar, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8281–8284; b) T. Shiota, T. Yamamori, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 453–457.
- [19] a) N. W. Alcock, J. M. Brown, D. I. Hulmes, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743–756; b) A. Ford, E. Sinn, S. Woodward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 927–934; c) T. D. W. Claridge, J. M. Long, J. M. Brown, D. Hibbs, M. B. Hursthouse, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4035–4050.
- [20] a) V. G. Chapouland, J. Audoux, N. Ple, A. Turck, G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9005–9007; b) V. G. Chapouland, N. Ple, A. Turck, G. Queguiner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5499–5507.
- [21] S. Guery, I. Parrot, Y. Rival, C. G. Wermuth, *Synthesis* **2001**, 699–701.
- [22] a) F. Bracher, D. Hildebrand, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1315–1319; b) F. Bracher, D. Hildebrand, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1335–1337.
- [23] G. B. Bates, D. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 267–270.
- [24] C. Enguehard, M. Hervet, H. Allouchi, J.-C. Debouzy, J.-M. Leger, A. Gueffier, *Synthesis* **2001**, 595–600.
- [25] a) M. Havelkova, M. Hocek, M. Cesnek, D. Dvorak, *Synlett* **1999**, 1145–1147; b) M. Cesnek, M. Hocek, A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 1357–1373; c) M. Hocek, A. Holy, I. Votrubka, H. Dvorakova, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 1683–1697; d) M. Hocek, A. Holy, I. Votrubka, H. Dvorakova, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2001**, *66*, 483–499; e) M. Havelkova, D. Dvorak, M. Hocek, *Synthesis* **2001**, 1704–1710.
- [26] S. Caron, S. S. Massett, D. E. Bogle, M. J. Castaldi, T. F. Braish, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 254–256.
- [27] a) M. Uemura, H. Nishimura, K. Kamikawa, K. Nakayama, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1909–1912; b) M. Uemura, H. Nishimura, T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 129–137; c) D. Prim, J.-P. Tranchier, F. Rose-Munch, E. Rose, J. Vaissermann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 901–905.
- [28] Übersichtsartikel zur palladiumkatalysierten Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen mithilfe von Tricarbonyl(η^6 -chloraren)-chromkomplexen: J. F. Carpentier, F. Petit, A. Mortreux, V. Dufand, J.-M. Basset, J. Thivolle-Cazat, *J. Mol. Catal.* **1993**, *81*, 1–15.
- [29] B. Cornils, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 121–127; zit. Lit.
- [30] a) S. Haber, H. J. Kleinert (Hoechst AG), DE 19527118, **1997**, S. Haber, H. J. Kleinert (Hoechst AG), DE 19535528, **1997**, S. Haber, H. J. Kleinert (Hoechst AG), DE 19620023, **1997**; b) S. Haber in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 6.10.2.3.
- [31] D. Goubet, P. Meric, J.-R. Dormoy, P. Moreau, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4516–4518; zit. Lit.
- [32] M. Ueda, M. Nishimura, N. Miyaura, *Synlett* **2000**, 856–858.
- [33] K. H. Shaughnessy, R. S. Booth, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2757–2759.
- [34] K. Inada, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8661–8664.
- [35] S. Saito, M. Sakai, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2993–2996.
- [36] M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Synlett* **2001**, 1458–1460.
- [37] Übersichtsartikel zur Anwendung von Palladacyclen bei Kupplungen: a) W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23–41; b) J. Dupont, M. Pfeffer, J. Spencer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917–1927.
- [38] M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992–1993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848–1849.
- [39] S. Gibson, D. F. Foster, G. R. Eastham, R. P. Tooze, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2001**, 779–780.
- [40] D. Zim, A. S. Gruber, G. Ebeling, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881–2884.

- [41] Zur Rolle anionischer Pd⁰- und Pd^{II}-Zwischenstufen in palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen: C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321; zit. Lit.
- [42] R. B. Bedford, S. M. Draper, P. N. Scully, S. L. Welch, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 745–747.
- [43] W. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5575–5578.
- [44] W. Shen, S. Fakhoury, G. Donner, K. Henry, J. Lee, H. Zhang, J. Cohen, R. Warner, B. Saeed, S. Cherian, S. Tahir, P. Kovar, J. Bauch, S.-C. Ng, K. Marsh, H. Sham, S. Rosenberg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 703–708.
- [45] F. Firooznia, C. Gude, K. Chan, Y. Satoh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3985–3988. Andere Anwendungen von Pd/PCy₃ bei Kupplungen von (Hetero)arylchloriden: a) P. A. Otten, R. E. London, L. A. Levy, *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 203–212; b) J. M. McKenna, J. Moliterni, Y. Qiao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5797–5800; c) F. Minutolo, S. Bertini, C. Papi, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen, M. Macchia, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4288–4291.
- [46] F. Firooznia, C. Gude, K. Chan, N. Marcopoulos, Y. Satoh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 213–216. Mit Pd/P(tBu)₃ erhält man das gewünschte Produkt mit hohem Enantiomerenüberschuss (99%), aber in mäßiger Ausbeute (30–36%).
- [47] a) M. J. Monteith (Zeneca Ltd), WO 9816486, **1998**; b) M. J. Monteith, *Spec. Chem. Mag.* **1998**, *18*, 436–438.
- [48] A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830–1833.
- [49] pK_a P(OEt)₃ = 3.31, pK_a PEt₃ = 8.69. Eine ausgiebige Zusammenstellung von Kegelöffnungswinkeln und pK_a-Werten von Phosphanen und Phosphiten findet sich in: M. M. Rahman, H.-Y. Liu, K. Eriks, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1989**, *8*, 1–7.
- [50] G. A. Grasa, A. C. Hillier, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1077–1080.
- [51] D. Zim, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199–8202.
- [52] Suzuki-Kupplungen von 4-Chlornitrobenzol mithilfe von bimetallischen Pd/Ni-Clustern, also ohne Liganden: M. T. Reetz, R. Breinbauer, K. Wanninger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4499–4502.
- [53] Palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplungen von (Hetero)arylchloriden mit Natriumtetraphenylborat, ohne Liganden: a) N. A. Bumagin, V. V. Bykov, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437–14450; b) D. Villemain, M. J. Gomez-Escalona, J.-F. Saint-Clair, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 635–637.
- [54] C. R. LeBlond, A. T. Andrews, Y. Sun, J. R. Sowa, Jr., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555–1557.
- [55] B. H. Lipshutz, J. A. Sclafani, P. A. Blomgren, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2139–2144.
- [56] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722–9723.
- [57] a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570–2573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416; Erratum: J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3415; b) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9561.
- [58] Verwendungen von Biphenylliganden bei Suzuki-Kupplungen von Aryl- und Heteroarylchloriden: a) M. A. Kothare, J. Ohkanda, J. W. Lockman, Y. Qian, M. A. Blaskovich, S. M. Sebiti, A. D. Hamilton, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9833–9841; b) M. K. Lakshman, J. H. Hilmer, J. Q. Martin, J. C. Keeler, Y. Q. V. Dinh, F. N. Ngassa, L. M. Russon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7779–7787; c) J.-F. Marcoux, F.-A. Marcotte, J. Wu, P. G. Dormer, I. W. Davies, D. Hughes, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4194–4199.
- [59] C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3820–3827.
- [60] J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052.
- [61] (η^2 -Aren)Pd-Komplexe: a) H. Osser, M. Pfeffer, J. T. B. H. Jastrzebski, C. H. Stam, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 1169–1171; b) L. R. Falvello, J. Fornies, R. Navarro, V. Sicilia, M. Tomas, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 952–953; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 891–893; c) C.-S. Li, C.-H. Cheng, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 710–712; d) M. Sommoglio, M. Pasquali, P. Leoni, D. Braga, P. Sabatino, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 97–99.
- [62] J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162–1163.
- [63] P. Kovcovsky, S. Vyskocil, I. Cisarova, J. Sejbal, I. Tislerova, M. Smrcina, G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, C. P. Butts, M. Murray, V. Langer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7714–7715.
- [64] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586–3587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387–3388.
- [65] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028.
- [66] Mit [Pd(PPh₃)₄] als Katalysator kann Trimethylboroxin, das cyclische Anhydrid der Methylboronsäure, hockaktiviert Arylchloride methylieren: Lit. [14j].
- [67] a) M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2620–2623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2501–2504; b) A. E. Sutton, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 547–551; c) M. Allegretti, A. Arcadi, F. Marinelli, L. Nicolini, *Synlett* **2001**, 609–612; d) A. Sudo, S. Uchino, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2001**, *39*, 2093–2102; e) W. K.-D. Brill, C. Riva-Toniola, S. Müller, *Synlett* **2001**, 1097–1100; f) G. Zou, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5817–5819; g) J. V. Mello, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4263–4265.
- [68] a) S. Otsuka, T. Yoshida, M. Matsumoto, K. Nakatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5850–5858; b) T. Yoshida, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2134–2140; c) T. Yoshida, S. Otsuka, *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 113–119.
- [69] Erste Untersuchungen von Pd/Monophosphan-Komplexen mit P(tOl)₃ als Ligand: a) J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5373–5374; b) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329–340.
- [70] Dies steht im Widerspruch zur gängigen Vorstellung von Pd/PPh₃-katalysierten Kupplungsverfahren, bei denen man im Allgemeinen von einem Bisphosphankomplex als reaktivem Schlüsselintermediat ausgeht. Siehe Lit. [1a].
- [71] P(tBu)₃: pK_a = 11.40, Kegelöffnungswinkel = 182°. PPh₃: pK_a = 2.73, Kegelöffnungswinkel = 145°.
- [72] Bei Monophosphan-Palladium-Spezies sollten die Transmetallierung und die reduktive Eliminierung schneller ablaufen als bei PdL_n-Spezies ($n > 1$). J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1417–1423.
- [73] a) X. Bei, T. Crevier, A. S. Guram, B. Jandeleit, T. S. Powers, H. W. Turner, T. Uno, W. H. Weinberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3855–3858; b) X. Bei, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6797–6803.
- [74] A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315–4317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153–4155.
- [75] M. G. Andreu, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2001**, 2475–2476.
- [76] Die PdL₁(dien)-Komplexe wurden nach Porschke et al. synthetisiert (Reaktion von [PdMe₂(tmEDA)] mit einem Phosphan in Gegenwart eines Diens): J. Krause, G. Cestari, K.-J. Haack, K. Seevogel, W. Storm, K.-R. Porschke, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9807–9823.
- [77] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2001**, 1540–1541.
- [78] T. E. Pickett, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3767–3769.
- [79] S.-Y. Liu, M. J. Choi, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2001**, 2408–2409.
- [80] S. Allenmark, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 371–374.
- [81] M. L. Clarke, D. J. Cole-Hamilton, J. D. Woollins, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2721–2723.
- [82] G. Y. Li, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1561–1564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513–1516.
- [83] Übersichtsartikel zu Carbenliganden und ihre Anwendung in der homogenen Katalyse: a) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2256–2282; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162–2187; b) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–91; c) L. Jafarpour, S. P. Nolan, *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, *46*, 181–222.
- [84] W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93–96.
- [85] a) T. Weskamp, V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 348–352; b) W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C. W. K. Gstottmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*–618, 616–628.
- [86] a) A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530–5534; b) A. J. Arduengo III, R. Krafzyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523–14534; c) A. J. Arduengo III, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913–921.
- [87] C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804–3805.

- [88] V. P. W. Bohm, C. W. K. Gstottmayr, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 186–190.
- [89] Eine Anwendung von IMes und dessen gesättigtem Analogon, dem Dihydroimidazoliumtetrafluoroboratsalz, SIMes, in palladiumkatalysierten Suzuki-Kupplungen von 2-Chlorpurinen: S. Ding, N. S. Gray, Q. Ding, P. G. Schultz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8751–8755.
- [90] Zur Anwendung verwandter Bis(imidazol-2-yliden)palladiumkomplexe in Suzuki-Kupplungen deaktivierter Arylchloride: C. Zhang, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 595–598.
- [91] A. Furstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 290–292.
- [92] S. Ding, N. S. Gray, X. Wu, Q. Ding, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1594–1596.
- [93] L. Botella, C. Nájera, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 187–189; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 179–181.
- [94] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.
- [95] T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813–9816.
- [96] A. Furstner, G. Seidel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541–543.
- [97] a) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 301–302; b) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- [98] Übersichtsartikel zur Stille-Kreuzkupplung: a) T. N. Mitchell in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 4; b) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652; c) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.
- [99] K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419–4420.
- [100] M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509–9525.
- [101] Weitere Naturstoffsynthesen: a) D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765–766; b) J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, M. Wartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5407–5413; c) S. Liras, C. L. Lynch, A. M. Fryer, B. T. Vu, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5918–5924; d) S. Hannessian, J. Ma, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10200–10206; e) A. B. Smith III, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942–10953.
- [102] a) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2937–2940; b) G. V. Long, S. E. Boyd, M. M. Harding, I. E. Buys, T. W. Hambley, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 3175–3178; c) S. Gronowitz, P. Bjork, J. Malm, A.-B. Hornfeldt, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *460*, 127–129; d) B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1676–1681; e) J. Li, S.-H. Chen, X. Li, C. Niu, T. W. Doyle, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 393–400; f) P. N. W. Baxter, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1257–1272; g) P. N. W. Baxter, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4170–4179.
- [103] T. Sakamoto, C. Satoh, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1992**, *34*, 2379–2384.
- [104] a) T. Sakamoto, C. Satoh, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 81–86; b) J. Sandosham, K. Undheim, F. Rise, *Heterocycles* **1993**, *35*, 235–244; c) U. S. Schubert, C. Eschbaumer, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1027–1029.
- [105] a) A. Ohta, M. Ohta, T. Watanabe, *Heterocycles* **1986**, *24*, 785–792; b) T. Watanabe, K. Hayashi, J. Sakurada, M. Ohki, N. Takamatsu, H. Hirohata, K. Takeuchi, K. Yuasa, A. Ohta, *Heterocycles* **1989**, *29*, 123–131; c) L. J. Street, R. Baker, T. Book, A. J. Reeve, J. Saunders, T. Willson, R. S. Marwood, S. Patel, S. B. Freedman, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 295–305; d) J. A. Zoltewicz, M. P. Cruskie, Jr., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3487–3493; e) N. Sato, N. Narita, *Synthesis* **2001**, 1551–1555; f) D. Cuperly, P. Gros, Y. Fort, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 238–241.
- [106] Y. Hanasaki, *Heterocycles* **1996**, *43*, 2435–2441.
- [107] R. Faust, B. Gobelt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8017–8020.
- [108] a) J. Solberg, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 62–68; b) T. Benneche, *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 927–931.
- [109] a) Y. Kondo, R. Watanabe, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2814–2816; b) A. J. Majeed, O. Antonsen, T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 993–1006.
- [110] a) A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, *Synthesis* **1987**, 693–696; b) A. Godard, J. M. Fourquez, R. Tamion, F. Marsais, G. Queguiner, *Synlett* **1994**, 235–236; c) W. E. Hume, R. Nagata, *Synlett* **1997**, 473–474; d) J.-Y. Legros, G. Primault, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2507–2514.
- [111] M. P. Wentland, R. B. Perni, P. H. Dorff, R. P. Brundage, M. J. Castaldi, T. R. Bailey, P. M. Carabateas, E. R. Bacon, D. C. Young, M. G. Woods, D. Rosi, M. L. Drozd, R. K. Kullnig, F. J. Dutko, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1580–1596.
- [112] a) E. Laborde, L. E. Lesheski, J. S. Kiely, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1837–1840; b) E. Laborde, J. S. Kiely, L. E. Lesheski, M. C. Schroeder, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 191–198.
- [113] B. Charpiot, J. Brun, I. Donze, R. Naef, M. Stefani, T. Mueller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2891–2896.
- [114] K. S. Kim, L. Qian, K. E. J. Dickinson, C. L. Delaney, J. E. Bird, T. L. Waldron, S. Moreland, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2667–2670.
- [115] M. Kosugi, M. Koshiba, A. Atoh, H. Sano, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 677–679.
- [116] a) L.-L. Gunderson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3155–3158; b) L.-L. Gunderson, A. K. Bakkestuen, A. J. Aasen, H. Overas, F. Rise, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9743–9756; c) M. Hocek, M. Masojidkova, A. Holy, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2291–2302; d) A. Brathe, L.-L. Gunderson, F. Rise, A. B. Eriksen, A. V. Vollsnæs, L. Wang, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 211–228; e) A. K. Bakkestuen, L.-L. Gunderson, G. Langli, F. Liu, J. M. J. Nolsoe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1207–1210.
- [117] M. Cheung, P. A. Harris, K. E. Lackey, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 999–1001.
- [118] F. Bracher, D. Hildebrand, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 837–839.
- [119] a) F. Guillier, F. Nivoliers, C. Cochenne, A. Godard, F. Marsais, G. Queguiner, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4421–4436; b) F. Guillier, F. Nivoliers, A. Godard, F. Marsais, G. Queguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1157–1165.
- [120] J. M. J. Nolsoe, L.-L. Gunderson, F. Rise, *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 366–372.
- [121] G. Langli, L.-L. Gunderson, F. Rise, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5625–5638.
- [122] M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 301–302. Siehe auch: A. N. Kashin, I. G. Bumagina, N. A. Bumagin, I. P. Beletskaya, *Zh. Org. Khim.* **1981**, *17*, 21–28.
- [123] a) W. J. Scott, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1755–1756; b) J. M. Clough, I. S. Mann, D. A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2645–2648; c) T. N. Mitchell, K. Kwekat, D. Rutschow, U. Schneider, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 969–978; d) M. E. Wright, *Organometallics* **1989**, *8*, 407–411; e) M. E. Wright, *Macromolecules* **1989**, *22*, 3256–3259.
- [124] G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 119–122.
- [125] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2568–2570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2411–2413.
- [126] a) V. Farina, G. P. Roth in *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI, London, **1996**, S. 45–46; b) L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruissse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer, New York, **1998**, S. 246; c) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, S. 54–55.
- [127] J. Zhu, B. A. Price, S. X. Zhao, P. M. Skonezny, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4011–4014.
- [128] A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343–6348.
- [129] Diskussion und weiterführende Literaturzitate: Lit. [62].
- [130] a) T. Hiyama in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 10; b) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471–1478.
- [131] a) H. Matsumoto, S. Nagashima, K. Yoshihiro, Y. Nagai, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *85*, C1–C3; b) H. Matsumoto, K. Yoshihiro, S. Nagashima, H. Watanabe, Y. Nagai, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *128*, 409–413.
- [132] H. Matsumoto, K. Shono, Y. Nagai, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 145–152.
- [133] Andere Kupplungen von Arylchloriden mit Organodisilanen: a) D. Azarian, S. S. Dua, C. Eaborn, D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55–C57; b) P. Babin, B. Bennetau, M. Theurig, J. Dunogues, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *446*, 135–138; c) N. Lachance, M. Gallant, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 171–174.

- [134] K.-i. Gouda, E. Hagiwara, Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7232–7233.
- [135] E. Hagiwara, K.-i. Gouda, Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 439–442.
- [136] S.-K. Kang, W.-Y. Kim, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3743–3749.
- [137] Y. Nishihara, K. Ikegashira, K. Hirabayashi, J.-i. Ando, A. Mori, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1780–1787.
- [138] M. E. Mowery, P. DeShong, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2137–2140.
- [139] H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053–2055.
- [140] a) E.-i. Negishi in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 1; b) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577–9648.
- [141] a) A. Minato, K. Tamao, T. Hayashi, K. Suzuki, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 845–848; b) J. H. Hall, J. Y. Chien, J. M. Kauffman, P. T. Litak, J. K. Adams, R. A. Henry, R. A. Hollins, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1245–1273; c) M. Amat, S. Hadida, G. Pshenichnyi, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3158–3175.
- [142] M. Amat, S. Hadida, G. Pshenichnyi, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3158–3175.
- [143] a) T. Sakamoto, S. Nishimura, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1988**, 485–486; b) J. Sandosham, K. Undheim, F. Rise, *Heterocycles* **1993**, *35*, 235–244; c) M. E. Angioletti, A. L. Casalnuovo, T. P. Selby, *Synlett* **2000**, 905–907.
- [144] M. Sonoda, A. Inaba, K. Itahashi, Y. Tobe, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2419–2421.
- [145] a) F. Bracher, D. Hildebrand, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12329–12336; b) N. Murata, T. Sugihara, Y. Kondo, T. Sakamoto, *Synlett* **1997**, 298–300.
- [146] J. A. Miller, R. P. Farrell, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6441–6444.
- [147] J. A. Miller, R. P. Farrell, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7275–7278.
- [148] Weitere Negishi-Kupplungen aktivierter Arylchloride, auch von (η^6 -Chloraren)Cr(CO)₃-Komplexen: Lit. [27a,b] und [144].
- [149] C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719–2724.
- [150] D. R. Gauthier, Jr.; R. H. Szumigala, Jr., P. G. Dormer, J. D. Armstrong III, R. P. Volante, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 375–378.
- [151] M. Yamamura, I. Moritani, S.-i. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39–C42.
- [152] Übersichtsartikel: E.-i. Negishi in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 1.
- [153] a) K. Isobe, S. Kawaguchi, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1603–1612; b) A. Minato, K. Suzuki, K. Tamao, M. Kumada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 511–513.
- [154] V. Bonnet, F. Mongin, F. Trecourt, G. Queguiner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5717–5719.
- [155] T. Katayama, M. Umeno, *Chem. Lett.* **1991**, 2073–2076.
- [156] J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889–9890.
- [157] Übersichtsartikel zu palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen mit Reagentien auf der Basis von Aluminium und Zirconium: E.-i. Negishi in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 1.
- [158] I. Mangalagiu, T. Benneche, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 914–917.
- [159] A. Ohta, M. Ohta, Y. Igarashi, K. Saeki, K. Yuasa, T. Mori, *Heterocycles* **1987**, *26*, 2449–2454.
- [160] A. Ohta, A. Inoue, K. Ohtsuka, T. Watanabe, *Heterocycles* **1985**, *23*, 133–137.
- [161] I. Mangalagiu, T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1309–1312.
- [162] K. Hirota, Y. Kitade, Y. Kanbe, Y. Maki, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5268–5270.
- [163] Kupplung eines Heteroarylchlorids mit einer Organoindiumverbindung: Lit. [110d].
- [164] Kupplung von Organocupraten: H. Dvorakova, D. Dvorak, A. Holy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1285–1288.
- [165] J. Blum, O. Berlin, D. Milstein, Y. Ben-David, B. C. Wassermann, S. Schutte, H. Schumann, *Synthesis* **2000**, 571–575.
- [166] G. Dyker, J. Heiermann, M. Miura, J.-I. Inoh, S. Pivsa-Art, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3426–3433.
- [167] a) K. Sonagashira in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 5; b) L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruissse, *Applica-*
tion of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis, Springer, New York, **1998**, Kap. 10; c) R. Rossi, A. Carpita, F. Bellina, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 127–160; d) K. Sonagashira in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, Kap. 2.4.
- [168] Übersichtsartikel: T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1988**, *27*, 2225–2249.
- [169] T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 626–633.
- [170] T. Sakamoto, M. An-naka, Y. Kondo, T. Araki, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1890–1894.
- [171] T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2362–2368.
- [172] Weitere Sonogashira-Kupplungen von Chlorpyridinen: a) T. Sakamoto, M. Shiraiwa, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1983**, 312–314; b) N. Sato, A. Hayakawa, R. Takeuchi, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 503–506; c) C.-S. Kim, K. C. Russell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8229–8234; d) M. Erdelyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165–4169.
- [173] a) Y. Abe, A. Ohsawa, H. Arai, H. Igeta, *Heterocycles* **1978**, *9*, 1397–1401; b) A. Ohsawa, Y. Abe, H. Igeta, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 3488–3493; c) A. Ohsawa, Y. Abe, H. Igeta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3273–3275; d) H. Yamanaka, M. Mizugaki, T. Sakamoto, M. Sagi, Y. Nakagawa, H. Takayama, M. Ishibashi, H. Miyazaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4549–4553; e) W. Dostal, G. Heinisch, G. Lotsch, *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 751–759; f) S. Konno, M. Sagi, F. Siga, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1992**, *34*, 225–228.
- [174] a) K.-I. Tanji, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1865–1867; b) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2410–2416.
- [175] a) Y. Akita, A. Ohta, *Heterocycles* **1982**, *19*, 329–331; b) Y. Akita, A. Inoue, A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1447–1458; c) Y. Akita, H. Kanekawa, T. Kawasaki, I. Shiratori, A. Ohta, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 975–977; d) E. C. Taylor, R. Dotzer, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1816–1822.
- [176] a) S. Konno, S. Fujimura, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2245–2248; b) R. Menicagli, S. Samaritani, S. Gori, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8419–8422; c) S. Samaritani, R. Menicagli, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1381–1386.
- [177] T. Sakamoto, N. Miura, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2760–2765.
- [178] K. Edó, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3843–3850.
- [179] a) D. E. Ames, M. I. Brohi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 1384–1389; b) D. E. Ames, D. Bull, C. Takundwa, *Synthesis* **1981**, 364–365; c) D. E. Ames, J. C. Mitchell, C. C. Takundwa, *J. Chem. Res., Synop.* **1985**, 144–145; d) A. Dinsmore, J. H. Birks, C. D. Garner, J. A. Joule, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 801–807; e) B. Bradshaw, A. Dinsmore, C. D. Garner, J. A. Joule, *Chem. Commun.* **1998**, 417–418; f) C. Kim, K. C. Russell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8229–8234.
- [180] E. C. Taylor, P. S. Roy, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3997–4000.
- [181] S. Nishikawa, H. Mizutani, Z. Kumazawa, N. Kashimura, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 2377–2379; b) K.-I. Tanji, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1935–1941.
- [182] R. Ziessel, J. Suffert, M.-T. Youinou, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6535–6546.
- [183] L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257.
- [184] a) R. Singh, G. Just, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4453–4457; b) K.-W. Poon, W. Liu, P.-K. Chan, Q. Yang, T.-W. D. Chan, T. C. W. Mak, D. K. P. Ng, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1553–1559.
- [185] Sonogashira-Kupplungen von Tricarbonyl(η^6 -chloraren)chromkomplexen: a) D. Villemin, E. Schigeko, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 293, C10–C12; b) T. J. J. Muller, M. Ansorge, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1457–1470; c) T. J. J. Muller, M. Ansorge, K. Polborn, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *578*, 252–259; d) M. Ansorge, T. J. J. Muller, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 174–178.
- [186] A. N. Tischler, T. J. Lanza, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1653–1656.
- [187] a) M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108–11109; b) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382–12383; c) T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1820–1822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740–1742.

- [188] T. Sakamoto, Y. Kondo, T. Sugino, S. Ohba, H. Yamanaka, *Synthesis* **1992**, 552–554.
- [189] J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1360–1370.
- [190] E. M. Vogl, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 106–111.
- [191] W. A. Moradi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7996–8002.
- [192] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1473–1478.
- [193] N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 541–555.
- [194] T. Y. Zhang, H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 193–195.
- [195] S. Lee, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3402–3415.
- [196] S. R. Stauffer, N. A. Beare, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4641–4642.
- [197] Eine weitere Anwendung dieser Methode: J. F. Stambuli, S. R. Stauffer, K. H. Shaughnessy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2677–2678.
- [198] S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8410–8411.
- [199] a) G. P. Ellis, T. M. Romney-Alexander, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 779–794. Weitere Diskussion: b) M. Sundermeier, A. Zapf, M. Beller, J. Sans, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6707–6710.
- [200] Y. Akita, M. Shimazaki, A. Ohta, *Synthesis* **1981**, 974–975.
- [201] L.-L. Gundersen, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 58–63.
- [202] Y. Andersson, B. Langstrom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1395–1400.
- [203] F. Jin, P. N. Confalone, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3271–3273.
- [204] M. Sundermeier, A. Zapf, M. Beller, J. Sans, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6707–6710.
- [205] Übersichtsartikel zur Carbonylierung: a) M. Beller in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds. A Comprehensive Handbook*, Vol. 1 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, Kap. 2.1.2.3; b) M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A* **1995**, 104, 17–85.
- [206] M. Beller, W. Mägerlein, A. F. Indolese, C. Fischer, *Synthesis* **2001**, 1098–1109; zit. Lit.
- [207] a) M. Scalone, P. Vogt (F. Hoffmann-La Roche AG), EP 385210, **1990**; b) R. Schmid, *Chimia* **1996**, 50, 110–113.
- [208] Weitere Carbonylierungen von Chlorpyridinen: a) R. A. Head, A. Ibbotson, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5939–5942; b) R. Takeuchi, K. Suzuki, N. Sato, *J. Mol. Catal.* **1991**, 66, 277–288; c) M. Kudo, *Shokubai* **1994**, 36, 580–584; d) Y. Bessard, J. P. Roduit, *Tetrahedron* **1999**, 55, 393–404; e) Y. Bessard, R. Crettaz, *Heterocycles* **1999**, 51, 2589–2602; f) D. Najiba, J.-F. Carpentier, Y. Castanet, C. Biot, J. Brocard, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3719–3722; g) A. Schnyder, M. Beller, G. Mehlretter, T. Nsenda, M. Studer, A. F. Indolese, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4311–4315.
- [209] R. Takeuchi, K. Suzuki, N. Sato, *Synthesis* **1990**, 923–924.
- [210] Y. Bessard, R. Crettaz, *Tetrahedron* **1999**, 55, 405–412.
- [211] A. El-ghayoury, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7757–7763.
- [212] M. Beller, W. Mägerlein, A. F. Indolese, C. Fischer, *Synthesis* **2001**, 1098–1109.
- [213] Früher verwendete man bei den einzigen bekannten palladiumkatalysierten Carbonylierungen von Arylchloriden aktivierte Tricarbonyl(η^6 -chloraren)chromkomplexe: a) R. Mutin, C. Lucas, J. Thivolle-Cazat, V. Dufaud, F. Dany, J. M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 896–898; b) F. Dany, R. Mutin, C. Lucas, V. Dufaud, J. Thivolle-Cazat, J. M. Basset, *J. Mol. Catal.* **1989**, 51, L15–L20. Weitere Beispiele: c) J.-F. Carpentier, Y. Castanet, J. Brocard, A. Mortreux, F. Petit, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2001–2004; d) B. Crousse, L.-H. Xu, G. Bernardinelli, E. P. Kundig, *Synlett* **1998**, 658–660; e) E. P. Kundig, H. Ratni, B. Crousse, G. Bernardinelli, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1852–1860.
- [214] M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 101, 1427–1430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1386–1388.
- [215] Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8742–8744.
- [216] Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1816–1817.
- [217] a) V. V. Grushin, H. Alper, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 611–612; b) G. Jenner, A. B. Taleb, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 470, 257–261; c) T. Miyawaki, K. Nomura, M. Hazama, G. Suzukamo, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 120, L9–L11.
- [218] V. Dufaud, J. Thivolle-Cazat, J.-M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 426–427.
- [219] a) R. J. Perry, S. R. Turner, R. W. Blevins, *Macromolecules* **1995**, 28, 2607–2609. Eine verwandte Arbeit: b) R. J. Perry, B. D. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7482–7485.
- [220] J. S. Kim, A. Sen, *J. Mol. Catal. A* **1999**, 143, 197–201.
- [221] a) W. Mägerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 41, 2940–2943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2856–2859; b) W. Mägerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 641, 30–40.
- [222] Übersichtsartikel zur Ullmann-Kupplung: P. E. Fanta, *Synthesis* **1974**, 9–21.
- [223] P. Bamfield, P. M. Quan, *Synthesis* **1978**, 537–538.
- [224] a) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, H. Wiener, Y. Sasson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 2481–2484; b) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, N. Qafisheh, Y. Sasson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6117–6119. Siehe auch: c) S. Munavalli, D. I. Rossman, L. L. Szafraniec, W. T. Beaudry, D. K. Rohrbaugh, C. P. Ferguson, M. Gratzel, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 73, 1–6.
- [225] S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, H. Wiener, Y. Sasson, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14763–14768.
- [226] a) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, Y. Sasson, *Org. Lett.* **2000**, 2, 211–214; b) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, M. Baidossi, D. E. Ponde, Y. Sasson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1809–1812.
- [227] a) J. Hassan, V. Penalva, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13793–13804; b) J. Hassan, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 857–858; c) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, Y. Sasson, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3107–3110.
- [228] a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322.
- [229] Übersichtsartikel zur Heck-Reaktion: a) N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449–7476; b) J. G. de Vries, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1086–1092; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009–3066; d) S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 3; e) G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427–436; f) T. Jeffery in *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI, London, **1996**, S. 153–260; g) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2–7; h) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2379–2411; i) R. F. Heck in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, Kap. 4.3; j) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345–390.
- [230] a) B. Basu, T. Frejd, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 316–322; b) K. Nakatsu, K. Kinoshita, H. Kanda, K. Isobe, Y. Nakamura, S. Kawaguchi, *Chem. Lett.* **1980**, 913–914.
- [231] a) D. E. Ames, A. Opalko, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1919–1925; b) R. Grigg, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 631–639; c) Y. Blache, M.-E. Sinibaldi-Troin, A. Volodio, O. Chavignon, J.-C. Gramain, J.-C. Teulade, J.-P. Chapat, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8553–8556.
- [232] a) Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocycles* **1985**, 23, 2327–2333; b) Y. Akita, T. Noguchi, M. Sugimoto, A. Ohta, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1481–1485; c) Y. Akita, Y. Itagaki, S. Takizawa, A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1477–1480; d) Y. Aoyagi, A. Inoue, I. Koizumi, R. Hashimoto, K. Tokunaga, K. Gohma, J. Komatsu, K. Sekine, A. Miyafuji, J. Kunoh, R. Honma, Y. Akita, A. Ohta, *Heterocycles* **1992**, 33, 257–272.
- [233] a) F. G. Fang, D. D. Bankston, E. M. Huie, M. R. Johnson, M.-C. Kang, C. S. LeHoullier, G. C. Lewis, T. C. Lovelace, M. W. Lowery, D. L. McDougald, C. A. Meerholz, J. J. Partridge, M. J. Sharp, S. Xie, *Tetrahedron* **1997**, 53, 10953–10970; b) D. L. Comins, J. M. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4255–4257.
- [234] J. J. Li, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8425–8427.
- [235] E. C. Taylor, P. S. Ray, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1865–1868.
- [236] A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 270, 115–120.

- [237] S. Bräse, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6757–6759.
- [238] a) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Ofele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1847; b) W. A. Herrmann, C. Brossmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Ofele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357–1364.
- [239] S. Iyer, C. Ramesh, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8981–8984.
- [240] a) S. Iyer, A. Jayanthi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7877–7878; b) Y. Wu, J. Hou, H. Yun, X. Cui, R. Yuan, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637*–639, 793–795.
- [241] A. S. Gruber, D. Zim, G. Ebeling, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1287–1290.
- [242] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Kocher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2602–2605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2371–2373.
- [243] Tabelle 6, Nr. 4: D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics* **2000**, *19*, 741–748.
- [244] Tabelle 6, Nr. 5: V. Calo, A. Nacci, L. Lopez, N. Mannarini, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8973–8976.
- [245] Tabelle 6, Nr. 6: E. Peris, J. A. Loch, J. Mata, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2001**, 201–202.
- [246] a) V. Calo, A. Nacci, A. Monopoli, L. Lopez, A. di Cosmo, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6071–6077; b) A. A. D. Tulloch, A. A. Dano-poulos, G. J. Tizzard, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, R. S. Hay-Motherwell, W. B. Motherwell, *Chem. Commun.* **2001**, 1270–1271; c) S. Grundemann, M. Albrecht, J. A. Loch, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2001**, *20*, 5485–5488; d) J. A. Loch, M. Albrecht, E. Peris, J. Mata, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2002**, *21*, 700–706.
- [247] M. Beller, A. Zapf, *Synlett* **1998**, 792–793.
- [248] G. Y. Li, G. Zheng, A. F. Noonan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677–8681.
- [249] A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2908–2915.
- [250] A. S. Gruber, D. Pozebon, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7345–7348.
- [251] a) L. Djakovitch, H. Heise, K. Kohler, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *584*, 16–26; b) L. Djakovitch, K. Kohler, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5990–5999.
- [252] J. B. Davison, N. M. Simon, S. A. Sojka, *J. Mol. Catal.* **1984**, *22*, 349–352.
- [253] Y. Ben-David, M. Portnoy, M. Gozin, D. Milstein, *Organometallics* **1992**, *11*, 1995–1996.
- [254] M. Portnoy, Y. Ben-David, I. Roussel, D. Milstein, *Organometallics* **1994**, *13*, 3465–3479.
- [255] M. Portnoy, Y. Ben-David, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, *12*, 4734–4735.
- [256] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Ofele, M. Beller, H. Fischer, *J. Mol. Catal. A* **1995**, *103*, 133–146.
- [257] K. Kaneda, M. Higuchi, T. Imanaka, *J. Mol. Catal.* **1990**, *63*, L33–L36.
- [258] M. T. Reetz, G. Lohmer, *Chem. Commun.* **1996**, 1921–1922.
- [259] M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 492–495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 481–483.
- [260] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10–11.
- [261] Intramolekulare Kupplung eines Arylchlorids mit einer Arylverbindung unter Verwendung von $[\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$ als Katalysator bei erhöhter Temperatur: L. Wang, P. B. Shevlin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 285–288.
- [262] M. Wada, S. Higashizaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 482–483.
- [263] $\text{P}(t\text{Bu})_3$: $\text{p}K_a = 11.4$, Kegelöffnungswinkel = 182° ; PCy_3 : $\text{p}K_a = 9.7$, Kegelöffnungswinkel = 170° ; $\text{P}(2,4,6-(\text{OMe})_3\text{C}_6\text{H}_2)_3$: $\text{p}K_a = 11.0$, Kegelöffnungswinkel = 184° .
- [264] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989–7000.
- [265] Buchwald hat als Erster die ungewöhnliche Effektivität von Cy_2NMe als Base in Heck-Reaktionen beschrieben (Kupplung von Arylbro-miden mit disubstituierten Olefinen bei erhöhter Temperatur): C. Gurtler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3107–3112.
- [266] K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123–2132.
- [267] a) M. R. Buchmeiser, K. Wurst, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11101–11107; b) J. Silberg, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, M. R. Buchmeiser, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 6–18.
- [268] a) W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 141–145. Ein früherer Bericht über die Anwendung von Salz-schmelzen als Medium für die Heck-Reaktion eines aktivierten Arylchlorids; b) D. E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, *Synlett* **1996**, 1091–1092.
- [269] V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1017–1025.
- [270] D. Morales-Morales, C. Grause, K. Kasaoka, R. Redon, R. E. Cramer, C. M. Jensen, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *300*–*302*, 958–963.
- [271] D. Morales-Morales, R. Redon, C. Yung, C. M. Jensen, *Chem. Commun.* **2000**, 1619–1620.
- [272] Ein ähnliches Verhalten zeigt der TFA-Komplex: M. Ohff, A. Ohff, M. E. van der Boom, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11687–11688.
- [273] A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *Synlett* **2000**, 1589–1592.
- [274] J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818.
- [275] a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852–860; b) J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1417–1423.
- [276] M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927–928.
- [277] Übersichtsartikel zur palladiumkatalysierten Knüpfung von C-N-Bindungen: a) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046–2067; b) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125–146; c) J. F. Hartwig in *Modern Amination Methods* (Hrsg.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 7.
- [278] S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240–7241.
- [279] S. Jaime-Figueroa, Y. Liu, J. M. Muchowski, D. G. Putnam, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1313–1316.
- [280] J. Rouden, A. Bernard, M.-C. Lasne, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8109–8112.
- [281] N. Chida, T. Suzuki, S. Tanaka, I. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2573–2576.
- [282] T. J. Luker, H. G. Beaton, M. Whiting, A. Mete, D. R. Cheshire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7731–7735.
- [283] Y. Hong, G. J. Tanoury, H. S. Wilkinson, R. P. Bakale, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5607–5610.
- [284] a) J. B. Arterburn, K. V. Rao, R. Ramdas, B. R. Dible, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1351–1354; b) L. F. Frey, K. Marcantonio, D. E. Frantz, J. A. Murry, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6815–6818.
- [285] T. H. M. Jonckers, B. U. W. Maes, G. L. F. Lemiere, R. Domisse, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7027–7034.
- [286] Y. Hong, C. H. Senanayake, T. Xiang, C. P. Vandebossche, G. J. Tanoury, R. P. Bakale, S. A. Wald, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3121–3124.
- [287] M. Beller, T. H. Riermeier, C.-P. Reisinger, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2073–2074.
- [288] M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, A. Tillack, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1403–1412.
- [289] N. P. Reddy, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4807–4810.
- [290] Erfolgreiche Pd/BINAP-katalysierte Aminierungen von Arylchloriden: a) I. P. Beletskaya, A. D. Averin, A. G. Bessmertnykh, R. Guillard, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4983–4986; b) I. P. Beletskaya, A. D. Averin, A. G. Bessmertnykh, R. Guillard, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4987–4989; c) I. P. Beletskaya, A. D. Averin, A. G. Bessmertnykh, F. Denat, R. Guillard, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1193–1196.
- [291] B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369–7370.
- [292] J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158–1174.
- [293] D. W. Old, M. C. Harris, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1403–1406.
- [294] S. D. Edmondson, A. Mastracchio, E. R. Parmee, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1109–1112.
- [295] O. J. Plante, S. L. Buchwald, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7148–7149.
- [296] M. C. Harris, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5327–5333.
- [297] Eine weitere Anwendung: Lit. [285].
- [298] C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3820–3827.
- [299] X. Huang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3417–3419.

- [300] M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617–620.
- [301] T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367–2370.
- [302] J. F. Hartwig, M. Kawatsura, S. I. Hauck, K. H. Shaughnessy, L. M. Alcazar-Roman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575–5580.
- [303] Eine analoge Kupplung von 4-Chlorbenzaldehyd mit Carbazol unter Verwendung von Pd/P(*i*Bu)₃; M. Watanabe, M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 481–483.
- [304] Eine analoge Kupplung eines sekundären Amids mit einem aktivierten Arylchlorid unter Verwendung von Xantphos als Ligand: J. Yin, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101–1104.
- [305] S. Lee, M. Jorgensen, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2729–2732.
- [306] L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12905–12906.
- [307] Weiterführende Literaturzitate zur Rolle anionischer Pd⁰- und Pd^{II}-Zwischenstufen in palladiumkatalysierten Kupplungen finden sich in Lit. [41].
- [308] L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618–4630.
- [309] Verwendung von Pd/P(*i*Bu)₃ bei Aminierungen von Chlorpurinen: Lit. [67e].
- [310] a) X. Bei, A. S. Guram, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1237–1240; b) X. Bei, T. Uno, J. Norris, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *Organometallics* **1999**, *18*, 1840–1853.
- [311] J. Huang, G. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1307–1309.
- [312] G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7729–7737.
- [313] J. Cheng, M. L. Trudell, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1371–1374.
- [314] A. J. Arduengo III, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027–11028.
- [315] Verwendung eines gesättigten Carbenliganden in einer rutheniumkatalysierten Olefin-Metathese: M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [316] S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423–1426.
- [317] L. R. Titcomb, S. Caddick, F. G. N. Cloke, D. J. Wilson, D. McKerrecher, *Chem. Commun.* **2001**, 1388–1389.
- [318] Weitere Pd/Carben-katalysierte Aminierungen von Arylchloriden: S. Caddick, F. G. N. Cloke, G. K. B. Clentsmith, P. B. Hitchcock, D. McKerrecher, L. R. Titcomb, M. R. V. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617–618*, 635–639; b) Lit. [89]; c) Lit. [92].
- [319] D. Baranano, G. Mann, J. F. Hartwig, *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 287–305.
- [320] J.-L. Montchamp, Y. R. Dumond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 510–511.
- [321] a) F. Theil, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *111*, 2493–2495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2345–2347; b) J. S. Sawyer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5045–5065.
- [322] G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5413–5418.
- [323] T. F. Woiwode, C. Rose, T. J. Wandless, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9594–9596.
- [324] G. Mann, C. Incarvito, A. L. Rheingold, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224–3225.
- [325] M. Watanabe, M. Nishiyama, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8837–8840.
- [326] Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10718–10719.
- [327] A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369–4378.
- [328] C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2498–2500.
- [329] J.-E. Backvall, E. E. Bjorkman, L. Pettersson, P. Siegbahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4369–4373.
- [330] a) K. E. Torracca, S.-I. Kuwabe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12907–12908; b) S.-I. Kuwabe, K. E. Torracca, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12202–12206.
- [331] K. E. Torracca, X. Huang, C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10770–10771.
- [332] Y. Nishiyama, K. Tokunaga, N. Sonoda, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1725–1727.
- [333] Übersichtsartikel: a) P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, New York, **1967**, Kap. 24; b) A. R. Pinder, *Synthesis* **1980**, 425–452.
- [334] a) *PCBs and the Environment*, Vol. 1–3 (Hrsg.: J. S. Waid), CRC, Boca Raton, FL, **1987**; b) O. Hutzinger, S. Safe, V. Zitko, *The Chemistry of PCBs*, CRC, Cleveland, OH, **1974**.
- [335] P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, New York, **1967**, Kap. 24 zit. Lit.
- [336] a) C. A. Marques, M. Selva, P. Tundo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5256–5260; b) C. A. Marques, M. Selva, P. Tundo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3830–3837; c) D. G. Wishka, D. R. Graber, E. P. Seest, L. A. Dolak, F. Han, W. Watt, J. Morris, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7851–7859.
- [337] J. D. Citron, J. E. Lyons, L. H. Sommer, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 638–640.
- [338] S. K. Boyer, J. Bach, J. McKenna, E. Jagdmann, Jr., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3408–3411.
- [339] a) P. N. Pandey, M. L. Purkayastha, *Synthesis* **1982**, 876–878; b) J. P. Barren, S. S. Baghel, P. J. McCloskey, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1601–1609.
- [340] a) N. A. Cortese, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3491–3494; b) M. K. Anwer, A. F. Spatola, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1381–1384; c) H. Wiener, J. Blum, Y. Sasson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6145–6148; d) S. Rajagopal, A. F. Spatola, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1347–1355.
- [341] R. G. Pews, J. E. Hunter, R. W. Wehmeyer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4809–4820.
- [342] H. Imai, T. Nishiguchi, M. Tanaka, K. Fukuzumi, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2309–2313.
- [343] Weitere palladiumkatalysierte Dechlorierungen von Arylchloriden ohne Phosphanaligand: a) Y. Zhang, S. Liao, Y. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4599–4602; b) H. Li, S. Liao, Y. Xu, D. Yu, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 829–836.
- [344] a) A. Zask, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1619–1620; b) Y. Akita, A. Ohta, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1325–1328; c) Y. Akita, A. Inoue, K. Ishida, K. Terui, A. Ohta, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1067–1072; d) A. Angeloff, J.-J. Brunet, P. Legars, D. Neibecker, D. Souyri, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2301–2303.
- [345] Siehe auch: L. Lassova, H. K. Lee, T. S. A. Hor, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3538–3543.
- [346] Y. Ben-David, M. Gozin, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Mol. Catal.* **1992**, *73*, 173–180.
- [347] M. S. Viciu, G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 3607–3612.