

## Kreuzkupplungen

## Neue Substrate für Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen von Aromaten

Alexander Zapf\*

## Stichwörter:

Carbonsäuren · Homogene Katalyse · Ketone · Kreuzkupplungen · Palladium

Professor Günther Oehme

zum 65. Geburtstag gewidmet

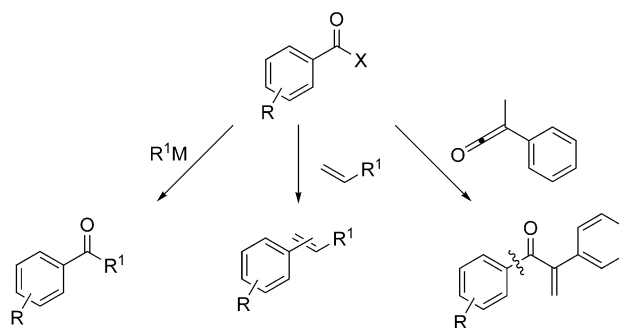
**A**romaten und Heteroaromaten sind allgegenwärtige Strukturelemente in Wirkstoffen und neuen Materialien. Die Funktionalisierung („Veredelung“) von einfachen aromatischen Vorstufen ist deshalb nach wie vor von zentraler Bedeutung für die präparative Organische Chemie. In den letzten 20 Jahren haben vor allem Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen von Arylhalogeniden und -triflaten der Aromatenchemie neue Impulse gegeben, vor wenigen Jahren wurden auch erste technische Anwendungen realisiert. Seit kurzem ergänzen nun Carbonsäurederivate wie Anhydride und Ester das Substratspektrum derartiger Kupplungsreaktionen. Einige aktuelle Entwicklungen auf diesem Gebiet werden in diesem Aufsatz vorgestellt.

## 1. Einleitung

Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen ermöglichen die vielseitige Derivatisierung von Arylhalogeniden oder ähnlichen Aryl-X-Verbindungen auf elegante Weise.<sup>[1]</sup> Obwohl die meisten Kupplungen seit den 1970er Jahren bekannt sind, gibt es bis heute nur wenige Beispiele für ihre technische Umsetzung,<sup>[2]</sup> aber aufgrund einer beachtlichen Weiterentwicklung der Katalysatorsysteme seit Mitte der 1990er Jahre sind die Voraussetzungen für industrielle Anwendungen nun weit günstiger. Vor allem bedingt durch den hohen Preis von Palladium wurden bei den ersten beschriebenen Prozessen vergleichsweise teure Produkte wie Wirkstoffe und Spezialchemikalien hergestellt.<sup>[2]</sup> Für die Veredelung der meist kostengünstigsten und am breitesten verfügbaren Arylhalogenide, der Arylchloride, stehen mittlerweile eine Reihe von Katalysatorsystemen zur Verfügung, die Reaktionen mit hohen Umsatzzahlen erlauben.<sup>[3]</sup> Um die katalytische Aktivität und Produktivität zu steigern, werden

aber oft andere Nachteile in Kauf genommen: Viele hochaktive Katalysatoren beinhalten beispielsweise kostspielige und luftempfindliche Phosphanliganden. Außerdem sind häufig Additive wie Caesiumsalze erforderlich, deren Anschaffung und Entsorgung oder Aufarbeitung teuer sind. Neben der Entwicklung neuer Katalysatorsysteme, die z. B. auf N-heterocyclischen Carbenen<sup>[4]</sup> anstelle von Phosphanen als Liganden basieren und möglichst ohne Additive oder mit einfachen Zusätzen auskommen, steht die Suche nach neuen Substratklassen für Kreuzkupplungen im Mittelpunkt des Interesses. Diese Verbindungen werden im vorliegenden Aufsatz behandelt; Funktionalisierungen von Aromaten unter C-H-Aktivierung werden hier nicht erwähnt, wichtige Arbeiten dazu sind bereits zusammengefasst worden.<sup>[5]</sup>

lischen Carbenen<sup>[4]</sup> anstelle von Phosphanen als Liganden basieren und möglichst ohne Additive oder mit einfachen Zusätzen auskommen, steht die Suche nach neuen Substratklassen für Kreuzkupplungen im Mittelpunkt des Interesses. Diese Verbindungen werden im vorliegenden Aufsatz behandelt; Funktionalisierungen von Aromaten unter C-H-Aktivierung werden hier nicht erwähnt, wichtige Arbeiten dazu sind bereits zusammengefasst worden.<sup>[5]</sup>



**Schema 1.** Palladium-katalysierte Kupplungen von Arylcarbonsäurederivaten (für X = Cl siehe Lit. [6–8]). M = SnR<sub>2</sub><sup>2</sup>, BR<sub>2</sub><sup>2</sup>, ZnX, Cu, AlR<sub>1</sub><sup>2</sup>, PbR<sub>1</sub><sup>3</sup>, SiR<sub>1</sub><sup>3</sup>.

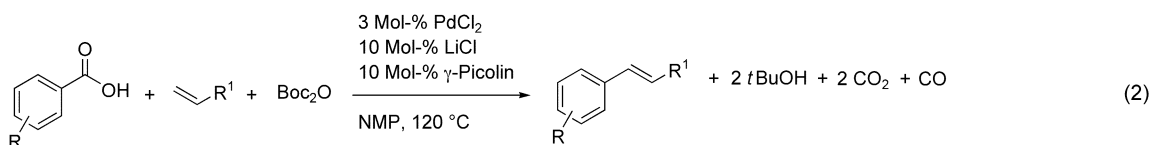
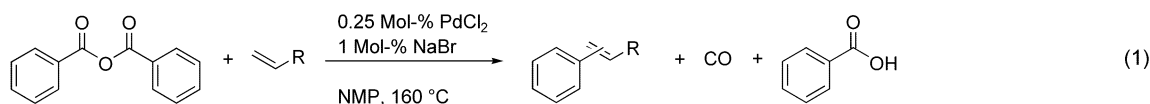
[\*] Dr. A. Zapf

Leibniz-Institut für Organische Katalyse  
an der Universität Rostock e.V. (IfOK)

Buchbinderstraße 5–6, 18055 Rostock (Deutschland)

Fax: (+49) 381-46693-24

E-mail: alexander.zapf@ifok.uni-rostock.de



## 2. Carbonsäuren, Anhydride und Ester

Carbonsäurechloride sind bekanntlich hochreaktive Verbindungen. Dass sie auch mit Palladium(0)-Spezies reagieren und daher in Kupplungen eingesetzt werden können, wurde erstmals in den 1970er Jahren gezeigt (Schema 1).<sup>[6]</sup> Ihre Carbonylgruppe kann entweder im Produkt erhalten bleiben, wie z. B. von Stille et al. für Kupplungen mit Organozinnverbindungen beschrieben,<sup>[7a]</sup> oder sie wird nach der oxidativen Addition des Säurechlorids an Pd<sup>0</sup> als CO eliminiert. Setzt man ein aromatisches Carbonsäurechlorid ein, so entsteht aus dem Acyl- ein Aryl-Pd<sup>II</sup>-Komplex, der dann Aryl-X-Kupplungen eingeht. So arylierten beispielsweise Blaser und Spencer in einer Heck-analogen Reaktion Olefine mit Arylcarbonsäurechloriden (Blaser-Heck-Reaktion).<sup>[7b]</sup>

Ebenfalls seit den 1970er Jahren ist bekannt, dass Nickel(0) in die C-O-Bindung von Carbonsäureanhydriden<sup>[9]</sup> und -estern<sup>[10]</sup> inserieren kann. Obwohl die Grundlagen für entsprechende Kupplungen also schon früh geschaffen worden waren, wurde erst etwa 20 Jahre später allgemein gezeigt, dass auch Pd<sup>0</sup> durch Insertion in Anhydrid- und Esterfunktionen Acylkomplexe bildet,<sup>[11]</sup> die in Kupplungen eingesetzt werden können.<sup>[12]</sup> Stephan und de Vries et al. beschrieben 1998 als Erste Heck-Reaktionen mit aromatischen Carbonsäureanhydriden anstelle von Arylhalogeniden.<sup>[13]</sup> Unter Bedingungen, die denen der klassischen Heck-Reaktion ähnlich sind, werden die arylierten Olefine in zumeist guten Ausbeuten erhalten [Gl. (1); NMP = N-Methylpyrrolidon].

Dieses Verfahren hat einige Vorteile gegenüber der Heck-Reaktion mit Arylhalogeniden: Es entstehen keine großen Mengen an Halogenidsalzen als Abfall, und stöchiometrische Mengen einer Base werden ebenso wenig benötigt wie der Zusatz von Phosphanliganden zur Aktivierung oder Stabili-

sierung des Palladium-Katalysators – im Gegenteil: Phosphane schaden sogar! Die Rolle der Phosphanliganden übernimmt hier Natriumbromid, das in katalytischen Mengen zugesetzt werden muss; wahrscheinlich sind Palladium-Bromo-Komplexe an der Reaktion beteiligt. Das freigesetzte CO ist im Labormaßstab unbedenklich, im großtechnischen Maßstab kann es problemlos zu CO<sub>2</sub> oxidiert werden. Da die ebenfalls entstehende Carbonsäure wieder in ihr Anhydrid überführt werden kann, erzeugt die gesamte Reaktion vergleichsweise wenig Abfall.

Bei der oxidativen Addition von Benzoessäure an Pd<sup>0</sup>-Phosphan-Komplexe entstehen Acyl-Pd<sup>II</sup>-Komplexe, die vergleichsweise stabil sind und kaum zur CO-Eliminierung neigen.<sup>[14]</sup> Unter den Bedingungen der decarbonylierenden Heck-Reaktion (phosphanfreies, dafür halogenidhaltiges Reaktionsgemisch)<sup>[13,15–18]</sup> wird CO jedoch schnell eliminiert – die Bildung von Vinylketonen nach Insertion des Olefins in die Acyl-Pd- anstelle der Aryl-Pd-Bindung wurde nicht beobachtet.

In den folgenden Jahren wurden einige Varianten dieser ersten Palladium-katalysierten Kupplung von Carbonsäureanhydriden beschrieben. Ionische Flüssigkeiten können als Lösungsmittel verwendet werden, sowohl die Aktivität als auch die Produktivität des Katalysators sind jedoch deutlich geringer als bei Reaktionen in NMP.<sup>[15]</sup> Schmidt und Smirnov beobachteten, dass Katalysatoraktivität und -produktivität bei Lithiumchlorid-Zusatz höher sind als mit Natriumbromid, da Chlorid die Eliminierung von CO aus dem Acylkomplex stärker beschleunigt als Bromid.<sup>[16]</sup>

Ein wesentlicher Nachteil der Olefinierung von Anhydriden gegenüber der klassischen Heck-Reaktion besteht darin, dass nur wenige substituierte aromatische Carbonsäureanhydride kommerziell verfügbar sind. Hier gelang erst Gooßen und Mitarbeitern eine wesentliche Verbesserung der Methode. Sie beschrieben Bedingungen für Reaktionen mit freien Aryl- und Heteroarylcarbonsäuren.<sup>[17]</sup> Diese werden in situ mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc<sub>2</sub>O) zu den gemischten Anhydriden umgesetzt, die mit Olefinen gekuppelt werden können [Gl. (2)].

Außer CO und CO<sub>2</sub> entsteht lediglich *tert*-Butylalkohol als Nebenprodukt. Auch unter diesen Bedingungen ist die Zugabe von Lithiumchlorid zur Beschleunigung der CO-Eliminierung erforderlich, ebenso wie der Zusatz von Liganden zur Stabilisierung des Katalysators. Während Phosphane allerdings die Aktivität des Systems deutlich verringern, erhält man mit Aminen, insbesondere mit  $\gamma$ -Picolin, aktive



Alexander Zapf, geboren 1970 in Coburg, studierte Chemie an der Technischen Universität München. Im Arbeitskreis von M. Beller schloss er 1998 seine Promotionsarbeit über Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen von Arylchloriden ab. Anschließend wechselte er an das jetzige Leibniz-Institut für Organische Katalyse an der Universität Rostock e.V. (IfOK), wo er für die Gruppe „Aryl-X-Aktivierung“ zuständig ist. Er war Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes und der Max-Buchner-Forschungstiftung.

und vergleichsweise produktive Katalysatoren. Die In-situ-Aktivierung der Carbonsäuren hat gegenüber den Reaktionen mit Säureanhydriden neben der Erweiterung des Substratspektrums den weiteren Vorteil, dass alle eingesetzten Säureäquivalente für die Kupplung verfügbar sind, und nicht die Hälfte entweder verworfen oder wieder in das Anhydrid überführt werden muss.

Myers et al. kamen auf einem anderem Weg zur gleichen Reaktion: Sie beschrieben ebenfalls die Kupplungen von Arylcarbonsäuren mit Styrol oder  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbo-nylverbindungen.<sup>[19]</sup> Der für die Kupplung benötigte Aryl-Pd<sup>II</sup>-Komplex wird hier aber nicht durch Insertion von Pd<sup>0</sup> in eine aktivierte C-O-Bindung gebildet, sondern durch Eliminierung von CO<sub>2</sub> aus einem Pd<sup>II</sup>-Carboxylato-Komplex. Nach Olefininsertion,  $\beta$ -Hydrideliminierung und reduktiver Eliminierung liegt eine Pd<sup>0</sup>-Spezies vor, die durch stöchiometrische Mengen an Oxidationsmittel (z. B. Silbercarbonat) wieder zu Pd<sup>II</sup> oxidiert werden muss. Ein weiterer Nachteil dieser interessanten Methode liegt darin, dass hohe Katalysator-konzentrationen (20 Mol-%) benötigt werden.

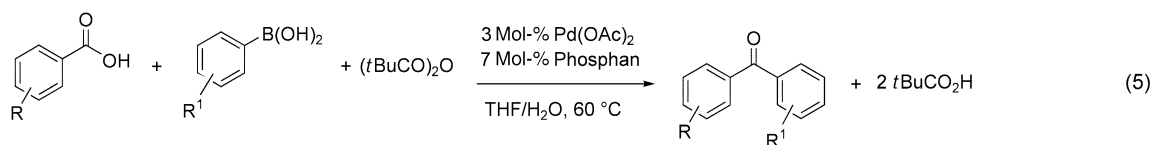
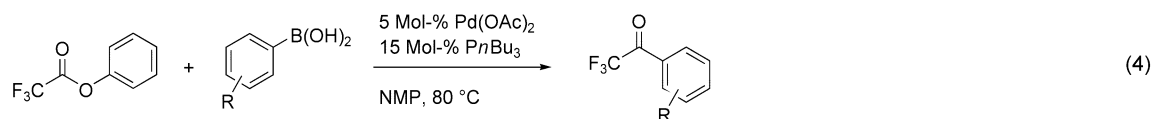
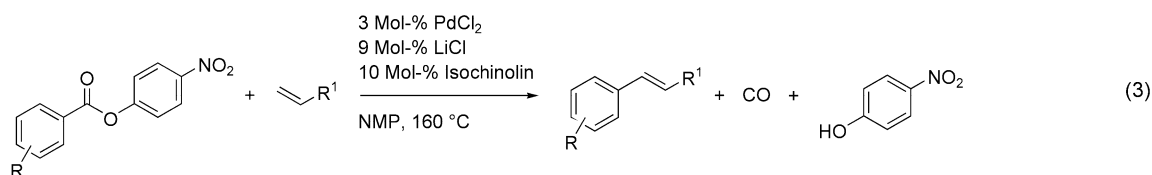
Die C-O-Bindung von Carbonsäuren kann für die oxidative Addition an Pd<sup>0</sup> nicht nur durch Anhydridbildung, sondern auch durch Veresterung aktiviert werden [Gl. (3)]. Ester von elektronenarmen Phenolderivaten – *p*-Nitrophenol und Pentafluorphenol sind am besten geeignet – können mit Olefinen unter ähnlichen Bedingungen gekuppelt werden wie in situ gebildete gemischte Anhydride [Gl. (2)].<sup>[18]</sup> Das freigesetzte Phenolderivat kann erneut acyliert werden, sodass nur CO als stöchiometrisches Nebenprodukt entsteht.

Nicht nur Heck-analoge Kupplungen von aktivierten Carbonsäuren sind möglich, sondern auch Reaktionen mit anderen Nucleophilen. Im Unterschied zur Olefinierung unter CO-Eliminierung enthalten die Produkte dieser Reaktionen die Carbonylgruppe der Carbonsäure. Bereits 1995 wurden Palladium-katalysierte Kupplungen von Trifluores-sigsäureanhydrid mit Aryltri-*n*-butylstannanen zu Trifluor-methylketonen beschrieben,<sup>[20]</sup> diese Stille-analoge Reaktion wurde allerdings nicht weiterentwickelt. Dagegen wurde die Suzuki-analoge Kupplung mit Aryl- oder Alkylboronsäuren

von den Gruppen um Gooßen und Yamamoto zu einer Methode mit großer Anwendungsbreite ausgearbeitet. Bei den ersten Kupplungen mit Arylboronsäuren zur Synthese von Trifluormethylketonen<sup>[21]</sup> wurde Trifluoressigsäure-phenylester in Gegenwart von Palladium(II)-acetat und Tri-*n*-butylphosphan unter vergleichsweise milden Bedingun-gen umgesetzt [Gl. (4)].

Für die Kupplung elektronenreicherer, nichtfluorierter Carbonsäuren war die Aktivierung als Ester jedoch bisher nicht ausreichend. Hier müssen die reaktiveren Anhydride eingesetzt werden. So reagieren substituierte Benzoesäurean-hydride glatt mit Arylboronsäuren zu den entsprechenden unsymmetrischen Diarylketonen.<sup>[22,23]</sup> [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] in THF (Rückfluss) oder Dioxan (80 °C) ist ein guter Katalysator,<sup>[23]</sup> aber je nach den sterischen und elektronischen Eigenschaften der Anhydride führen andere Liganden wie Tris(*p*-methoxy-phenyl)phosphan oder Tricyclohexylphosphan zu besseren Ergebnissen.<sup>[22]</sup> Aliphatische Carbonsäureanhydride wie Acetanhydrid können ebenfalls glatt gekuppelt werden, sterisch anspruchsvolle Verbindungen wie Pivalinsäureanhy-drid reagieren jedoch kaum. Gemischte Anhydride aus Pivalinsäure und einer Arylcarbonsäure bilden deshalb mit Pd<sup>0</sup> selektiv Arylcarbonyl-Pd<sup>II</sup>-Pivaloato-Komplexe, sodass eine In-situ-Aktivierung freier Arylcarbonsäuren mit Piva-linsäureanhydrid möglich ist [Gl. (5)].<sup>[22,24]</sup> Die Zugabe ge-ringer Mengen Wasser hat sich hierbei als stark reaktions-beschleunigend erwiesen.

Die Verwendung von Pivalinsäureanhydrid bei der Kupp-lung von Carbonsäuren erschwert gelegentlich die Isolierung der Ketone, da während der Reaktion zwei Äquivalente Pivalinsäure entstehen. Ein Aktivierungsreagens, das leichter abtrennbare Nebenprodukte ergibt, wäre also von Vorteil. Sowohl Di-(*N*-succinimidyl)carbonat<sup>[25a]</sup> als auch Dimethyl-dicarbonat<sup>[24,25b,26]</sup> erfüllen diese Voraussetzung. Di-(*N*-succinimidyl)carbonat kann in Kombination mit elektronenreichen Trialkylphosphanen und einer Base wie Natriumcarbonat eingesetzt werden. Bei der Aktivierung der Säure entstehen CO<sub>2</sub> und *N*-Hydroxysuccinimid, das durch Waschen mit Wasser leicht entfernt werden kann. Die Kupplung mit



Dimethyldicarbonat erfolgt am besten in Gegenwart von Tris(*p*-methoxyphenyl)phosphan und geringen Mengen Wasser bei 20–50 °C.<sup>[25b]</sup> Wasserfreies Arbeiten erfordert Temperaturen von 80 °C für eine effiziente Kupplung.<sup>[24,26]</sup> Außer CO<sub>2</sub> entsteht hier nur Methanol als Nebenprodukt, das die Aufarbeitung der Reaktionsmischung nicht behindert.

Benzoesäure kann unter ähnlichen Bedingungen auch mit Phenylacetylen zum entsprechenden Alkynylketon gekuppelt werden.<sup>[24,26]</sup> Bisher wurde nur dieses eine Beispiel für eine Sonogashira-analoge Reaktion beschrieben, aber weitere dürften folgen.

### 3. Sulfoniumsalze, Thiolester und Thioether

Eine neue Klasse von Kupplungsreagentien für Palladium-katalysierte Reaktionen wird seit Ende der 1990er Jahre<sup>[27]</sup> von Liebeskind und Mitarbeitern untersucht: Sie setzen verschiedene Organoschwefelverbindungen ein, bei denen Thiolate oder Thioether als Abgangsgruppen fungieren. Da die meisten Schwefelverbindungen in niedrigen Oxidationsstufen gut an Palladiumzentren koordinieren und dadurch freie Koordinationsstellen blockieren, müssen sie in ihrer Koordinationsfähigkeit eingeschränkt oder abgefangen werden. Ursprünglich geschah dies durch den Einsatz von Sulfoniumsalzen. So können z. B. *S*-Aryl- und *S*-Heteroaryl-tetramethylensulfonium-hexafluorophosphate unter milden Bedingungen (40 °C in Ethanol oder THF/Wasser) mit Aryl- und Heteroarylboronsäuren gekuppelt werden [Gl. (6)].<sup>[28]</sup> Als Katalysator dient [Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>], als Base wird Kaliumcarbonat-Monohydrat eingesetzt. Bei der Kupplung wird Tetrahydrothiophen frei, das den Palladium-Katalysator im Gegensatz zu Thiolen nicht vergiftet.

Wie weitere Untersuchungen zeigten, muss die Abgangsgruppe im Substrat selbst noch nicht vorhanden sein. Thiolester von 4-Iodbutylthiol können ebenfalls mit Arylboronsäuren zu Diarylketonen gekuppelt werden. Vermutlich cyclisiert das Iodalkylthiolat erst nachdem der Acyl-Pd<sup>II</sup>-Thiolato-Komplex durch Insertion von Pd<sup>0</sup> in die Carbonylkohlenstoff-Schwefel-Bindung gebildet wurde.<sup>[29]</sup> So wird das Thiolat vom Katalysator abgespalten, und die Arylgruppe der Boronsäure kann auf das Palladiumzentrum übertragen werden.

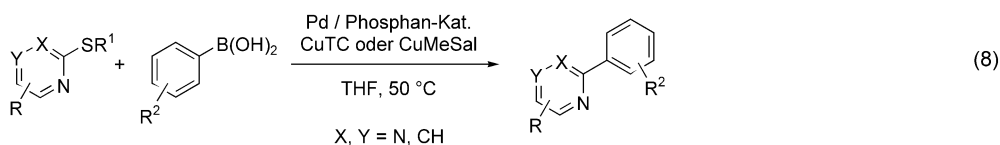
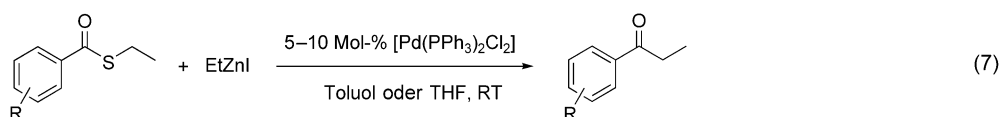
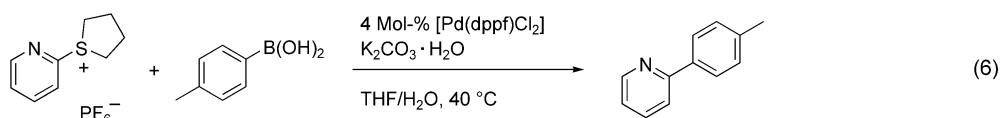
Für Kupplungen mit Organozinkreagentien benötigen Alkylthiolester hingegen keine Maskierung. Die Zink(II)-Verbindungen wirken aufgrund ihrer hohen Thiophilie gleichzeitig als Abfangreagentien für Thiolate. So lassen sich beispielsweise Ethanthiolester von Benzoessäurederivaten (und von aliphatischen Carbonsäuren) mit Ethylzinkiodid bei Raumtemperatur zu den Propiophenonderivaten kuppeln [Gl. (7)].<sup>[30]</sup> Dabei bleiben beispielsweise Aldehyd- und Esterfunktionen unangetastet. So können auch Methylthioheterocyclen alkyliert werden.<sup>[31]</sup>

Bei der Kupplung von Arylboronsäuren mit Thioestern oder Heteroarylthioethern kann die Blockierung des Pd-Katalysators auf andere Weise vermieden werden: Das Thiolat wird durch Komplexierung an Kupfer(I) vom Katalysator entfernt.<sup>[32]</sup> Diese Methode ist aus ökonomischer und ökologischer Sicht wenig reizvoll, weil man mehr als ein Äquivalent eines geeigneten Kupfersalzes benötigt. Das Substratspektrum wird aber durch diese „externe“ Maskierung im Vergleich zur „internen“ Maskierung durch Alkylierung der Abgangsgruppe stark erweitert. So lassen sich einfache Thiolester von Arylcarbonsäuren in Gegenwart von 1.6 Äquivalenten Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat (CuTC) gut mit Arylboronsäuren kuppeln.<sup>[33]</sup> Alkylthiosubstituierte Heterocyclen können mit demselben Katalysatorsystem<sup>[34a]</sup> oder mit Kupfer(I)-3-methylsalicylat (CuMeSal)<sup>[34b]</sup> als Additiv aryliert werden [Gl. (8)]. Allerdings ist hier das Substratspektrum bisher noch auf  $\pi$ -elektronenarme Heterocyclen wie Pyridin-, Pyrazin- oder Benzothiazolderivate beschränkt.

Kürzlich wurde die analoge Kupplung von Heteroarylthioethern mit Aryl- und Vinylstannanen beschrieben.<sup>[35]</sup> Auch in dieser Reaktion können bisher nur  $\pi$ -elektronenarme Heterocyclen umgesetzt werden. Ein kleiner Fortschritt wurde allerdings erzielt: Einfaches Kupfer(I)-bromid eignet sich als stöchiometrisches Additiv bei dieser Stille-analogen Kupplung.<sup>[35b]</sup>

### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Der Einsatz von Arylcarbonsäurederivaten hat das Substratspektrum für Palladium-katalysierte Kupplungen deutlich erweitert. Diese neuen Substrate bieten unter Reaktions-



bedingungen, die zur Eliminierung von CO führen, interessante Alternativen zu Arylhalogeniden. Bei der Herstellung von Produkten mit Carbonylfunktion ist die neue Methode den herkömmlichen Ketonsynthesen über eine vorgelagerte Carbonylierung von Halogenaromaten oder durch Kupplung reaktiver Säurechloride sogar überlegen. Entscheidend wird aber in vielen Fällen die Verfügbarkeit der substituierten Arylcarbonsäuresubstrate sein.

Bezüglich der Atomökonomie bieten die neuen Kupplungen gegenüber den alten keine wesentlichen Vorteile. Bei der Kupplung von Arylhalogeniden werden zwar oft stöchiometrische Mengen einer Base verbraucht, das freigesetzte Halogenid kann jedoch nach Oxidation wieder zur Herstellung der Halogenaromaten verwendet (Bromid, Iodid) oder kostengünstig entsorgt werden (Chlorid). Die Kupplung von Carbonsäuren erfolgt demgegenüber vergleichsweise abfallarm, dafür werden bei der Herstellung der Carbonsäuren oft stöchiometrische Mengen an Salzen als Abfall gebildet.

Einen entscheidenden Vorteil haben die „alten“ Reaktionen jedenfalls noch auf ihrer Seite: Mittlerweile können Katalysatorproduktivitäten erzielt werden, die für viele großtechnische Anwendungen interessant sind. Die meisten neuen Reaktionen mit alternativen Substraten sind von diesem Ziel noch weit entfernt. Die Kupplung von thiosubstituierten (Hetero)Aromaten ist für die Forschung durchaus von Bedeutung, insbesondere weil eine Katalysatordeaktivierung vermieden werden muss, sie wird aber wohl eine Labormethode für die Umsetzung spezieller Substrate bleiben. Auch eher von akademischem Interesse ist die Aktivierung und Funktionalisierung von Arylfluoriden, eine der letzten großen Herausforderungen bei der Kupplung von Halogenaromaten. Erste Erfolge sind hier bereits erzielt worden.<sup>[36]</sup>

„Die Aromatenchemie ist tot.“ – Das war in den letzten Jahrzehnten eine weit verbreitete Lehrmeinung an den Universitäten. Im Gegenteil! Die Arbeiten zu Übergangsmetall-katalysierten Kupplungen haben aufs Neue gezeigt, wie viel Potenzial in diesem Forschungsgebiet steckt.

Eingegangen am 11. Juli 2003 [M1681]

- [1] a) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [2] a) A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101–109; b) M. Beller, A. Zapf in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: E.-i. Negishi), Wiley, New York, **2002**, S. 1209–1222; c) J. G. de Vries, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086–1092.
- [3] a) L. Botella, C. Nájera, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 187–189; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 179–181; b) N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553–5566; c) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315–4317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153–4155; d) R. B. Bedford, S. M. Draper, P. N. Scully, S. L. Welch, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 745–747; e) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570–2573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416; f) 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.
- [4] W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342–1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309.
- [5] G. Dyker, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1808–1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1699–1712.
- [6] Übersicht: R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177–4236.
- [7] a) J. W. Labadie, D. Tuetting, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4634–4642; b) H.-U. Blaser, A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, 267–274.
- [8] T.-a. Mitsudo, M. Kadokura, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3186–3192.
- [9] a) B. M. Trost, F. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2603–2607; b) H.-F. Klein, H. H. Karsch, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2515–2523; c) E. Uhlig, G. Fehske, B. Nestler, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1980**, *465*, 141–146; d) S. Komiya, A. Yamamoto, T. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1981**, 193–196; e) K. Sano, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1983**, 115–118.
- [10] a) J. Ishizu, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1976**, 1091–1094; b) T. Yamamoto, J. Ishizu, T. Kohara, S. Komiya, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3758–3764.
- [11] a) K. Nagayama, F. Kawataka, M. Sakamoto, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1995**, 367–368; b) K. Nagayama, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 799–803.
- [12] Die Umsetzungen von Pyridylzinkhalogeniden mit Benzoessäureanhydrid in Gegenwart von [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] zu Phenylpyridylketonen könnten die ersten beschriebenen Kupplungen eines Anhydrids sein. Die Autoren gaben jedoch keinen Vergleich mit einem Pd-freien System an, und die Ausbeuten waren < 40 %: T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Murata, H. Yamanaka, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9713–9720.
- [13] a) M. S. Stephan, A. J. J. M. Teunissen, G. K. M. Verzijl, J. G. de Vries, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 688–690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 662–664; b) „Catalysis of Organic Reactions“: M. S. Stephan, J. G. de Vries, *Chem. Ind.* **2001**, 82, 379–390.
- [14] a) A. Jutand, S. Négri, J. G. de Vries, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1711–1717; b) V. V. Grushin, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4305–4315.
- [15] A. J. Carmichael, M. J. Earle, J. D. Holbrey, P. B. McCormac, K. R. Seddon, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 997–1000.
- [16] a) A. F. Shmidt, V. V. Smirnov, *Kinet. Catal.* **2000**, *41*, 743–744; b) A. F. Shmidt, V. V. Smirnov, *Kinet. Catal.* **2002**, *43*, 195–198.
- [17] L. J. Gooßen, J. Paetzold, L. Winkel, *Synlett* **2002**, 1721–1723.
- [18] L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1285–1289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1237–1241.
- [19] A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250–11251.
- [20] J. W. Guiles, *Synlett* **1995**, 165–166.
- [21] R. Kakino, S. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 371–376.
- [22] a) L. J. Gooßen, K. Gosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3566–3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458–3460; b) L. J. Gooßen, K. Gosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254–3267.
- [23] R. Kakino, S. Yasumi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 137–148.
- [24] R. Kakino, H. Narahashi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1333–1345.
- [25] a) L. J. Gooßen, K. Gosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084–2085; b) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhning, K. Gosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, 1237–1240.
- [26] R. Kakino, H. Narahashi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2001**, 1242–1243.
- [27] Die Kupplung von Allylsulfiden mit Ni- oder Pd-Katalysatoren ist bereits länger bekannt: H. Okamura, J. Takei, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3425–3428.

- [28] J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376–12377. S-Benzylsulfoniumsalze sind naturgemäß reaktiver als die entsprechenden Arylverbindungen und können auch mit Organozinn- und Organozinkreagentien gekuppelt werden. Siehe auch: S. Zhang, D. Marshall, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2796–2804.
- [29] C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229–3231.
- [30] H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189–3192.
- [31] M. E. Angiolelli, A. L. Casalnuovo, T. P. Selby, *Synlett* **2000**, 905–907.
- [32] Eine „einfache“ Kupplung von Arylthioestern mit Arylboronsäuren wurde nur als Nebenreaktion bei der Suzuki-Kupplung von Acylthiophenylbromiden beschrieben: B. Zeysing, C. Gosch, A. Terfort, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1843–1845.
- [33] L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260–11261. So können auch Alkinylthioether zu Arylacetylenen (C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 91–93) und Methylthiopseudoharnstoffe zu Arylamidinen umgesetzt werden (C. L. Kusturin, L. S. Liebeskind, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 983–985).
- [34] a) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979–981; b) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebre, G. Guillaumet, *Synlett* **2002**, 447–450.
- [35] a) M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801–802; b) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebre, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803–805.
- [36] Ni-katalysierte Kumada-Reaktion von Arylfluoriden: V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3500–3503; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3387–3389; Kumada-Reaktion von Alkylfluoriden: J. Terao, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5646–5647; Pd-katalysierte Kupplungen von *o*-Nitrofluorbenzolderivaten, bei denen Pd wahrscheinlich über einen  $S_NAr$ -Mechanismus in die C-F-Bindung inseriert: Y. M. Kim, S. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1696–1697.