

C-C-Kupplungen

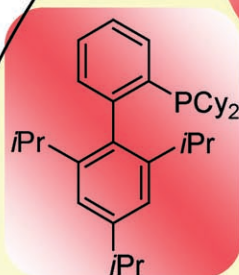
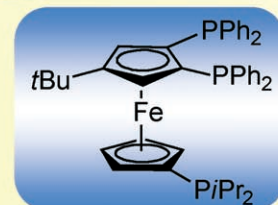
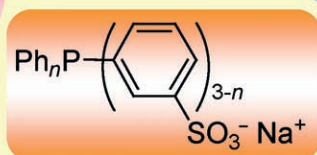
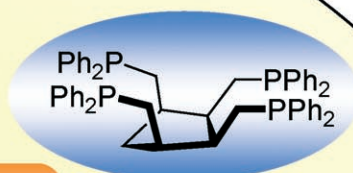
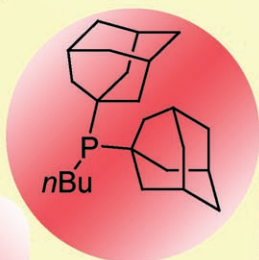
Palladium-Katalysatorsysteme für die Synthese von konjugierten Eninen durch Sonogashira-Kupplungen und verwandte Alkinylierungen

Henri Doucet* und Jean-Cyrille Hierso*

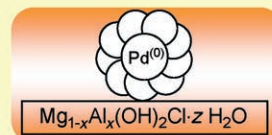
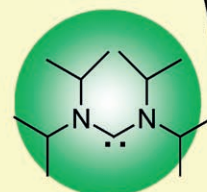
Stichwörter:

Alkine · Heterogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Palladium · Sonogashira-Reaktion

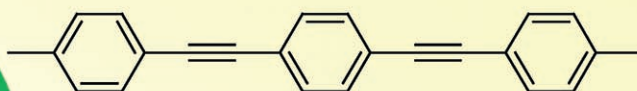
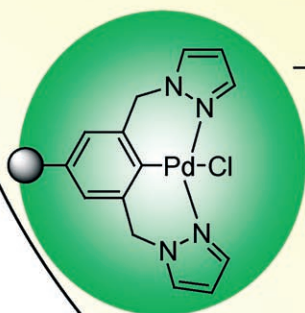
Stephen-Castro



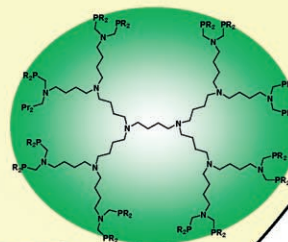
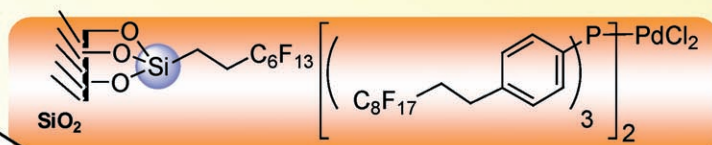
Cassar



Dieck-Heck



Sonogashira-Tohda-Hagihara



Konjugierte Alkine sind stets wiederkehrende Synthesebausteine in Naturstoffen, zahlreichen unverzichtbaren industriellen Zwischenstufen, in Pharmazeutika und Agrochemikalien sowie in molekularen Materialien für Optik und Elektronik. Daher zählt die palladiumkatalysierte Verknüpfung der sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome von Aryl-, Heteroaryl- und Vinylhalogeniden mit den sp -hybridisierten Kohlenstoffatomen von terminalen Acetylenen in einer Kreuzkupplung unbestreitbar zu den bedeutendsten Entwicklungen der Alkinchemie in den vergangenen fünfzig Jahren. Auf die grundlegenden Arbeiten der 1970er folgte eine intensive Suche nach allgemeineren und verlässlicheren Reaktionsbedingungen. Das Interesse an einer katalytischen Aktivierung anspruchsvoller Substrate, die unbedingte Notwendigkeit, den Ressourcenverbrauch zu minimieren, und die einfache Synthese einer stetig wachsenden Zahl an funktionalisierten Eninen führte allmählich zu den aktuellen Katalysatoren mit hohen Umsatzzahlen. Der vorliegende Aufsatz gibt einen Überblick über hoch wirksame Palladium-Katalysatorsysteme für die direkte Alkinylierung von $C(sp^2)$ -Halogeniden mit terminalen Alkinen in homogener oder heterogener Phase.

1. Einleitung

Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zwischen den sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen von $C(sp^2)$ -Aryl-, Heteroaryl- und Vinylhalogeniden und den sp -hybridisierten Kohlenstoffatomen terminaler Acetylene ($C(sp)$) zählt zu den modernen und extrem leistungsfähigen Methoden für die Synthese wichtiger organischer Zwischenstufen. Als Produkte dieser entweder mit Alkynylmetallreagentien oder direkt mit terminalen Alkinen ausgeführten Alkinylierungen entstehen konjugierte π -Systeme, die in Naturstoffen, pharmazeutischen Verbindungen, synthetischen Agrochemikalien und molekularen Materialien oft anzutreffen sind. Die Palladium/Kupfer-katalysierte Alkinylierung von Aryl- und Vinylhalogeniden wird vielleicht am häufigsten eingesetzt, um Enine zu erhalten; hinzu kommt die einfachere Variante der Reaktion, die ausschließlich einen Palladiumkatalysator erfordert („kupferfreie Alkinylierung“).

Die grundlegenden Arbeiten von Stephens und Castro (1963),^[1] Dieck und Heck (1975),^[2] Cassar (1975)^[3] und Sonogashira, Tohda und Hagihara (1975)^[4] lösten eine Fülle an Studien auf den Gebieten der organischen Chemie, der Organometallchemie und Katalyse, der Totalsynthese und der Materialforschung aus.^[5–8] Die ursprünglichen Reaktionen und experimentellen Bedingungen, wie sie von den Entdeckern dargelegt wurden (Schema 1), ließen schon die Anwenderfreundlichkeit und die große Substratbreite vermuten, die zum Erfolg der Methode beitragen sollten.

Sonogashira- und verwandte Alkinylierungen wurden in den letzten Jahren in zahlreichen Übersichten abgehandelt, wobei sich die Autoren im Allgemeinen auf ihr Spezialgebiet konzentrierten.^[5–19] Tabelle 1 fasst diese und andere Übersichten zur palladiumkatalysierten Synthese von konjugierten

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	851
2. Sonogashira-Heck-Alkinylierungen in homogener Phase	852
3. Wiederverwendbare Systeme zur Sonogashira-Heck-Alkinylierung	866
4. Sonstiges	877
5. Zusammenfassung und Ausblick	885

Eninen und zu den Anwendungen dieser Reaktionen zusammen. 2006 berichteten Tykwinski und Shi Shun über die Synthese von Polyin-Naturstoffen, deren biologische Bedeutung sie an ausgewählten Beispielen demonstrierten.^[9] Die Rolle von palladiumkatalysierten Alkinylierungen für Totalsynthesen wurde kürzlich in einer Übersicht von Nicolaou und Mitarbeitern herausgestellt.^[7]

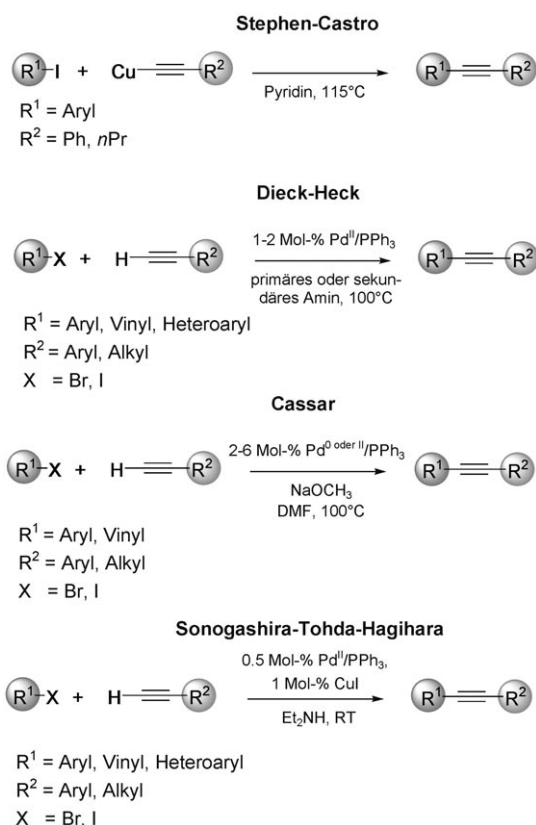
Farina verglich 2003 die Leistungsfähigkeit der Palladiumkatalysatoren mit den höchsten Umsatzzahlen (turnover numbers, TONs) oder -frequenzen (turnover frequencies, TOFs) bei Kreuzkupplungen in homogener Phase sowie bei Sonogashira- und verwandten Reaktionen,^[10] zuvor beschäftigten sich Fu und Littke mit katalytischen Palladiumsystemen, die auch die reaktionsträgen Chloridsubstrate aktivieren konnten.^[11] Mehrere Übersichten betrachteten die Ergebnisse von Alkinylierungen in Gegenwart von Carbenliganden^[12–15] oder mit Palladacyclen.^[13,16] Konzeptionelle Fortschritte durch Tykwinski,^[17] die Kreuzkupplung in Wasser von Genêt und Savignac^[18] sowie die Aufklärung mechanistischer Aspekte durch Jutand^[19] wurden ebenfalls beschrieben. Im Lichte dieser Übersichten scheint nun eine Diskussion aller Klassen von homogenen und heterogenen Kataly-

[*] Dr. H. Doucet

Institut Sciences Chimiques de Rennes
UMR 6226 CNRS-Université de Rennes
„Catalyse et Organometalliques“
Campus de Beaulieu, 35042 Rennes (Frankreich)
Fax: (+33) 2-23-23-69-39
E-Mail: henri.doucet@univ-rennes1.fr

Dr. J.-C. Hierso

Laboratoire de Synthèse et Electrosynthèse Organométalliques
associé au CNRS (UMR 5188)
Faculté des sciences Mirande
Université de Bourgogne
9 avenue Alain Savary, 21078 Dijon (Frankreich)
Fax: (+33) 3-8039-3682
E-Mail: jean-cyrille.hierso@u-bourgogne.fr
Homepage: <http://www.u-bourgogne.fr/LSEO/Equipes/PagesEquipes/EquipeMEUNIER/JeanCyrHIERSO.html>



Schema 1. Ursprüngliche Bedingungen, veröffentlicht in den wegbereitenden Arbeiten zu Alkinylierungen von C(sp²)-Halogeniden.

satorsystemen angebracht, die zurzeit in Sonogashira-Heck-Alkinylierungen angewendet werden.

Hier vergleichen wir die hoch wirksamen Palladium-Katalysatorsysteme, die entweder mit (Sonogashira-Tohda-Hagihara-Reaktion) oder ohne Kupfer-Cokatalysator (Dieck-Heck-Cassar-Alkinylierung) zur direkten Alkinylierung von C(sp²)-Halogeniden mit terminalen Alkinen eingesetzt wurden. Die Vorteile bei den in homogener Phase ausgeführten Reaktionen werden im ersten Teil behandelt: 1) höhere Umsatzzahlen, 2) Kupplungen mit leicht verfügbaren und kostengünstigen Arylchloriden, 3) mildere Reaktionsbedingungen und die Minimierung des Rohstoffverbrauchs. Der zweite Teil behandelt wiederverwendbare katalytische Systeme für Reaktionen in homogener oder hete-

rogener Phase: 1) zweiphasige (und/oder thermomorphe) Systeme, 2) kolloidale und festphasengebundene Katalysatoren und 3) Systeme mit ungewöhnlichen Solventien wie ionischen Flüssigkeiten. Als letzter Teil schließt sich eine Diskussion verwandter Forschungen auf diesem Gebiet an: 1) neue Aktivierungsverfahren (Mikrowellen- oder Ultraschallbehandlung), 2) katalytische Systeme mit anderen Metallen und „metallfreie“ Systeme und 3) kürzlich entdeckte ungewöhnliche Kupplungspartner. Offene Fragen und wünschenswerte Entwicklungen werden zum Schluss in Erinnerung gebracht. Die Literaturübersicht zu diesem produktiven Teilgebiet der organischen Chemie umfasst Beiträge bis Anfang 2006.

2. Sonogashira-Heck-Alkinylierungen in homogener Phase

In den vergangenen drei Jahrzehnten wurden viele Palladium-Liganden-Komplexe (oder sogar ligandenfreie Katalysatorsysteme) bei Sonogashira-Heck-Cassar-Reaktionen in homogener Phase erprobt. Nahezu jede Palladiumquelle erwies sich in der Lage, bei einfachen Reaktionen wie der Kupplung von Aryliodiden mit Phenylacetylen hohe TONs zu erreichen – vorausgesetzt, es werden geeignete Reaktionsbedingungen gefunden. Dagegen werden mit weniger reaktiven Substraten – wie elektronenreichen oder sterisch anspruchsvollen Arylbromiden, Arylchloriden, Propargylalkoholen oder Propargylaminen – im Allgemeinen sehr viel niedrigere TONs erhalten, und die Liganden haben einen großen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit. Die systematische Untersuchung der TONs bei palladiumkatalysierten C-C-Kupplungen bildet die Grundlage für zukünftige industrielle Anwendungen. Da die Ausbeuten der Reaktionen gewöhnlich hoch sind, soll hier das Hauptaugenmerk auf den TONs liegen.

Es ist nicht genau bekannt, welche Faktoren die Reaktionsgeschwindigkeit der Sonogashira-Reaktion beeinflussen, die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Liganden und Katalysatoren spielen aber mit Sicherheit eine Rolle. Im Folgenden diskutieren wir nacheinander die Ergebnisse für Systeme, die entweder Monophosphane, Carbene, zwei-, drei- oder vierzählige Liganden oder Palladacyklen enthalten; der Schwerpunkt liegt hier auf Alkinylierungen mit Vinyl- und Arylbromiden oder -chloriden als Substraten.



Henri Doucet wurde 1967 in Paris geboren. Er promovierte in Chemie bei Prof. P. H. Dixneuf und Dr. C. Bruneau an der Universität Rennes. Nach Postdoc-Aufenthalten an den Universitäten Oxford (J. M. Brown) und Nagoya (R. Noyori) arbeitete er als CNRS-Wissenschaftler an der Universität Marseille, bevor er Ende 2006 wieder an die Universität Rennes zurückkehrte. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die organische Synthese durch metallkatalysierte Verfahren und die Ligandensynthese.



Jean-Cyrille Hierso wurde 1971 in Toulouse geboren. Er studierte Physikalische Chemie an der Université P. Sabatier, wo er sich mit Palladium-Nanochemie (Ms 1994, Dr. B. Chaudret, LCC-CNRS) und mit CVD zur heterogenen Katalyse (PhD 1997, Prof. P. Kalck) beschäftigte. Nach Forschungen zu Scorpionat-Organometallkomplexen (Prof. M. Etienne, LCC) und Farbenchemie (Prof. J. Reedijk, Niederlande) wurde er 2001 Maître de Conférences in Dijon. 2006 habilitierte er über die Synthese von Ferrocenylpolyphosphanen und ihre Anwendung in der homogenen Katalyse.

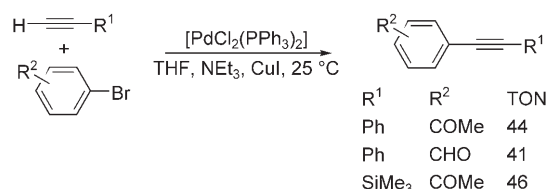
Tabelle 1: Übersichten zu Synthese und Anwendungen von Eninen und Polyinen sowie zu katalytischen Systemen für die Alkinylierung von Halogeniden (seit 1999).

Titel	Autoren	Lit.
Synthesis of Naturally Occurring Polyynes	R. R. Tykwinski, A. L. K. Shi Shun	[9]
Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis	K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah	[7]
High-Turnover Palladium Catalysts in Cross-Coupling and Heck Chemistry: A Critical Overview	V. Farina	[10]
Recent homogeneous catalytic applications of chelate and pincer <i>N</i> -heterocyclic carbenes	E. Peris, R.-H. Crabtree	[12]
Dual role of nucleophiles in palladium-catalyzed Heck, Stille, and Sonogashira reactions	A. Jutand	[19]
Palladium-Catalyzed Alkynylation	E.-I. Negishi, L. Anastasia	[6]
Evolution in the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of <i>sp</i> - and <i>sp</i> ² -Hybridized Carbon Atoms	R. R. Tykwinski	[17]
Phospha-palladacycles and <i>N</i> -heterocyclic carbenes palladium complexes: efficient catalysts for C–C coupling reactions	W. A. Herrmann, K. Öfele, D. von Preysing, S. K. Schneider	[13]
<i>N</i> -Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis	W. A. Herrmann	[14]
Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides	A. F. Littke, G. C. Fu	[11]
Catalytic cross-coupling reactions mediated by palladium/nucleophilic carbene systems	S. Nolan et al.	[15]
Development of Pd/Cu-catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with <i>sp</i> ² carbon halides	K. Sonogashira	[5]
Poly(arylethynylene)s: Syntheses, Properties, Structures, and Applications	U. H. F. Bunz	[8]
Application of palladacycles in Heck-type reactions	W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger	[16]
Recent developments of palladium(0) catalyzed reactions in aqueous medium	J.-P. Genêt, M. Savignac	[18]

2.1. Palladium-Ligand-Katalysatorsysteme mit hohen Umsatzzahlen

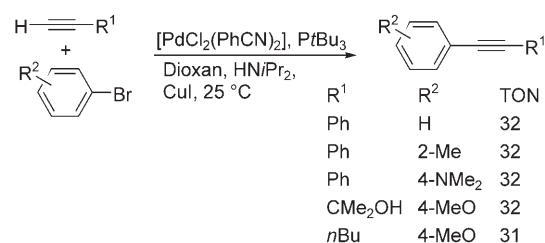
2.1.1. Palladium-Monophosphan-Systeme

Die Sonogashira-Heck-Kupplung wurde ursprünglich in Aminen als Lösungsmitteln durchgeführt. Krause und Thorand erzielten gute Ausbeuten, als sie diese Reaktion mit 2 Mol-% [PdCl₂(PPh₃)₂], 4 Mol-% CuI und 1.5 Äquivalenten Triethylamin in THF bei Raumtemperatur ausführten (Schema 2). Mit Trimethylsilylacetylen ergaben 4-Brombenzaldehyd und 4-Bromacetophenon die erwarteten Produkte in 99 bzw. 92 % Ausbeute.^[20]



Schema 2. Alkinylierungen von Arylbromiden in THF.

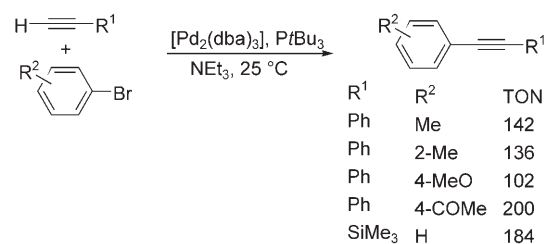
Zwei Jahre danach stellten Fu und Buchwald et al. fest, dass [PdCl₂(PhCN)₂]/PtBu₃ als leistungsfähiger und vielseitiger Katalysator für Sonogashira-Reaktionen von elektronenarmen oder elektronenreichen Arylbromiden bei Raumtemperatur dient (Schema 3): 4-Bromanisol kuppelt hoch effizient, das sehr elektronenreiche 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin reagiert problemlos, und sogar Sonogashira-Kupplungen mit sterisch gehinderten Arylbromiden gelingen bei Raumtemperatur. Diese Untersuchung zeigte die Vorteile von sperrigen elektronenreichen Phosphanen für palladium-katalysierte Sonogashira-Reaktionen.^[21]



Schema 3. Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden mit einem Pd/PtBu₃-System.

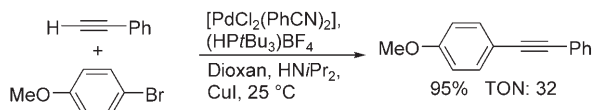
Herrmann und Böhm berichteten zur gleichen Zeit über das System [Pd₂(dba)₃]/PtBu₃, das auch ohne Kupfer-Cokatalysator wirksam war (Schema 4).^[22] Dieses System fördert in gleicher Weise die Alkinylierung von elektronenreichen, elektronenarmen und sterisch gehinderten Arylbromiden bei Raumtemperatur. Da nur 0.5 Mol-% Palladium und Ligand erforderlich sind, ist dieser Katalysator hoch aktiv. Sowohl Et₃N als auch THF können als Solvens eingesetzt werden; Et₃N übernimmt zusätzlich die Funktion einer organischen Base.

Der praktische Wert von Trialkylphosphanen wie PtBu₃ könnte durch ihre Oxidationsempfindlichkeit eingeschränkt werden. Um die Handhabung zu erleichtern, wandelten Fu



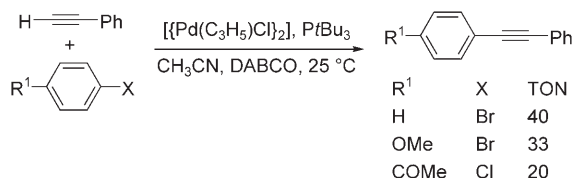
Schema 4. Heck-Kupplung (kupferfrei) von Arylbromiden mit einem Pd/PtBu₃-System.

und Netherton die luftempfindlichen Trialkylphosphane durch Protonierung am Phosphoratom in lagerfähige, an der Luft beständige Phosphoniumsalze um (Schema 5), die direkt anstelle der entsprechenden Phosphane eingesetzt werden können: Die einfache Deprotonierung unter den Reaktionsbedingungen durch eine Brønsted-Base setzt die Trialkylphosphane frei.^[23]



Schema 5. Luftstabile Phosphoniumsalze für Sonogashira-Alkinylierungen von Arylbromiden.

Auf der Grundlage der Veröffentlichungen von Fu, Buchwald und Herrmann (Schema 3 und 4) entwickelten Soheili et al. ein kupferfreies Verfahren für die Alkinylierung von Arylbromiden mit PtBu_3 bei Raumtemperatur (Schema 6). Mit Acetonitril als Lösungsmittel und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) als Base reagierten akti-

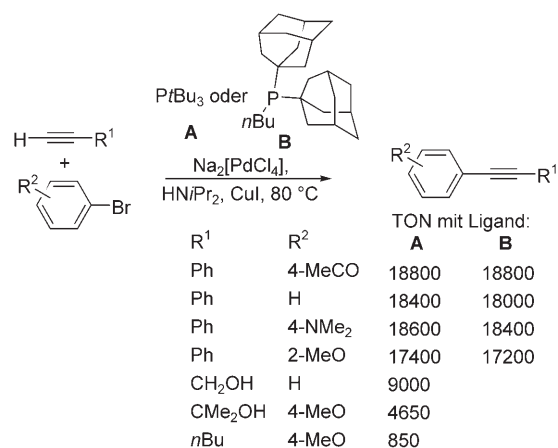


Schema 6. Heck-Alkinylierung von Arylbromiden und -chloriden mit einem Pd/ PtBu_3 -System.

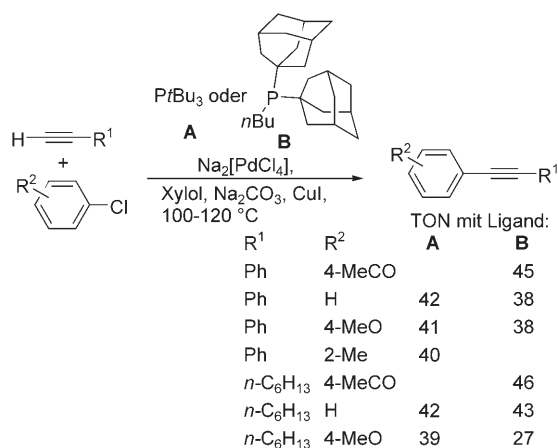
vierte und elektronenreiche Arylbromide in guten Ausbeuten mit aromatischen und aliphatischen Acetylenen. Mit 4-Chloracetophenon wurde ein niedrigerer Umsatz erzielt.^[24]

Wirksamere sperrige elektronenreiche Phosphanliganden wurde auch von Plenio et al. entwickelt. Bei höheren Temperaturen als zuvor erhielten sie hohe TONs für die Alkinylierung vieler Arylbromide; dabei wurden $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]/\text{PtBu}_3$ als Katalysator und die Base HNiPr_2 als Solvens genutzt (Schema 7). Zum Beispiel wurde eine TON von 18600 bei der Reaktion des deaktivierten Arylbromids *N,N*-Dimethyl-4-bromanilin mit Phenylacetylen bei 80 °C erzielt.^[25] In Gegenwart dieses Katalysatorsystems reagierte das sterisch befrachtete 1-Brom-2,6-dimethylbenzol mit Phenylacetylen zum erwarteten Produkt mit einer TON von 16800. Die Autoren setzten anstelle von PtBu_3 auch $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ (Ad = Adamantyl) als Ligand ein. Die Kupplungen verschiedener Arylbromide mit Phenylacetylen gelangen bei Katalysatormengen bis hinab zu 0.005 Mol-% mit hervorragenden Ausbeuten. Dabei erwies sich PtBu_3 für die meisten Substratkombinationen als überlegen.

Diese beiden sterisch gehinderten und elektronenreichen Phosphanliganden vermittelten auch wirksam die Kupplung von Arylchloriden (Schema 8). Eine Vielzahl von elektronenarmen, elektronenreichen und sterisch gehinderten Arylchloriden wurde in guten Ausbeuten und TONs durch 2 Mol-% des Katalysators alkinyliert. Die richtige Base war für



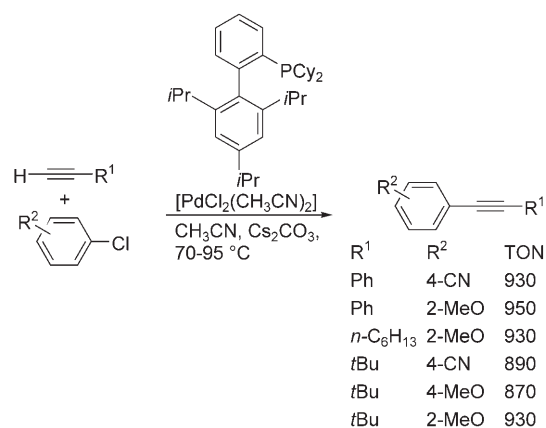
Schema 7. Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden durch Pd/ PtBu_3 - und Pd/ $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ -Systeme.



Schema 8. Sonogashira-Alkinylierung von Arylchloriden durch Pd/ PtBu_3 - und Pd/ $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ -Systeme.

das Gelingen der Reaktion entscheidend. Während HNiPr_2 Alkine und Arylbromide effizient kuppelt, verlaufen die Reaktionen mit Arylchloriden nur schleppend. Die besten Lösungsmittel waren Toluol, Xylol und DMSO, und die beste Base war Na_2CO_3 .^[26] Auch die Wiederverwendung von Systemen mit modifizierten Liganden dieser Art wurde untersucht (siehe Abschnitt 3.1.1).^[27–31]

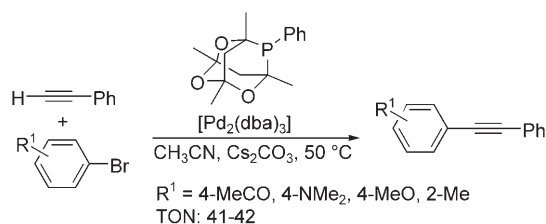
Die wohl eindrucksvollsten Ergebnisse bei der Aktivierung von Arylchloriden wurden von Buchwald und Gelman mit dem Liganden Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan erhalten. Ausgehend von diesem sperrigen und elektronenreichen Liganden entwickelten sie ein allgemeines Verfahren für die Kupplung von Arylchloriden und Alkinen mit geringer Katalysatormenge (Schema 9). Ihre Methode erfordert nur 0.1 Mol-% Katalysator, verläuft bei mäßigen Temperaturen (70–95 °C) und eignet sich für elektronenreiche, elektronenarme und sterisch gehinderte Arylchloride. Sie beobachteten ferner, dass der Zusatz des Kokatalysators CuI die Kupplung hemmen oder die Ausbeute senken kann. Eine gute Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und eine große Anwendungsbreite für Alkine sind bei diesem Katalysatorsystem hervorzuheben.^[32] Beispielsweise ergab



Schema 9. Heck-Alkynylierung (kupferfrei) von Arylchloriden mit einem Pd/PCy₂(Triisopropylbiphenyl)-System.

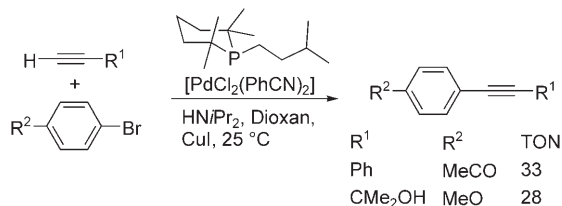
die Reaktion von 2-Chloranisol mit Phenylacetylen das Kupplungsprodukt mit TON 950 in 95 % Ausbeute. Eine sulfonierte Version dieses Liganden für Sonogashira-Reaktionen in Wasser ist ebenfalls beschrieben worden (siehe Abschnitt 2.3).^[33]

Nur wenige weitere sperrige und elektronenreiche Phosphanliganden wurden in der Sonogashira-Reaktion geprüft. Für die Alkynylierung von elektronenreichen oder sterisch gehinderten Arylbromiden erwies sich der Palladiumkomplex von 1,3,5,7-Tetramethyl-2,4,8-trioxa-6-phenyl-6-phosphaadamantan als wirksamer Katalysator (Schema 10).^[34]



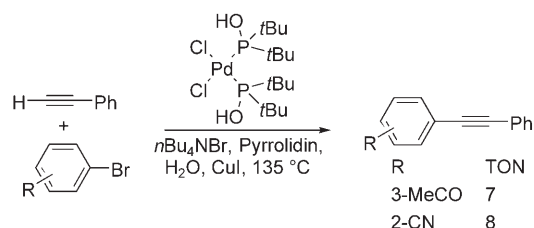
Schema 10. Heck-Alkynylierung von Arylbromiden mit einem Pd/Phosphaadamantan-System.

Capretta et al. zeigten, dass Trialkylphosphan-Phosphorinane ebenfalls als Liganden für die Sonogashira-Reaktion von Arylbromiden geeignet sind (Schema 11).^[35] Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur in Dioxan mit HNiPr₂ als Base und CuI als Cokatalysator ausgeführt.



Schema 11. Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden mit einem Pd/Phosphorinan-System.

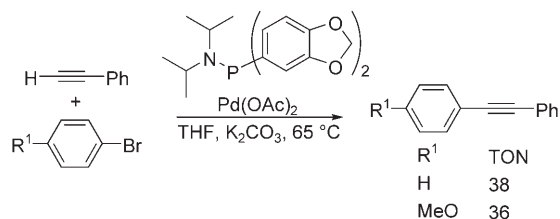
Wolf und Lebours entwickelten eine Kombination aus einer Palladiumquelle und einer phosphinigen Säure für eine Sonogashira-Reaktion, die an der Luft und in Wasser ohne organische Cosolventien abläuft (Schema 12, siehe auch Ab-



Schema 12. Alkynylierung in Wasser mit dem Palladiumkomplex einer phosphinigen Säure als Katalysator.

schnitt 2.3). Durch Kupplung verschiedener Arylhalogenide in Gegenwart von Tetrabutylammoniumbromid und Pyrrolidin oder NaOH mit 10 Mol-% Katalysator wurden disubstituierte Alkine in Ausbeuten bis 91 % hergestellt.^[36]

Zhang et al. entwickelten eine kupfer- und aminfreie Sonogashira-Reaktion mit leicht herstellbaren, an der Luft stabilen Aminophosphanliganden. Weitere Vorteile sind die milden Reaktionsbedingungen und der Einsatz einer anorganischen Base (Schema 13). Die Verwendung von sperrigen

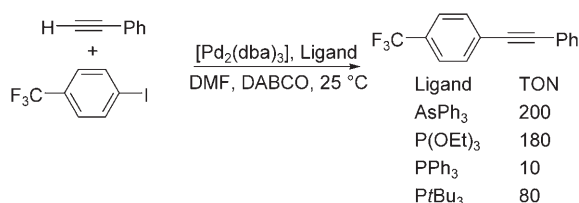


Schema 13. Palladium/Aminophosphan-katalysierte Arylbromid-Alkynylierung.

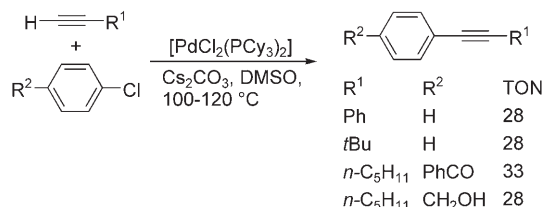
und elektronenreichen Liganden könnte sowohl die oxidative Addition als auch die reduktive Eliminierung vereinfachen. Allerdings wurden diese Liganden noch nicht für die Aktivierung von Arylchloriden getestet.^[37]

Martensson et al. versuchten, die kupferfreie Alkynylierung durch die gezielte Auswahl des Lösungsmittels und der Base zu optimieren. Um die Abhängigkeit von Lösungsmittel, Base und Liganden wie AsPh₃ oder P(OEt)₃ zu untersuchen, wurden verschiedene Reaktionen mit 4-Trifluormethyliodbenzol durchgeführt (Schema 14, siehe auch Abschnitt 4.3).^[38]

[PdCl₂(PCy₃)₂] bewies eine hohe katalytische Aktivität in der kupferfreien Kreuzkupplung von Arylchloriden und terminalen Alkinen mit Cs₂CO₃ als Base in DMSO bei 100–120 °C (Schema 15). Zu den Vorteilen dieses kupferfreien Verfahrens zählen die gute Zugänglichkeit und die einfache Handhabung des Katalysators sowie eine hohe katalytische Aktivität nicht nur gegenüber elektronenarmen, sondern auch gegenüber elektronenreichen Arylchloriden.^[39] Eine



Scheme 14. Kupplung eines Aryliodids mit Pd/AsPh_3 und $\text{Pd}/\text{P}(\text{OEt})_3$ -Systemen.



Scheme 15. Kupferfreie Alkinylierung von Arylchloriden durch den Komplex $[\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$.

Vielzahl an Funktionalitäten wie Alkohol-, Ester- und Keto-
gruppen waren mit diesen Bedingungen vereinbar.

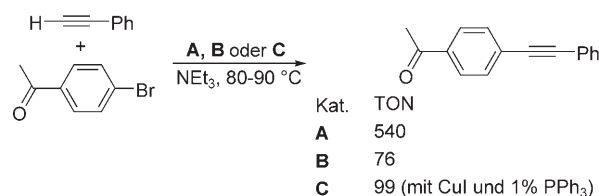
Unter den beschriebenen Verfahren findet sich auch eine Sonogashira-Reaktion für Aryliodide bei tiefen Temperaturen (–20 °C), bei der Tris(2,4,6-trimethylphenyl)phosphan als Ligand eingesetzt wurde.^[40]

Katalytische Verfahren mit Kombinationen aus Palladiumquelle und Monophosphanliganden haben sich zu sehr leistungsfähigen Systemen für Sonogashira-Heck-Cassar-Alkinylierungen mit anspruchsvollen Arylbromiden und -chloriden entwickelt. Einige Liganden dieser Kategorie, besonders die sperrigen und elektronenreichen PrBu_3 , $(1\text{-Ad})_2\text{P}^n\text{Bn}$, Dicyclohexyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-phosphan und PCy_3 , erbrachten sogar mit deaktivierten Arylbromiden und -chloriden Umsetzungen mit beeindruckenden TONs. Wahrscheinlich werden diese Palladiumkatalysatoren in den kommenden Jahren eine führende Rolle bei der Entwicklung von Sonogashira-Heck-Alkinylierungen spielen; wenn insbesondere die Beständigkeit gegen Luft und Feuchtigkeit verbessert werden kann, sollten sie die herkömmlichen Systeme mit PPh_3 als Ligand ablösen können.

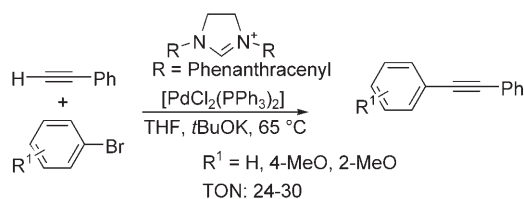
2.1.2. Systeme mit Carbenliganden

Carbenliganden wurden ebenfalls bei Sonogashira-Heck-Reaktionen in homogener Phase angewendet (Schema 16–18).^[41–48] Zwar wurden stets die Alkinylierungsprodukte erhalten, im Allgemeinen waren die TON-Werte aber niedrig. Die höchste TON von 540 erzielten McGuinness und Cavell mit einem Carben-Pyridin-Liganden bei der Kupplung von 4-Bromacetophenon mit Phenylacetylen (Komplex **A** in Schema 16).^[41]

Sperrige, von Phenanthracenyl-substituierten Imidazoliumionen abgeleitete Carbenliganden wurden in der kupferfreien Alkinylierung von Arylbromiden und -iodiden untersucht (Schema 17). Dabei zeigte sich eine bemerkenswerte Abhängigkeit von der Größe des Liganden.^[44]

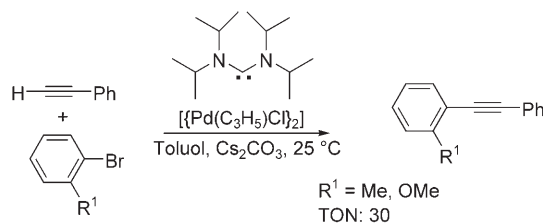


Scheme 16. Alkinylierungen von 4-Bromacetophenon mit Pd/Carben -Systemen.



Scheme 17. Von Phenanthracenyl-Imidazolium abgeleitete Carbenliganden zur Heck-Alkinylierung von Arylbromiden.

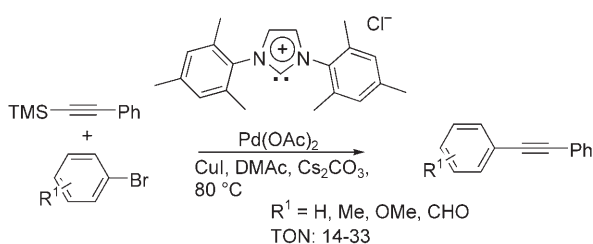
Ebenso wurde herausgefunden, dass Palladiumkomplexe acyclischer Diaminocarben-Liganden die Alkinylierung von Arylbromiden wie 2-Bromtoluol oder 2-Bromanisol in hohen Ausbeuten katalysieren (Schema 18).^[45]



Scheme 18. Heck-Alkinylierung von *ortho*-substituierten Bromarenen mit einem acyclischen Diaminocarbenliganden.

Ein System aus einer Palladiumquelle und einem Imidazoliumchlorid vermittelte die Kupplung von Arylhalogeniden mit Alkynylsilanen. Die Kombination von 3 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 6 Mol-% Imidazoliumchlorid katalysierte in Gegenwart der Base Cs_2CO_3 die Kupplung von *para*- und *ortho*-substituierten Arylbromiden mit Alkynylsilanen in hohen Ausbeuten und mit TONs von 14 bis 33 (Schema 19).^[46]

Auch die Kupplung zwischen primären und sekundären Alkylbromiden und terminalen Alkinen mit Palladium-carbenkomplexen wurde vor kurzem beschrieben (Abschnitt 4.3).^[47, 48]

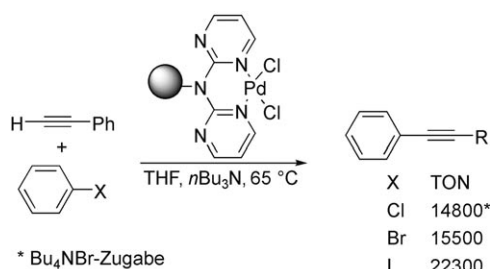


Schema 19. Palladium/Imidazoliumchlorid-System zur Kupplung von Arylbromiden und Alkynylsilanen.

Bis heute waren Carbenliganden zur Kupplung von Arylchloriden nicht sehr wirksam. Die Ursachen für die mäßige Aktivität dieser katalytischen Systeme in der Alkinylierung von Arenen sollten weitere mechanistische Studien aufklären.

2.1.3. Chelatisierende Diphosphane, Diamine und P,N-Liganden

Auch zweizählige Liganden wie Diphosphane oder Diamine können Sonogashira-Hack-Alkinylierungen katalysieren. Ein polymergebundenes System mit einem Bispyrimidin-Liganden bewirkte mit hohen TONs die kupferfreie Alkinylierung von Aryliodiden (Schema 20). Das weniger reaktive

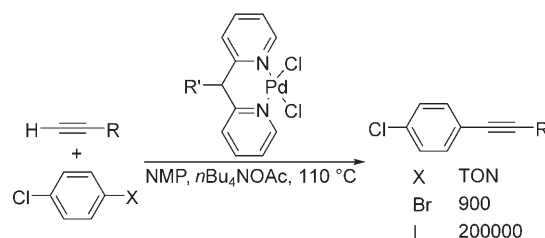


Schema 20. Kupplung von Arylhalogeniden an Phenylacetylen durch einen Palladium-Bispyrimidin-Komplex.

Brombenzol ergab zufriedenstellenden Ausbeuten bis 85 %, sogar wenn lediglich 0.006 Mol % Palladium eingesetzt wurden. Die Umsetzung von Chlorbenzol konnte durch den Zusatz von *n*Bu₄NBr zum Reaktionsgemisch beschleunigt werden. Unter diesen Bedingungen war die TON mit derjenigen für Iod- oder Brombenzol vergleichbar.^[49]

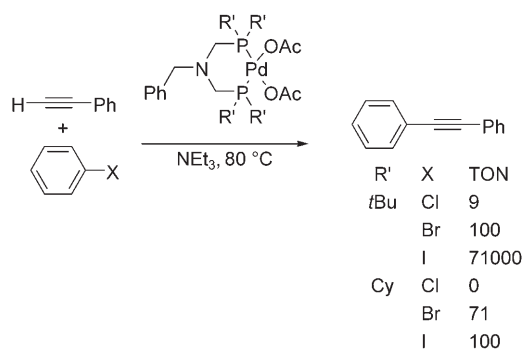
Ein Di(pyridin-2-ylmethyl)amin-Palladiumchlorid-Komplex ist ebenfalls ein wirksamer Katalysator zur Kupplung von Aryliodiden und -bromiden mit Alkinen (Schema 21, siehe auch Abschnitt 2.3). Mit diesem Katalysator ergibt die kupferfreie Alkinylierung in NMP mit Aryliodiden TONs bis 200000 und TOFs bis 67000, mit Arylbromiden werden TONs bis 900 erreicht.^[50,51] Die Kupplung von 2-Bromthiophen mit Phenylacetylen in Gegenwart von 0.1 Mol-% Katalysator lieferte das Produkt in 90 % Ausbeute. Für Untersuchungen einer heterogenen Katalyse wurde der Ligand auch an einem Polymer verankert (siehe Abschnitt 3.2.2).^[51,52]

Die Wirksamkeit von sperrigen elektronenreichen Diphosphanliganden bei Sonogashira-Reaktionen mit Iodben-



Schema 21. Alkinylierung von Arylhalogeniden mithilfe eines Palladium-Bispyridin-Komplexes.

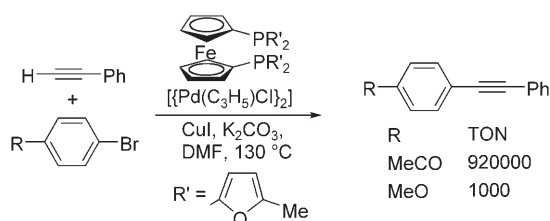
zol, Brombenzol oder aktivierten Arylchloriden untersuchten Astruc und Mitarbeiter (Schema 22). Für die Reaktion von



Schema 22. Alkinylierungen von Arylhalogeniden mit Systemen aus Palladium und einem elektronenreichen Aminodiphosphan.

Brombenzol mit Phenylacetylen wurde eine TON von 100 erzielt. Mit Arylchloriden erreichten diese Katalysatoren dagegen nur geringe TONs (0–15) und Ausbeuten (0–30 %). Der Bis(*tert*-butylphosphan)-Ligand war dabei allgemein effizienter als das Bis(cyclohexylphosphan)-Derivat.^[53] Ferner wurden die Leistungsfähigkeit eines Dendrimerderivats dieses Katalysators und ein harzgebundener Bis(diphenylphosphan)methylaminopolystyrol-Komplex untersucht (siehe Abschnitt 3.1.1).^[54,55]

Unter den für Sonogashira-Hack-Alkinylierungen eingesetzten Liganden erfuhren sperrige Phosphane mit geringer σ -Donorstärke weitaus weniger Beachtung. Ihre gute Effizienz ist überraschend, da nicht zu erwarten war, dass schwache σ -Donorliganden die oxidative Addition erleichtern. Der zweizählige Ligand 1,1'-Bis[di(5-methyl-2-furyl)phosphanyl]ferrocen katalysierte wirksam die Arylierung von Phenylacetylen (Schema 23). Als aktiviertes und deaktiviertes

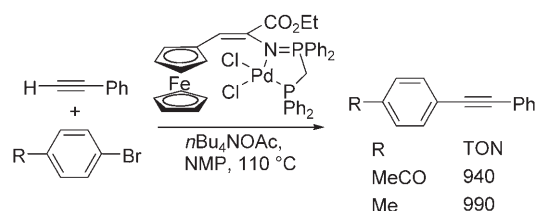


Schema 23. Ein Pd/[Bis(furyl)phosphanyl]ferrocen-System zur Alkinylierung von Arylbromiden bei niedrigen Konzentrationen.

Substrat wurden 4-Bromacetophenon bzw. 4-Bromanisol verwendet. Bei der Reaktion von 4-Bromacetophenon in Gegenwart von 10^{-4} Mol-% des Katalysators wurde eine TON von 920000 erzielt – einer der höchsten Werte für Arylbromide. Mit einer geringeren TON von 1000 wurde 4-Bromanisol ebenfalls quantitativ umgewandelt.^[56]

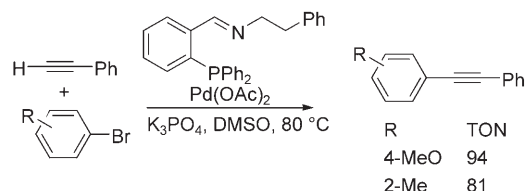
Wie die Autoren betonen, besteht ein wichtiger Vorteil von Ferrocenylphosphan-Liganden wie 1,1'-Bis[di(5-methyl-2-furyl)phosphanyl]ferrocen in ihrer Beständigkeit gegen Luft und Feuchtigkeit (keine Oxidation am Phosphoratom) sowie bei erhöhten Reaktionstemperaturen. Daher können sie in sehr geringen Konzentrationen angewendet werden.

Der Palladium(II)-Komplex eines Phosphininim-Phosphan-Liganden auf Ferrocenbasis wurde ebenfalls mit 1 Äquivalent Tetrabutylammoniumacetat als Aktivator zur amin- und kupferfreien Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden und Arylbromiden mit terminalen Alkinen eingesetzt (Schema 24). Mit 0.1 Mol-% des Palladiumkatalysators entstanden die entsprechenden disubstituierten Alkine in hoher Ausbeute und mit guten TONs.^[57]



Schema 24. Ein Phosphininim-Phosphin-Ligand mit Ferrocengerüst zur kupferfreien Alkinylierung von Arylbromiden.

Die Kombination aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und einem Iminophosphanligand war bei der Kupplung einiger Arylbromide mit Alkinen wirksamer als $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ (Schema 25).^[58]

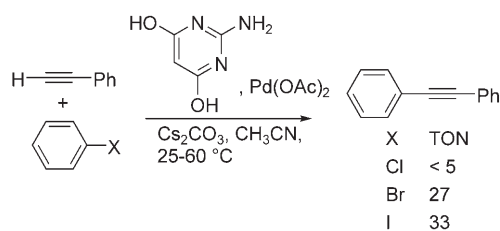


Schema 25. Kupplung von Arylbromiden an Phenylacetylen mithilfe eines Pd/Iminophosphin-Systems.

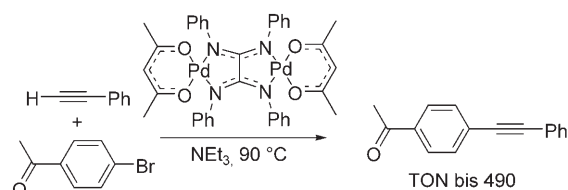
Ferner wurde die Effizienz eines $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /Pyrimidin-Katalysators überprüft (Schema 26). Hinsichtlich der Produktausbeute ergab das System zufriedenstellende Ergebnisse, allerdings waren die TON-Werte niedrig.^[59]

Ein Palladium-Tetraphenylloxalamidin-Zweikernkomplex wurde als Präkatalysator bei der kupferfreien Sonogashira-Reaktion zwischen 4-Bromacetophenon und Phenylacetylen eingesetzt und ergab mittlere TONs (Schema 27).^[60]

Yoshifuji et al. berichteten über die Verwendung zweizähliger P,P-^[61] und P,S-Liganden^[62] mit 1,3-Diphosphapro-



Schema 26. Kupplung von Arylhalogeniden an Phenylacetylen mit einem Palladium-Pyrimidin-System.



Schema 27. Kupplung von 4-Bromacetophenon an Phenylacetylen mithilfe eines zweikernigen $\text{Pd}(\text{acac})_2$ -Komplexes.

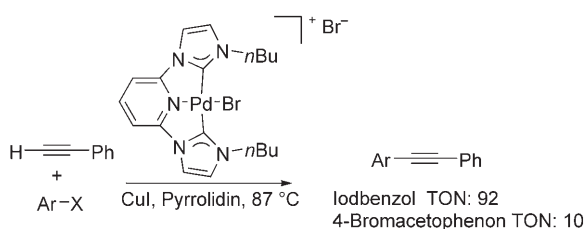
pen-Gerüsten zur Kupplung von Iodobenzol mit Phenylacetylen mithilfe von 2.5 Mol-% Katalysator. Der P,P-Ligand erwies sich bei der Kupplung von Brombenzol als inaktiv.

Mehrere zweizählige Liganden ergaben effiziente katalytische Systeme zur Alkinylierung von Arylsubstraten. Drei von ihnen führten zu sehr guten TONs: 22300 (Bispyrimidin-Ligand, Schema 20), 200000 (Bipyridin-Ligand, Schema 21) und 71000 (Bis-*tert*-butylphosphan-Ligand, Schema 22) bei der Kupplung von einfachen Iodarenen. Einige waren sogar in der Lage, anspruchsvollere Arylbromide zu aktivieren: Die Bispyrimidin- und Bipyridin-Liganden (Schema 20 und 21) ermöglichten die Kupplung von Arylbromiden (TON 15500 bzw. 700), und die zweizähligen Ferrocenliganden (Schema 23 und 24) lieferten die arylierten Alkine mit mäßigen bis bemerkenswert hohen TONs (920000 bzw. 990). Die meisten dieser Liganden waren bei der Aktivierung von Arylchloriden jedoch wenig effizient.

2.1.4. Drei- und vierzählige Liganden

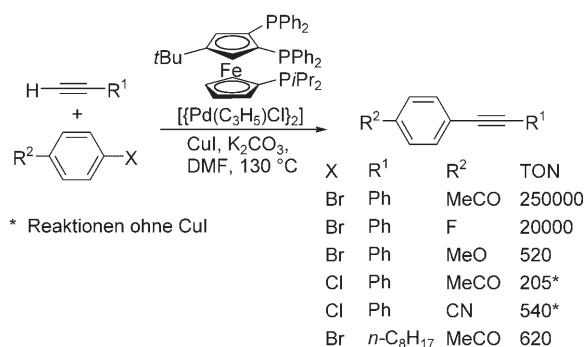
Nur wenige drei-, vier- oder mehrzählige Liganden wurden in Sonogashira-Heck-Alkinylierungen geprüft. Dies ist umso überraschender, als unter den üblichen Bedingungen meistens ein dreifacher oder höherer Überschuss der einzähligen Liganden eingesetzt wird. Daher sollten mehrzählige Liganden für die zukünftige Entwicklung der katalytischen Alkinylierungen von größtem Interesse sein.

Die Leistungsfähigkeit eines dreizähligen C,N,C-Dicarb-Pinzenliganden wurde durch Umsetzung von Iodobenzol oder 4-Bromacetophenon mit Phenylacetylen überprüft (Schema 28). Iodobenzol und Phenylacetylen können in Pyridin mit 1 Mol-% dieses Katalysators und CuI als Promoter in 92 % Ausbeute gekuppelt werden. Andererseits betrug die Ausbeute mit 4-Bromacetophenon nach 19 h nur 10%.^[63] Neuerdings wurde dieser Komplex auf Tonerden immobilisiert (siehe Abschnitt 3.2.3).^[64]



Schema 28. Sonogashira-Alkynylierung mit dem Palladiumkomplex eines dreizähligen C,N,C-Carben-Pinzettenkomplex.

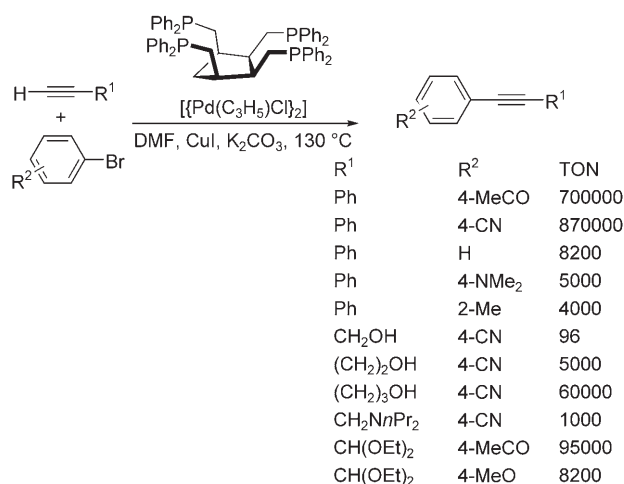
Ferner beschrieben ist der große Anwendungsbereich eines Systems aus Palladiumquelle und einem dreizähligen Ferrocenylphosphan zur Kupplung von Arylbromiden mit Alkinen (Schema 29).^[65] Trug das Arylbromid aktivierende



Schema 29. Ein dreizähliger Ferrocenylphosphan-Ligand für die Kupplung von Arylbromiden und -chloriden mit hoher TON.

Gruppen, waren hohe Reaktionsgeschwindigkeiten zu beobachten. Beispielsweise führten die Kupplungen von 4-Fluor-brombenzol, 4-Bromacetophenon und 4-Brombenzonitril mit Phenylacetylen in Gegenwart von 0.001 Mol-% des Palladiumkomplexes mit TON-Werten von 20000, 250000 bzw. 46000 zu den Produkten. Die quantitative Umsetzung des stark desaktivierten 4-Bromanisols erforderte eine größere Katalysatormenge (0.4 Mol-%) und führte zu einer niedrigeren TON von 520. Die Reaktionen mit aktivierten Arylchloriden wie 4-Chlorbenzonitril und 4-Chloracetophenon mit 0.4 Mol-% Katalysator ohne Kupferpromotor ergaben die gewünschten Produkte mit TONs von 540 bzw. 205 in sehr guten Ausbeuten. Aliphatische Alkine wie 1-Decin oder 1-Butin-4-ol wurden mit guten TONs von 620 bzw. 460 mit 4-Bromacetophenon gekuppelt.

Der Tetraphosphanligand Tedicyp (Schema 30) katalysierte gemeinsam mit $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{Cl})_2]$ die Kupplung von Arylbromiden mit Alkinen in guter Ausbeute unter Hochverdünnungsbedingungen. Mit elektronenziehenden, aktivierenden Substituenten am Arylbromid waren hohe Reaktionsgeschwindigkeiten festzustellen. Es wurde eine TON von 2800000 bei der Kupplung von 3,5-Bis(trifluormethyl)brombenzol mit Phenylacetylen erreicht.^[66] Die besten Ergebnisse lieferten gewöhnlich K₂CO₃ als Base und CuI als Kokatalysator in DMF bei 130 °C. Das System war geeignet zur Alkynylierung von *ortho*-substituierten Arylbromiden, auch wenn diese sterisch gehinderten Substrate langsamer rea-

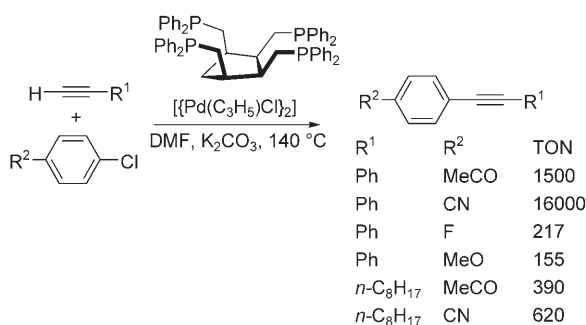


Schema 30. Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden mit dem vierzähligen Phosphanliganden Tedicyp.

gierten. So verliefen die Kupplungen von 9-Bromanthracen oder 2,4,6-Triisopropylbrombenzol an Phenylacetylen in guten Ausbeuten.^[67]

Das Tedicyp/Palladium-System bildete ferner einen geeigneten Katalysator zur Kreuzkupplung von verschiedenen Heteroarylhalogeniden und Alkinen.^[68] Heteroarene wie Pyridin-, Chinolin- und Indol- oder Thiophenderivate ergaben die alkynylierten Addukte in guten Ausbeuten. Die Kupplungen von Arylhalogeniden mit verschiedenen Alkinolen verliefen ebenfalls effizient (Schema 30).^[69] Höhere Reaktionsgeschwindigkeiten als mit Propargylalkohol waren mit 1-Butin-4-ol, 1-Pentin-5-ol und 1-Hexin-6-ol zu verzeichnen. Darüber hinaus wurde die Reaktion von Propargylamin-Derivaten mit substituierten Arylbromiden untersucht.^[70] Die Substituenten am Stickstoffatom üben einen beträchtlichen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeiten aus, sodass *N,N*-Dialkylpropargylamine wie *N,N*-Diethylpropargylamin reaktiver als *N*-Methylpropargylamine sind. Die niedrigsten TONs waren in Gegenwart von Propargylamin zu beobachten. Dieses Alkin erforderte 5 Mol-% der Katalysatorvorstufe für eine zufriedenstellende Kupplung. Bei einigen Arylsubstraten gelingt die Umsetzung mit *N,N*-Dialkylpropargylaminen schon mit lediglich 0.1 Mol-% Pd/Ligand. Die Kupplung von Arylbromiden mit Propionaldehyddiethylacetal verlief ebenfalls effizient mit dem Pd/Tedicyp-Katalysatorsystem.^[71] Bei den meisten Arylbromiden genügen 0.01 Mol-% Katalysatorvorstufe für diese Reaktion.

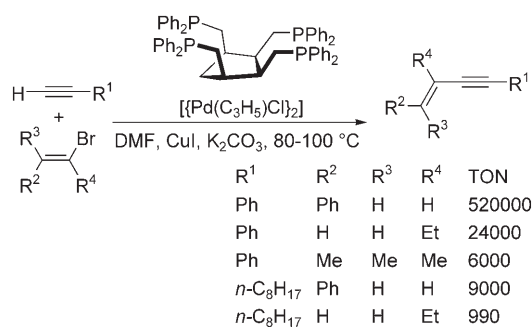
Geringere TON-Werte erbrachten die Reaktionen von Arylchloriden mit Pd/Tedicyp als Katalysator (Schema 31).^[72] Allerdings können viele Substrate wie 4-Chloracetophenon, 4-Chlorbenzonitril oder 4-Chloranisol erfolgreich aktiviert werden. Die Reaktionen ergaben bessere Resultate ohne Kupferiodid, da dieser Zusatz häufig zur Bildung von Nebenprodukten durch Dimerisierung der Alkine führte (Glaser-Hay-Homokupplung). Die elektronischen Eigenschaften haben einen erheblichen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeiten, sodass elektronenarme Arylchloride reaktiver als elektronenreiche sind. Aber auch 4-Chloranisol



Schema 31. Heck-Alkynylierung von Arylchloriden mit Pd/Tedicyp.

lieferte in guten Ausbeuten das gewünschte alkynylierte Produkt.

Weiterhin wurden die Sonogashira-Reaktionen zwischen verschiedenen reaktiven, teilweise sterisch anspruchsvollen Vinylbromiden und einer Reihe von terminalen Alkinen mit 0.1–0.0001 Mol-% Tedicyp/Pd als Katalysatorsystem durchgeführt (Schema 32).^[73] Das reaktivste Vinylbromid war β -



Schema 32. Vinylierung von terminalen Alkinen mit Pd/Tedicyp mit hohen TON.

Bromstyrol; auch α -substituierte Vinylbromide wie 1-Brom-1-propen oder 2-Brom-1-buten ergaben die Kupplungsprodukte mit hohen TONs. Dieses System ist zudem mit geringen Katalysatormengen für die Reaktionen von sterisch gehinderten Vinylbromiden wie 2-Brom-1,1,2-triphenylethen oder 2-Brom-3-methyl-2-buten verwendbar. Mit Vinylbromiden erreichten Phenylacetylen, 1-Decin, 3-Butin-1-ol, 4-Pentin-1-ol, 3,3-Diethoxy-1-propin und 1,1-Dipropyl-2-propinylamin die höchsten TONs.

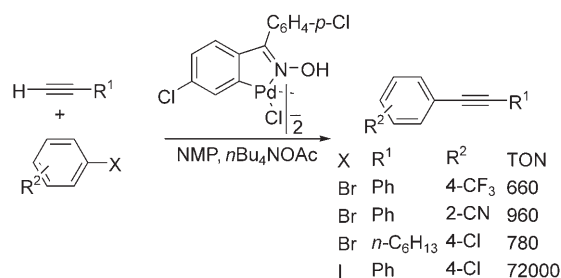
Mehrzählige Liganden ermöglichten einige der höchsten TONs, die in Sonogashira-Heck-Cassar-Kreuzkupplungen erzielt wurden. Mit ihrer Hilfe gelang die Kupplung anspruchsvoller, deaktivierter Arylbromide und Arylchloride mit ausgezeichneten TONs. Für TONs > 10000 waren relativ hohe Reaktionstemperaturen erforderlich. Unter diesen Bedingungen könnten die mehrzähligen Liganden die katalytische Spezies stabilisieren; darüber hinaus ist es möglich, dass diese Liganden durch einen sterischen Druck auf das Palladiumzentrum die reduktive Eliminierung, den Schritt zur Freisetzung des Produkts, im Katalysezyklus beschleunigen. Eine mechanistische Untersuchung dieser Postulate^[74] wird sicherlich Hinweise für die zukünftige Entwicklung mehr-

zähliger Liganden für eine ressourcenschonende Katalyse liefern.

2.1.5. Palladacyclen

Palladacyclen, hoch stabilisierte Palladiumkomplexe, wurden auch in homogenen Sonogashira-Heck-Alkynylierungen eingesetzt. Die generelle Wirkungsweise dieser Verbindungen bei Kreuzkupplungen war Gegenstand von kontroversen Veröffentlichungen (als molekulare Katalysatoren oder als Quelle reaktiver, nackter Palladium(0)-Spezies nach Zersetzung?), die auch die Alkynylierungen betrafen. Dennoch führte die katalytische Effizienz der Palladacyclen zu einem großen Interesse.

So entdeckten Nájera und Mitarbeiter, dass ein cyclopalladierter Oximkomplex (Schema 33) ein leistungsfähiger

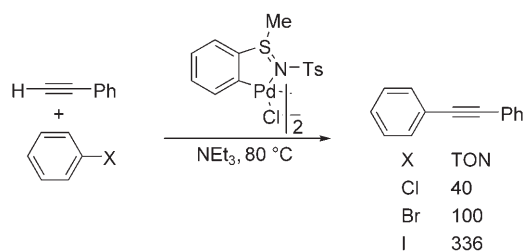


Schema 33. Ein Oxim-Palladacyclus zur effizienten kupferfreien Alkynylierung von Arylhalogeniden.

Katalysator für phosphan-, kupfer- und aminfreie Alkynylierungen ist, die in NMP in Gegenwart von *n*Bu₄NOAc ablaufen. TONs von 960 für die Kupplung von Arylbromiden wie 1-Bromnaphthalin oder 2-Brombenzonitril (und 72000 mit einem Aryliodid) wurden veröffentlicht.^[75,76] Die Autoren erreichten geringere TONs (132 bis 150) bei der Kupplung von Iodbenzol in Pyrrolidin mit CuI als Promotor.^[77] Es ist interessant, dass sämtliche Reaktionen an der Luft ausgeführt werden können.

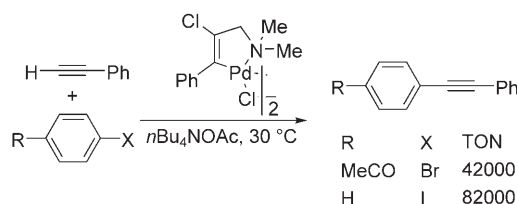
Weiterhin untersucht wurde die Funktion eines Sulfilimin-Palladacyclus in Alkynylierungen (Schema 34). Bei der kupferfreien Arylierung von Phenylacetylen mit Brombenzol oder Iodbenzol bei 80 °C wurden TONs von 100 und 336 erreicht. Chlorbenzol ergab dagegen eine geringe Ausbeute von 10 % bei einer TON von 40.^[78]

Der aus der Chlorpalladierung von 3-(Dimethylamino)-1-phenyl-1-propin hervorgehende Palladacyclus fördert die



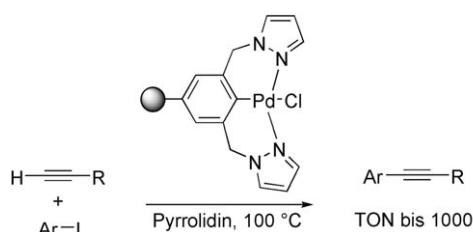
Schema 34. Ein Sulfilimin-Palladacyclus zur kupferfreien Alkynylierung von Arylhalogeniden.

Alkinylierung von Brom- und Iodarenen bei Raumtemperatur (Schema 35). Die erzielten Umsatzzahlen betragen bei Iodarenen bis 82000 und bei aktivierten Arylbromiden bis 42000; für desaktivierte Bromarene wurden bei 120 °C TONs bis 94 erzielt.^[79]



Schema 35. Alkinylierungen mit hoher TON von aktivierten Arylhalogeniden bei Raumtemperatur durch einen Palladacyclus.

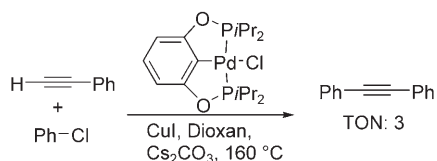
Die Aktivität einiger Palladacyclen mit dreizähligen Pinzettenliganden wurde untersucht (siehe Abschnitt 2.1.4 zu einem entsprechenden Carbenliganden). Ein polymergebundener Herrmann-Palladacyclus wurde bei der Reaktion von 4-Bromacetophenon mit Phenylacetylen eingesetzt (TON 49),^[80] und ein polymergebundener N,C,N-Pinzettenkomplex mit zwei Pyrazoleinheiten diente zur kupferfreien Kupplung von Aryliodiden mit Phenylacetylen und 1-Hexin (Schema 36).^[81]



Schema 36. Ein Palladacyclus mit polymergebundenem N,C,N-Pinzettenliganden zur Alkinylierung von Aryliodiden.

Ein P,C,P-Pinzettenligand erwies sich als schwach in der Kupplung von Chlorbenzol mit Phenylacetylen in Gegenwart von CuI als Cokatalysator bei 160 °C (Schema 37). Dieses System lieferte bessere Ergebnisse, wenn ZnCl₂ als Cokatalysator zugesetzt wurde^[82] (eine interessante zinkkatalysierte Variante der Negishi-Alkinylierung^[6]).

Palladacyclen sind nützliche Katalysatoren für die Alkinylierung von Aryliodiden und aktivierten Arylbromiden, mit desaktivierten Arylbromiden und Arylchloriden liefern sie aber im Allgemeinen nur mäßige TONs. Diese Tatsache könnte mit dem katalytischen Wirkungsweise dieser Verbin-



Schema 37. Prüfung des Palladacyclus eines N,C,N-Pinzettenliganden zur Alkinylierung von Chlorbenzol.

dungen verknüpft sein, da niederkoordinierte (oder „nackte“) Pd⁰-Spezies sich wiederholt als sehr aktiv zur Kupplung von einfachen Substraten zeigten, aber unwirksam für anspruchsvolle Substrate waren. Die vorliegenden Ergebnisse stimmen eher damit überein, dass Palladacyclen niederkoordinierte Palladium(0)-Spezies freisetzen, als dass sie Vorstufen für definierte aktive Palladium(II)- und Palladium(IV)-Komplexe sind. Dennoch sind weitere Arbeiten notwendig, um die Möglichkeiten derartiger Systeme zu ermitteln, die eine erfolgreiche Umsetzung von anspruchsvolleren Substraten einschließen könnten.

Verschiedene homogene Systeme mit komplizierten Liganden scheinen nützliche Katalysatoren für Sonogashira-Heck-Reaktionen darzustellen. In Bezug auf die TONs und die Ausbeuten der Kupplungen hängt die Leistungsfähigkeit dieser Systeme stark von den sterischen und elektronischen Eigenschaften der Substituenten am Alkin und Arylhalogenid ab. Entscheidende Parameter sind zudem die Art des Halogenids, Cokatalysatoren und Promotoren, Lösungsmittel und Base sowie die Reaktionstemperatur. Im Folgenden fassen wir die wichtigsten Erkenntnisse zusammen, die wir bei der Durchsicht der Arbeiten zur homogenen palladiumkatalysierten Alkinylierung von Vinyl- und Arylhalogeniden gewonnen haben.

- **Lösungsmittel:** Ursprünglich wurden die Reaktionen hauptsächlich in Aminen als Solvens durchgeführt (Pyrrolidin oder NEt₃). Bei den meisten Arylbromiden und -iodiden wurden auf diese Weise gute Ergebnisse erzielt. Demgegenüber scheinen Lösungsmittel wie Toluol, Xylol, DMF, Acetonitril oder DMSO in Verbindung mit Carbonaten, Aminen oder Ammoniumsalzen als Basen bei Arylchloriden höhere Ausbeuten und TONs zu ergeben.
- **Base:** Mehrere Basen wurden mit Erfolg eingesetzt. Bei der Kreuzkupplung von Arylbromiden ergaben NEt₃, HNiPr₂, DABCO oder K₂CO₃ im Allgemeinen hohe Produktausbeuten. Für die weniger reaktiven Arylchloride sind die besten Basen wahrscheinlich die Carbonate Na₂CO₃, Cs₂CO₃ und K₂CO₃.
- **Temperatur:** Die Reaktionen können mit Aryliodiden, -bromiden und sogar mit Arylchloriden bei Raumtemperatur ausgeführt werden. Zur Aktivierung von Arylchloriden bei Raumtemperatur erscheint der Einsatz von sperrigen elektronenreichen Phosphanen allerdings notwendig zu sein. Bei Arylchloriden und -bromiden sollten Temperaturen von 70–140 °C angewendet werden, um hohe TONs zu erreichen.
- **Kupferpromotoren:** Am häufigsten wird CuI zugesetzt, um die Reaktionen zu beschleunigen. Dieser Cokatalysator ist eventuell auch nützlich, wenn Aryliodide oder -bromide umgesetzt werden. Umgekehrt kann ein Kupfer-Cokatalysator bei Arylchloriden die gewünschte palladiumkatalysierte Umsetzung vollständig zum Erliegen bringen und das Alkin durch Dimerisierung oder Oligomerisierung verbrauchen. Diese kupferkatalysierten Konkurrenzreaktionen können, insbesondere bei hohen Temperaturen, schneller als die palladiumkatalysierte Arylierung von Alkinen ablaufen.
- **Alkin:** Die Substituenten am Alkin üben einen erheblichen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus. Die

Reihenfolge der Reaktivität scheint teilweise der Reihenfolge der Acidität des Alkins zu entsprechen. Näherungsweise gilt: $\text{Ph} > (\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{OR})_2$, $\text{CH}_2\text{NR}_2 > \text{CH}_2\text{OH}$, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{NHR} > \text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ mit $\text{R} = \text{Alkyl}$.

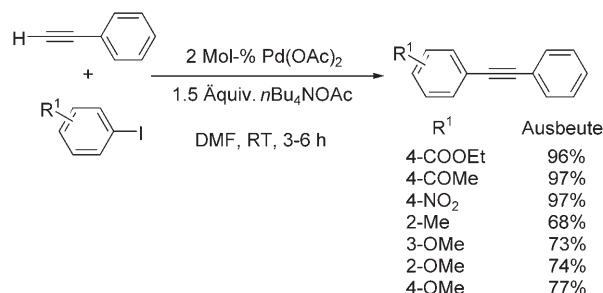
- **Arylhalogenide:** Aryliodide sind sehr reaktiv und ihre Substituenten haben im Allgemeinen nur einen geringen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Bei den weniger reaktiven Arylbromiden ist der Substituenteneinfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeiten und Ausbeuten dagegen stärker. Die meisten Homogenkatalysatoren können elektronenarme Arylbromide wie Bromacetophenon-Derivate aktivieren. Die Alkinylierung von elektronenreichen Arylbromiden wie Bromanisolen oder Bromanilinen ist schwieriger. Sie gelingt unter geeigneten Reaktionsbedingungen mit Palladiumkomplexen von sperrigen elektronenreichen Phosphanen, zweizähligen Liganden wie Diphosphanen und Diaminen oder Polyphosphanen. Nur wenige katalytische Systeme sind in der Lage, Arylchloride (speziell elektronenreiche) zu aktivieren. Die leistungsfähigsten Liganden zur Alkinylierung von Arylchloriden sind vielleicht die sperrigen elektronenreichen Phosphane Dicyclohexyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan, PtBu_3 , PCy_3 und $(1\text{-Ad})_2\text{Pbn}$, ein Bispurimidin-Ligand (Schema 20), ein dreizähliges Ferrocenylphosphan (Schema 29) und das Tetraphosphan Tedicyp (Schema 31).
- **Ligand und Katalysator:** Verschiedene Liganden oder Palladium/Ligand-Kombinationen wurden getestet. Um TONs über 10000 zu erreichen, sind hohe Temperaturen nötig; mehrzählige Liganden können das katalytische System unter diesen Bedingungen stabilisieren und überdies die reduktive Eliminierung zur Bildung des Produkts im Katalysezyklus beschleunigen. Die führende Ligandenklasse für die Aktivierung von Arylchloriden bei niedrigen Temperaturen sind die sperrigen elektronenreichen Phosphane. Palladacyclen könnten als Vorstufen für reaktive Palladium(0)-Spezies dienen; sie sind geeignete Katalysatoren für die Alkinylierung von Aryliodiden oder aktivierten Arylbromiden, liefern allerdings, wie die meisten Carbenliganden, bisher meist nur schlechte oder mäßige TONs mit deaktivierten Arylbromiden oder Arylchloriden.

2.2. „Ligandenfreie“ Katalysatorsysteme

Erfolge bei „ligandenfreien“ Sonogashira-Heck-Alkinylierungen wurden erst vor kurzem verzeichnet.^[83–87] Die Entwicklung derartiger Verfahren wäre vom ökonomischen Standpunkt aus vorteilhaft, da viele Liganden teuer, empfindlich oder schwer zugänglich sind. Wir unterscheiden in diesem Abschnitt zwischen den „ligandenfreien“ Systemen, und dem häufigen Fall, dass Komplexe wie $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ als Vorstufen *ohne Zusatz weiterer Liganden* verwendet werden, da diese Systeme streng genommen nicht „ligandenfrei“ sind. Außerdem vernachlässigt der Begriff „ligandenfrei“ gewöhnlich die Tatsache, dass Aminbasen oder Salze, die als

Promotoren zugegeben wurden, schwach an Metallzentren oder Metallteilchen koordinieren können. Daher sollte der Begriff „ligandenfrei“ äußerst vorsichtig verwendet werden.

Verkade et al. beschrieben eine kupfer-, amin- und ligandenfreie Alkinylierung von Aryliodiden mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und Tetrabutylammoniumacetat (Schema 38).^[83] Diese Base war häufig verwendeten sekundären und



Schema 38. „Ligandenfreie“ palladiumkatalysierte Alkinylierung von Aryliodiden in Gegenwart von Tetrabutylammoniumacetat.

tertiären Aminen wie Triethylamin, Piperidin und Diisopropylamin eindeutig überlegen und etwas besser geeignet als NaOAc , Na_2CO_3 und Cs_2CO_3 . Bei der Alkinylierung mit dem Arylalkin Phenylacetylen bei Raumtemperatur in DMF wurden binnen 3–6 h gute bis ausgezeichnete Umsätze erzielt (68–97%). Das Verfahren wurde mit Erfolg auf terminale aliphatische Alkine mit vielfältigen funktionellen Gruppen übertragen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ligandenfreie Kupplung von ArI und Alkinen unter Zusatz von $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$.^[a]

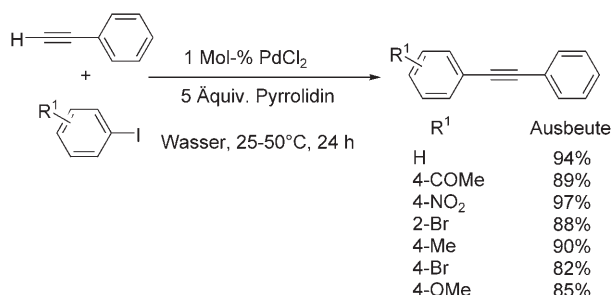
Aryliodid 	Alkin $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^2$		
R ¹	R ²	Ausbeute [%] ^[b]	t [h]
4-COMe	1-Cyclohexenyl	90	3
	n-Hexyl	94	3
4-NO ₂	n-Hexyl	96	3
	(CH ₂) ₄ OH	98	3
2-OMe	1-Cyclohexenyl	75	6
	(CH ₂) ₄ OH	77	6
4-OMe	1-Cyclohexenyl	76	6
	(CH ₂) ₃ Cl	80	6
	(CH ₂) ₄ OH	93	6

[a] Bedingungen: 2 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 1.5 Äquivalente $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$, DMF, RT. [b] Ausbeute an isoliertem Kupplungsprodukt.

Die Wirksamkeit dieses Systems zur Kupplung von Arylbromiden beschränkte sich auf aktivierte, elektronenarme Brombenzole mit 4-Keto-, -Nitro- und -Cyangruppen bei Verwendung von 4 Mol-% Pd. Die eigentliche Wirkungsweise von $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ bleibt unklar; die Autoren gehen von einem homogenen Katalyseweg aus, an dem keine Palladiumnanopartikel beteiligt sind.

Yang et al. fanden heraus, dass Alkinylierungen von Aryliodiden mit 1 Mol-% PdCl_2 bei 50°C in Wasser in Ge-

genwart von 5 Äquivalenten Pyrrolidin als Base unter aeroben Bedingungen gelingen (Schema 39).^[84] Wie eine Untersuchung des Anwendungsbereichs ergab, toleriert die Reaktion verschiedene funktionelle Gruppen an den Kupplungspartnern (Tabelle 3).



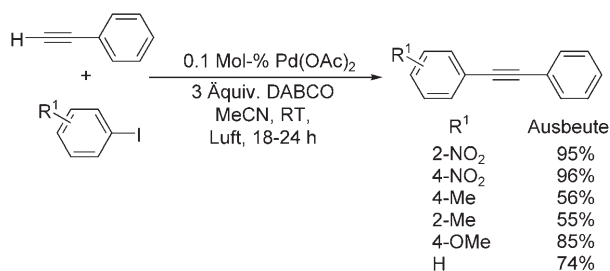
Schema 39. „Ligandenfreie“ palladiumkatalysierte Alkinylierung von Aryliodiden in Gegenwart von Pyrrolidin in Wasser.

Tabelle 3: „Ligandenfreie“ Kupplung von ArI und Alkinen in Wasser/Pyrrolidin.^[a]

Aryliodid	Alkin		
	$H-C\equiv C-R^2$		
R ¹	R ²	Ausbeute [%]	T [°C]
4-CN	nBu	70	25
4-NO ₂	nBu	85	25
H	NMe ₂	76	50
4-Me	NMe ₂	70	50
4-Me	Br	68	50
4-I	H	80	50
2-Iodnaphthalin	Ph	85	50
4-OMe	OMe	75	50

[a] Bedingungen: 1 Mol-% PdCl₂, 5 Äquivalente Pyrrolidin, 24 h.

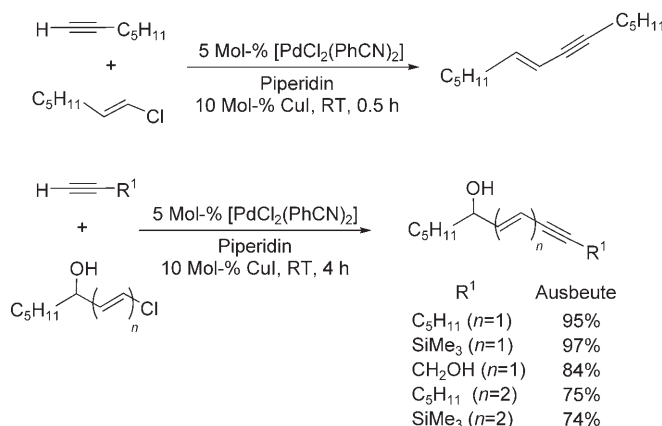
Li und Mitarbeiter setzten ein System ein, das Pd(OAc)₂ und DABCO unter verschiedenen Bedingungen kombiniert, um kupferfreie und „ligandenfreie“ Alkinylierungen zu fördern.^[85–87] In ihrer ersten Veröffentlichung verwendeten sie eine katalytische Menge an DABCO (6 Mol-%, gemäß den Autoren als Ligand) und eine anorganische Base (3 Äquivalente K₂CO₃ oder Cs₂CO₃). Mit 0.0001 Mol-% Pd(OAc)₂ wurden unter diesen Bedingungen TONs bis 720 000 für die Reaktion von elektronenarmem 4-Nitroiodbenzol mit Phenylacetylen bei Raumtemperatur in Acetonitril erzielt. An seine Grenzen stößt das System bei nichtaktivierten Arylbromiden, die auch bei 110°C nicht umgesetzt werden. Daraufhin modifizierten Li et al. ihr Verfahren dahingehend, dass sie DABCO in einem großen Überschuss als Base einsetzten (Schema 40).^[86] Dieses System war in der Lage, eine Reihe von Aryliodiden an Phenylacetylen zu kuppeln, und in einigen Testreaktionen hatte die Zugabe von 2 Mol-% CuI einen nachteiligen Effekt. Die Kupplung von Arylbromiden blieb allerdings erfolglos. Kürzlich untersuchten die Autoren die Möglichkeiten der Pd(OAc)₂/DABCO-katalysierten Kreuzkupplung in Wasser.^[87] Durch Einsatz von 20 Mol-% Polyethylenglycol-400 als Phasentransferreagens gelang die



Schema 40. „Ligandenfreie“ palladiumkatalysierte Alkinylierung von Aryliodiden in Gegenwart von DABCO.

Kupplung von 4-Nitrobrombenzol (80% Ausbeute) und 4-Bromanisol (35% Ausbeute) an Phenylacetylen in Gegenwart von 2 Mol-% Pd und 4 Mol-% DABCO in Wasser bei 80°C. Diese Ergebnisse sind erheblich schlechter als für andere Kreuzkupplungen (Suzuki- und Stille-Reaktionen).

Alle bislang ausgeführten „ligandenfreien“ Alkinylierungen stießen bei nichtaktivierten Arylbromiden an die Grenze ihres Substratbereichs. Interessanterweise berichteten Alami und Linstrumelle schon früher, dass Vinylchloride in Piperidin in Gegenwart von [PdCl₂(PhCN)₂] und CuI mit terminalen Alkinen in guter Ausbeute zu konjugierten Eninen reagieren (Schema 41).^[88]



Schema 41. „Ligandenfreie“ Alkinylierung von Vinylchloriden.

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Kupplung von (*E*)-Chlor-1-hepten an 1-Heptin war sehr empfindlich gegenüber Phosphanliganden, welche die Reaktion *verlangsamen*. Zusammen mit den hohen TONs, die Li et al. in Gegenwart von weniger als 0.01 Mol-% Pd(OAc)₂ erhielten,^[85] deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass schwach gebundene Palladiumkomplexe gelegentlich bemerkenswert aktive Spezies erzeugen können. Aus diesem Grund sind Untersuchungen zu niederkoordinierten Palladiumspezies (besonders in geringer Konzentration) und deren Reaktionsmechanismen von großem Interesse.

2.3. Katalyse in wasserhaltiger Lösung

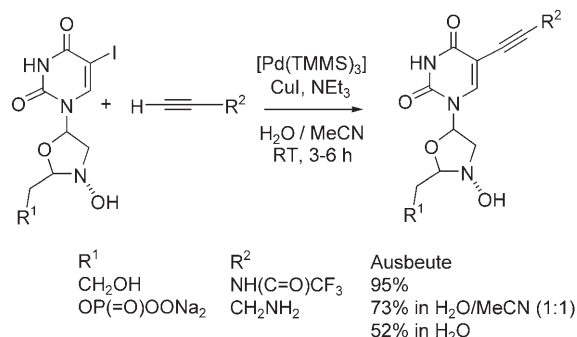
Aus verschiedenen Gründen verdienen Sonogashira-Heck-Alkinylierungen in wässrigen Systemen besondere

Beachtung. Abgesehen von der weitgehend akzeptierten Notwendigkeit, den industriellen Einsatz von teuren, toxischen, leicht entzündlichen und nicht wiederverwendbaren organischen Solventien zu verringern oder zu vermeiden, ist zu erwarten, dass die C-C-Kreuzkupplung in Wasser bei vielen klassischen Reaktionen zu neuen Selektivitäten führt und die Aktivierung hydrophiler Substrate ermöglicht. Zu diesen in organischen Solventien unlöslichen Verbindungen zählen viele interessante pharmazeutische Vorstufen. Die Chemie in wasserhaltiger Lösung ist außerdem interessant hinsichtlich der Entwicklung moderner biochemischer In-vivo-Verfahren, deren Ablauf unter milden Bedingungen dafür sorgt, dass die Proteinstrukturen in höheren Organismen intakt bleiben. Nur wenige katalytische Systeme wurden veröffentlicht, die in Wasser als alleinigem Lösungsmittel wirksam sind. Die meisten der im Folgenden angegebenen Reaktionen laufen in Mischungen von Wasser mit Acetonitril, Methanol oder Ethanol ab; unter diesen Bedingungen sind einige organische Komponenten besser löslich, und mögliche Probleme eines Phasentransferprozesses können vermieden werden. Zudem ist der Wasseranteil in den Reaktionsmischungen ein sehr wichtiger Parameter, da in einigen Fällen nachgewiesen wurde, dass stöchiometrische Mengen Wasser die Sonogashira-Kreuzkupplung in organischen Solventien fördern können.^[89] In diesem Abschnitt konzentrieren wir uns folglich auf Umsetzungen in mindestens 50 Vol.-% Wasser als Reaktionsmedium.

Die meisten der unterschiedlichen Strategien für Alkinylierungen in Wasser beruhen auf wasserlöslichen Phosphanen (Schema 42). Die ersten Arbeiten zur Entwicklung eines allgemeingültigen Verfahrens für die palladiumkatalysierte Alkinylierung in wässrigen Medien setzten Triphenylphosphan-Derivate mit hydrophilen Sulfonatgruppen ein: (3-Sulfonatophenyl)diphenylphosphan-Natriumsalz (TPPMS, **1**) und Tris(3-sulfonatophenyl)phosphan-Trinatriumsalz (TPPTS, **2**; Schema 42).^[90–92]

Casalnuovo und Calabrese isolierten den wasserlöslichen Komplex $[\text{Pd}^0(\text{TPPMS})_3]$, der zur Alkinylierung von ungeschützten Iodnucleotiden, Iodnucleosiden und einer Iodami-

nosäure mit Propargylamin und Propargyltrifluoracetamidiente (Schema 43).^[90] 10 bis 20 Mol-% $[\text{Pd}(\text{TPPMS})_3]$, NEt_3 (2 Äquivalente) und stöchiometrische Mengen CuI lieferten in Wasser/Acetonitril (1:1) unter milden Bedingungen (Raumtemperatur, 2–12 h) gute bis ausgezeichnete Ausbeuten der Kupplungsprodukte.



Schema 43. Nucleosid-Alkinylierung durch einen wasserlöslichen Palladiumkomplex.

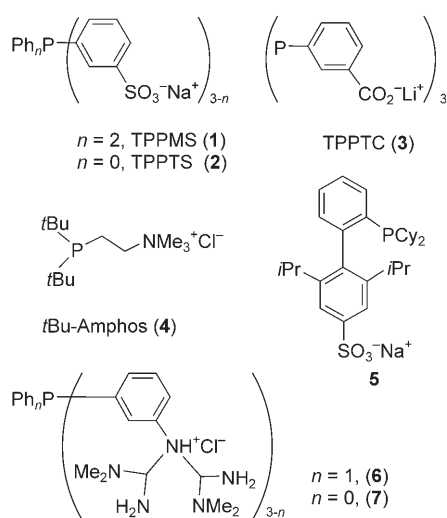
Darüber hinaus ermöglichte dieses System die quantitative Kupplung von 4-Iodtoluol an Phenylacetylen bei Raumtemperatur in Wasser/Acetonitril (1:9) mit nur 0.1 Mol-% $[\text{Pd}(\text{TPPMS})_3]$.

Genêt et al. berichteten schon früh über die Verwendung von 2.5 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /5 Mol-% TPPTS und NEt_3 zur Kupplung von Aryl- und Vinyljodiden mit terminalen Alkinen in $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (1:20).^[91] Mechanistische und kinetische Untersuchungen dieses Systems bewiesen die spontane Bildung eines $[\text{Pd}^0(\text{TPPTS})_2]$ -Komplexes beim Mischen von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 4 Äquivalenten TPPTS.^[92] Ferner wurde $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /5 TPPTS in Wasser verwendet, um Peptide mit Aryliodid-Funktionen an ein C_3 -symmetrisches Trialkin zu kupplern. Dabei entstanden Produkte mit Molekulargewichten bis 12000.^[93]

Michelet, Savignac, Genêt und Mitarbeiter synthetisierten den sehr gut wasserlöslichen Liganden **3** (1100 g L^{-1}), der als carboxyliertes Analogon von TPPTS eine höhere Basizität aufweist. Das System aus 1 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 4 Mol-% **3** und 2.5 Äquivalenten NEt_3 oder HNiPr_2 war mit Wasser/Acetonitril (1:7) als Lösungsmittel bei 60°C in der kupferfreien Alkinylierung von *ortho*-substituierten Aryliodiden wirksam.^[94]

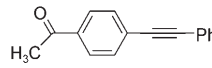
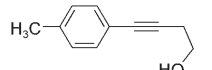
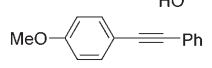
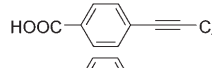
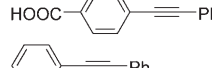
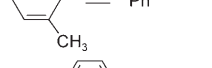
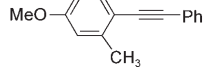
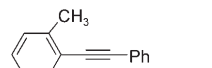
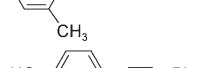
Die elektronenreichen, sperrigen und wasserlöslichen Alkylmonophosphate **4**^[95] und **5**^[33] ergeben katalytische Systeme, die effizienter sind als Katalysatoren mit sulfonierten Triphenylphosphan-Derivaten. Shaughnessy et al. nutzten 3 Mol-% $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ (**4**), 1 Mol-% CuI und 1.2 Äquivalente HNiPr_2 in Wasser/Acetonitril (1:1), um ausgehend von aktivierten und deaktivierten Bromiden eine Reihe von Eninen in mittleren bis hohen Ausbeuten zu synthetisieren (Tabelle 4).

4-Bromacetophenon und 4-Bromanisol wurden in 85 bzw. 78 % Ausbeute an Phenylacetylen gekuppelt. Die sterisch und elektronisch deaktivierten, *ortho*-substituierten Arene 2-Bromtoluol und 4-Methoxy-2-bromtoluol wurden ebenfalls effizient mit Phenylacetylen gekuppelt (90 bzw. 73 % Aus-



Schema 42. Wasserlösliche Phosphanliganden für $\text{C}(\text{sp}^2)$ -Alkinylierungen.

Tabelle 4: Produkte der Kupplung von Arylbromiden und Alkinen mit **4**.^[a]

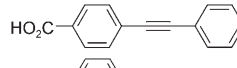
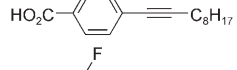
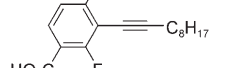
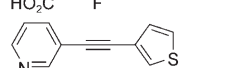
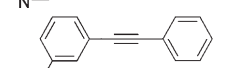
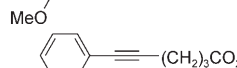

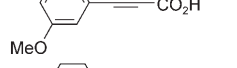
Produkt	GC-Ausbeute [%]
	85 50 ^[b]
	94
	78
	84
	92
	90
	73
	30
	36 ^[c]

[a] Bedingungen: 3 Mol-% Pd(OAc)₂/**4**, 1 Mol-% CuI, 1.2 Äquivalente HN*i*Pr₂, Wasser/MeCN (1:1), 5 h, 50 °C. [b] Ohne CuI. [c] Aus dem Arylchlorid.

beute), während das gehinderte 1-Brom-2,6-dimethylbenzol problematisch war (30 % Ausbeute des Kupplungsprodukts mit Phenylacetylen). Eine nur mäßige Wirksamkeit zeigte das System mit dem aktivierten Arylchlorid 4-Chlorbenzonitril (36 % Ausbeute). Bemerkenswert ist, dass die Sonogashira-Kupplung mit Pd(OAc)₂/*t*Bu-Amphos in Wasser, Wasser/Toluol oder Wasser/Ethylacetat erfolglos verlief. Mithilfe von Rechnungen erstellten die Autoren eine Beziehung zwischen dem Koordinationsverhalten und der katalytischen Aktivität von wasserlöslichen Liganden wie **4** und deren sterischen und elektronischen Eigenschaften.^[95b] Die Aktivität nahm mit steigendem Kegelwinkel zu; die Katalysatoraktivität korrelierte mit weiteren berechneten Parametern wie große HOMO-LUMO-Abständen des Liganden und dem HOMO-Energieniveau der berechnete Kegelwinkel und dem HOMO-Energieniveau für einen Komplex {LPd⁰}-Spezies (HOMO und LUMO: höchstes besetztes bzw. niedrigstes unbesetztes Molekülorbital).

Anderson und Buchwald entwickelten Reaktionsbedingungen zur Kupplung von aktivierten und deaktivierten Arylchloriden an selten verwendete Alkine in Gegenwart von 2.5 Mol-% [PdCl₂(MeCN)₂], 7.5 Mol-% **5** und 2.5–5 Äquivalenten Cs₂CO₃ in Wasser/Acetonitril (1:1; Tabelle 5).^[33] Phenylacetylen und *n*-Decin kuppelten an die elektronenarme 4-Chlorbenzoesäure in 96 bzw. 86 % Ausbeute. Das sterisch und elektronisch desaktivierte, *ortho*-substituierte Substrat 2,6-Difluor-3-chlorbenzaldehyd wurde ebenfalls in guter Ausbeute an *n*-Decin gekuppelt (71 %); eine effiziente Kupplung von deaktiviertem 3-Chloranisol gelang mit Phenylacetylen (88 % Ausbeute). Mit diesem Katalysatorsystem

Tabelle 5: Produkte der Kupplung von Arylchloriden und Alkinen mit **5**.^[a]

Produkt	Ausbeute [%] ^[b]
	96
	86
	71
	93
	88
	85
	70 ^[c]
	69 ^[c]

[a] Bedingungen: Katalysator 2.5 Mol-% [PdCl₂(MeCN)₂], 7.5 Mol-% **5**, 2.5–5 Äquivalente Cs₂CO₃, Wasser/MeCN (1:1), 8–12 h, 60–100 °C. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Aus dem Arylbromid; Reaktion bei 60 °C, Alkinzugabe bei 0 °C.

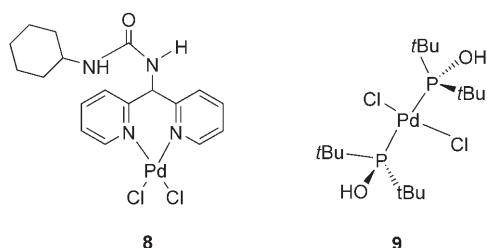
war auch eine Bis(heteroaryl)-Verbindung mit Schwefel- und Stickstoffheterocyclus in hervorragender Ausbeuten (93 %) zugänglich, und in recht guten Mengen wurden, ausgehend vom elektronenarmen 3-Brombenzaldehyd wie vom elektronenreichen 3-Bromanisol, funktionalisierte Arylalkinsäuren erhalten (69–70 %).

Im Vergleich zu den von Shaughnessy et al. für die Aktivierung von Arylbromiden mit **4** entwickelten Bedingungen erforderte die Kupplung problematischer Partner (desaktivierter Chloride oder elektronenarmer Alkinsäuren) offensichtlich eine genaue Einstellung höherer Temperaturen (60–100 °C), längere Reaktionszeiten (12 h) und große Mengen an Ligand und Base (7.5 Mol-% **5** und 5 Äquivalente des teuren Cs₂CO₃). Trotzdem eröffnete das Alkinylierungssystem mit dem Biphenylmonophosphan **5** den Zugang zu Arylpropionsäuren, wohingegen Propionsäureester aufgrund ihrer Neigung zur Polymerisation in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren schwierige Kupplungspartner waren.^[33]

Die ionischen Guanidin-Phosphane **6** und **7** vermittelten die Kupplung von wasserlöslichen Iodarenen mit terminalen Alkinen unter biologischen Bedingungen.^[96] Die einfache Kreuzkupplung von Iodbenzoat und Propionsäure in Wasser/Acetonitril (7:3) bei 35 °C mit 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 25 Mol-% **6**, 10 Mol-% CuI und 2 Äquivalenten NEt₃ ergab binnen 45 Minuten quantitativ das erwartete Enin. (Das System mit **7** benötigte hierfür 220 Minuten, mit TPPTS wurden lediglich 75 % Umsetzung erzielt, und Pd(OAc)₂ ohne weitere Liganden ergab keine Reaktion.) Um die Reaktion in der Gegenwart empfindlicher Biomoleküle zu prüfen, wurde ein Überschuss (500 Gew.-%) des Enzyms RNAase-A hinzugefügt,

das sich nach Ablauf der Reaktion in einer Kapillarelektrophorese als unverändert erwies. Gestützt auf diese Modellversuche wurde 4-Iodobenzat mit ω -Tetradecinsäure, einer langkettigen terminalen Alkinylfettsäure gekuppelt;^[96a] das Alkynyllipid wurde innerhalb von 15 Minuten quantitativ funktionalisiert, die Palladiummenge musste aber wegen der schnellen Zersetzung des katalytischen Systems (Bildung von Palladiumschwarz) auf 10 Mol-% erhöht werden.

Einige Palladiumkomplexe wurden als wohldefinierte Präkatalysatoren für die Alkinylierung in Wasser als einzigem Solvens geprüft (Schema 44). Nájera und Mitarbeiter setzten den Palladium-Dipyridylmethylamin-Chelatkomplex **8** zur



Schema 44. Palladiumkomplexe für C(sp²)-Alkinylierungen in wässrigem Medium.

Kreuzkupplung verschiedenartiger Aryliodide und -bromide mit terminalen Alkinen ein.^[50,51] Die kupferfreien Reaktionen wurden in siedendem Wasser mit 0.5–0.01 Mol-% **8**, 50–100 Mol-% Tetra-*n*-butylammoniumbromid (TBAB) und 2 Äquivalenten Pyrrolidin als Base ausgeführt. Obwohl oft geringe Mengen (5–20 %) Nebenprodukte durch Homokupplung von Acetylenen entstanden, erreichten diese Reaktionen gute TONs (Tabelle 6).^[51]

Unter analogen Bedingungen wurde der Palladiumkomplex **9** einer phosphinigen Säure zusammen mit CuI verwendet, um verschiedene Arylhalogenide, einschließlich aktivierter Heteroarylchloride (Pyridinderivate), zu kuppeln.^[36] Tabelle 7 fasst die Alkinprodukte und die Reaktionsbedingungen zusammen. Die Menge des eingesetzten Komplexes (10 Mol-% **9**) war hier erheblich größer als im Fall des Palladium-Chelatkomplexes **8**.

Es wurde festgestellt, dass nicht nur die Palladiumkomplexe modifizierter, wasserlöslicher Phosphane, sondern unter bestimmten Reaktionsbedingungen auch altbekannte Triphenylphosphankomplexe für Sonogashira-Alkinylierungen in Wasser geeignet sein können. Beletskaya et al. berichteten, dass die Kupplung von terminalen Acetylenen mit Iodarenen in Wasser (1M K₂CO₃) in Gegenwart von 1 Mol-% [PdCl₂(PPh₃)₂], 2 Mol-% CuI und 10 Mol-% NBu₃ binnen 1–6 h bei 20 °C in ausgezeichneten Ausbeuten gelingt.^[97] Begleitend hierzu beschrieben Sinou et al. die Kupplung von Aryl- und Vinylhalogeniden in Wasser/Acetonitril (1:10) in Gegenwart von 10 Mol-% Pd(OAc)₂, 20 Mol-% PPh₃ und 2.5 Äquivalenten NEt₃ bei Raumtemperatur ohne CuI, aber mit 1 Äquivalent *n*Bu₄NHSO₄ als Phasentransferreagens.^[98] Wie Bhattacharya und Sengupta kürzlich entdeckten, können Aryliodide und aktivierte Arylbromide bei hoher Temperatur (70 °C) mit vielen aromatischen und aliphatischen terminalen

Tabelle 6: Produkte der Kupplung von Arylbromiden und Alkinen mit dem Komplex **8**.^[a]

Produkt	Ausbeute [%] ^[b]	TON
	82	410
	93 ^[c]	9300
	79	395
	62 ^[c]	620
	65	325
	76	380
	81	405
	91 ^[c]	910
	85	425

[a] Bedingungen: 0.01–0.2 Mol-% **8**, 50 Mol-% TBAB, 2 Äquivalente Pyrrolidin, H₂O, 100 °C. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Aus dem Aryliodid.

Alkinen in Wasser ohne Phasentransferreagens durch 0.5 Mol-% [Pd(PPh₃)₄], 1 Mol-% CuI und 1.5 Äquivalente *i*Pr₂NEt oder Pyrrolidin gekuppelt werden.^[99] Weiterhin kann die Kupplung von Aryliodiden mit 1 Mol-% [PdCl₂(PPh₃)₂] und CuI entweder in wässriger Ammoniaklösung^[100] oder in Gegenwart von (*S*)-Prolinol als Promotor in Wasser/DMF vermittelt werden.^[101] Alle diese Bedingungen haben den Nachteil, dass sie nicht auf Arylbromide und -chloride angewendet werden können.

Eine Reihe weiterer Strategien nutzt wasserhaltige Lösungsmittelgemische: Kreuzkupplungen mit Palladium/Aktivkohle oder Palladiumpulver als Katalysator,^[102–105] Nickel- und übergangsmetallfreie Katalysen,^[106–108] trägergebundene Liganden und Komplexe^[109–111] oder ligandenfreie Katalysen.^[84] Diese Methoden werden in den entsprechenden Abschnitten besprochen.

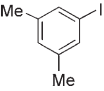
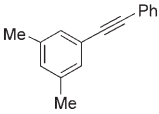

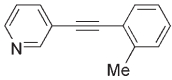

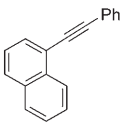
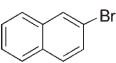
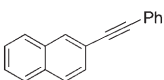

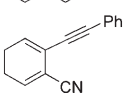

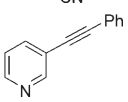

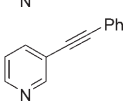

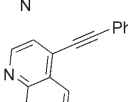
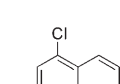
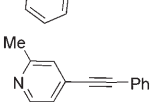
3. Wiederverwendbare Systeme zur Sonogashira-Heck-Alkinylierung

3.1. Wiederverwendbare Systeme in homogener Phase und flüssige Zweiphasensysteme

3.1.1. Lösliche polymere und phasenmarkierte Liganden

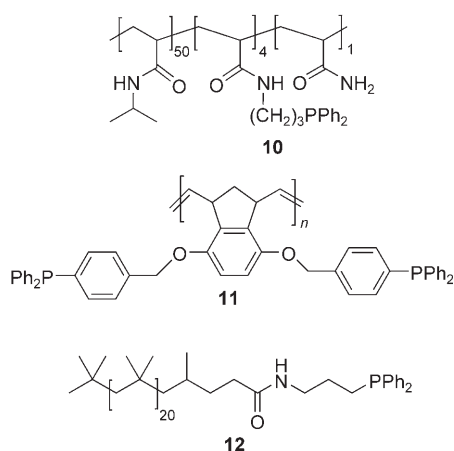
Mit Phosphanen funktionalisierte lösliche Polymere wurden als Liganden für palladiumkatalysierte Alkinylierungen untersucht. Bei diesen Systemen beruht die Wiedergewinnung des Katalysators auf einem Filtrationsverfahren, in dem die löslichen Träger entweder aus der Lösung gefällt oder durch Membranfiltration isoliert werden.

Tabelle 7: Produkte der Kupplung von Arylhalogeniden und Alkinen mit dem Komplex **9**.^[a]

Arylhalogenid	Produkt	Ausbeute [%]
		90
		90
		91
		73
		81
		90
		65 ^[b]
		71 ^[b]
		73 ^[b]

[a] Bedingungen: 10 Mol-% **9**/CuI, 1 Äquivalent TBAB, 2 Äquivalente Pyrrolidin, H₂O, 100°C. [b] 0.5 M NaOH als Base.

Der Poly(*N*-isopropylacrylamid)-Phosphanligand **10** (Schema 45) wurde zur Alkinylierung von Iodobenzol mit Phenylacetylen in dem thermomorphen Zweiphasensystem


Schema 45. Polymergebundene Phosphanliganden für Sonogashira-Reaktionen.

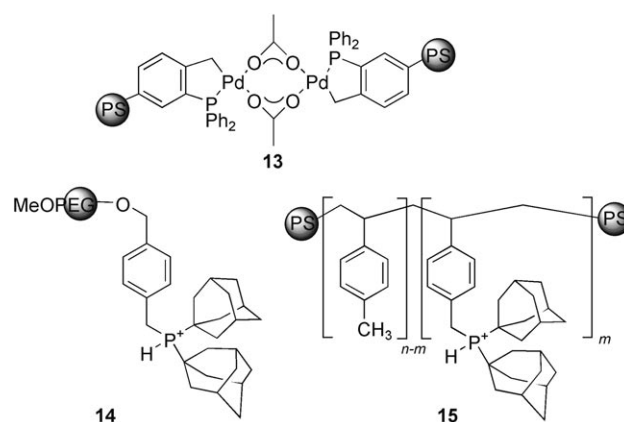
Dimethylacetamid/Heptan verwendet, das bei 20°C nicht mischbar, bei 65°C aber in jedem Verhältnis mischbar ist.^[112a] Das Polymer ist zudem wasserlöslich und in Systemen mit wässrigen und organischen Phasen einsetzbar.^[112b] Diphenylacetylen wurde in 87% Ausbeute in Gegenwart von 2 Mol-% Pd, 8 Mol-% **10** und 5 Mol-% CuI erhalten. Leider wurde die Wiederverwendung nicht geprüft, um den Nutzen des Liganden bei dieser speziellen Reaktion zu beurteilen.

10 Mol-% des Phosphanliganden **11** mit Polynorbornen-Gerüst (Schema 45) dienten zur Kupplung von Phenylacetylen mit dem aktivierten Iodid 4-Iodobenzoesäuremethylester in Gegenwart von 2.5 Mol-% [Pd₂(dba)₃] und CuI.^[113] In Zyklus 1 wurden 95% Ausbeute erzielt, doch dieser Wert nahm mit jedem Wiedergewinnungsschritt ab (Zyklus 2: 90%; Zyklus 3: 86%; Zyklus 4: 79%; Zyklus 5: 65%). Um die Möglichkeiten dieses System, das unter drastischen Bedingungen eingesetzt wurde (12 h, 90°C), besser einschätzen zu können, sollten anspruchsvollere Substrate getestet werden.

Das Polyisobutylenoligomer-Derivat **12** (4 Mol-%) erwies sich mit 1 Mol-% Pd und 4 Mol-% CuI bei 70°C in einem EtOH/Heptan(90:10)-Einphasensystem bei drei Wiederverwendungszyklen als gleichermaßen wirksam zur Alkinylierung des aktivierten 4-Iodacetophenons und des stark desaktivierten 4-Iodanisols (durchschnittlicher Umsatz 90% bzw. 76%).^[114]

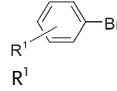
Leichter verfügbare Polymere (wie Polystyrole oder Polyethylenglycol) wurden als Träger verwendet, um lösliche wiederverwendbare Palladium-Katalysatorsysteme herzustellen. Der polystyrolgebundene Palladacyclus **13** (Schema 46) fand Verwendung als Präkatalysator zur Alkinylierung des aktivierten 4-Bromacetophenons;^[115] für die quantitative Umwandlung in das Enin binnen 72 h bei 90°C genügten 0.2 Mol-% Präkatalysator. Mit 5 Mol-% **13**, und ohne Kupfer-Cokatalysator, lag der Umsatz von 4-Bromacetophenon nach vier Wiedergewinnungszyklen immer noch über 90% (Zyklus 6: 65% Ausbeute).

Katalytische Systeme aus löslichen Polymerträgern, die mit elektronenreichen Phosphanen modifiziert sind, erweiterten den Halogenid-Substratbereich. Plenio et al. stellten den polymergebundenen Liganden **14** her, indem sie ein


Schema 46. Polystyrol- und Polyethylenglycol-gebundene Palladacyklen und Phosphanliganden.

Adamantylphosphan mit einem Monomethylpolyethylenglycolether (MeOPEG) verknüpften (Schema 46).^[29] Das resultierende polymere Phosphan ist in Wasser und polaren Solventien wie CH₃CN oder DMSO löslich und in Alkanen unlöslich. Das katalytische System aus 1 Mol-% Na₂[PdCl₄], 2 Mol-% **14**-Br, 0.7 Mol-% CuI und der Base HNiPr₂ ermöglichte in DMSO bei 60–75 °C die Alkinylierung verschiedener aktivierter und deaktivierter Arylbromide (einschließlich *ortho*-substituierter Substrate) mit Phenylacetylen, 1-Octin und Trimethylsilylacetylen in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (Tabelle 8); hierbei blieb die Kupplung von 1-Octin trotz längerer Reaktionszeiten schwierig. Interessan-

Tabelle 8: Kupplung von ArBr und Alkinen mit Na₂[PdCl₄]/ **214**-Br in DMSO bei fünf Zyklen.

Arylbromid	Alkin	Ausbeute [%]			
	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^2$				
R ¹	R ²	Erster Lauf (Rohprodukt)	Wiederverwendung ^[a]	t [h]	
H	Ph	73	94	0.5	
4-COMe	Ph	36	94	0.5	
4-Me	Ph	90	96	1	
4-OMe	Ph	48	94	2	
2-Me	Ph	94	96	3	
4-COMe	SiMe ₃	76	92	2	
4-Me	SiMe ₃	94	94	3	
4-OMe	SiMe ₃	92	93	4	
2-Me	SiMe ₃	83	81	5	
4-COMe	<i>n</i> Hex	95	57	12	
4-Me	<i>n</i> Hex	95	52	12	
4-OMe	<i>n</i> Hex	81	37	12	

[a] Gesamtausbeute an isoliertem Produkt in vier Wiederverwendungszyklen.

terweise schien die Auswaschung des Katalysators durch *n*-Heptan, das zur Produktextraktion verwendet wurde, weniger als 0.005 % zu betragen, und die TOF blieb über vier Wiederverwendungszyklen konstant. Das Palladium-Katalysatorsystem mit **14** war analogen Systemen mit dem polymergebundenen Phosphan MeOPEG-OC₆H₄PPh₂ überlegen, deren Anwendungsbereich auf die Aktivierung von Aryliodiden begrenzt war.^[29]

Plenio et al. untersuchten die Leistungsfähigkeit der Phosphonium-Ligandenvorstufe **15** mit linearem Poly(*p*-methylstyrol) als Trägermaterial (Schema 46) auch hinsichtlich der Sonogashira-Kreuzkupplung von Arylbromiden.^[27,31] Die guten Umsätze mit 0.5 Mol-% [PdCl₂(PhCN)₂], 1 Mol-% **15** und 1.5 Mol-% CuI in Toluol bei 60 °C innerhalb von 2–5 h in Gegenwart von HNiPr₂ (80–86 % durchschnittliche Ausbeute in 4 bis 7 Zyklen bei der Kupplung von 4-Bromanisol, Brombenzol oder 4-Bromacetophenon) waren mit denjenigen vergleichbar, die für Pd/**14** veröffentlicht wurden (Tabelle 8).^[27] Der Hauptunterschied lag darin, dass zur Rückgewinnung eine Nanofiltration mit solvensbeständigen Poly(dimethylsiloxan)/Polyacrylonitril-Membranen verwendet wurde. Unter diesen Bedingungen wurden mehr als 99.95 % des polymeren Katalysator in der Membran zurückgehalten.

Die Autoren setzten die polymeren Phosphane **15** und **14** ferner unter Durchflussbedingungen in Zweiphasensystemen ein, jeweils für die Alkinylierung von Aryliodiden (65 % Umsatz mit 4-Iodanisol/Phenylacetylen) und -bromiden (> 98 % Umsatz mit 4-*tert*-Butylbrombenzol/Phenylacetylen). Nach dem Vorbild der heterogenen Katalyse in Festbettreaktoren wurden zwei Verfahren entwickelt (Abbildung 1). In diesen Reaktoren befinden sich die katalytischen Systeme in einer polaren oder unpolaren stationären Phase, während eine mobile Phase (nicht mischbar, mit umgekehrter Polarität) die Reaktanten zuführt und die Produkte austrägt.^[30] Dabei sind die Verteilungskoeffizienten der Substanzen zwischen den unterschiedlichen Phasen ein zentraler Parameter.

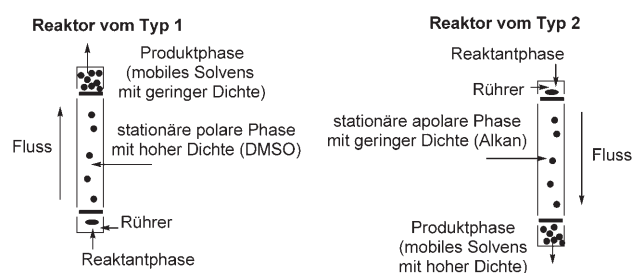
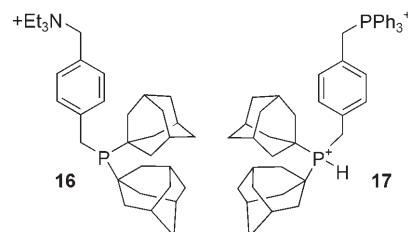


Abbildung 1. Reaktoren zur kontinuierlichen Katalyse in einem Zweiphasensystem.

Da die Aktivierung von Arylchloriden durch den MeOPEG-gebundenen Liganden **14** nicht möglich war,^[28] überprüften Plenio et al. zwei wiederverwendbare ionische Liganden: das Monophosphan [Et₃N⁺-CH₂-C₆H₄-P(1-Ad)₂]Br[−], **16**-Br, und das Diphosphoniumsalz [Ph₃P⁺-CH₂-C₆H₄-HP⁺(1-Ad)₂](Br[−])₂, **17**-Br₂ (Schema 47). Tabelle 9 ver-



Schema 47. Elektronenreiche Phosphane mit ionischer Phasenmarkierung.

gleicht die Leistung dieser ionischen Phosphane bei der Kupplung von aktivierten und deaktivierten Arylchloriden, die mit 2 Mol-% Na₂[PdCl₄], 4 Mol-% der Ammonium- oder Phosphonium-markierten Liganden, 1.5 Mol-% CuI und Na₂CO₃ als Base in DMSO bei 120 °C ausgeführt wurde.^[28] Gute bis hervorragende Gesamtausbeuten lieferten die Kupplungen aktivierter Chloride (4-Nitrobenzol und 4-Bromacetophenon), während die Umwandlung elektronenreicher deaktivierter Chloride wie 4-Bromtoluol oder 4-Bromanisol nur mit mäßigen Ausbeuten ablief. Weniger als 0.05 % des Katalysators wurden in das Extraktionsolvens

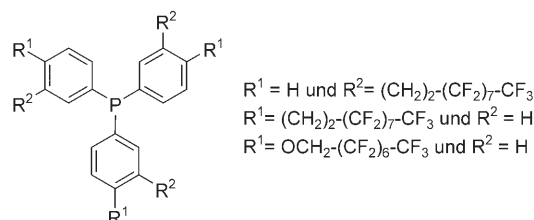
Tabelle 9: Kupplung von ArCl und Alkinen mit $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]/17\text{-Br}_2$ in DMSO bei 120 °C bei fünf Zyklen.

Arylchlorid	Alkin	Ausbeute [%]			
	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^2$				
R ¹	R ²	Erster Lauf (Rohprodukt)	Wiederverwendung ^[a]	t [h]	
4-NO ₂	Ph	35	84	6	
4-COMe	Ph	46	90	8	
4-Me	Ph	45	49	24	
4-OMe	Ph	39	47	24	
4-NO ₂	SiPr ₃	40	72	14	
4-COMe	SiPr ₃	63	74	14	

[a] Gesamtausbeute an isoliertem Produkt in vier Wiederverwendungszyklen.

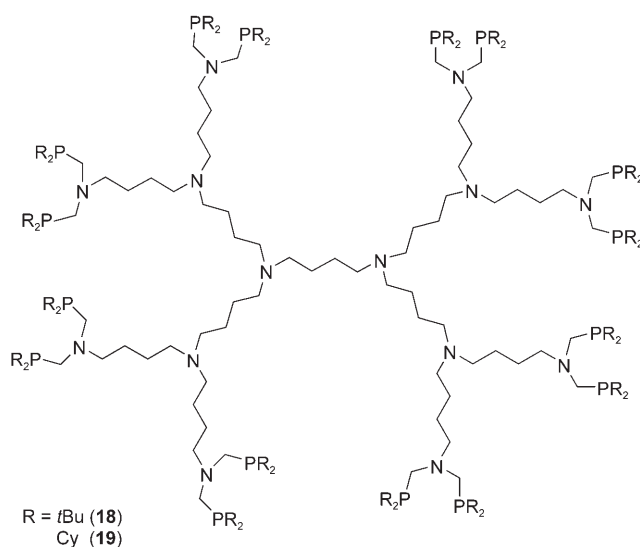
Hexan ausgewaschen, zehnmal mehr als im Fall des MeOPEG-gebundenen Liganden **14**.^[29]

Für die Anwendung bei der Sonogashira-Kreuzkupplung von Arylbromiden mit verschiedenen Alkinen in einem fluorigen Zweiphasensystem wurden drei Phosphanliganden mit fluorierten Seitenketten geprüft (Schema 48).^[116] Bei

**Schema 48.** Mit perfluorierten Gruppen markierte Phosphanliganden für den Einsatz in $\text{DMF}/(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{F}_{10}$ -Zweiphasensystemen.

elektronisch aktivierten Bromiden waren ausgezeichnete Umsetzungen zu beobachten (NO_2 -, COMe -, CO_2Et -substituierte Brombenzole), die über zwei Wiederverwendungszyklen für alle Liganden aufrechterhalten wurden (2 Mol-% Pd/fluoriertes Phosphan, 5 Mol-% CuI, 100 °C, 4 h). Die Systeme waren nicht zur Kupplung von elektronenreichem 4-Bromanisol geeignet.

Als Ergänzung zu den oligomer- und polymergebundenen Phosphanliganden beschrieben Heuzé und Astruc die Synthese und die Anwendungen von dendrimergebundenen elektronenreichen Phosphanen.^[54] Hergestellt wurden drei Generationen von definierten dendritischen Polyamino-phosphanliganden (mit 4, 8 und 16 Paaren chelatisierender Phosphoratome, die entweder zwei Cyclohexyl- oder zwei *tert*-Butylgruppen tragen; Schema 49). Die sechs verschiedenen dendritischen Liganden bildeten mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ Metallodendrimere mit 4, 8 oder 16 Palladiumkernen, die in der kupferfreien Kreuzkupplung von Iodobenzol oder Brombenzol mit Phenylacetylen getestet wurden. Die Metallodendrimere mit *t*Bu-Gruppen (1 Mol-%, 25 bis 120 °C) vermittelten die Alkinylierungen von Iodobenzol (97–100 % Ausbeute) und Brombenzol (93–100 %). Die analogen cyclohexylsubstituierten Katalysatoren waren unter ähnlichen Bedingungen weniger wirksam (Umsatz: Iodobenzol 46–79 %, Brombenzol

**Schema 49.** Dendritische Phosphanliganden der zweiten Generation (acht Paare chelatisierender P-Donoren).

15–20 %). Diese Katalysatoren waren durch eine mehrstufige Ausfällung rückgewinnbar, wohingegen die Metallodendrimere mit *t*Bu-Gruppen in üblichen Lösungsmitteln anscheinend sehr gut löslich sind. Ein negativer dendritischer Effekt war für die rückgewinnbaren Metallodendrimere der dritten Generation zu beobachten; somit vereinigen lediglich die Cyclohexylgruppen enthaltenden Metallodendrimere der ersten und zweiten Generation (**19**, Schema 49) die Möglichkeit zur Rückgewinnung mit akzeptablen Aktivitäten bei der Alkinylierung von Iodobenzol. Diese Untersuchungen veranschaulichen, wie schwierig es ist, die Aktivität von Homogenkatalysatoren auf zurückgewinnbare Katalysatoren zu übertragen.

Heuzé und Astruc et al. veröffentlichten später die Ergebnisse der Kupplung von Iodobenzol mit Phenylacetylen in sechs Wiedergewinnungszyklen ausgehend von 2 Mol-% des cyclohexylfunktionalisierten Metallodendrimers.^[55] Ein merklicher Leistungsabfall als Folge der Zersetzung des dendritischen Katalysators wurde nach dem vierten Zyklus beobachtet.

3.1.2. Systeme mit ionischen Flüssigkeiten

Wie in den vorhergehenden Abschnitten betont, wurde der Einfluss des Solvens bei Sonogashira-Heck-Reaktionen schon gründlich studiert. Während zweiphasige Katalysatorsysteme (wässr. NaOH/Benzol) mit Phasentransferagentien (z. B. Benzyltriethylammoniumchlorid) zu den früh untersuchten Varianten gehören,^[117] handelt es sich bei der letzten Neuerung auf diesem Gebiet um die unmittelbare Verwendung von ionischen Flüssigkeiten als Solvens. Am häufigsten werden bei Raumtemperatur flüssige Imidazoliumsalze eingesetzt.

Ryu et al. entdeckten, dass die kupferfreie Kupplung von Aryliodiden und Vinylbromiden mit aromatischen und aliphatischen Acetylenen in der ionischen Flüssigkeit 1-Butyl-3-methylimidazolium-hexafluorophosphat, $[\text{BMim}][\text{PF}_6]$, bei

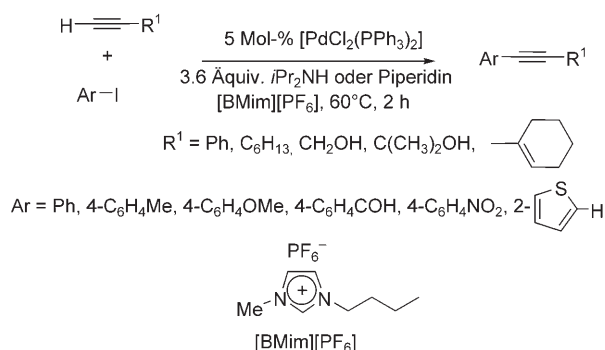
60 °C ausführbar ist, wenn 5 Mol-% $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ und 3.6 Äquivalente HNiPr_2 oder Piperidin zugegeben werden.^[118] Mit einer Reihe von substituierten terminalen Alkinen und Arylhalogeniden wurden die Kupplungsprodukte in ausgezeichneten Ausbeuten isoliert (85–97 %; Schema 50). Unter den gleichen Bedingungen wurden für die Synthese von Diphenylacetylen drei Rückgewinnungszyklen vorgenommen, bei denen jeweils ein leichter Aktivitätsverlust auftrat. Die Autoren wendeten ihr System in einer ionischen Flüssigkeit an, um Diphenylacetylen in einem Durchflussmikroreaktor herzustellen.

Im Zuge der Entwicklung automatisierter Verfahren setzte die gleiche Arbeitsgruppe einen 24er-Parallelreaktor zum Hochdurchsatz-Screening von Alkinylierungen mit einem Palladiumcarbenkomplex in verschiedenen Imidazoliumsalzen ein (Tabelle 10).^[119] Ihre Ergebnisse veranschaulichten

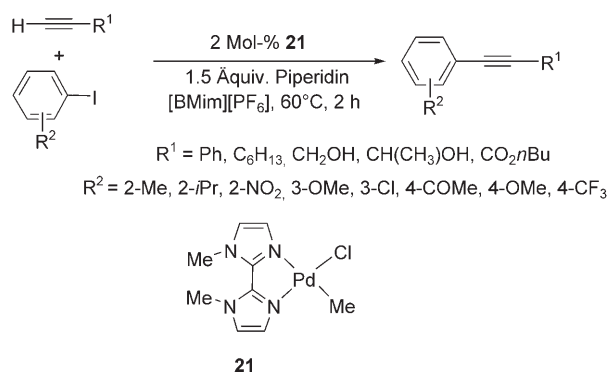
Tabelle 10: Alkinylierungen in ionischen Flüssigkeiten.

	[BMim][PF ₆]	[BMim][BF ₄]	[BMim][NTf ₂]	[BMPy][BF ₄]
	94	89	82	66
	92	89	84	48
	90	85	83	65
	85	75	35	55
	75	69	70	43
	59	38	14	14

[a] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeuten [%]. [BMim][BF₄] = 1-Butyl-3-methylimidazolium-tetrafluorborat; [BMim][NTf₂] = 1-Butyl-3-methylimidazolium-bis(trifluormethylsulfonyl)imid; [BMPy][BF₄] = 1-Butyl-1-methylpyrrolidinium-tetrafluorborat.



Schema 50. Kupplung von Aryliodiden mit terminalen Alkinen in einer ionischen Flüssigkeit.



Schema 51. Kupplung von Aryliodiden mit terminalen Alkinen in einer ionischen Flüssigkeit.

die Bedeutung der Eigenschaften des ionischen Solvens und bestätigten die überlegene Effizienz von [BMim][PF₆].

Park und Alper nutzten das phosphanfreie Palladium-Bisimidazol-System **21** zur kupferfreien Kupplung von Aryliodiden (Schema 51).^[120] Die Kupplung mit dem terminalen Alkin Phenylacetylen ergab mittlere bis ausgezeichnete Ausbeuten (32–98 %, je nach Substitution des Aryliodids), während die Kupplung anderer Alkine mit 4-Iodacetophenon etwas schwieriger war (28–58 % Ausbeute an isoliertem Produkt).

Wie in den Arbeiten von Ryu et al.,^[118] waren drei Wiedergewinnungszyklen bei aktivierten und deaktivierten Iodiden möglich; auch in diesem Fall war eine leichte Aktivitätsabnahme zu verzeichnen.^[120]

Srinivasan et al. führten eine Heck-Alkinylierung mit Aryliodiden unter Ultraschallbehandlung in dem flüssigen Imidazoliumsalz [BBim][BF₄] (1,3-Di-*n*-butylimidazolium-tetrafluorborat) bei 30 °C durch;^[121] die Autoren geben in situ gebildete Palladium(0)-Nanopartikel als möglichen Katalysator an (siehe Abschnitt 3.1.3). Dagegen berichten García et al. über geringe Aktivitäten bei den Kupplungen von aktivierten Aryliodiden und -bromiden in Gegenwart von Palladiumschwarz, einem Palladiumcarbenkomplex oder einem Carbapalladacyclus bei 120 °C in verschiedenen flüssigen Imidazoliumsalzen (0–57 % Ausbeute).^[122]

In diesen bahnbrechenden Arbeiten wurden nur Alkinylierungsbedingungen für Iodarene beschrieben, was die

praktische Entwicklung einer Reaktionsvariante in ionischen Solventien erheblich behinderte. Dennoch wurde kürzlich nachgewiesen, dass die Aktivierung vieler, auch stark elektronisch und sterisch deaktivierter, Arylbromide möglich ist.^[123] Das kupferfreie System aus 1 Mol-% $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{Cl})_2]$, 3 Mol-% PPh_3 und 1.2 Äquivalenten Pyrrolidin in $[\text{BMim}][\text{BF}_4]$ ist bei 130 °C geeignet zur Kupplung in *para*- und/oder *ortho*-Stellung mono-, di- oder trisubstituierter Arylbromide mit Phenylacetylen oder langkettigen aliphatischen terminalen Acetylenen wie 1-Decin (Tabelle 11). Über die quantitative Umsetzung von 4-Bromacetophenon hinaus wurden in 2 bis 4 h gute bis hervorragende Umsätze bei der Kupplung von Phenylacetylen mit den elektronisch aktivierten Substraten 4-Brombenzonitril, 3,5-Bis(trifluormethyl)brombenzol und dem nichtaktivierten Brombenzol erzielt. Nach längeren Reaktionszeiten gelang die Kupplung elektronisch und/oder sterisch deaktivierter Bromide wie 4-Bromanisol, 4-Bromtoluol und 2-Bromtoluol an Phenylacetylen und 1-Decin in sehr guten Ausbeuten.

Während die Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden, in denen eine oder beide *ortho*-Positionen substituiert sind, im

Tabelle 11: Kupplung von ArBr und Alkinen in einem flüssig-ionischen Imidazoliumsalz.

Arylbromid	Alkin	Ausbeute [%] ^[a]	t [h]
	HC≡CPh	> 99	2
	1-Decin	96	4
	HC≡CPh	80	4
	HC≡CPh	92	4
	HC≡CPh	82	2
	HC≡CPh	95	20
	1-Decin	76	20
	HC≡CPh	86	20
	1-Decin	76	4
	HC≡CPh	99	20
	1-Decin	65	4
	HC≡CPh	98	4
	HC≡CPh	> 99	48
	HC≡CPh	98 ^[b]	24

[a] GC-Ausbeuten; nach Aufarbeitung wird das Produkt in 90–95 % dieser Ausbeutewerte isoliert. [b] 58 % mono- und 42 % disubstituiert.

Allgemeinen aus sterischen Gründen zusätzliche Probleme verursacht, wurden 2-Bromnaphthalin und Brommesitylen quantitativ in die entsprechenden Enine umgewandelt.^[123] Ausgehend von einem Dibromaren war eine zweifache Alkinylierung möglich (98 % Umwandlung in Enine mit ca. 60 % monosubstituiertem und 40 % disubstituiertem Produkt). Mit diesem einfachen System waren drei Wiedergewinnungszyklen möglich, wenngleich eine leichte Desaktivierung auftrat. Versuche, Arylchloride mit dem System Pd/ PPh_3 /Pyrrolidin zu aktivieren, blieben erfolglos. Auch das stark aktivierte 4-Chloracetophenon wurde bei höheren Temperaturen nicht umgesetzt.

Der Einsatz von Arylchloriden bei der Sonogashira-Heck-Kupplung verlief in ionischen Flüssigkeiten bisher noch nicht erfolgreich. Dennoch sind derartige Verfahren wegen der Möglichkeit einer einfachen Rückgewinnung aussichtsreich.^[123b] Die Verwendung wasserlöslicher (oder zumindest ionischer) Liganden sollte die Immobilisierung des katalytischen Systems in der ionischen Phase verbessern. Darüber hinaus müssen weitere grundlegende Untersuchungen die katalytisch aktiven Spezies identifizieren (Sind es molekulare oder kolloidale Spezies? Enthalten sie Phosphan- und/oder Carbenliganden?) und den Grad ihrer Immobilisierung im ionischen Solvens feststellen.

3.1.3. Kolloidale Katalysatorsysteme

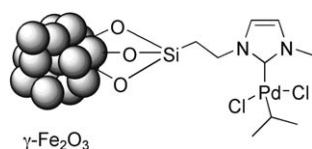
Kolloidal lösliche Nanopartikel werden üblicherweise als „semiheterogene“ Systeme angesehen, welche die Vorteile von Homogenkatalysatoren (Aktivität und Selektivität) und Heterogenkatalysatoren (Stabilität und Wiederverwendung) vereinigen könnten. Folgerichtig beschäftigen sich einige aktuelle Forschungsarbeiten mit ihrer Leistungsfähigkeit in der Alkinylierung von Arenen.

Li und Mitarbeiter verwendeten bekannte Palladiumkolloide, die durch eine polare Polyvinylpyrrolidon(PVP)-Schicht stabilisiert waren, zur Kupplung elektronenarmer und elektronenreicher Aryliodide in siedendem Ethanol in Gegenwart von K_2CO_3 und erreichten sehr gute Ausbeuten.^[124] Unter diesen Bedingungen ermöglichte 1 Mol-% Pd/PVP-Nanopartikel die Kupplung von Iodobenzol in 90–95 % Ausbeute in sieben Wiederverwendungszyklen (nach jeder Reaktion wurde das Kolloid durch Zusatz von Ether ausgefällt und durch Dekantieren isoliert). Dieses System war der ligandenfreien Palladiumquelle $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (52 % Ausbeute), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (48 %), submikronischem Palladiumpulver (< 10 %) und Palladiumschwamm (0 %) überlegen; mit dem Jeffery-Katalysator $n\text{Bu}_4\text{NBr}/\text{Pd}$ wurden 90 % Ausbeute erzielt. Arylbromide ergaben mittlere Ausbeuten. Die Tatsache, dass der Zusatz von PPh_3 die Ergebnisse deutlich verbesserte, wirft die Frage nach der aktiven Spezies auf. Hierfür kommen „nackte“ Pd^0 -Atome infrage, wobei die Nanopartikel hauptsächlich als ein kolloidales Reservoir fungieren und Pd -Atome langsam abgeben.

Hyeon et al. synthetisierten Ni/Pd-Kern-Schale-Partikel, die durch ein Aminooctadecen(Oleylamin)-Tensid stabilisiert und in der Schale mit Pd angereichert waren.^[125] Ihr Vorschlag beruhte auf der Vorstellung, dass die katalytische Reaktivität von den Oberflächenatomen ausgeht und der Kern

daher aus dem billigeren Nickel bestehen kann. Sonogashira-Reaktionen (2 Mol-% Pd-Atome, 1 Mol-% CuI, HNiPr₂ als Solvens, 80°C, 2–18 h) unter Rückgewinnung des Katalysators verliefen mit Arylbromiden erfolgreich. Dabei wurden 1.5 Mol-% PPh₃ zugegeben; die Autoren gingen aber nicht auf die genaue Funktion dieser Liganden für die Aktivität der Nanopartikel ein.

Gao et al. verankerten den Palladiumkomplex eines N-heterocyclischen Carbens auf der Oberfläche von löslichen, durch Oleat-Tenside stabilisierten Maghemit(γ -Fe₂O₃)-Nanopartikeln (Schema 52).^[126] Die Löslichkeit der Partikel



Schema 52. Ein Palladiumcarbenkomplex wurde auf magnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln immobilisiert.

rührt aus ihren kleinen Abmessungen (11 nm ± 10 %) und ihrer organischen Beschichtung her. Der Superparamagnetismus des Maghemit-Kerns ermöglicht es, die Partikel mithilfe eines kleinen Dauermagneten zu sammeln und wieder zu dispergieren.

Die Nanopartikel wurden mit 7.3 Mol-% Palladium (etwa 1.5 mmol g⁻¹) in DMF bei 50°C in Gegenwart von 15 Mol-% CuI und 2 Äquivalenten Na₂CO₃ eingesetzt. Elektronenreiche und elektronenarme Aryliodide und -bromide konnten effizient gekuppelt werden (Tabelle 12). Ebenso geprüft

Tabelle 12: Sonogashira-Kreuzkupplung von Phenylacetylen und Arylhalogeniden mit Eisenoxid-Palladium-Partikeln.

Arylhalogenid		
R ¹	X	Ausbeute [%] ^[a]
2-Me	I	89 ^[b]
2-Me	Br	91
3-OMe	I	88
3-OMe	Br	93
4-OMe	I	91

[a] Ausbeuten an isoliertem Kupplungsprodukt. [b] GC-Ausbeuten nach Rückgewinnung: 91, 90, 91 und 89 %.

wurden Substrate mit *ortho*-Substituenten; die Rückgewinnung der Nanopartikel gelang über das magnetische Sammeln, Auswaschen und Trocknen an der Luft ohne weitere Reinigung. Ungefähr 97 Gew.-% der Eisenoxid-Palladium-Nanopartikel wurden zurückgewonnen. Es zeigte sich, dass dieses System einem analogen, polystyrolgebundenen Festphasensystem überlegen war; den Autoren zufolge liegt der Grund in einer besseren Zugänglichkeit der aktiven Zentren an der Oberfläche.

Srinivasan et al. beschrieben die Bildung definierter Palladium-Nanopartikel in Aceton oder in [BBim][BF₄]

(durchschnittliche Größe 5 bzw. 11 nm) aus 2 Mol-% PdCl₂ und 1.5 Äquivalenten Triethylamin unter Ultraschallbehandlung bei Raumtemperatur.^[121] Die Autoren vermuteten, dass diese die reaktive Spezies bei den kupferfreien Alkinylierungen in Tabelle 13 sind. Sie berichteten über die Synthese

Tabelle 13: Sonogashira-Kreuzkupplung von Aryliodiden und Acetylenen unter Ultraschallbestrahlung.

Katalysatorbildung		
Produkt	in Aceton Ausbeute [%] (t [min])	in [BBim][BF ₄] Ausbeute [%] (t [h])
	85 (15)	93 (2)
	78 (15)	89 (2)
	65 (30)	78 (2.5)
	72 (20)	84 (2)
	68 (35)	74 (2.5)
	68 (35)	72 (2.5)
	72 (15)	82 (2)
	66 (35)	72 (2.5)
	84 (15)	90 (2)
	80 (15)	86 (2)

einer Reihe neuartiger Enine in ungewöhnlichen Lösungsmitteln, wobei die Reaktion in Aceton sehr viel schneller war. Die Aktivierung von Arylchloriden war mit diesen Systemen nicht möglich, und bei der Kupplung von aktiviertem Bromacetophenon an Phenylacetylen wurde eine geringere Ausbeute erzielt (65 %). Die Rückgewinnung des Katalysators gelang bei der Synthese von Diphenylacetylen aus Iodobenzol und Phenylacetylen mit nur einem leichtem Aktivitätsverlust (von 93 auf 85 % Ausbeute nach fünf Zyklen).

In Hinblick auf die wirkliche Aktivität von Kolloiden sind Palladium-Katalysatorsysteme aussagekräftiger, die keine starken Liganden enthalten (wie PPh₃ oder Carbene). Es ist nicht auszuschließen, dass die kolloidale Lösung hauptsächlich ein Reservoir für eine koordinativ ungesättigte, molekulare aktive Spezies darstellt; dies gilt insbesondere für unproblematische Substrate wie Vinyl- und Aryliodide oder aktivierte Bromide. Große Fortschritte erbrachten eine In-situ-Charakterisierung (eher als eine Charakterisierung der Reaktionsprodukte) sowie jede Vorgehensweise, die mole-

kulare aktive Spezies definitiv vermeidet. Als indirekter Beweis einer neuartigen Aktivität ist die Aktivierung anspruchsvoller Substrate (desaktivierter Bromide oder Chloride) ebenfalls von Interesse, da zahlreiche Untersuchungen gezeigt haben, dass niederkoordinierte (oder „nackte“) Palladiumatome diese Verbindungen kaum umwandeln.

3.2. Heterogene und festphasengebundene Systeme

Die homogene Katalyse ist ein leistungsstarkes Verfahren für selektive organische Transformationen. Trotzdem werden die meisten industriellen Verfahren immer noch heterogenkatalytisch durchgeführt, da die Abtrennung des Katalysators vom Produktgemisch einfacher ist als bei klassischen homogenen Systemen. Neben der Entwicklung von Homogenkatalysatoren, die in sehr geringen Konzentrationen einsetzbar sind – mit Katalysatormengen im ppm-Bereich, deren Abtrennung oft nicht notwendig ist – wurden deshalb heterogenkatalytische Varianten der Sonogashira-Heck-Kreuzkupplung erforscht.

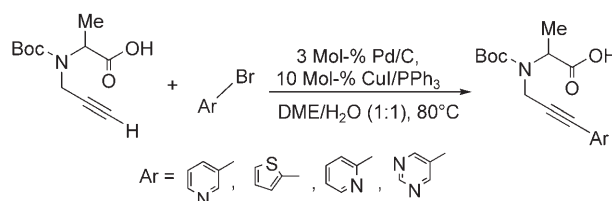
3.2.1. Palladium auf Kohle

Palladium auf Kohle (Pd/C), der am leichtesten verfügbare gebundene Palladiumkatalysator,^[127–134] wurde als erster Heterogenkatalysator bei der Sonogashira-Alkinylierung einer Vielzahl von Aryl- und Heteroaryl bromiden untersucht. Wie Guzmán et al. schon früh mitteilten, wurden mit 4 Mol-% käuflichem Pd/C, 4 Mol-% CuI und 16 Mol-% PPh₃ in NEt₃/Acetonitril (2:1) bei 80 °C binnen 3 h verschiedene Enine in guten Ausbeuten erhalten (Tabelle 14).^[127] Den Autoren zufolge war [Pd(PPh₃)₄] als aktive Spezies möglicherweise im Reaktionsgemisch vorhanden, sodass Pd/C als eine wiederverwendbare, billige Palladiumquelle diente.

Kotschy et al. verbesserten kürzlich diese Methode,^[128] indem sie zeigten, dass die Kupplung von Heteroarylchloriden und desaktivierten Bromiden an 1-Hexin und Alkine in Gegenwart von 5 Mol-% Pd/C, 10 Mol-% CuI und PPh₃ sowie

1.2 Äquivalenten HNiPr₂ unter Rückfluss in wasserhaltigem Dimethylacetamid in mittleren Ausbeuten (26–54 %) möglich war. Eine Reihe von Experimenten (Filtration der heißen Reaktionsmischung und Überprüfen der katalytischen Aktivität der Filtrate) bestätigte die Hypothese von Guzmán, dass das Palladium in einer aktiven Form in die Lösung ausgelaugt wird und die Kupplung einem homogenkatalysierten Reaktionsweg folgt.^[128]

Ebenso verwendet wurden Heteroaryl bromide in wasserhaltigem DME zur Kreuzkupplung mit Propargylaminosäuren und Peptiden in Gegenwart von 3 Mol-% Pd/C, 10 Mol-% CuI/PPh₃ und 2.5 Äquivalenten K₂CO₃ (Schema 53).^[129] Aryliodide und -bromide, die keine hydrophile funktionelle Gruppe enthalten, wurden durch Pd/C in Gegenwart von 2-Aminoethanol an Alkine gekuppelt.^[103, 130]



Schema 53. Kupplung von Propargylaminosäuren und Peptiden mit Arylbromiden.

Auch kupferfreie Varianten der Alkinylierungen mit Pd/C wurden erforscht. Seki und Mori fanden heraus, dass Pd(OH)₂/C eine höhere Ausbeute bei der Kupplung von 3-Brompyridin mit Phenylacetylen oder 2-Methyl-3-buten-2-ol ergab als klassische Pd/C-Katalysatoren.^[131] Zhang beschrieb die kupfer-, amin- und phosphanfreie Alkinylierung von Aryliodiden (Tabelle 15),^[132] die mit einer geringen Menge Palladium (0.2 Mol-%) und 2 Äquivalenten Na₃PO₄·12 H₂O als Base in 2-Propanol/Wasser-Lösung (1:1) bei 80 °C innerhalb von 2–6 h Enine in mittleren bis hohen Ausbeuten ergab.

Tabelle 14: Pd/C-katalysierte Sonogashira-Synthese von Eninen.

Kupplungsprodukt	Ausbeute [%]
	53
	58
	86
	72
	64
	53
	67

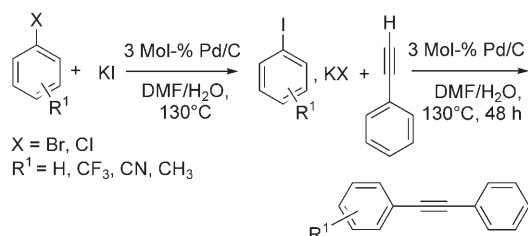
Tabelle 15: Kupfer-, amin- und phosphanfreie Synthese von Eninen unter Pd/C-Katalyse.

$R^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{I} + \text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-R^2 \xrightarrow[\text{iPrOH, H}_2\text{O, 80}^\circ\text{C}]{0.2 \text{ Mol-\% Pd/C, 2 Äquiv. Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}}$			
Aryliodid	Alkin		
R^1	R^2	Ausbeute [%] ^[a]	t [h]
NO ₂	Ph	98	3
COMe	Ph	98	2
Me	Ph	67	6
OMe	Ph	60	6
NO ₂	(CH ₂) ₂ OH	79	2
COMe	(CH ₂) ₂ OH	80	5
Me	(CH ₂) ₂ OH	45	5
OMe	(CH ₂) ₂ OH	37	5

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Für dieses System sind keine Wiederverwendungsexperimente beschrieben.

Eine Innovation war die Anwendung kupferfreier Pd/C-Katalysatorsysteme zur Aktivierung von Arylbromiden und elektronenarmen Arylchloriden über ein zweistufiges Verfahren aus einem Halogenaustausch und anschließender Alkinylierung mit Phenylacetylen (Schema 54).^[133] Bei der



Schema 54. Eintopf-Kaskadenreaktion aus Halogenaustausch und Alkinylierung von Bromiden und aktivierten Chloriden.

Kupplung von 4-Cyanchlorbenzol an Phenylacetylen durchlief der Pd/C-Katalysator fünf Wiederverwendungszyklen. Versuche, den Halogenaustauschschritt mit KI zu katalysieren, blieben erfolglos.

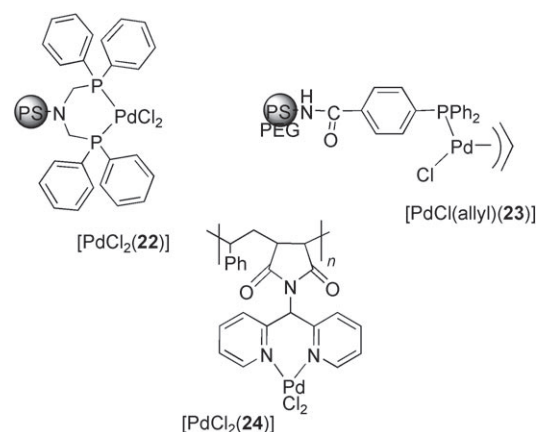
Ein Hochdurchsatz-Screening mit einem biologischen Sandwich-Immunoassay identifizierte kürzlich ein geeignetes System für die Kupplung von Imidazol- und Guaiacol-markierten Alkinen mit Aryliodiden;^[133] die Kombination aus Pd/C und CuBr·Me₂S in Wasser/Acetonitril erwies sich als der wirksamste Katalysator unter 96 Systemen, die durch Kombination eines Satzes von vier homogenen und acht festphasengebondenen Palladiumquellen mit acht Cokatalysatoren (Kupfer-, Silber- und Goldverbindungen) erhalten wurden. Ungeachtet der Wirkungsweise der Pd/C-Systeme sind die Ergebnisse für praktische Sonogashira-Heck-Alkinylierungen von Interesse.

3.2.2. Polymer- und siliciumoxidgebundene Katalysatoren

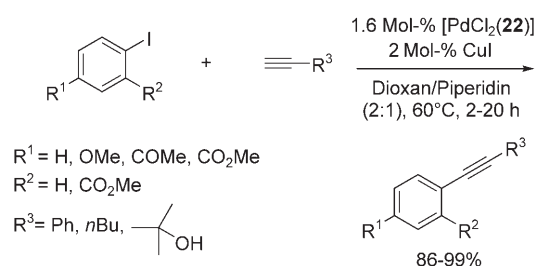
Die Aktivität und die Wiederverwendbarkeit der strukturell besser definierten polymer- oder siliciumoxidgebundenen Heterogenkatalysatoren wurde ebenfalls erforscht. Aminomethylfunktionalisierte Polystyrolkugeln dienen zur Synthese des polystyrolgebundenen Diphosphan-Chelatliganden **22** (Schema 55).^[135]

Das katalytische System aus 1.6 Mol-% [PdCl₂(**22**)] und 2 Mol-% CuI ermöglichte bei 60°C in Dioxan/Piperidin die Kupplung einer Vielzahl von Aryliodiden mit aromatischen und terminalen aliphatischen Alkinen in quantitativen Ausbeuten (Schema 56). Beschrieben ist die viermalige Rückgewinnung des Systems ohne nachweisbare Desaktivierung (99% Umsatz) in der Kupplung von Phenyliodid mit Phenylacetylen bei langen Reaktionszeiten.

Die kupferfreie Heck-Alkinylierung mit 5 Mol-% des Polystyrol-Polyethylenglycol(PS-PEG)-gebundenen Palladiummonophosphan-Komplexes [PdCl(allyl)(**23**)] (Schema 55) und 5 Äquivalenten CsOH in Wasser bei 60°C ergab pheny-



Schema 55. Harzgebundene Phosphanyl-, Diphosphanyl- und Diiminopalladiumkatalysatoren.



Schema 56. Alkinylierung von Aryliodiden mit dem polystyrolgebundenen chelatisierenden Phosphan **22**.

lierte Alkincarbon säuren in mittleren bis guten Ausbeuten aus Iodbenzol.^[111,136]

Nájera et al. untersuchten die Kreuzkupplung von aktivierten und deaktivierten Iodiden und Bromiden mit Phenylacetylen und Triisopropylsilylacetylen in Gegenwart von [PdCl₂(**24**)] (Schema 55) mit Pyrrolidin als Base und TBAB als Additiv in siedendem Wasser (Tabelle 16).^[52]

Tabelle 16: Kupplungsprodukte von Aryliodiden und Alkinen mithilfe von [PdCl₂(**24**)].^[a]

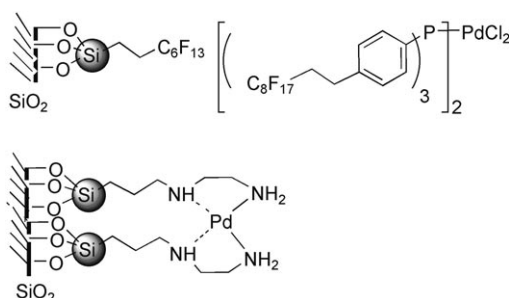
Produkt	Ausbeute [%] ^[b]	Kat. [Mol-%]	t [h]	TON
	99	0.001	31	99 000
	99	0.1	1	990
	96	0.1	1	960
	99 ^[c]	0.2	1.5	495
	99 ^[c]	0.2	14	495
	92 ^[c]	0.2	1	460

[a] Bedingungen: 0.001–0.2 Mol-% [PdCl₂(**24**)], 50 Mol-% TBAB, 2 Äquivalente Pyrrolidin. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt (GC). [c] Aus dem Arylbromid.

Aryliodide wurden mit 0.1–0.001 Mol-% Pd, Arylbromide mit 0.2 Mol-% Pd aktiviert. Im Allgemeinen war der polymere Katalysator [PdCl₂(**24**)] wirksamer als der entsprechende Einkernkomplex **8** (Abschnitt 2.3, Schema 44). Der Katalysator wurde durch Filtration zurückgewonnen und erfolgreich in vier Wiederverwendungszyklen bei der Kupplung von aktivierten und deaktivierten Iodiden sowie von 4-Bromacetophenon an Phenylacetylen eingesetzt. Das Erhitzen mit Mikrowellenbestrahlung erhöhte die Reaktionsgeschwindigkeit, die Katalysatoren waren danach allerdings nicht wiederverwendbar. Während des Rückgewinnungsprozesses war für die Filtrate keine katalytische Aktivität nachzuweisen. Zur Alkinylierung von Aryliodiden wurde weiterhin ein System mit einem Bispyrimidylamin-Liganden entwickelt, das eine hohe TON erreichte (siehe Abschnitt 2.1.3).^[49] Die weiteren zur Alkinylierung von Arenen untersuchten polymergebundenen Palladiumkomplexe wurden auf diesem Gebiet nur begrenzt getestet.^[137]

Bezüglich der Siliciumoxid-Trägermaterialien kann man das immobilisierte katalytische System als entweder kovalent gebunden oder durch adsorptive, elektrostatische oder schwächere Wechselwirkungen angelagert betrachten. Eine geringere Metallauslaugung ist offensichtlich bei einer starken kovalenten Bindung zu erwarten, doch auch mit Katalysatoren, die auf andere Weise immobilisiert waren, wurden wichtige Ergebnisse erzielt.

Fluoriges Umkehrphasenkieselgel (fluorous reversed-phase silica gel, FRPSG) ersetzte teure und umweltsensiblen fluorige Solventien, um fluorierte Palladium-Phosphan-Katalysatoren zu immobilisieren (Schema 57, oben).^[138]



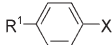
Schema 57. Ein auf Siliciumdioxid immobilisierter Palladiumkatalysator für Arylalkinylierungen.

Mit 2 Mol-% Pd/FRPSG-Katalysator in Gegenwart von CuI und HN*n*Bu₂ gelang in DME bei 100°C über 14 h die Kreuzkupplung von 4-Nitrobrombenzol und Phenylacetylen; in drei Wiederverwendungszyklen wurden 98, 97 und 71 % Ausbeute erhalten. Die katalytische Aktivität und die Rückgewinnung fielen im dritten Zyklus auch dann erheblich ab, wenn eine geringere Katalysatormenge verwendet wird (0.2–0.002 Mol-%).^[138] Eine Untersuchung mit weiteren Substraten ist erforderlich, um den Anwendungsbereich dieser Katalysatoren auszuloten. Bei einem analogen Konzept wurden die katalytischen Systeme Pd(OAc)₂/*n* TTPTS (*n* = 2, 5) auf der Oberfläche von mesoporösem Siliciumoxid angelagert und erfolgreich zur Kupplung von Phenylacetylen mit Iodobenzol in Gegenwart von CuI und NEt₃ in Acetonitril/Wasser

erprobt.^[139] Die Autoren sind der Meinung, dass die Festkörper hauptsächlich als Reservoir für lösliche Spezies dienen: Die ausgelaugte Spezies könnte ein lipophiles Palladium-Phosphan-Intermediat mit einer C≡CPh-Gruppe sein; daher ist das System für eine Rückgewinnung nicht geeignet. (Siehe auch Abschnitt 3.2.3 für ein Beispiel, in dem ein mesoporöses Siliciumoxid mit Kanalstruktur in den Katalyseprozess eingreift.)

Das fester gebundene organisch-anorganische Hybridmaterial Aminoethyl-Aminopropyl-Silicagel mit immobilisiertem Palladiumkatalysator (Schema 57, unten), wurde zur Kupplung einer Reihe von Aryliodiden und -bromiden eingesetzt.^[140] Ohne Kupferpromotor und Phosphanliganden wurden die Iodide in EtOH bei 80°C nach 6 h in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten, die Reaktionsmischungen mit elektronenarmen und elektronenreichen Bromiden mussten dazu in DMF 8 h auf 110°C erhitzt werden (Tabelle 17).

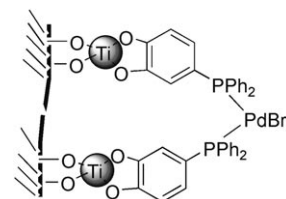
Tabelle 17: Alkinylierung mit einem siliciumoxidgebundenen Palladiumkatalysator.

Arylhalogenid R ¹ —  —X		Alkin H—C≡C—R ²	Ausbeute [%] ^[a]
R ¹	X	R ²	
OMe	I	Ph	96
H	I	Ph	94
Me	I	Ph	98
NO ₂	I	Ph	98
H	I	C ₈ H ₁₇	92
H	I	CH ₂ OH	90
NO ₂	Br	Ph	96
Me	Br	Ph	85

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Das siliciumoxidgebundene Palladium wurde nach Filtration und weiterer Aufarbeitung zurückgewonnen und zeigte in 30 Wiederverwendungszyklen keinerlei Aktivitätseinbußen.^[140] Ein teilweise analoges 3-Aminopropyl-funktionalisiertes Silicagel diente zur Herstellung eines immobilisierten Palladiumkatalysators, der – mit einer eingeschränkten Auswahl an Aryliodid-Substraten – erfolgreich in einer Reihe von kupferfreien Alkinylierungen eingesetzt wurde.^[141]

Als Seitenstück zu SiO₂-immobilisierten Palladiumkatalysatoren schlugen McDonagh et al. die Funktionalisierung von Titandioxid mit Palladiumkomplexen über einen stark gebundenen Catechol-Liganden vor (Schema 58).^[142] Die

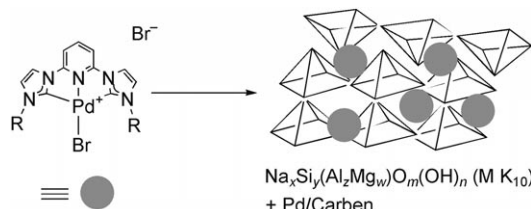


Schema 58. Ein auf TiO₂ immobilisierter Palladiumkatalysator für Arylalkinylierungen.

sorgfältige Charakterisierung des Katalysators umfasste Festkörper- ^{31}P -NMR-Spektroskopie und IR-Spektroskopie in diffuser Reflexion für $\text{W}(\text{CO})_5$ -Derivate. In ersten Untersuchungen benötigte die Kupplung des Substrats 4-Iodnitrobenzol relativ lange (24 h) für eine vollständige Umsetzung. Nach zwei Rückgewinnungszyklen durch Filtration war eine Desaktivierung des Katalysators zu beobachten.

3.2.3. Festphasengebundene Katalysatoren auf mineralischen Interkalationsmaterialien

Ebenfalls untersucht sind weniger übliche Trägermaterialien wie Tonerden, Zeolithe oder Perovskite.^[64, 143, 144] Smektit-Tonerden (Montmorillonit-K10 und Bentonite mit unterschiedlicher Oberflächengröße) wurden eingesetzt, um Palladiumkomplexe mit einem starren dreizähligen C,N,C-Carben-Pinzettenliganden mithilfe von adsorptiven und elektrostatischen Wechselwirkungen zu immobilisieren (Schema 59).^[64] In Gegenwart von 5 Mol-% CuI und einer



Schema 59. Der auf Tonerde immobilisierte Palladiumkomplex eines Carben-Pinzettenliganden für katalytische Alkinylierungen.

Base in DMA (oder Pyrrolidin) wurde das System erfolgreich zur Kupplung von Phenylacetylen mit Aryliodiden und drei aktivierten Bromiden eingesetzt. Auch ein Wiederverwendungsschritt ohne merkliche Desaktivierung ist beschrieben.

Wie Ley et al. berichteten, sind palladium- und kupferhaltige Perovskite mit den allgemeinen Formeln $\text{LaFe}_{0.57}\text{Cu}_{0.38}\text{Pd}_{0.05}\text{O}_3$ und $\text{Nd}_{2.04}\text{Cu}_{0.95}\text{Pd}_{0.05}\text{O}_4$ in der Lage, die Alkinylierung von Aryliodiden und von 4-Nitrobrombenzol in $\text{H}_2\text{O}/\text{DMA}$ bei 120°C zu vermitteln, obgleich nur eine geringe Palladiummenge vorhanden war (Standardverfahren mit 2.5 Mol-% Perovskit und somit 0.125 Mol-% Pd).^[144]

Zu den heterogenen Systemen für kupferfreie Kupplungen gehören die NaY - und NH_4Y -Zeolithe von Djakovitch und Mitarbeitern, die durch Ionenaustausch mit einer 0.1M Lösung von $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2$ in Wasser hergestellt wurden.^[143a,b] $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/(\text{Na})\text{Y}$ und $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/(\text{NH}_4)\text{Y}$ mit 7 bzw. 5.2 Gew.-% Palladium wurden als Katalysatoren zur kupferfreien Alkinylierung von Aryliodiden und -bromiden eingesetzt (1 Mol-% Pd-modifiziertem Zeolith). Analog zu den schon beschriebenen heterogenkatalytischen Systemen – aber ohne Kupferzusatz – ergaben elektronenreiche und elektronenarme Aryliodide sowie aktivierte Arylbromide nahezu quantitative Ausbeuten. Umgekehrt führten nichtaktivierte Arylbromide zu nur mäßigen Ausbeuten (20–45% für 4-Bromanisol und 4-Brombenzol).^[143b] Dagegen war $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/(\text{NH}_4)\text{Y}$ gegenüber Auslaugung relativ stabil – nach der Filtration der heißen Reaktionsmischungen waren die

Filtrate fast inaktiv – und durchlief fünf Wiederverwendungszyklen mit konstant hoher Produktausbeute; anzumerken ist allerdings, dass die Aktivität des frischen Katalysators 25-fach höher war als die Aktivität in den weiteren Zyklen (125 und $5\text{ mmol min}^{-1}\text{ g}_{\text{kat}}^{-1}$).

Nach der Darstellung von Dufaud und Djakovitch sind die Poren dieser mikroporösen Zeolith-Katalysatoren möglicherweise zu klein für die Synthese der großen Moleküle vieler Pharmazeutika und Agrochemikalien.^[143c] Daher erzeugten sie Heterogenkatalysatoren durch Immobilisierung von $[\text{PdCl}_2\text{PPh}_2(\text{CH}_2)_2\text{SiCH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2]_2$ im mesoporösen Siliciumdioxid SBA-15 (Porengröße 5–7 nm). Sie konnten bestätigen, dass die Porengröße des Trägermaterials entscheidend für die erfolgreiche heterogenkatalysierte Alkinylierung von gehinderten Arylhalogeniden wie 2-Bromnaphthalin und 9-Bromantracen war. Der Pd/SBA-15-Katalysator war aktiver als zeolithgebundenes $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/(\text{NH}_4)\text{Y}$, was die Autoren auf die größeren Poren zurückführten.^[143c] Die Diffusion in Richtung der aktiven Zentren und von ihnen fort wäre für zehnfach größere Poren erheblich erleichtert.

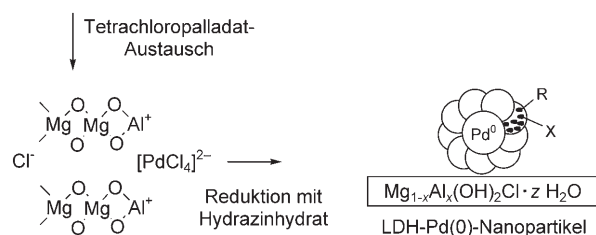
3.2.4. Immobilisierte Nanopartikel als Katalysatoren

Auf dem Gebiet der wiederverwendbaren Heterogenkatalysatoren für organische Reaktionen konkurrieren immobilisierte molekulare Palladiumspezies (siehe Abschnitt 3.2.3) mit anderen heterogenen Spezies, die löslichen Kolloiden und „Riesenclustern“ ähnlich sind und im Allgemeinen „gebundene Nanopartikel“ genannt werden. Größe und Dispergierung dieser Spezies bestimmen ihre Aktivität: Von Teilchen geringerer Größe wird eine höhere spezifische Oberfläche (und eine bessere Aktivität) erwartet.

Gut charakterisierte Nanopartikel werden relativ selten zur Katalyse verwendet, doch Choudary und Mitarbeiter berichteten über Palladium-Nanopartikel, die auf einem basischen schichtförmigen Doppelhydroxid (layered double hydroxide, LDH) gebunden und für kupferfreie Alkinylierungen und andere Kreuzkupplungen geeignet sind (Schema 60).^[145]


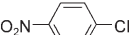
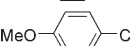
Die durch Transmissionselektronenmikroskopie gemessene durchschnittliche Größe der Palladium-Nanopartikel im frischen Katalysator LDH-Pd⁰ lag bei 4–6 nm. Die Alkinylierungen von drei Arylchloriden mit Phenylacetylen wurden in THF/Wasser (1:1) bei 80°C in Gegenwart von 1 Mol-% an LDH gebundenem Pd ausgeführt (Tabelle 18).

Gute bis ausgezeichnete Ausbeuten wurden bei der Aktivierung der nichtaktivierten Substrate Chlorbenzol und 4-



Schema 60. Bildung von Palladium(0)-Nanopartikeln auf einem schichtförmigen Doppelhydroxid.

Tabelle 18: Alkinylierung von Arylchloriden mit Phenylacetylen mit 1 Mol-% Pd-LDH.

Arylchlorid	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]
	30	95
	48	82
	48	60



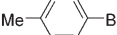
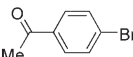

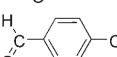


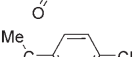

Chloranisol erzielt. Die ungewöhnliche Aktivität dieses Systems wurde dem Einfluss des basischen Trägermaterials zugeschrieben, das die oxidative Addition von Arylchloriden an Palladium(0)-Partikel erleichtern könnte. Der LDH-Pd-Katalysator zeigte bei fünfmaliger Wiederverwendung in der Kupplung von Phenylacetylen an Chlorbenzol eine beständige Aktivität und Selektivität (95 %, 95 %, 93 %, 92 %, 92 %). Wie Filtrationen und Überprüfungen der Filtrate bewiesen, ist das an LDH gebundene Palladium die einzige aktive Spezies, obwohl 1–4.5 % des gesamten Palladiums in die Lösung übergingen. Zwar stehen Untersuchungen mit weiteren Chloridsubstraten noch aus, doch ein elektronisch aktives Trägermaterial erscheint als interessantes Konzept für heterogene Alkinylierungen.

Die von Choudary und Mitarbeitern beschriebene Methode, die auf einem Palladium-Anion-Austausch, gefolgt von der Reduktion mit Hydrazinhydrat beruht, wendeten Hell et al. auf das MgLa-Mischoxid mit Na₂[PdCl₄] an.^[146] Das resultierende Pd/MgLa-Mischoxid mit einem Palladiumgehalt von 0.73 mmol g⁻¹ wurde bei der Alkinylierung von Arylhalogeniden mit verschiedenen terminalen Alkinen eingesetzt (Tabelle 19). Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Choudary^[145] ergaben die kupferfreien Kupplungen von Aryliodiden und -bromiden (aktiviert oder nichtaktiviert) Ausbeuten von 60–90 %. Das System ermöglichte die Kupplung von aktivierten Chloriden einschließlich der *ortho*-substituierten Substrate. Im Vergleich zu Choudarys LDH-Pd⁰ ergab das Pd/MgLa-Mischoxid lediglich eine schlechte Ausbeute (22 %) des Kupplungsprodukts aus Chlorbenzol und Phenylacetylen. Der Grund hierfür ist möglicherweise eine geringere Basizität des Trägermaterials, wenngleich dieser Aspekt erst nach einer eingehenderen Charakterisierung diskutiert werden sollte.

Der Ionenaustausch mit anschließender Hydrazinreduktion wurde auf Palladium(0)-Partikel auf einem Glas-Polymer-Komposit in einem kontinuierlich arbeitenden Festbettreaktor angewendet. Ein Test des Systems bei der kupferfreien Alkinylierung des einfachen Substrats 4-Iodacetophenon mit Phenylacetylen verlief erfolgreich.^[147]

Eine Vielzahl von Materialien wurde zur Verwendung in der heterogenkatalysierten Sonogashira-Heck-Alkinylierung vorgeschlagen. Diese Systeme sind im allgemeinen wiederverwendbar (gelegentlich aber mit Desaktivierung!), und viele wirken vor allem als Reservoir (oder Quelle) für eine lösliche, molekulare aktive Palladiumspezies. Sie erfordern oft zusätzliche Liganden, um anspruchsvollere Substrate als Aryliodide oder aktivierte Bromide zu aktivieren. Die Er-

Tabelle 19: Kupferfreie Alkinylierung von Arylhalogeniden unter Pd/MgLa-Katalyse.^[a]

Arylhalogenid	H—C≡C—R ² R ²	Ausbeute [%] ^[b]
	Ph	90
	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	81
	CH ₂ OH	70
	Ph	64
	Ph	60
	Ph	86
	Ph	84
	Ph	68
	Ph	67
	Ph	63
	Ph	55
	Ph	22

[a] Bedingungen: 1.5 Mol-% Pd-Katalysator, 1.2 Äquivalente NEt₃, DMF, 80 °C, 10–24 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

gebnisse unterstreichen, wie notwendig es ist, den Ursprung der katalytischen Wirkung aufzuklären (beispielsweise durch Prüfen der Reaktivität des Filtrats, Messungen zur Palladium-Auslaugung und zur Kinetik des Systems). Andererseits zeigten gut charakterisierte, wirksame Palladiumkatalysatoren auf basischen Hydroxid-Trägermaterialien^[145] oder mesoporenen Materialien^[143c] vielversprechende Aktivitäten bei der Alkinylierung von Chlorarenen und sterisch gehinderten Arylbromiden. Daher sind für die Zukunft viele weitere Heterogenkatalysatoren, speziell für kontinuierliche Verfahren, zu erwarten.

4. Sonstiges

4.1. Katalyse mit Mikrowellenstrahlung

Die Mikrowellenbestrahlung organischer Reaktionen gewann im letzten Jahrzehnt an Beliebtheit, da auf diese Weise viele Transformationen erheblich beschleunigt und die Umsatzfrequenzen katalytischer Reaktionen verbessert werden können. Kabalka et al. beschrieben als Erste allgemeine Bedingungen für die Sonogashira-Kreuzkupplung unter Mikrowellenbestrahlung.^[148] Ohne Lösungsmittelzusatz und bei gründlicher Durchmischung konnte eine Vielzahl von

Aryl-, Heteroaryl- und Vinyljodiden effizient an terminale Alkine gekuppelt werden; die Reaktionen verliefen in Gegenwart von Palladiumpulver (36 Mol-%), CuI (35 Mol-%), PPh₃ (65 Mol-%) und 1 g KF-dotiertem Aluminiumoxid in einem 1000-Watt-Mikrowellenofen innerhalb von 2.5 Minuten. Fehlten Palladium, CuI oder Triphenylphosphan, so blieb eine Umsetzung aus; Arylbromide und -chloride reagierten nicht mit diesem System. Wie die Autoren angeben, waren der Verzicht auf ein Lösungsmittel und der Zusatz von Aluminiumoxid als Temperaturmoderator unbedingt erforderlich, um unkontrollierbare Reaktionen von Flüssigkeiten in Gegenwart des Palladiummetalls zu vermeiden.

Später schlugen Erdély und Gogoll eine durch Mikrowellenerwärmung angeregte Sonogashira-Reaktion in homogener Phase vor, die sie in einem dickwandigen Sicherheitsgefäß ausführten.^[149] Die Kupplung einer Reihe von Aryl- und Heteroarylhalogeniden sowie von Triflaten mit Trimethylsilylacetylen gelang in guten bis hervorragenden Ausbeuten (Tabelle 20) binnen 5 bis 25 Minuten in HNEt₃/DMF (3:1) in Gegenwart von 5 Mol-% [PdCl₂(PPh₃)₂] und CuI (bei den weniger reaktiven Halogeniden wurden 20 Mol-% PPh₃ zur Stabilisierung des Palladiumkatalysators hinzugefügt).

Tabelle 20: Sonogashira-Alkinylierung unter Mikrowellenbestrahlung in geschlossenen Gefäßen (3–4 bar).

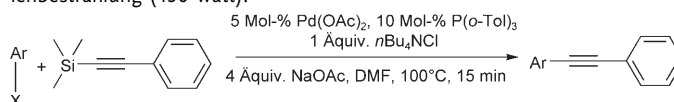
$\text{Ar}-\text{X} + \text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3 \xrightarrow[\text{Et}_3\text{NH}/\text{DMF, 5-25 min}]{5 \text{ Mol-\% } [\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2], \text{ CuI}} \text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$		
Arylsubstrat	Ausbeute [%] ^[a]	t [min]
	99	5
	92	5
	99	5
	83	25
	98	5
	87	25
	87	25
	89	25
	90	25
	87	25
	97	25
	81	25

[a] Ausbeute an Kupplungsprodukt.

Ein Vergleich der veröffentlichten Daten zeigt, dass die Reaktionen unter Mikrowellenbestrahlung etwa 20- bis 100-mal schneller ablaufen.^[149] Die Kupplung von deaktivierten Halogeniden wie Bromanisol, *ortho*-substituierten Substraten und einem Heteroarylchlorid in hoher Ausbeute ist eine bemerkenswerte Leistung. Die Trimethylsilylgruppe ermöglicht eine weitere Funktionalisierung der Enine, es ist aber sicherlich auch von Interesse, dieses Systems mit anderen terminalen Alkinen zu erproben. Nachfolgend berichteten die Autoren über eine Festphasenvariante ihrer mikrowellenvermittelten Alkinylierung mit Arylhalogeniden, die an ein Polystyrolharz gebunden waren.^[150]

Pombo-Villar und Sørensen beschrieben eine kupferfreie direkte Kupplung von Phenyl(trimethylsilyl)acetylen an Aryl- und Heteroarylhalogenide zu Diarylacetylenen unter Mikrowellenbestrahlung (Tabelle 21).^[151] Ohne Kupferpromotor schwankten die Ausbeuten je nach Substrat. Eine phosphanfreie Variante wurde ebenso untersucht.

Tabelle 21: Heck-Alkinylierung eines silylierten Alkins unter Mikrowellenbestrahlung (450 Watt).



Arylsubstrat	Ausbeute [%]	
	(wie Schema)	(ohne Phosphan) ^[a]
	71	61
	50 ^[b]	40
	55	57
	7	7
	84	60
	85	60
	84	60
	44	37

[a] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [b] 600 Watt, 2.5 min.

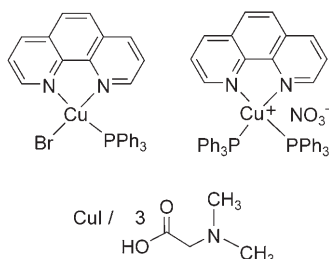
Ferner wurde die Mikrowellenbestrahlung bei Alkinylierungen mit Nickelpulver^[152] oder ohne Übergangsmetall angewandt (siehe Abschnitt 4.2).^[152] Wegen der eindrucksvollen Reaktionsgeschwindigkeiten sind Synthesen mit Mikrowellen sehr aussichtsreich für zukünftige Entwicklungen, insbesondere wenn Bedingungen gefunden werden, die mit hoch effizienten katalytischen Auxiliären vereinbar sind.^[133]

4.2. Durch andere Metalle katalysierte Alkinylierungen und metallfreie Varianten

Aufgrund der Kosten für Palladiumquellen wurde eine Reihe billigerer Metalle als Alkinylierungskatalysatoren getestet. Hauptsächlich wurden Kupfer, Nickel und Ruthenium als Ersatz für Palladium herangezogen, aber auch metallfreie Alkinylierungen sind bekannt.

Miura und Mitarbeiter berichteten schon früh, dass die Reaktionen verschiedener Aryl- und Vinyl iodide mit terminalen Alkinen unter bestimmten Bedingungen (hohe Temperatur, in DMF) mit einer katalytischen Mengen Kupferiodid, 2 Äquivalenten PPh_3 und einer Base rasch ablaufen.^[154,155] Vorgeschlagen wurde ein Reaktionsmechanismus, bei dem anfänglich eine Kupferacetylid-Spezies gebildet wird, die das für die Reaktion unverzichtbare PPh_3 koordiniert.^[155]

Neuerdings wurden einige weitere Kupfer-Katalysatorsysteme vorgestellt (Schema 61), in denen ein Stickstoff-

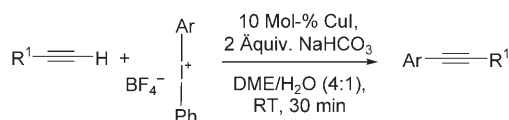


Schema 61. Kupfer-Katalysatorsysteme für Alkinylierungen von Aryl- und Vinylhalogeniden.

donorligand das Triphenylphosphan ersetzt,^[156,157] aufgrund der erforderlichen Metallmenge (10 Mol-%) und Temperatur sind diese Systeme nicht besser als der Katalysator von Miura für die Alkinylierung von Aryliodiden.^[155] Allerdings ermöglichte ein System aus CuI und 3 Äquivalenten *N,N*-Dimethylglycin (Schema 61) die Kupplung einiger Arylbromide (einschließlich elektronenreicher Bromide) in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten.^[157]

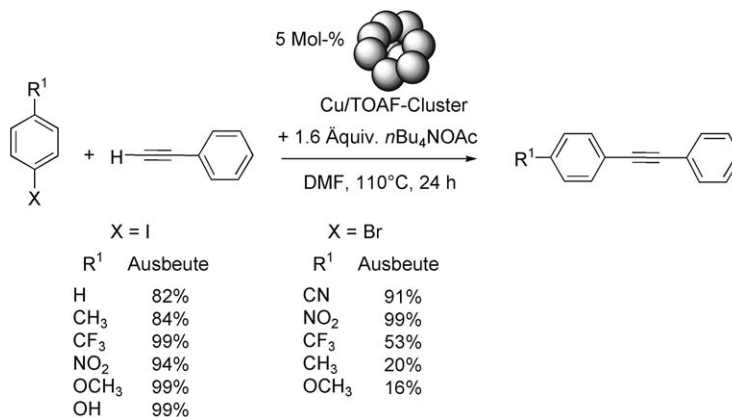
Über die kupferkatalysierte Synthese von Eninen aus terminalen Alkinen und hypervalenten Aryliodoniumsalzen innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur berichteten Kang et al. (Schema 62).^[158] Mit diesen ungewöhnlichen Kupplungspartnern gelangen vielfältige Alkinylierungen unter milden Bedingungen, aus Sicht der Atomökonomie ist allerdings eine Aufbereitung der iodhaltigen Beiprodukte zu erwägen.

Durch Tetraoctylammoniumformiat (TOAF) stabilisierte Kupfernanocluster wurden mit Erfolg zur Kreuzkupplung



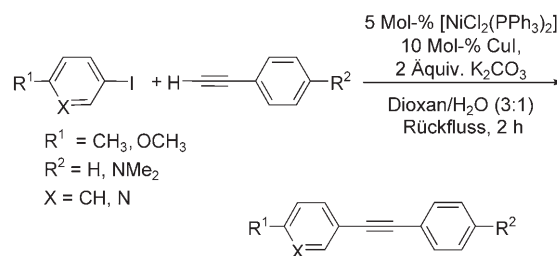
Schema 62. Kupferkatalysierte Kupplung von Iodoniumsalzen mit terminalen Alkinen.

von Phenylacetylen mit Aryliodiden und aktivierten Arylbromiden eingesetzt (Schema 63),^[159] desaktivierte Bromide ergaben aber auch mit 10 Mol-% des Kupferclusters nur geringe Umsätze. Die Cluster konnten, jeweils nach Zusatz eines weiteren Äquivalents Reaktanten und Base, dreimal wiederverwendet werden.



Schema 63. Kupfernanocluster-katalysierte Kupplung von Aryliodiden und -bromiden mit Phenylacetylen.

Nickelspezies wurden überraschend selten als Katalysatoren in Alkinylierungen eingesetzt.^[106,152,160] Auf der Grundlage ihrer nickelkatalysierten Reaktion von Kupferacetylen mit 4-Nitroiodbenzol entwickelten Beletskaya et al. als Erste allgemeine Bedingungen für die Kupplung von Aryliodiden mit terminalen Acetylenen in Gegenwart von 5 Mol-% $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, 10 Mol-% CuI und 2 Äquivalenten K_2CO_3 (Schema 64).^[106]



Schema 64. Nickelvermittelte Sonogashira-Kreuzkupplung.

Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Umsetzungen auch schon mit CuI ablaufen, jedoch ist die Kupplung ohne $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ weniger effizient. Dagegen hemmte die Zugabe von PPh_3 die Reaktionen unter den untersuchten Bedingungen.

Wang und Mitarbeiter veröffentlichten eine durch fein verteiltes Nickelpulver katalysierte Sonogashira-Kupplung: In Gegenwart von 10 Mol-% Nickelpulver (Durchmesser 100 nm), 5 Mol-% CuI und 30 Mol-% PPh_3 wurden Aryl- und Alkenyliodide in 2-Propanol/ KOH bei 80°C in guter bis ausgezeichneter Ausbeute an Acetylene gekuppelt.^[160] Mo-

difizierte Bedingungen (DMF/K₂CO₃) wurden zur Kupplung der aktivierten Substrate 2- und 3-Brompyridin und 4-Cyanbrombenzol bei 120°C angewendet. Das System war wiederwendbar, über die aktive Spezies wurde aber nichts mitgeteilt; die experimentellen Bedingungen deuten darauf hin, dass das Pulver als Quelle für Nickelatome oder -kolloide fungieren könnte, die durch den großen Überschuss an Triphenylphosphan stabilisiert werden.

Chang et al. fanden vor kurzem heraus, dass Ruthenium als möglicher Katalysator für Heck-Alkinylierungen zu erwägen ist.^[161] Auf Aluminiumoxid gebundenes Ruthenium ermöglichte die Kupplung von Aryliodiden an terminale Alkine, die ohne Kupferpromotor mit guter Ausbeute verlief (Tabelle 22). Aluminiumoxid war ein wirksames Träger-

Tabelle 22: Ru/Al₂O₃-katalysierte Kreuzkupplungen.

$\text{Ar}-\text{I} + \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}, 90^\circ\text{C}, 24\text{ h}]{5\text{ Mol-\% Ru/Al}_2\text{O}_3, 2\text{ Äquiv. NEt}_3} \text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$	
Produkt	Ausbeute [%] ^[a]
	85
	85
	79
	87
	71
	86
	60
	66
	97
	91

[a] Ausbeute an isoliertem Kupplungsprodukt.

material als MgO, TiO₂, Aktivkohle oder die Smektit-Tonerde Montmorillonit K10. Dennoch blieb die Aktivität nur mäßig, und es wurden vorwiegend aktivierte Aryliodide in Langzeitexperimenten (24 h) bei ziemlich hohen Metallmengen eingesetzt (5 Mol-%).

Die Arbeitsgruppen von Leadbeater und Van der Eycken beschrieben unabhängig voneinander Sonogashira-Heck-Alkinylierungen ohne Übergangsmetallverbindungen.^[153] Beide Verfahren wurden in Wasser unter Mikrowellenbestrahlung ausgeführt, wobei die Autoren nachwiesen, dass normales Erhitzen im Ölbad auf über 170°C keine übergangsmetallfreien Alkinylierungen bewirkte. Die Tabellen 23 und 24 fassen die Bedingungen und Ergebnisse dieser Katalysen zusammen. In einer Wasser/Polyethylenglycol-Mischung be-

Tabelle 23: Übergangsmetallfreie Alkinylierungen von Arylhalogeniden in Wasser unter Mikrowellenbestrahlung.^[153a]

$\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X} + \text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O/PEG (1:1)}, 170^\circ\text{C}, 5\text{ min}]{\text{Mikrowellen}, 2\text{ Äquiv. NaOH}} \text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$	
Arylhalogenid	Ausbeute [%] ^[a]
	91
	67
	83
	41
	92
	9
	43
	0

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

wirkte die Mikrowellenbestrahlung eine effiziente Kupplung von Aryliodiden an Phenylacetylen in Gegenwart von 2 Äquivalenten NaOH, dagegen stellten sich Arylbromide als schwierigere Substrate heraus (Tabelle 23). Die Kreuzkupplungen von Aryliodiden und dem aliphatischen terminalen Alkin 1-Hexin verliefen ebenfalls schlecht (> 20 %).

Die Bedingungen von Van der Eycken et al. waren etwas harscher: höhere Temperaturen, längere Reaktionszeiten sowie der Zusatz eines Phasentransferreagens (TBAB, Tetrabutylammoniumbromid) und einer erheblichen Menge an Natriumcarbonat (Tabelle 24). So gelang die Kupplung von aktivierten Bromiden und Heteroaryls substraten, während einige andere Iodide und Bromide unerwartet problematisch waren. Der praktische Nutzen dieser metallfreien Methoden ist jedoch eingeschränkt, da 1) ein Mikrowellengerät verwendet werden muss, und 2) es schwierig vorauszusehen ist, ob ein Substrat reagiert oder nicht (siehe auch die Unstimmigkeiten innerhalb und zwischen den Tabellen 23 und 24). Um dieses Problem aufzuklären, sollten mechanistische Aspekte untersucht werden. Zudem sollte das Vorhandensein eines echten „Mikrowelleneffekts“ im Unterschied zu einer herkömmlichen, thermischen Aktivierung nachgewiesen und eine Beziehung zu möglichen nichtkatalytischen Reaktionswegen hergestellt werden.^[153c]

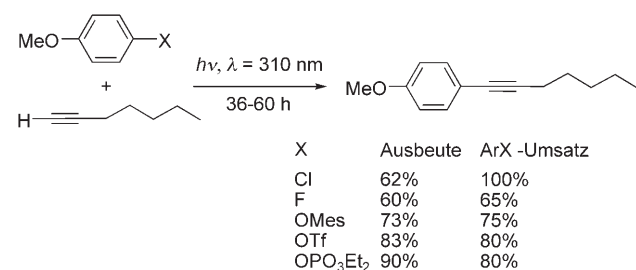
Ein äußerst innovativer Ansatz zur metallfreien Alkinylierung von Arylvorstufen geht auf Fagnoni und Albini zurück.^[162] Sie untersuchten die Photolyse verschiedener Vorstufen des 4-Methoxyphenylkations (das entsprechende Arylchlorid, -fluorid, -mesylat, -triflat sowie -diethylphosphat) in Gegenwart von 10 Äquivalenten des terminalen

Tabelle 24: Übergangsmetallfreie Alkinylierungen von Arylhalogeniden in Wasser unter Mikrowellenbestrahlung.^[153b]

Arylhalogenid	Ausbeute [%] ^[a]
	85
	66
	52
	78
	0
	0
	70
	0
	0
	84
	83
	0

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Alkins und einer äquimolaren Menge NEt_3 in Trifluorethanol (Schema 65). Der Umsatz der Arylvorstufen betrug 65–100 %; bezogen auf diese Werte wurden die Enine in 60–90 % Ausbeute isoliert. Dies sind die ersten Alkinylierungen von Arylfluoriden, Arylmesylaten und Arylphosphaten.



Schema 65. Die übergangsmetallfreie photochemische Synthese von Eninen (Ausbeuten beziehen sich auf umgesetztem ArX).

Der Einsatz von elektronenreichen Arylchloriden in der übergangsmetallfreien Photolyse ermöglichte es, die in Tabelle 25 gezeigten Enine in guten Ausbeuten zu erhalten. Die Reaktion verlief über die Photoheterolyse eines Arylhalo-

Tabelle 25: Photochemische Synthese von Eninen aus Arylchloriden.

Kupplungsprodukt	ArCl-Umsatz [%]	Ausbeute [%] ^[a]
	100	71
	100	51
	90	55
	80	58
	100	44
	100	51
	100	64
	100	71
	100	52

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt, bezogen auf den Umsatz.

genids (oder einer entsprechenden Verbindung) zum Phenylkation und weiter zum Arylalkin; für eine bei Raumtemperatur ausgeführte Reaktion waren die Ausbeuten befriedigend.^[162] Die Verwendung von Trimethylsilylpropin, um silylierte Enine zu erhalten (Tabelle 25), ist ein interessanter Weg zu empfindlicheren Derivaten, die Schutzgruppen erfordern, und bietet eine Alternative zu Reaktionen mit tief siedenden, flüchtigen Alkinen.

Abschließend ist erwähnenswert, dass Silberoxid^[163] und Indiumtribromid^[164] als stöchiometrisches Reagens bzw. katalytischer Promotor bei der kupferfreien palladiumkatalysierten Alkinylierung von Aryliodiden eingesetzt wurden.

Bisher können Methoden mit anderen Metallen und übergangsmetallfreie Verfahren bei Sonogashira-Heck-Kreuzkupplungen nicht mit den führenden palladiumkatalysierten Verfahren mithalten (besonders wenn diese zusätzlich leistungsfähige Liganden einsetzen), als grundlegende Studien sind sie dennoch von erheblichem Wert. Auf diesem Gebiet sind weitere Fortschritte zu erwarten, insbesondere bei Kupferkomplexen mit Stickstoffdonoren und Nickel-Katalysatorsystemen.

4.3. Ungewöhnliche Kupplungspartner

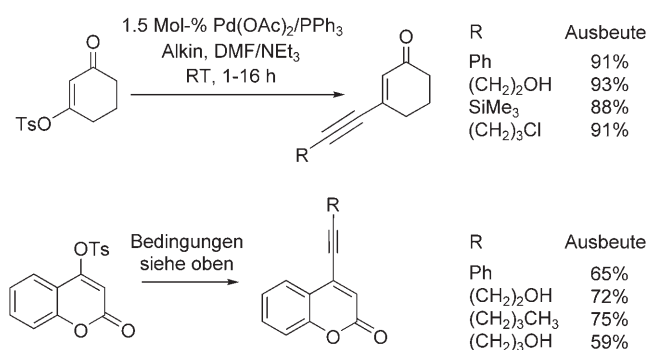
Seit der Entdeckung der Sonogashira-Heck-Alkinylierung von Vinyl- und Arylhalogeniden in den siebziger Jahren konnte der Anwendungsbereich über Iodide, Bromide, Chloride und terminale Acetylene hinaus auf andere Kupplungspartner erweitert werden. Tabelle 26 fasst die wichtigs-

Tabelle 26: Alkinylierungen mit ungewöhnlichen Kupplungspartnern.

Nr.	Reaktionen	Kupplungspartner (oder Anmerkungen)	Lit.
<i>Ungewöhnliche Abgangsgruppen an Aryl- und Vinylsubstraten</i>			
1	<p>$\text{R}' = -\text{CF}_3, -(\text{CF}_2)\text{O}(\text{CF}_2)_2\text{H}, -\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3, -\text{Cl}$</p>	Triflate (Fluoralkansulfonate), Tosylate oder Arensulfonylchloride als Abgangsgruppen	[32, 165–168]
2		Triphenylphosphoniumchlorid als Abgangsgruppe	[169]
<i>Ungewöhnliche Arylhalogenidpartner</i>			
3		Bromchinoliniziniumbromide	[170]
4	<p>$\text{R}' = \text{Morpholinyl, Pyrrolidinyl, -NEt}_2$</p>	Chlortetrazine	[171]
5		Chlorbenzol-Chromkomplex	[172]
6	<p>oder (Br)</p>	Dehydroamino-säure-Derivate	[173]
7		Dichlorpyrone	[174]
8		Porphyrine	[38]
<i>Alkylhalogenide</i>			
9		primäre Alkylbromide und -iodide	[47]
10		sekundäre Alkylbromide	[48]
<i>Ungewöhnliche Alkine</i>			
11	<p>$\text{R} = -n\text{Bu}, -\text{Ph}, -\text{TMS}, -n\text{C}_8\text{H}_{17}, -(\text{CH}_2)_2\text{Ph}, -(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$</p>	Trifluoroborate als Abgangsgruppe (Suzuki-Kupplung ^[175b])	[175]
12	<p>$\text{Ar} = \text{Aryl, Heteroaryl}$</p>	Tetraalkynylaluminat	[176]
13		Silylalkynylamide	[163b]
14		Inamide	[177]

ten dieser ungewöhnlichen Kupplungspartner zusammen: 1) Aryl- und Vinylsubstrate mit anderen Abgangsgruppen als Halogeniden, 2) ungewöhnliche Arylhalogenide, 3) Alkylhalogenide und 4) ungewöhnliche Alkine. Die vielen hoch funktionalisierten organischen Synthesebausteine für Total-synthesen werden hier nicht besprochen,^[7] da in den meisten Fällen eine bestimmte Zielverbindung angestrebt wurde und sie daher im Allgemeinen nicht mit einer größeren Auswahl an Kupplungspartnern untersucht wurden.

Arylsulfonate wurden früh als Alternative zu Halogenbenzolen zur kupferfreien Heck-Alkinylierung erprobt (Tabelle 26, Nr. 1). 1986 zeigten Chen und Yang, dass Phenylfluoralkansulfonate mit elektronenziehenden oder elektronenliefernden Substituenten am Phenylring effiziente Kupplungspartner für Phenylacetylen und Trimethylsilylacetylen in Gegenwart von 3 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ in DMF/ NEt_3 (5:1) bei 90 °C darstellen: Die Kupplungsprodukte wurden nach 3–17 h in über 75 % Ausbeute isoliert.^[165] Später beobachteten Linstromelle und Alami, dass die Kupplung von Vinyltriflaten in Pyrrolidin (oder Piperidin) bei 25 °C in Gegenwart von 5 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ innerhalb weniger Minuten eintritt.^[166] Aktivierte Vinyltosylate mit funktionellen Gruppen lieferten mit aromatischen und aliphatischen terminalen Alkinen in der kupferfreien Heck-Alkinylierung konjugierte Eninone, die in guter bis hervorragender Ausbeute isoliert wurden (59–93 %, Schema 66).^[167]



Schema 66. Heck-Alkinylierung von funktionalisierten Vinyltosylaten.

Wie Gelman und Buchwald zeigten, gelingt die kupferfreie Kupplung von Aryltosylaten mit terminalen Alkinen wie 1-Octin und Phenylacetylen ebenfalls mit recht guter Ausbeute (60 bis 80 %) in siedendem Acetonitril in Gegenwart von 5 Mol-% Palladium und einem elektronenreichen (*ortho*-Biphenyl)-Monophosphan sowie 4.5 Äquivalenten Cs_2CO_3 ; um eine Oligomerisierung der Alkine zu vermeiden, war die langsame Zugabe dieser Reaktanten notwendig.^[32] Den Nutzen von Arensulfonylchloriden bei der Sonogashira-Alkinylierung entdeckten Vogel und Dubbaka, die als Katalysatorsystem 3 Mol-% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, 10 Mol-% PrBu_3 , 15 Mol-% CuI und 2.5 Äquivalente K_2CO_3 in siedendem THF einsetzen; die konkurrierende Alkin-Homokupplung wurde durch die langsame Zugabe eines Alkin-Überschusses zurückgedrängt.^[168]

In Anbetracht der Leistungsfähigkeit der Heck-Reaktion mit unreaktiven Arylhalogeniden in Gegenwart von Phos-

phoniumhalogeniden beschrieben Chang und Mitarbeiter den Einsatz von Tetraarylphosphoniumchloriden als Arylierungsreagentien bei Kreuzkupplungen.^[169] $\text{Ph}_4\text{P}^+\text{Cl}^-$ wurde mit einigen Alkinen in Heck-Alkinylierungen umgesetzt (Tabelle 26, Nr. 2). Mit 3 Äquivalenten Alkin, 5 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 2 Äquivalenten NEt_3 in DMF bei 100 °C konnten aromatische und aliphatische terminale Alkine mit Silyl-, Hydroxy- und Heteroaryl-Gruppen innerhalb von 12 h aryliert werden (Tabelle 27).

Tabelle 27: Arylierung terminaler Alkine mit $\text{PPh}_4^+\text{Cl}^-$.

Kupplungsprodukt	Ausbeute [%] ^[a]
	99
	99
	99
	86
	77
	77
	64
	63
	62
	62

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Die Autoren postulierten, dass die Phosphoniumspezies eine zweifache Funktion ausübt: als Arylierungsreagens und als stabilisierender Ligand an Palladiumkomplexen nach der Freisetzung von Phosphan aus den Phosphoniumionen (was die Wirksamkeit des scheinbar ligandfreien Systems erklären würde).^[169]

Den Anwendungsbereich der Sonogashira-Reaktion erweiterte der Einsatz von ungewöhnlichen Halogenidpartnern wie Bromchinoliniziniumbromid (Tabelle 26, Nr. 3) und Chlortetrazinen (Nr. 4). Unter den Standardbedingungen der Sonogashira-Reaktion wurden mittlere bis hohe Ausbeuten an Aryl- und Heteroarylethynylchinolinizinium-Ionen erhalten, die den Zugang zu Eninen mit kationischen Einheiten eröffnen.^[170] Die klassischen Sonogashira-Bedingungen lieferten auch in mittlerer bis guter Ausbeute die ersten Alkinyltetrazine, nützliche Verbindungen als Pflanzenschutzmittel und in der Pyrotechnik.^[171]

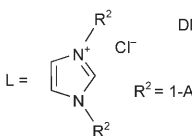
Die Komplexierung von Chlorarenen kann die C(Aren)-Cl-Bindung für eine Reaktion aktivieren. Auf diese Weise kuppelten Müller und Mitarbeiter unter Sonogashira-Standardbedingungen erfolgreich Propargylalkohole und andere

terminale Alkine an einen Chlorbenzol-Chromcarbonyl-komplex (Tabelle 26, Nr. 5).^[172]

Unter den gleichen Bedingungen wurden ungewöhnliche Bromide und Chloride als Kupplungspartner für Acetylene untersucht (Tabelle 26, Nr. 6 und 7); beim Einsatz von Dibromdehydroalanin- und Dichlorpyron-Derivaten waren auch Dialkinylierungen möglich.^[173,174] Wegen Löslichkeits- und Stabilitätsproblemen wurden bemerkenswerte modifizierte Bedingungen zur notwendigerweise kupferfreien Alkinylierung einer Aryliodid-Einheit an einem Porphyrinsystem angewendet (Tabelle 26, Nr. 8: 15 Mol-% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3/1.5$ Äquivalente AsPh_3 als Ligand in $\text{NEt}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ als basisches Solvens bei 40 °C über 1 h).^[38]

Mit der Erweiterung der Sonogashira-Kreuzkupplung auf Alkylhalogenide beschäftigten sich kürzlich Fu und Eckhardt sowie Glorius et al. (Tabelle 26, Nr. 9 und 10).^[47,48] Die größte Komplikation bei Kreuzkupplungen mit Alkyl-Elektrophilen, die eine $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{H}$ -Gruppe enthalten, ist die leichte β -Hydrideliminierung eines Intermediats, das aus der oxidativen Addition von Alkyl-X an das Palladiumzentrum hervorgeht. Dieser Prozess kann statt der gewünschten palladiumvermittelten Kupplung an das Alkin eintreten. Die vorgeschlagenen Systeme zur Alkinylierung einer Vielzahl von nicht-aktivierten primären Alkylhalogeniden^[47] und sekundären Alkylbromiden^[48] stützten sich auf eine Palladiumcarben-spezies (siehe Tabelle 28 bzw. 29).

Tabelle 28: Kupplung primärer Alkylbromide an terminale Alkine.

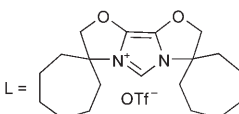
$\text{R}^1\text{---CH}_2\text{---X} + \text{H---C}\equiv\text{C---R} \xrightarrow[5 \text{ Mol-\% L, 7.5 Mol-\% CuI, 1.4 Äquiv. Cs}_2\text{CO}_3]{2.5 \text{ Mol-\% } [\{\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}\}_2]} \text{R}^1\text{---CH}_2\text{---C}\equiv\text{C---R}$	
DMF/Et ₂ O (1:2) 40–60 °C, 16 h 	
Kupplungsprodukt	Ausbeute [%] ^[a]
	79
	71
	70
	59
	50
	74
	58

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Relativ milde Bedingungen ergaben mittlere bis gute Ausbeuten an langkettigen internen Alkinen. Diese Arbeiten bereiten den Weg für Verbesserungen der katalytischen Bedingungen und sind eine weitere nutzbringende Anwendung von Imidazolium abgeleiteter Carbenliganden.

Veränderungen an terminalen Alkinen brachten eine weitere Klasse neuer Kupplungspartner für Sonogashira-Heck-Alkinylierungen hervor. Die Arbeitsgruppe von Molander schlug Alkyltrifluoroborate als geeignete Kupplungspartner für funktionalisierte Arylbromide, -triflate und

Tabelle 29: Kupplung sekundärer Alkylbromide an terminale Alkine.

$\text{R}^1\text{---CH(Br)---R}^2 + \text{H---C}\equiv\text{C---R} \xrightarrow[8 \text{ Mol-\% CuI, 1.4 Äquiv. Cs}_2\text{CO}_3]{2 \text{ Mol-\% } [\text{PdCl}_2/\text{L}]_2} \text{R}^1\text{---CH(R}^2\text{)---C}\equiv\text{C---R}$	
DMF/DME(3:2) 60 °C, 16–18 h 	
Kupplungsprodukt	Ausbeute [%] ^[a]
	65
	71
	76
	54
	77
	63
	39

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Heteroarylchloride vor (Tabelle 26, Nr. 11).^[175a] Die Alkyl-Kreuzkupplungen wurden durch 9 Mol-% $[\text{PdCl}_2\text{-dppf}] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ($\text{dppf} = 1,1'$ -Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen) bewirkt und in siedendem THF oder THF/Wasser in Gegenwart von 3 Äquivalenten Cs_2CO_3 als Base ausgeführt. Wie Molander et al. feststellten, eignen sich Tetraalkinylaluminat (Tabelle 26, Nr. 12) ebenfalls zur Kupplung mit Aryl- und Heteroarylhalogeniden und auch mit Polybromarenen (Tabelle 30). Unseres Wissens sind diese speziellen Substrate noch nicht systematisch erforscht.^[176] Alle vier Alkineinheiten des Reagens können am Kupplungsvorgang teilnehmen, und die veröffentlichten Reaktionen sind selektiv und ergeben hohe Ausbeuten, sodass diese Methoden für die Polyalkin-synthese hoch interessant sind.

Terminale Alkine, die aliphatische und cyclische Amidfunktionen tragen, wurden an Aryliodide gekuppelt: Nagasaka et al. verwendeten durch Silbersalze unterstützte palladiumkatalysierte Reaktionen mit Silylalkinylamiden (Tabelle 26, Nr. 13), bei denen die Abspaltung der Trimethylsilylgruppe die nachfolgende Arylierung auslöst.^[163b] Hsung et al. beschrieben die Kupplung von Alkinen mit cyclischen Amidgruppen mit sterisch gehinderten oder elektronisch desaktivierten Aryliodiden unter den klassischen Sonogashira-Bedingungen (Tabelle 26, Nr. 14): 10 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, 7 Mol-% CuI in $\text{HNiPr}_2/\text{Toluol}$ (2:1) bei 65 °C.^[177] Brombenzol reagierte nicht, aber Iodobenzol ergab das Kupplungsprodukt in 93 % Ausbeute.

Mori und Mitarbeiter zeigten, dass (Arylalkinyl)silane wie (Phenylethynyl)trimethylsilan bei angepassten Sonogashira-Bedingungen (5 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]/10$ Mol-% CuI in DMF bei 80 °C) mit Aryliodiden, -bromiden, -chloriden und -triflaten unter Verlust der Silylgruppe reagieren;^[178] der

Tabelle 30: Polyalkinsynthese durch Kupplung von Polybromarenen mit Tetraalkinylaluminaten.

$$\text{Ar Br}_x + \text{NaAl}(\text{---R})_4 \xrightarrow[\text{THF (oder DME), 12-36 h}]{2.5 \text{ Mol-\% [PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]} \text{Ar}(\text{---R})_x$$

Kupplungsprodukt	Ausbeute [%] ^[a]
	90
	88
	92
	71

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Einfluss von Substituenten am Siliciumatom, an der Arylalkinylgruppe und am Halogenid (oder einer entsprechenden Verbindung) wurde gründlich untersucht. Die Übertragung der Arylalkinylgruppe vom Silicium- auf das Kupferatom wurde als ein Schlüsselschritt vorgeschlagen.

Die verschiedenen Modifizierungen an den Kupplungspartnern der Sonogashira-Heck-Cassar-Alkinylierung verdeutlichen, dass dieses elegante katalytische Verfahren noch immer zu den leistungsfähigsten Synthesemethoden für funktionalisierte Alkine zählt. Als Entwicklungen auf diesem lebendigen Gebiet sind eine umfassendere Kupplung von Alkylhalogeniden und ein Zugang zu weiteren Eninen mit ionischen Einheiten zu erwarten.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Wie wir hier zu verdeutlichen versuchten, wurden während der vergangenen Jahre, angeregt durch Sonogashira-Heck-Cassar-Alkinylierungen, vielfältige Palladium-Katalysatorsysteme entwickelt. Die Fortschritte bei der homogen- und heterogenkatalysierten Synthese von konjugierten Eninen zielten vorrangig auf eine Verbesserung der Nachhaltigkeit. Mit einem stärkeren Bewusstsein für ressourcenschonende Verfahren, Atomökonomie, Kostenreduzierung und Recycling entwickelte die moderne Forschung für die katalysierte Alkinylierung: 1) leistungsfähige elektronenreiche Monophosphane zur Aktivierung anspruchsvoller Arylchloride, 2) effiziente mehrzählige Liganden, welche die Kupplung nichtaktivierter Bromide und Chloride mit geringen Mengen an Palladium und Ligand ermöglichen, 3) wasserlösliche Systeme mit großer Anwendungsbreite und vorteilhaften Umwelteigenschaften, 4) über viele Zyklen wiederverwendbare Katalysatoren. Diese Katalysatorsysteme

werden die immer noch beliebten ursprünglichen Verfahren aus den siebziger Jahren zunehmend verdrängen – nicht nur in Forschungslaboren, sondern auch bei industriellen Anwendungen.

Es bleibt allerdings eine Reihe von Herausforderungen. Wiederverwendbare Systeme aktivieren immer noch nicht mehrmals die leicht zugänglichen und kostengünstigen Arylchloride; die Lücke zwischen der Aktivität von homogenen und heterogenen Spezies bleibt bestehen. Weniger energieintensive Verfahren (bei Raumtemperatur oder mit alternativen Aktivierungsmethoden) müssen noch effizienter werden. Unter industriellen Bedingungen müssen möglichst hohe Umsatzzahlen erreicht werden, insbesondere in Hinblick auf die Reinheit der Produkte.

Über diese praktischen Gesichtspunkte hinaus sind wir hier nicht ausführlich auf die vielen mechanistischen Fragen eingegangen, die mit den homogenen wie heterogenen Varianten dieser Reaktionen verbunden sind. Eine übliche Frage bei Palladacyclen und Nanopartikelkatalysatoren bezieht sich auf den Ursprung der Aktivität; Antworten hierzu könnten weitere Verbesserungen bezüglich der Mildheit und Anwendungsbreite der Reaktionen ermöglichen. In Bezug auf die Katalysezyklen und Elementarschritte ist ferner zu bemerken, dass neue Liganden (oder Katalysatorsysteme), die für ähnliche Kreuzkupplungen (Stille- und Suzuki-Reaktionen) entwickelt wurden, im Allgemeinen weniger wirksam sind, wenn sie in der Sonogashira-Heck-Reaktion eingesetzt werden.

Die Suche nach einem perfekt beherrschbaren industriellen Alkinylierungssystem, das Wiederverwendbarkeit mit hohen TONs und großer Anwendungsbreite auch für anspruchsvolle Substrate verbindet, sollte weitere Forschungen auf diesem Gebiet in den kommenden Jahren antreiben.

Unser Dank gilt M. Santelli und P. Meunier für ihre fortwährende Unterstützung dieser Arbeit. Ebenso danken wir herzlich unseren Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturstellen angeführt sind. Unser aufrichtiger Dank gilt ebenso dem CNRS, dem Ministère de l'Enseignement Supérieure, „La Région Bourgogne“ und „La Région Rhône-Alpes“ für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 11. Juli 2006

Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel

- [1] R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313–3315.
- [2] H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259–263.
- [3] L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253–257.
- [4] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467–4470.
- [5] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46–49.
- [6] E.-I. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979–2017.
- [7] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442–4489.
- [8] U. H. F. Bunz, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1605–1644, zit. Lit.
- [9] A. L. K. Shi Shun, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1050–1073; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1034–1057.

- [10] V. Farina, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1553–1582.
- [11] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176–4211.
- [12] E. Peris, R.-H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2239–2246.
- [13] W. A. Herrmann, K. Öfele, D. von Preysing, S. K. Schneider, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 229–248.
- [14] W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1342–1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290–1309.
- [15] A. C. Hillier, G. A. Grasa, M. S. Viciu, H. M. Lee, C. Yang, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 69–82.
- [16] W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23–41.
- [17] R. R. Tykwinski, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1604–1606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1566–1568.
- [18] J.-P. Genêt, M. Savignac, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 305–317.
- [19] A. Jutand, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 565–576.
- [20] S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551–8553.
- [21] T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729–1731.
- [22] V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679–3681.
- [23] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295–4298.
- [24] A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4191–4194.
- [25] A. Köllhofer, H. Plenio, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1295–1300.
- [26] A. Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1086–1088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1056–1058.
- [27] A. Datta, K. Ebert, H. Plenio, *Organometallics* **2003**, 22, 4685–4691.
- [28] H. Remmele, A. Köllhofer, H. Plenio, *Organometallics* **2003**, 22, 4098–4103.
- [29] A. Köllhofer, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1416–1425.
- [30] J. Hillerich, H. Plenio, *Chem. Commun.* **2003**, 3024–3025.
- [31] A. Datta, H. Plenio, *Chem. Commun.* **2003**, 1504–1505.
- [32] D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6175–6178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5993–5996.
- [33] K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6329–6333; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6173–6177.
- [34] G. Adjabeng, T. Brenstrum, C. S. Frampton, A. J. Robertson, J. Hillhouse, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5082–5086.
- [35] T. Brenstrum, J. Clattenburg, J. Britten, S. Zavorine, J. Dyck, A. J. Robertson, J. McNulty, A. Capretta, *Org. Lett.* **2006**, 8, 103–105.
- [36] C. Wolf, R. Lerebours, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2161–2164.
- [37] J. Cheng, Y. Sun, F. Wang, M. Guo, J.-H. Xu, Y. Pan, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5428–5432.
- [38] T. Ljungdahl, K. Pettersson, B. Albinsson, J. Mårtensson, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1677–1687.
- [39] C. Yi, R. Hua, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2535–2537.
- [40] K. Nakamura, H. Okubo, M. Yamaguchi, *Synlett* **1999**, 549–550.
- [41] D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics* **2000**, 19, 741–748.
- [42] W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93–96.
- [43] R. A. Batey, M. Shen, A. J. Lough, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1411–1414.
- [44] Y. Ma, C. Song, W. Jiang, Q. Wu, Y. Wang, X. Liu, M. B. Andrus, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3317–3319.
- [45] B. Dhudshia, A. N. Thadani, *Chem. Commun.* **2006**, 668–670.
- [46] C. Yang, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, 21, 1020–1022.
- [47] M. Eckhardt, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642–13643.
- [48] G. Altenhoff, S. Würtz, F. Glorius, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2925–2928.
- [49] M. R. Buchmeiser, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 39–46.
- [50] C. Nájera, J. Gil-Moltó, S. Karlström, L. R. Falvello, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1451–1454.
- [51] J. Gil-Moltó, C. Nájera, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4073–4081.
- [52] J. Gil-Moltó, S. Karlström, C. Nájera, *Tetrahedron* **2005**, 61, 12168–12176.
- [53] D. Méry, K. Heuzé, D. Astruc, *Chem. Commun.* **2003**, 1934–1935.
- [54] K. Heuzé, D. Méry, D. Gauss, D. Astruc, *Chem. Commun.* **2003**, 2274–2275.
- [55] K. Heuzé, D. Méry, D. Gauss, J.-C. Blais, D. Astruc, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3936–3944.
- [56] J.-C. Hierso, A. Fihri, R. Amardeil, P. Meunier, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9759–9766.
- [57] A. Arques, D. Auñón, P. Molina, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4337–4340.
- [58] E. Shirakawa, T. Kitabata, H. Otsuka, T. Tsuchimoto, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9878–9885.
- [59] J.-H. Li, X.-D. Zhang, Y.-X. Xie, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4256–4259.
- [60] S. Rau, K. Lamm, H. Görls, J. Schöffel, D. Walther, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3582–3592.
- [61] H. Liang, K. Nishide, S. Ito, M. Yoshifuji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8297–8300.
- [62] H. Liang, S. Ito, M. Yoshifuji, *Org. Lett.* **2004**, 6, 425–427.
- [63] J. A. Loch, M. Albrecht, E. Peris, J. Mata, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2002**, 21, 700–706.
- [64] E. Mas-Marzá, A. M. Segarra, C. Claver, E. Peris, E. Fernandez, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6595–6599.
- [65] J.-C. Hierso, A. Fihri, R. Amardeil, P. Meunier, H. Doucet, M. Santelli, V. V. Ivanov, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3473–3476.
- [66] M. Feuerstein, F. Berthiol, H. Doucet, M. Santelli, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2235–2237.
- [67] M. Feuerstein, F. Berthiol, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis* **2004**, 1281–1289.
- [68] M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1717–1720.
- [69] M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1603–1606.
- [70] M. Lemhadri, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis* **2005**, 1359–1367.
- [71] M. Lemhadri, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9839–9847.
- [72] M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 8443–8446.
- [73] M. Feuerstein, L. Chahen, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron* **2006**, 62, 112–120.
- [74] Eine Untersuchung hat gezeigt, dass alle Phosphoratom eines Tetraphosphan-Liganden an ein Palladiumatom koordinieren können: J.-C. Hierso, A. Fihri, R. Amardeil, P. Meunier, H. Doucet, M. Santelli, B. Donnadieu, *Organometallics* **2003**, 22, 4490–4499.
- [75] D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9365–9368.
- [76] D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1146–1158.
- [77] D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1823–1826.
- [78] V. V. Thakur, N. S. C. Ramesh Kumar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2915–2918.
- [79] C. S. Consorti, F. R. Flores, F. Rominger, J. Dupont, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 133–141.
- [80] C.-A. Lin, F.-T. Luo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7565–7568.

- [81] F. Churruarín, R. SanMartín, I. Tellitu, E. Domínguez, *Synlett* **2005**, 3116–3120.
- [82] M. R. Eberhard, Z. Wang, C. M. Jensen, *Chem. Commun.* **2002**, 818–819.
- [83] S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752–5755.
- [84] B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391–393.
- [85] J.-H. Li, X.-D. Zhang, Y.-X. Xie, *Synthesis* **2005**, 804–808.
- [86] J.-H. Li, Y. Liang, Y.-X. Xie, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4393–4396.
- [87] J.-H. Li, X.-C. Hu, Y. Liang, Y.-X. Xie, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 31–38.
- [88] a) M. Alami, G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6109–6112; b) M. Alami, B. Crousse, F. Ferri, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 114–123.
- [89] M. J. Mio, L. C. Kopel, J. B. Braun, T. L. Gadzikwa, K. L. Hull, R. G. Brisbois, C. J. Markworth, P. A. Grieco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3199–3202.
- [90] A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324–4330.
- [91] J.-P. Genêt, E. Blart, M. Savignac, *Synlett* **1992**, 715–717.
- [92] C. Amatore, E. Blart, J.-P. Genêt, A. Jutand, S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6829–6839.
- [93] D. T. Bong, M. R. Ghadiri, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2509–2511.
- [94] E. Genin, R. Amengual, V. Michelet, M. Savignac, A. Jutand, L. Neuville, J.-P. Genêt, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1733–1741.
- [95] a) R. B. DeVasher, L. R. Moore, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7919–7927; b) R. B. DeVasher, J. M. Spruell, D. A. Dixon, G. A. Broker, S. T. Griffin, R. D. Rogers, K. H. Shaughnessy, *Organometallics* **2005**, *24*, 962–971.
- [96] a) H. Dibowski, F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 525–528; b) H. Dibowski, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 487–489; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 476–478.
- [97] N. A. Bumagin, L. I. Sukhomlinova, E. V. Luzikova, T. P. Tolstaya, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 897–900.
- [98] J.-F. Nguefack, V. Bolitt, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5527–5530.
- [99] S. Bhattacharya, S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8733–8736.
- [100] M. S. Mohamed Ahmed, A. Mori, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9977–9982.
- [101] M. Pal, V. Subramanian, K. Parasuraman, K. R. Yeleswarapu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9563–9570, siehe auch Lit. [130].
- [102] Z. Novák, A. Szabó, J. Répási, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3327–3329.
- [103] V. R. Batchu, V. Subramanian, K. Parasuraman, N. K. Swamy, S. Kumar, M. Pal, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9869–9877.
- [104] M. P. López-Deber, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2823–2826.
- [105] L. Wang, P. Li, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3679–3685.
- [106] I. P. Beletskaya, G. V. Latyshev, A. V. Tsvetkov, N. V. Lukashev, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5011–5013.
- [107] N. E. Leadbeater, M. Marco, B. J. Tominack, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3919–3922.
- [108] P. Appukkuttan, W. Dehaen, E. van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713–4716.
- [109] D. E. Bergbreiter, Y.-S. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7843–7846.
- [110] F. Quignard, S. Larbot, S. Goutodier, A. Choplin, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 1147–1152.
- [111] Y. Uozumi, Y. Kobayashi, *Heterocycles* **2003**, *59*, 71–74.
- [112] a) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, A. Wilson, E. M. Sink, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9058–9064; b) D. E. Bergbreiter, Y.-S. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7843–7846.
- [113] Y.-C. Yang, T.-Y. Luh, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9870–9873.
- [114] D. E. Bergbreiter, J. Li, *Chem. Commun.* **2004**, 42–43.
- [115] C.-A. Lin, F.-T. Luo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7565–7568.
- [116] C. Markert, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1877–1882.
- [117] A. Carpita, A. Lessi, R. Rossi, *Synthesis* **1984**, *7*, 571–572, zit. Lit.; Phasentransferbedingungen ermöglichen es, die Acetylenkonzentration niedrig zu halten und damit Glaser-Hay-Homokupplungen zurückzudrängen: H.-F. Chow, C.-W. Wan, K.-H. Low, Y.-Y. Yeung, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1910–1913.
- [118] T. Fukuyama, M. Shinmen, S. Nishitani, M. Sato, I. Ryu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1691–1694.
- [119] M. T. Rahman, T. Fukuyama, I. Ryu, K. Suzuki, K. Yonemura, P. F. Hughes, K. Nokihara, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2703–2706.
- [120] S. B. Park, H. Alper, *Chem. Commun.* **2004**, 1306–1307.
- [121] A. R. Gholap, K. Venkatesan, R. Pasricha, T. Daniel, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4869–4872.
- [122] A. Corma, H. García, A. Leyva, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9848–9854.
- [123] a) J.-C. Hierro, M. Picquet, H. Cattey, P. Meunier, *Synlett* **2006**, 3005–3008; b) J.-C. Hierro, J. Boudon, M. Picquet, P. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, DOI: 10.1002/ejoc.200600976.
- [124] P. Li, L. Wang, H. Li, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8633–8640.
- [125] S. U. Son, Y. Jang, J. Park, H. B. Na, H. M. Park, H. J. Yun, J. Lee, T. Hyeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5026–5027.
- [126] P. D. Stevens, G. Li, J. Fan, M. Yen, Y. Gao, *Chem. Commun.* **2005**, 4435–4437.
- [127] M. A. De la Rosa, E. Velarde, A. Guzmán, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2059–2064.
- [128] Siehe die Literaturzitate in Lit. [102] für einzelne Pd/C-katalysierte Alkinylierungen.
- [129] M. P. López-Deber, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2823–2826.
- [130] Kupferiodid wurde mit dem Pd/C-Katalysator kombiniert.
- [131] Y. Mori, M. Seki, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1571–1574.
- [132] G. Zhang, *Synlett* **2005**, *4*, 619–622, zit. Lit. für einzelne Anwendungen von Pd/C bei Arylalkinylierungen.
- [133] M. B. Thathagar, G. Rothenberg, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 111–115.
- [134] P. Vicennati, N. Bense, A. Wagner, C. Créminon, F. Taran, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7023–7026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6863–6866.
- [135] E. Gonthier, R. Breinbauer, *Synlett* **2003**, 1049–1051.
- [136] Über eine Wiederverwendung dieses Systems ist nichts angegeben.
- [137] Siehe zum Beispiel: M. M. Dell’Anna, P. Mastrolilli, F. Muscio, C. F. Nobile, G. P. Suranna, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1094–1099.
- [138] C. C. Tzschucke, C. Markert, H. Glatz, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4678–4681; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4500–4504.
- [139] F. Quignard, S. Larbot, S. Goutodier, A. Choplin, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 1147–1152.
- [140] P.-H. Li, L. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 681–685.
- [141] E. Tyrrell, A. Al-Saadi, J. Millet, *Synlett* **2005**, 487–488.
- [142] N. T. Lucas, J. M. Hook, A. M. McDonagh, S. B. Colbran, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 496–503.
- [143] a) L. Djakovitch, P. Rollet, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1367–1370; b) L. Djakovitch, P. Rollet, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1782–1792; c) P. Rollet, W. Kleist, V. Dufaud, L. Djakovitch, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *241*, 39–51.
- [144] S. Lohmann, S. P. Andrews, B. J. Burke, M. D. Smith, J. P. Attfield, H. Tanaka, K. Kaneko, S. V. Ley, *Synlett* **2005**, 1291–1295.
- [145] B. M. Choudary, S. Madhi, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127–14136.
- [146] A. Cwik, Z. Hell, F. Figueras, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3023–3026.

- [147] W. Solodenko, H. Wen, S. Leue, F. Stuhlmann, G. Sourkouni-Argirusi, G. Jas, H. Schönfeld, U. Kunz, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3601–3610.
- [148] G. W. Kabalka, L. Wang, V. Namboodiri, R. M. Pagni, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5151–5154; vereinzelte frühere Ergebnisse sind bekannt, siehe zum Beispiel: J. Li, A. W.-H. Mau, C. R. Strauss, *Chem. Commun.* **1997**, 1275–1276.
- [149] M. Erdélyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4165–4169.
- [150] M. Erdélyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6431–6434.
- [151] U. S. Sørensen, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2697–2703.
- [152] M. Wang, P. Li, L. Wang, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2803–2812.
- [153] a) N. E. Leadbeater, M. Marco, B. J. Tominack, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3919–3922; b) P. Appukkuttan, W. Dehaen, E. van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713–4716; c) später wurde mitgeteilt, dass Palladiumverunreinigungen bis hinunter zu 50 ppb in kommerziellem Na₂CO₃ die Kreuzkupplungen eher bewirkt haben könnten als ein nicht metallvermittelter Reaktionsweg: R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 161–168.
- [154] K. Okuro, M. Furuune, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5363–5364.
- [155] K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4716–4721.
- [156] a) R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4315–4317; b) C. G. Bates, P. Saejueng, J. M. Murphy, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4727–4729; c) S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3843–3846.
- [157] D. Ma, F. Liu, *Chem. Commun.* **2004**, 1934–1935.
- [158] S.-K. Kang, S.-K. Yoon, Y.-M. Kim, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2697–2699.
- [159] M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Green Chem.* **2004**, 6, 215–218.
- [160] L. Wang, P. Li, Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2004**, 514–515.
- [161] S. Park, M. Kim, D. H. Koo, S. Chang, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1638–1640.
- [162] S. Protti, M. Fagnoni, A. Albini, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5821–5824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5675–5678.
- [163] a) A. Mori, J. Kawashima, T. Shimada, M. Suguro, K. Hirabayashi, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2935–2937; M. S. M. Ahmed, A. Sekiguchi, T. Shimada, J. Kawashima, A. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 327–330, unter bemerkenswerten Bedingungen ohne Amin; b) die durch ein Silbersalz geförderte Kreuzkupplung von Alkynylsilanen mit Aryliodiden wurde ebenfalls beschrieben: Y. Koseki, K. Omino, S. Anzai, T. Nagasaka, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2377–2380, zit. Lit.
- [164] N. Sakai, K. Annaka, T. Konakahara, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1527–1530.
- [165] Q.-Y. Chen, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1171–1174.
- [166] M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6403–6406.
- [167] X. Fu, S. Zhang, J. Yin, D. P. Schumacher, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6673–6676.
- [168] S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1793–1797.
- [169] L. K. Hwang, Y. Na, J. Lee, Y. Do, S. Chang, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6322–6325; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6166–6169, zit. Lit.
- [170] D. García, A. M. Cuadro, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4175–4178.
- [171] Z. Novák, A. Kotschy, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3495–3497.
- [172] M. Ansorge, T. J. J. Müller, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585, 174–178.
- [173] a) A. S. Abreu, P. M. T. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, E. Gatto, M. Venanzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3985–3991.
- [174] I. J. S. Fairlamb, C. T. O'Brien, Z. Lin, K. C. Lam, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1213–1216.
- [175] a) G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416–8423; b) 2006 wurde die palladiumkatalysierte Alkinylierung von Arylchloriden mit Alkynylboronsäureestern (Suzuki-Miyaura-Kupplung) beschrieben, die in situ aus B(OMe)₃ und BuLi erzeugt wurden: G. Hernández Torres, S. Choppin, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1450–1454.
- [176] D. Gelman, D. Tselikhovsky, G. A. Molander, J. Blum, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6287–6290.
- [177] M. R. Tracey, Y. Zhang, M. O. Frederick, J. A. Mulder, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2209–2212.
- [178] Y. Nishihara, K. Ikegashira, K. Hirabayashi, J.-I. Ando, A. Mori, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1780–1787.