

Aus der Sicht des Synthetikers: Palladiumkomplexe N-heterocyclischer Carbene als Katalysatoren für Kreuzkupplungen

*Eric Assen B. Kantchev, Christopher J. O'Brien und Michael G. Organ**

Stichwörter:

C-C-Kupplungen · C-N-Kupplungen ·
Homogene Katalyse ·
N-Heterocyclische Carbene ·
Palladium



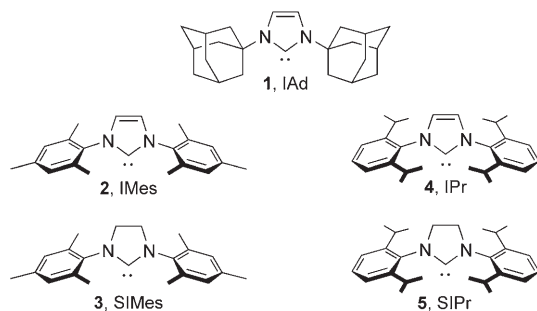
Palladiumkatalysierte C-C- und C-N-Kupplungen zählen zu den vielseitigsten und leistungsfähigsten Syntheseverfahren. Seit 15 Jahren erfreuen sich die N-heterocyclischen Carbene (NHCs) wachsender Beliebtheit als Liganden für palladiumvermittelte Kreuzkupplungen und ähnliche Methoden. Sie sind in vielerlei Hinsicht den üblichen tertiären Phosphanen überlegen. Weil NHCs stark σ -elektronenschiebend sind, können sie auch anspruchsvolle Substrate zu oxidativen Insertionen bewegen. Andererseits führen ihre Sperrigkeit und ihre besondere Topologie zu einer raschen reduktiven Eliminierung. Schließlich tragen die starken Pd-NHC-Bindungen zur hohen Stabilität der aktiven Spezies bei – auch bei niedrigen Ligand/Pd-Verhältnissen und hohen Temperaturen. Wenn erst stabile, anwenderfreundliche und leistungsstarke NHC-Pd-Präkatalysatoren kommerziell verfügbar sind, liegt das Ziel eines universellen Kreuzkupplungskatalysators in greifbarer Nähe. Dieser Aufsatz beschreibt zunächst die chemischen Grundlagen zu den NHC-Pd-Komplexen, um ihre Besonderheiten kennenzulernen. Anschließend folgt eine umfassende Diskussion zur Anwendung dieser Katalysatoren in C-C- und C-N-Kreuzkupplungen sowie in der Carbopalladierung.

Aus dem Inhalt

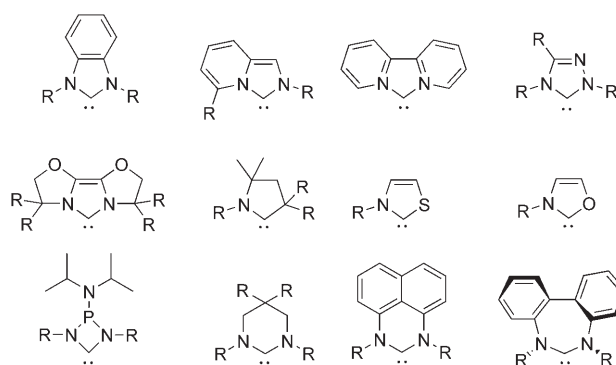
1. Einleitung	2825
2. Die Eigenschaften von N-heterocyclischen Carbenliganden	2826
3. NHC-Pd-Komplexe in der homogenen Katalyse	2831
4. Anwendung von Pd-NHC-Katalysatoren in Kreuzkupplungen	2837
5. π -Allylpalladium-Chemie mit NHC-Liganden: die Tsuji-Trost-Reaktion	2852
6. Pd-NHC-Katalysatoren in der Carbopalladierung	2854
7. Schlussfolgerung und Ausblick	2864

1. Einleitung

N-heterocyclische Carbene (NHCs) wurden zuerst von Wanzlick und Schönherr^[1] und Öfele^[2] hergestellt. Zunächst fanden sie nur wenig Beachtung, dies änderte sich aber, als 1991 Arduengo et al. das erste stabile kristalline NHC (**1**, IAd) herstellten.^[3] Dass sich diese Verbindungen möglicher-



weise hervorragend als inerte Liganden bei Übergangsmetallkomplexen eignen, erkannten 1995 Herrmann et al.^[4] Schon wenig später wurde dieses besondere Potenzial der NHC-Liganden genutzt. Die grundlegenden Arbeiten führten zum einen zur Entwicklung von zahlreichen weiteren NHC-Reihen (siehe rechts oben),^[5] zum anderen konnte nun begonnen werden, NHC-Übergangsmetallkomplexe als Katalysatoren anzuwenden. Eingang in die homogene Katalyse fanden bisher aber fast nur von Imidazolium- oder 4,5-Dihydroimidazoliumsalzen abgeleitete NHC-Derivate. Herausragendes Beispiel dafür ist ein Ruthenium-Metatheseka-



talysator, der von der Gruppe von Grubbs entwickelt wurde und diesem zum Nobelpreis verhalf. Hierbei ersetzten Grubbs et al. einen der beiden Tricyclohexylphosphanliganden, die noch in der ersten Generation dieser Grubbs-Katalysatoren verwendet wurden, durch das sperrige Carben SIMes (**3**). Der Carbenligand verbesserte erheblich die Stabilität, Aktivität und die Substratbreite bei den späteren Katalysatorgenerationen.^[6]

[*] Dr. C. J. O'Brien, Prof. M. G. Organ
Department of Chemistry
York University
4700 Keele Street, Toronto, ON M3J 1P3 (Kanada)
Fax: (+1) 416-736-5936
E-Mail: organ@yorku.ca
Dr. E. A. B. Kantchev
Institute of Bioengineering and Nanotechnology (IBN)
31 Biopolis way, #04-01, The Nanos, Singapore 138 669 (Singapur)

Verbindungen des Übergangsmetalls Palladium vermögen ebenfalls viele nützliche Transformationen zu katalysieren,^[7] insbesondere Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Kreuzkupplungen und Carbopalladierungen.^[8] Wurden anstelle der gängigen Phosphanliganden voluminöse Carbene wie IPr (**4**) und SIPr (**5**) eingesetzt, konnten die Katalysatoreigenschaften deutlich verbessert werden. Inzwischen ist diese Methodik soweit, dass sie von der Synthesechemie adaptiert werden kann. Dieser Aufsatz soll daher eine zeitgerechte Übersicht bieten, die sich an den Bedürfnissen von synthetisch arbeitenden Chemikern orientiert. Seit Herrmann et al.^[9,10] und Bertrand et al.^[11] einen umfassenden Einblick in die NHC-Chemie gewährten, sind einige Aufsätze zu weiterführenden Aspekten erschienen, z. B. zu chiralen NHCs,^[12,13] Struktur, Bindung und Reaktivität von freien NHCs^[14] sowie zu NHC-Komplexen von Übergangsmetallen.^[15–20] Frühe Versuche zu C-C-Kreuzkupplungen mit Pd-NHC-Komplexen haben Herrmann et al. 2003 zusammengefasst.^[21] Das Ziel des vorliegenden Aufsatzes ist daher nicht, das bereits sehr umfangreiche Wissen zu NHCs und anderen stabilen Carbenen sowie zu ihrem Verhalten als Liganden erschöpfend darzustellen. Erfahrungsgemäß kann ein solcher Kenntnisstand aber durchaus hilfreich sein, wenn für katalytische Synthesen ein Protokoll mit NHC-Liganden ausgewählt und angepasst werden soll. Abschnitt 2 führt daher in die bekannte Literatur ein. Das Thema von Abschnitt 3 ist das Komplexierungsverhalten von NHC-Liganden an Palladiumzentren, wobei hauptsächlich die Herstellung definierter, einfach ligierter Pd-NHC-Komplexe für katalytische Anwendungen beschrieben wird. Die Abschnitte 4–6 evaluieren den Kenntnisstand zu C-C- und C-N-Kreuzkupplungen und ähnlichen Transformationen mit in situ hergestellten Pd-NHC-Katalysatoren oder definierten Pd-NHC-Komplexen. Mechanistische Studien zur Kreuzkupplung mit Pd-NHC-Katalysatoren werden vorgestellt, bevor die Anwendung metallorganischer Zn-, Mg-, B-, Si- und Sn-Derivate zur Sprache kommt und die Sonogashira-Reaktion und Acetylenkupplungen, C-N-Kreuzkupplungen (Buchwald-Hartwig-Aminierung), die Arylierung von Enolaten und π -Allyl-Alkylierungen (Tsuji-Trost-Reaktion) diskutiert werden. Zum Schluss werden die Heck-Mizoroki-Reaktion und ähnliche Methoden zur Carbopalladierung vorgestellt. Dieser Aufsatz berücksichtigt Beiträge, die vor Ende Juli 2006 erschienen sind.

2. Die Eigenschaften von N-heterocyclischen Carbenliganden

2.1. Grundlegendes zu NHC-Reaktionen

Erstmals wurde in den 1960er Jahren darauf hingewiesen, dass der nucleophile Carben-Singulettzustand stabilisiert werden kann, wenn die beiden Wasserstoffatome in Methylen (:CH_2) durch σ -elektronenziehende und π -elektronenschiebende Heteroatome ersetzt werden. Eine zusätzliche Stabilisierung ist dadurch möglich, dass das Carben in einen aromatischen Heterocyclen integriert wird (Abbildung 1 a).^[22–24]

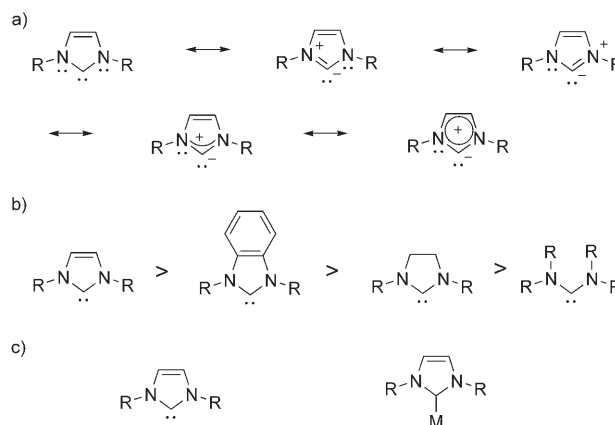


Abbildung 1. a) Die Resonanzstrukturen von Imidazolyl-2-ylidenen. b) Stabilitätstrends innerhalb der Diaminocarbenreihe. c) Strukturformeln von NHCs und ihren Metallkomplexen.

Die Kristallstruktur des ersten stabilen, „abfüllbaren“ Carbens **1** zeigte den für Singulett-Carbene charakteristischen kleinen N-C-N-Bindungswinkel von 102.2° ,^[3] der auch später durch Rechnungen bestätigt wurde.^[11,25,26] Für die Stabilisierung des Carbens waren dabei nicht die sperrigen Adamantylreste entscheidend, denn auch das *N,N'*-Dimethyl-Analogon war beständig.^[27] Thermodynamisch weniger stabile Carbene benötigen jedoch zur Stabilisierung unbedingt große Substituenten an den Stickstoffatomen (Abbildung 1 b).^[28,29] In diese Richtung ging daher die spätere Isolierung von stabilen gesättigten Carbenen (wie **3**),^[30] acyclischen Diaminocarbenen^[31] und Benzimidazolyl-2-ylidenen.^[32] Tragen diese Carbene kleinere Substituenten, so kommt es zu einer ra-



Eric A. B. Kantchev studierte in Sofia (Bulgarien) und promovierte in organischer Chemie an der Ohio State University (USA). Postdoktorate führten ihn an die Academia Sinica in Taiwan und an die York University (Kanada). Zurzeit untersucht er als Forscher am Institute of Bioengineering and Nanotechnology (IBN) in Singapur funktionsorientierte Synthesen und das Design von Molekülen und Materialien. Darüber hinaus interessiert er sich für unternehmerische Aspekte der Wissenschaft.



Michael G. Organ ist Professor für organische Synthesechemie und medizinische Chemie an der York University, Toronto (Kanada). Er untersucht Verbesserungsmöglichkeiten für Syntheseverfahren, die Organometallchemie und -katalyse sowie die Naturstoffsynthese. Er ist Autor von sechzig Veröffentlichungen und sechs Patenten oder Patentanmeldungen, und er gab weltweit zwanzig ACS-Kurzlehrgänge. Kürzlich wurde er mit dem Premier's Research Excellence Award für Ontario (Kanada) und dem SFI Walton Fellowship (Irland) ausgezeichnet.

schen und reversiblen Dimerisierung.^[24,28,33,34] Die Delokalisierung der Elektronen macht es schwierig, die „wahre“ Struktur solcher Carbene zu Papier zu bringen. Wir geben hier daher idealisierte Strukturen an, die Einfachbindungen zwischen dem Carbenkohlenstoffatom und den benachbarten Heteroatomen, ein Elektronenpaar am Carbenkohlenstoffatom und keine Ladungen enthalten (z. B. Abbildung 1c). In den Strukturformeln von NHC-Übergangsmetallkomplexen ist anstelle des Elektronenpaares eine Einfachbindung zwischen Metallatom und Carbenkohlenstoffatom eingezeichnet (siehe Abschnitt 2.2 für eine Diskussion der NHC-Metall-Bindung).

Das vielseitigste Syntheseverfahren für NHCs ist die Umsetzung von Azoliumsalzen mit einer starken Base (Abbildung 2).^[3,27,30] Wegen ihrer ausgeprägten Protonenaffinität

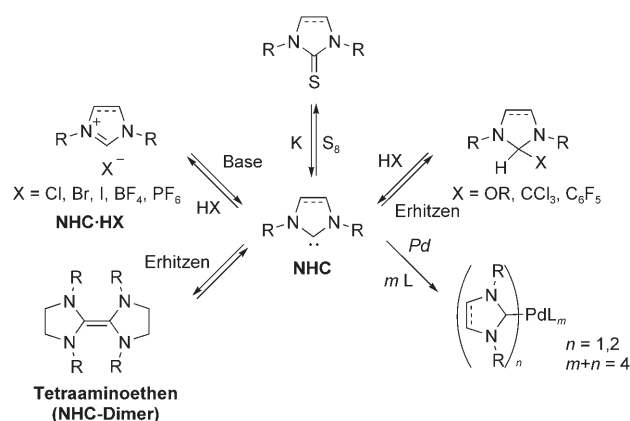
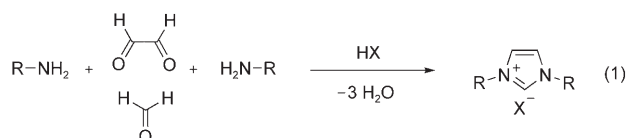


Abbildung 2. Für die Palladiumkatalyse wichtige Reaktivitätsmuster von NHCs.

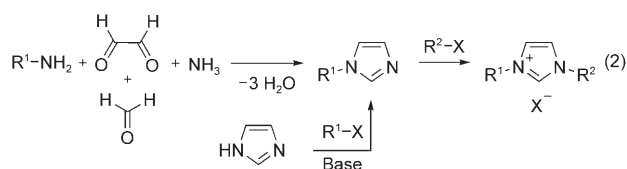
(ca. 250 kcal mol⁻¹ in der Gasphase) zählen die NHCs zu den stärksten bekannten Neutralbasen (pK_S > 23).^[35] In der Regel, und so auch in diesem Aufsatz, wird die Beziehung zwischen Base und konjugierter Säure verdeutlicht, indem die Azoliumsalz-Vorstufe als NHC-HX geschrieben wird. Isolierte NHCs sind hoch empfindlich gegen Luft und Feuchtigkeit und müssen unter strengen Inertbedingungen gehandhabt werden, beispielsweise in einer Handschuhbox. Die meisten Protokolle für palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen sehen entweder ein basisches metallorganisches Reagens

oder eine externe Base vor. Zur Katalysatorherstellung genügt daher meistens das einfache Mischen von NHC-Vorstufe und einer gängigen Palladiumquelle – PdCl₂, Pd(OAc)₂, [Pd(dba)₂] oder [Pd₂(dba)₃] – im Reaktionsgefäß vor oder während der Zugabe der Kupplungspartner. Dies vermeidet die umständliche Isolierung und Handhabung des freien NHC-Liganden. Gesättigte Carbene können auch durch 1,1-Eliminierung aus Alkoholen,^[6,36] Chloroform^[24,37] oder Pentafluorbenzol^[37] und durch Reduktion von cyclischen Thioharnstoffderivaten mit geschmolzenem Kalium hergestellt werden.^[29] Da Diaminocarbene und gesättigte NHCs reversibel dimerisieren, können auch Tetraaminoethylen-Derivate (Carbendimere) durch thermische Zersetzung als Carbenquelle dienen.^[38,39] Imidazoliumsalze werden sehr gut aus dem jeweiligen Amin, Glyoxal und Formaldehyd (oder einem Formaldehydäquivalent) in Gegenwart starker Säuren hergestellt, die auch das anorganische Gegenion zur Verfügung stellen (Schema 1).^[40–42] Dieser Syntheseweg führt nur zu



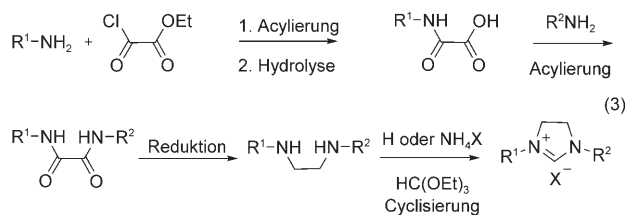
Schema 1. R = Alkyl, Aryl.

symmetrisch substituierten *N,N'*-Diaryl- oder *N,N'*-Dialkylimidazoliumsalzen. Unsymmetrische Imidazoliumsalze entstehen dagegen durch Alkylierung von *N*-Aryl- oder *N*-Alkylimidazolen (Schema 2).^[43–52] Dieses Verfahren fand bei der



Schema 2. R¹ = Alkyl, Aryl; R² = Alkyl.

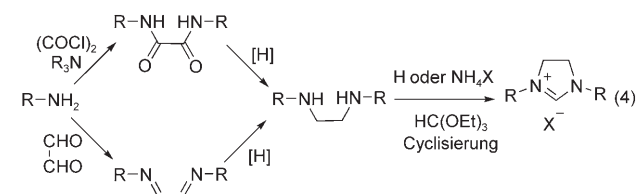
Herstellung von chelatisierenden oder seitenkettenfunktionalisierten NHC-Vorstufen allgemeine Verwendung. 4,5-Dihydroimidazoliumsalze sind hervorragend dazu geeignet, viele verschiedene Analoga aufzubauen, da ausgehend von den gemischten Oxalamiden die Arylsubstituenten an den beiden Stickstoffatomen unabhängig voneinander variiert werden können, was bei ungesättigten Liganden nur sehr schwer möglich ist (Schema 3).^[53–55] Die kürzeren Routen



Schema 3. R¹, R² = Alkyl, Aryl.



Christopher J. O'Brien studierte an der UMIST, Manchester (Großbritannien) und promovierte in organischer Chemie an der University of Sheffield. Nach einer Tätigkeit bei Peakdale Molecular (Großbritannien) war er zunächst Postdoktorand an der University of Glasgow, bevor er in gleicher Funktion in die Arbeitsgruppe von Prof. M. G. Organ an der York University wechselte. Seine Forschungsinteressen umfassen Übergangsmetall- und Organokatalyse, das Design von Molekülen und Materialien sowie die Synthese von Zielverbindungen.



Schema 4. R = Alkyl, Aryl.

über symmetrische Oxalamide^[56] oder Diazabutadiene^[57] führen dagegen zwangsläufig zu symmetrischen Produkten (Schema 4).

2.2. Vergleich von NHCs und tertiären Phosphanen als Liganden

Viele NHC-Komplexe mit Hauptgruppen- und Übergangsmetallen in hoher oder niedriger Oxidationsstufe sind mittlerweile hergestellt worden.^[9] In den Palladiumkomplexen, aber auch in Komplexen der meisten anderen Übergangsmetalle sind die NHCs hervorragende neutrale Zweielektronendonoren, die eine Einfachbindung zum Metallatom bilden.^[9,16,18] Die Phosphane sind auch ausgeprägte π -Elektronenakzeptoren,^[58,59] nach allgemeiner Auffassung gibt es dagegen keine merkliche π -Rückbindung von Pd in das π^* -Orbital von NHCs.^[60,61] Kürzlich stellten jedoch theoretische und experimentelle Ergebnisse diese Vorstellung infrage^[62] – die NHCs können nämlich verschiedene Orbitale für eine Bindung mit den jeweils komplementären Metallorbitalen verwenden. Zwei Beispiele sollen diese variable Bindung illustrieren: Im isolierbaren Komplex [(IMes)VOCl₃] entdeckten Abernety et al. eine signifikante π -Rückbindung von den Chloroliganden in *cis*-Stellung zum NHC.^[63] Nolan und Mitarbeiter beobachteten eine π -Rückbindung aus *IrBu* (**64**, Tabelle 3) in einem niederkoordinierten 14-Elektronen-Iridiumkomplex.^[40]

Thermochemischen Untersuchungen und Rechnungen an NHC-Komplexen von Ruthenium^[64] und Nickel^[65] zufolge bilden NHCs stärkere Bindungen zum Metallatom als Phosphane. NHCs waren als Alternative zu Phosphanen bei der Weiterentwicklung von Homogenkatalysatoren überaus nützlich.^[16,18] Über die elektronischen und sterischen Effekte der Phosphansubstituenten in Übergangsmetall-Phosphan-Komplexen liegen bereits eingehende Untersuchungen vor,^[66] dagegen ist über NHCs noch recht wenig bekannt.^[15] Die NHCs wirken stärker σ -elektronenschiebend als selbst die elektronenreichsten Phosphane. Dies geht aus den CO-Streckschwingungsbanden in den IR-Spektren von Komplexen wie [LNi(CO)₂] oder [LNi(CO)₃]^[67] und [LIr(CO)₂Cl] oder [LRh(CO)₂Cl]^[68] hervor (L = NHC, PR₃). Bei gleicher elektronischer Struktur von Phosphanen und NHCs (Abbildung 3) verhalten sie sich bei der Metallkoordination topologisch höchst unterschiedlich. Die drei Substituenten des Phosphans zeigen klar vom Metallzentrum weg, die Substituenten an den NHC-Stickstoffatomen umschließen das Metallatom hingegen wie eine Tasche. Somit nehmen Form und der Größe der Substituenten (deren Topologie) einen stärkeren Einfluss auf das Metallzentrum.

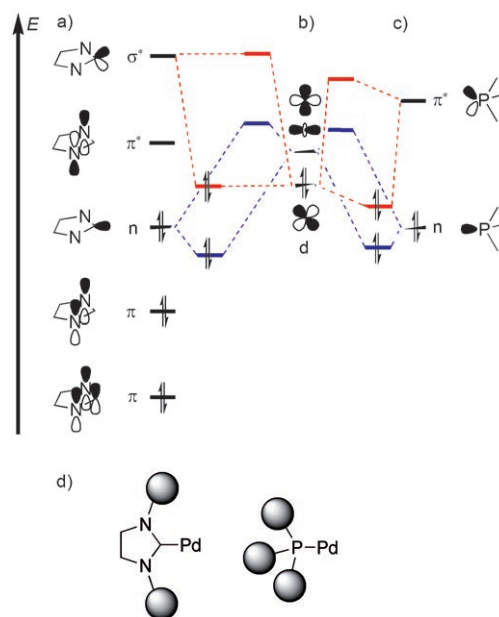


Abbildung 3. Vereinfachte Darstellung der Grenzorbitale eines NHCs (a) und eines tertiären Phosphans (c) für die Wechselwirkung mit den d-Orbitalen eines Übergangsmetallatoms (b). Die σ -Bindung vom Ligand zum Metallatom ist blau, die π -Rückbindung vom Metallatom zum Ligand rot eingezeichnet (siehe Text). d) Ein Vergleich der sterischen Eigenschaften der beiden Ligandenklassen. Aus Lit.[15, 58, 69].

2.3. Verbesserung der katalytischen Aktivität von NHC-Liganden

Eine Einstellung der Ligandeneigenschaften durch Substituenten mit bestimmten sterischen und elektronischen Eigenschaften kann für beide Ligandenklassen – Phosphane und NHCs – vorgenommen werden. Bei Phosphanen werden die Substituenten direkt an das Donoratom angehängt, sodass sterische und elektronische Effekte nicht getrennt werden können und damit auch keine unabhängige Feinregulierung möglich ist. Bei NHCs dagegen ist dies möglich, da die flankierenden N-Substituenten, die die sterischen Eigenschaften des Liganden bestimmen, nicht direkt mit dem Carbenkohlenstoffatom verbunden sind und somit die Elektronendichte an diesem Atom kaum beeinflussen.^[67,68] Entscheidend für die elektronischen Eigenschaften eines NHC-Liganden ist vor allem der Heterocyclus.^[69] Allerdings konnten Substituentenvariationen an C4 und C5 noch nicht ausgiebig genutzt werden, da geeignete Syntheseverfahren fehlten.^[70–73] Durch Anellieren eines Benzolrings an den Heterocyclus sind die elektronischen Eigenschaften des Carbenliganden erheblich weiter variierbar, denn dann müssen die Substituenten nicht an dem empfindlichen NHC-Heterocyclus eingeführt werden. Außerdem verändert eine solche distale Substitution nicht die sterische Wirkung der Liganden auf das Pd-Zentrum. Im Hinblick auf diese „orthogonale Variation“ versuchten wir, eine NHC-Ligandenbibliothek aufzubauen (Abbildung 4a). Da allerdings nicht alle Carbenliganden synthetisiert werden konnten,^[53] wurden die elektronischen Effekte in der Suzuki-Miyaura-Kupplung nur anhand der *N,N'*-Bis(adamantyl)-Derivate untersucht (Abbildung 4b).^[74] Die höchsten Umsatzgeschwindigkeiten für Kombinationen aus elektronen-

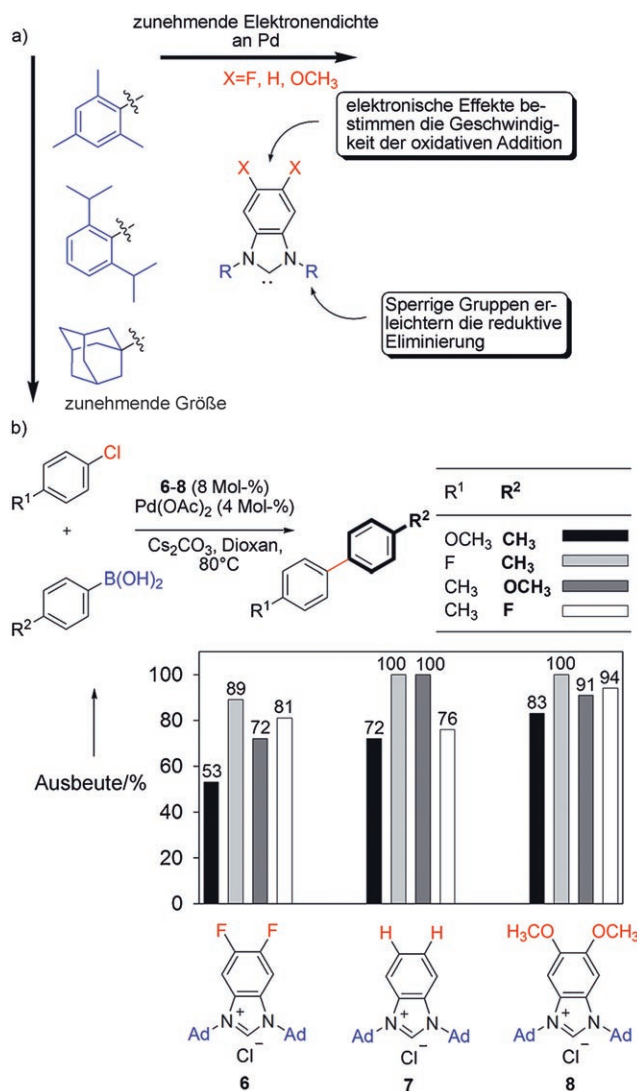
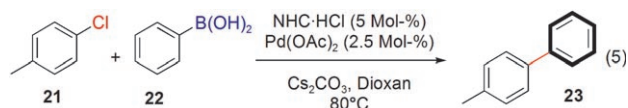


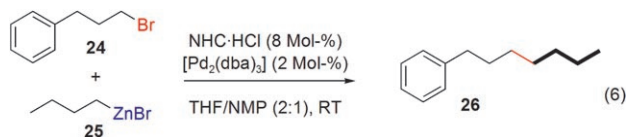
Abbildung 4. a) Orthogonale Variation bei Benzimidazolium-2-ylidenen. b) Die Ligandenaktivität von *N,N'*-Bis(adamantyl)benzimidazolium-Salzen (6–8) bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung.^[53,70]

reichen und elektronenarmen Reaktionspartnern wurden mit dem elektronenreichen Benzimidazoliumsalz **8** erzielt. Allerdings war auch das elektronenarme Analogon **6** ausreichend aktiv. Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtung, dass die elektronischen Unterschiede durch Substitution klein sind. Selbst die Komplexe von Carbenen, die elektronenziehende Gruppen enthalten, sind elektronenreich genug, um in deaktivierte Chlorarene zu inserieren.

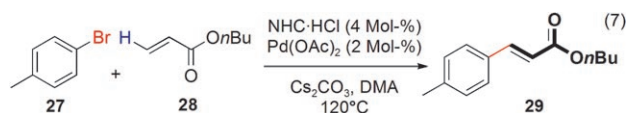
Also ist es besser, die sterischen Eigenschaften der NHC-Substituenten in der Nähe des Metallzentrums zu verändern. Tabelle 1 vergleicht Imidazolium- und 4,5-Dihydroimidazolium-NHC-Vorstufen, die in palladiumvermittelten Reaktionen eingesetzt wurden (Schema 5–14): Aryl-Aryl-Kupplung nach Suzuki-Miyaura,^[75] Alkyl-Alkyl-Kupplung nach Negishi,^[54] Heck-Mizoroki-Reaktion,^[76] Sonogashira-Kupplung mit Aryl-^[77] und Alkylbromiden^[78] und Buchwald-Hartwig-Aminierung,^[57] Arylierung von Malononitril,^[79] Dehalogenierung von Arenen,^[80] Alkin-Dimerisierung^[81] und π -Allyl-



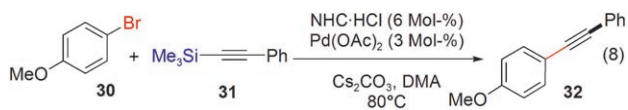
Schema 5.



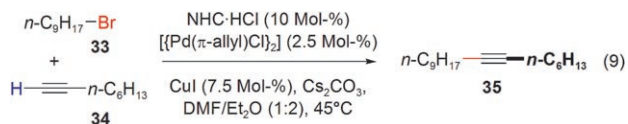
Schema 6.



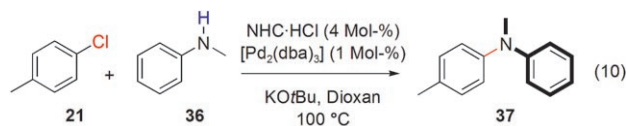
Schema 7.



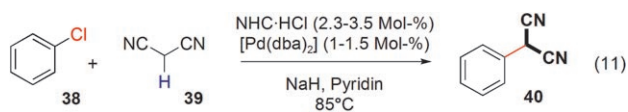
Schema 8.



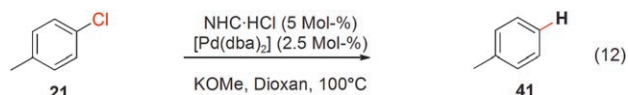
Schema 9.



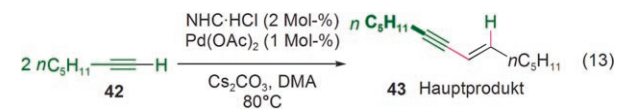
Schema 10.



Schema 11.

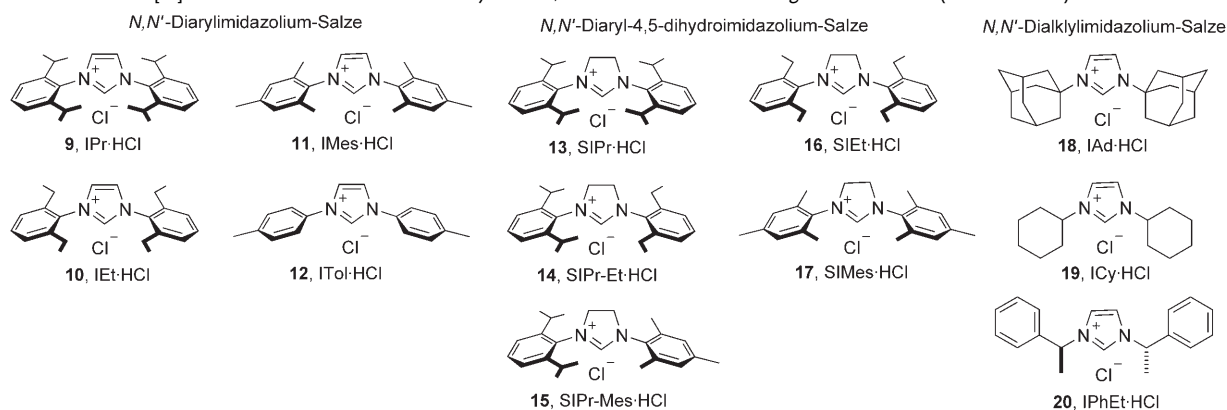


Schema 12.



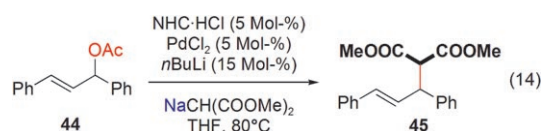
Schema 13.

Tabelle 1: Ausbeuten [%] in Reaktionen mit Pd-NHC-Katalysatoren, die aus den Salzen **9–20** gebildet wurden (Schema 5–14).



Schema	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
5 ^[75]	95 ^[a]	–	99	5	–	–	–	–	–	44	14	–
6 ^[54]	76 ^[b]	17	2.8	–	85	47	23	11	1.2	0.6	–	–
7 ^[76]	66	–	94	13	19 ^[c]	–	–	–	64	2	90	–
8 ^[77]	80	–	87	62	60	–	–	–	66	56	–	–
9 ^[78]	67	–	–	–	58 ^[d]	–	–	–	< 58 ^[d]	80	–	–
10 ^[57]	98	–	22	< 5	–	–	–	–	–	–	–	–
11 ^[79]	70 ^[e]	73 ^[e]	75	< 5	–	–	–	–	–	–	–	–
12 ^[80]	45	–	46	–	56	–	–	–	96 ^[f]	49	30	–
13 ^[81]	76	–	97	34	14	–	–	–	88	45	34	–
14 ^[82]	77	–	25	–	–	–	–	–	–	–	0 ^[g]	13

[a] Mit 1 Mol-% [Pd₂(dba)₃]; unter Standardbedingungen wurden nur 53% Ausbeute erhalten. [b] Andere Palladiumquellen (4 Mol-%) ergaben: Pd(OAc)₂ 75%; PdBr₂ 74%; Pd(OOCCF₃)₂ 40%; PdCl₂ 19%; [{Pd(π-allyl)Cl}]₂ 6%. [c] Mit 2 Mol-% [Pd(dba)₃]: 4% Ausbeute. [d] Mit den entsprechenden BF₄-Salzen. [e] Mit den entsprechenden 2,4,6-trisubstituierten Imidazoliumchloriden. Unerwartet brachten **9** und **10** unter 5% Ausbeute. Diese Diskrepanz rührt eher von Problemen bei der Bildung eines aktiven Katalysators als aus einer intrinsisch niedrigen katalytischen Aktivität her. Es ist unwahrscheinlich, dass eine *para*-Substitution die Ligandeneigenschaften nachhaltig beeinflussen (siehe Text). [f] Bei 2 Mol-%, [PdCl₂(PhCN)₂] 16%; Pd(OAc)₂ 2%. [g] *N,N'*-Diisopropylimidazoliumchlorid.



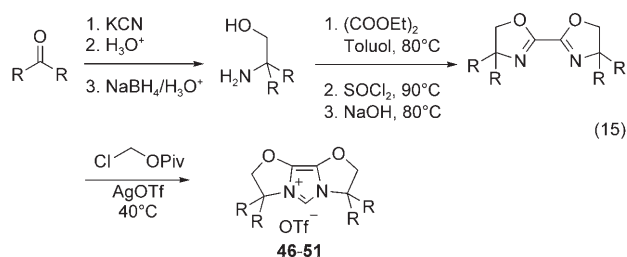
Schema 14.

Alkylierung (Tsuji-Trost-Reaktion).^[82] In fast allen Fällen waren die sperrigsten *N,N'*-Diaryl-Ligandenvorstufen IPr-HCl (**9**) und SIPr-HCl (**13**) am besten geeignet. Aus diesem Grund sind für die Herstellung von Pd-NHC-Katalysatoren IPr und SIPr erste Wahl, denn sie verbinden eine hohe Aktivität mit einem breiten Substratspektrum. Diese Liganden sind besonders dann unabdingbar, wenn Alkylreagentien aktiviert werden müssen (Schema 6, 9 und 14). Die kleineren Ligandenvorstufen IMes-HCl (**11**) und SIMes-HCl (**17**) waren nur für Halogenarene effektiv. ITol-HCl (**12**), das keinen *ortho*-Substituenten trägt, war IPr und IMes in allen Fällen unterlegen. Unter den *N,N'*-Dialkylimidazoliumsalzen zeigte IAd-HCl (**18**) bei einigen Reaktionen gute bis ausgezeichnete Resultate (Schema 8 und 9), konnte IPr aber selten ausstechen. Die weniger sperrigen Ligandenvorstufen ICy-HCl (**19**) und IPhe-HCl (**20**) wurden nicht genauer untersucht, sie scheinen aber unbefriedigende Ergebnisse zu liefern. Gesättigte 4,5-Dihydroimidazol-2-ylidene waren viel

weniger erfolgreich als die jeweiligen ungesättigten Verbindungen. Dies liegt wahrscheinlich an der höheren Stabilität der aromatischen, ungesättigten Liganden. Stabilere Liganden beeinflussen die Menge des anfangs produzierten aktiven Katalysators, seine Stabilität und Lebensdauer, besonders bei den hohen Temperaturen mancher Kreuzkupplungen. Auch die Transformation selbst muss beim Ligandenvergleich beachtet werden: Je schwieriger die Kupplung, desto größer sind die Unterschiede in den Aktivitäten. Bei der einfachen Heck-Reaktion von *para*-Bromtoluol **27** und *n*-Butylacrylat (**28**, Schema 7) waren fast alle getesteten Liganden recht effektiv, und Pd(OAc)₂ brachte es allein schon auf 38% Ausbeute. Zum Vergleich stellt die sehr anspruchsvolle Alkyl-Alkyl-Kupplung nach Negishi (Schema 6) hohe Anforderungen bezüglich der sterischen Eigenschaften des Liganden. Während die Kreuzkupplung mit SIPr-HCl (**13**) noch 85% Ausbeute ergibt, fällt der Wert sofort um die Hälfte, wenn nur einer der 2,6-Diisopropylphenyl-Substituenten wie in SIPr-Et-HCl (**14**) gegen 2,6-Diethylphenyl ausgetauscht wird; wird wie in SIPr-Mes-HCl (**15**) ein Mesitylsubstituent eingeführt, so sinkt die Ausbeute gar auf ein Viertel.

Das Konzept der sterischen Variation wurde von Glorius et al. verfeinert. Sie stellten eine Reihe von Vorstufen für pentacyclische NHC-Liganden her (**46–51**). Die Liganden tragen Ringe mit flexibler Konformation, die sich in unmittelbarer Nähe zum Palladiumzentrum befinden (Schema

15).^[83,84] Diese NHCs sind etwas schwächere Elektronendonoren als Derivate monocyclischer Imidazoliumsalze, denn die Sauerstoffs substituenten an den distalen Kohlenstoffatomen des Imidazoliumrings wirken elektronenziehend.



Schema 15. Synthese der Ligandenvorstufen **46–51** mit flexiblem sterischem Anspruch.

Keinen Einfluss auf die elektronischen Eigenschaften des Liganden hat dagegen die Größe der Cycloalkylsubstituenten, sodass sterische und elektronische Merkmale unabhängig voneinander variierbar sind. Der Einfluss der Ligandengröße wurde anhand der sehr anspruchsvollen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit einem vierfach *ortho*-substituierten Biphenyl als Produkt geprüft (Tabelle 2). Außerordentlich hohe

Tabelle 2: Die Aktivität der pentacyclischen NHC-Liganden **46–51** (Schema 15) bei der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.^[83]

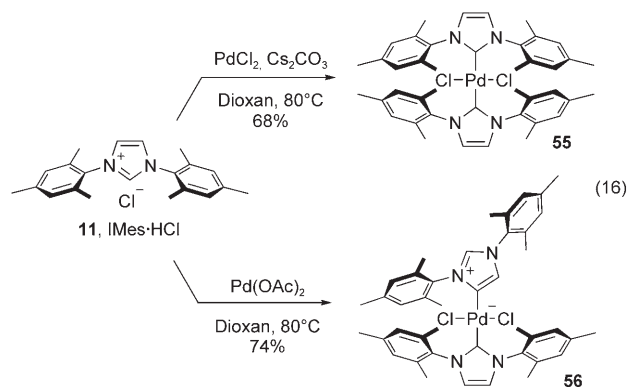
Nr.	NHC-OTf	R,R	Name	Ausbeute [%]
1	46	Me ₂	IBioxMe ₄	12
2	47	-(CH ₂) ₄ -	IBiox5	19
3	48	-(CH ₂) ₅ -	IBiox6	18
4	49	-(CH ₂) ₆ -	IBiox7	64
5	50	-(CH ₂) ₇ -	IBiox8	82
6	51	-(CH ₂) ₁₁ -	IBiox12	96

Aktivität verzeichneten die Liganden **50** und **51**, was hauptsächlich durch den „flexiblen sterischen Anspruch“ der mittelgroßen Spirocyclooctyl- und Spirocyclododecyl-Substituenten erklärt wurde. Diese Liganden konnten sogar den wechselnden sterischen Erfordernissen des Katalysators während der einzelnen Schritte im Katalysezyklus gerecht werden. Dagegen waren IMes-HOTf und IAd-HOTf in dieser Reaktion vollkommen ineffektiv. Leider wird dieses außerordentliche elegante Ligandensystem durch die aufwändige Präparation der Liganden eingeschränkt (sieben Stufen ausgehend von handelsüblichen Cycloalkanonen, Schema 15). Außerdem werden Alkalicyanide verwendet, um zu wichtigen β -Aminoalkohol-Zwischenstufen zu gelangen.

3. NHC-Pd-Komplexe in der homogenen Katalyse

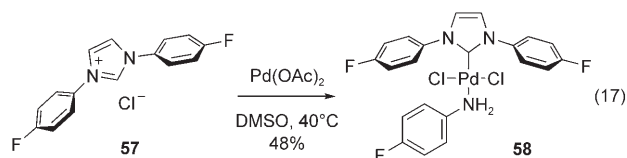
3.1. Die Bedeutung der Komplexierung von NHCs an Pd für die Katalyse

Die Leistungsfähigkeit in situ erzeugter Pd-NHC-Katalysatoren variiert stark mit der eingesetzten Palladiumquelle (Tabelle 1).^[54,75,76,80] Zudem sind die Ausbeuten oft nur moderat, wenn die Pd-NHC-Komplexe unter Bedingungen hergestellt werden, die den Bedingungen der Kreuzkupplung entsprechen.^[50,83,85,86] Außerdem koordinieren NHCs gelegentlich über ihr Kohlenstoffrückgrat (unter Bildung „ungewöhnlicher“ NHC-Komplexe, Schema 16),^[87] und auch Ab-



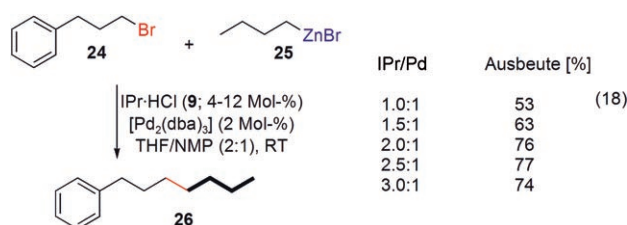
Schema 16.

bauprodukte der NHC-Vorstufen können in die Koordinationssphäre des Palladiumatoms eingebunden werden (Schema 17).^[88] Die Ausbeute einer Kreuzkupplung mit in



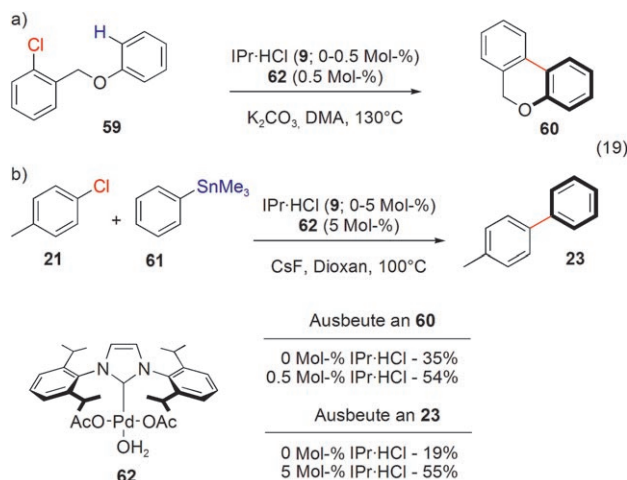
Schema 17.

situ hergestelltem Katalysator richtet sich nach zwei Vorgaben: 1) der Bildung einer gewissen Menge an aktivem Katalysator und 2) der Aktivität dieses Katalysators für die Reaktion. Allerdings können die jeweiligen Beiträge der beiden Vorgaben nicht unabhängig ermittelt werden. Bei den meisten der Kreuzkupplungen in Schema 3–15 wurden NHC und Palladiumquelle im Verhältnis 2:1 eingesetzt, da man annahm, dass sich eine Spezies [(NHC)₂Pd] bildet, doch Vergleiche von Präkatalysatoren unterschiedlicher Zusammensetzung lassen dies zweifelhaft erscheinen. Für die Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung nach Negishi variierten wir das IPr/Pd-Verhältnis zwischen 1:1 und 3:1, die Ausbeuten änderten sich aber nur wenig. Daher kann angenommen werden, dass eine einzige katalytisch aktive Spezies vorhanden war: ein einfach ligierter Komplex [(IPr)Pd], der in unterschiedlichen Mengen gebildet wird (Schema 18).^[54] Ähnliche Beobachtungen machten Fagnou et al.,^[89] als sie zu dem zuvor synthetisierten,



Schema 18.

katalytisch aktiven IPr-Pd-Komplex **62** einen Überschuss an IPr-HCl (**9**) gaben. Im Verlauf der intramolekularen Arylierung (Schema 19a) und bei der Stille-Reaktion (Schema 19b)

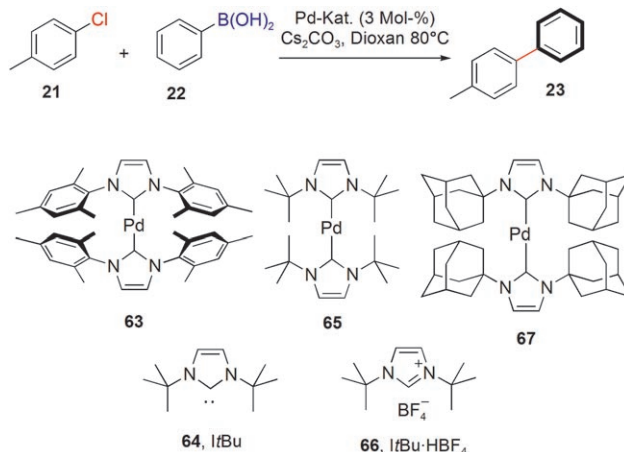


Schema 19.

wurde der Umsatz erhöht und die Abscheidung von Palladiummetall verhindert. Dabei brachte wahrscheinlich der Überschuss an Ligandenvorstufe das inaktivierte Pd wieder in den Katalysezyklus zurück; erwiesenermaßen wurde bei Zugabe von IPr-HCl (**9**, Tabelle 1) zu Pd/C ein aktiver Katalysator erzeugt. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass die aktive Spezies – ungeachtet des eingesetzten IPr/Pd-Verhältnisses – hier jeweils ein einfach ligierter IPr-Pd-Komplex war. Demnach ist es nicht möglich, die chemische Zusammensetzung und die tatsächliche Menge an aktivem Katalysator zu beeinflussen, wenn dieser in situ erzeugt wird. Gut möglich ist dagegen, dass unter solchen Bedingungen eine Reihe von Komplexen mit unterschiedlicher katalytischer Aktivität entsteht. Daher können auch keine quantitativen Studien zur Katalysatorleistung unternommen werden, deren Ergebnisse zur sicheren Bestimmung des Reaktionsmechanismus aber nötig wären, um zu vermeiden, dass ein großer Teil des wertvollen Edelmetalls und der Ligandenvorstufe verschwendet wird. Diese Probleme der Katalysatorerzeugung in situ könnten durch die Verwendung von definierten Pd-NHC-Komplexen umgangen werden – vorausgesetzt, diese Komplexe können unter den Reaktionsbedingungen aktiviert werden, was oft nicht der Fall ist. Obwohl sich die Aktivität eines aus IMes-HCl (**11**, Tabelle 1) und $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ erzeugten Katalysators mit NHC/Pd-Verhältnissen von 1:1^[90] und 2:1 kaum unterschied,^[75] war der entspre-

chende isolierte Komplex $[(\text{IMes})_2\text{Pd}]$ (**63**) vollkommen inaktiv (Tabelle 3, Nr. 1–3).^[90] Für IrBu (**64**) als Ligand aber galt das Gegenteil: $[(\text{IrBu})_2\text{Pd}]$ (**65**) ergab 68 % Ausbeute, der aus IrBu-HBF₄ (**66**) und $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (1:1) hergestellte Katalysator

Tabelle 3: Vergleich von $(\text{NHC})_2\text{Pd}^0$ -Präkatalysatoren und in situ erzeugten Katalysatoren bei der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.^[75, 90, 91]



Nr.	NHC	Pd-Katalysator	Ausbeute [%]
1	IMes (2)	$[(\text{IMes})_2\text{Pd}]$ (63)	0
2	IMes-HCl (11) + $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (1:1)		93
3	IMes-HCl (11) + $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (2:1)		96
4	IrBu (64)	$[(\text{IrBu})_2\text{Pd}]$ (65)	68
5	IrBu-HBF ₄ (66) + $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (1:1)		0
6	IAd (1)	$[(\text{IAd})_2\text{Pd}]$ (67)	96
7	IAd-HCl (18) + $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2:1)		44

war dagegen vollständig inaktiv (Tabelle 3, Nr. 4 und 5).^[90] Der noch größere Komplex $[(\text{IAd})_2\text{Pd}]$ (**67**)^[91] war in der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von nichtaktivierten Chlorarenen bei Raumtemperatur hoch aktiv, der in situ hergestellte Katalysator (IAd/Pd 2:1) dagegen kaum.^[75] Ähnliches wurde auch für Palladium(II)-Präkatalysatoren beobachtet: $[(\text{IMes})_2\text{PdCl}_2]$ (**55**) war bei Heck-Mizoroki- und Suzuki-Miyaura-Reaktionen vollkommen unreaktiv (Tabelle 4),^[87] der ungewöhnliche Pd-Komplex **56** (Schema 16), in dem ein IMes-Ligand über C4, der andere über das Carbenkohlenstoffatom C1 koordiniert, hatte dagegen eine ähnlich hohe Aktivität wie der in situ hergestellte Katalysator. Als Grund hierfür kommt die Labilität des ungewöhnlich koordinierenden Carbenliganden unter den Reaktionsbedingungen in Betracht. Die Dissoziation dieses Liganden produziert wahrscheinlich einen katalytisch aktiven, einfach ligierten IMes-Pd-Komplex. Diese Beispiele illustrieren einen wichtigen Aspekt: Die Koordination von NHCs an Pd ist nicht trivial, und die Erzeugung eines aktiven Katalysators ist für katalytische Anwendungen maßgeblich.

Zusammengefasst sind zweifach ligierte homoleptische NHC-Pd^{II}-Komplexe – wahrscheinlich wegen ihrer geringeren Stabilität – wesentlich weniger aktiv als entsprechende Pd⁰-Komplexe. Rechnungen zufolge haben NHC-Liganden höhere Affinitäten zu Pd^{II} als zu Pd⁰.^[53] Die Ergebnisse in Tabelle 4 zeigen, dass die Pd^{II}-Präkatalysatoren wesentlich aktiver sind, wenn ein labiler Ligand anstelle eines zweiten

Tabelle 4: Vergleich von $(\text{NHC})_2\text{Pd}^{\text{II}}$ -Präkatalysatoren und in situ erzeugten Katalysatoren bei der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung (a) und der Heck-Mizoroki-Reaktion (b).^[87]

a)

b)

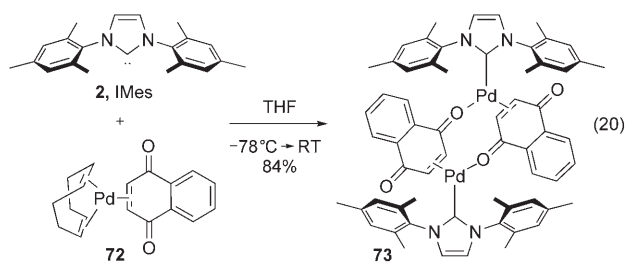
Nr.	Pd-Katalysator	Ausbeute [%]	
		69	71
1	$[(\text{IMes})_2\text{PdCl}_2]$ (55)	0	0
2	$[(\text{IMes})\text{PdCl}_2\text{-(C4-IMes)}]$ (56)	44	77
2	IMes-HCl (11) + $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1:1)	76	56
3	IMes-HCl (11) + $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2:1)	56	66

NHC-Liganden vorhanden ist. Palladiumkomplexe mit chelatisierenden Liganden und Pinzettenkomplexe^[20] sind noch stabiler als ihre Gegenstücke mit einzähnigen Liganden.^[4] Allgemein erwiesen sie sich bei Kreuzkupplungen jedoch nur als begrenzt nützlich, auch wenn in Einzelfällen^[92–94] hohe TOFs und TONs bei hohen Temperaturen beobachtet wurden. Da chelatisierende NHCs schwerer zugänglich sind, konzentrierte sich die Entwicklung von allgemeinen Katalysatoren für die Synthese ausschließlich auf die einzähnigen Carbene.

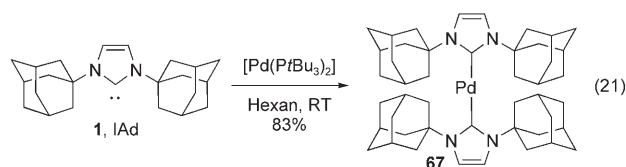
3.2. Allgemeine Synthesemethoden für Pd-NHC-Komplexe

Die Synthese von definierten Pd-NHC-Komplexen wurde eingehend untersucht. In diesem Abschnitt sollen die verfügbaren allgemeinen Syntheserouten kurz vorgestellt und jeweils durch ein Beispiel illustriert werden.

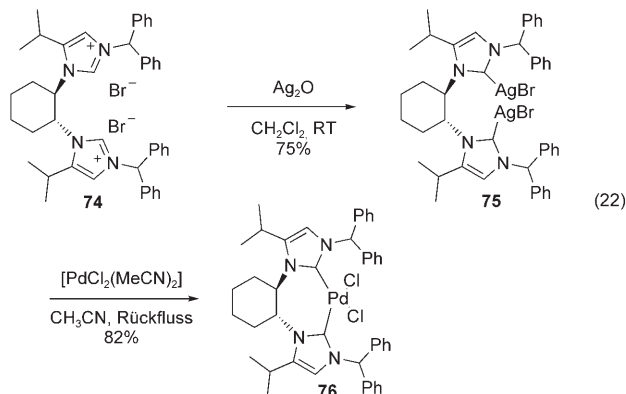
Die meisten NHCs bilden mit Pd^0 und auch mit Pd^{II} entweder einfach oder zweifach ligierte Komplexe; höhere Koordinationszahlen werden nur selten und nur für die kleinsten NHCs beobachtet.^[95–98] Der Ligandenaustausch, angetrieben durch die starke Pd-NHC-Bindung, bietet eine ausgezeichnete Möglichkeit, Pd-NHC-Komplexe ausgehend von Pd^{II} - oder Pd^0 -Komplexen mit Alkenen,^[99] Phosphanen,^[91] Stickstoffdonorliganden^[45] oder verbrückenden Chlorid-^[37,100] oder Acetationen herzustellen (Schema 20–25).^[101] Als Carben-



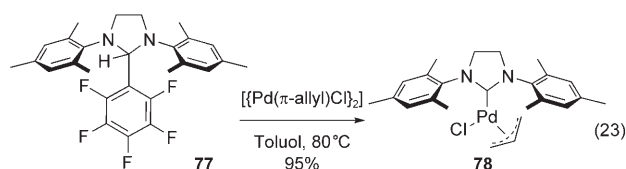
Schema 20.



Schema 21.

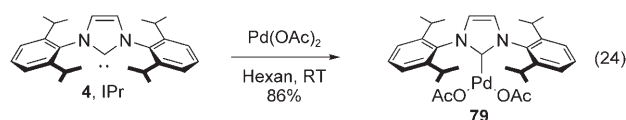


Schema 22.



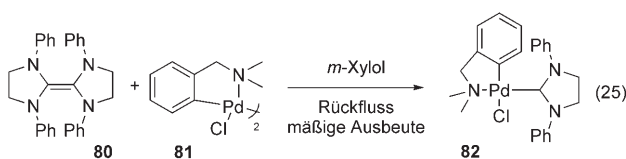
Schema 23.

quelle sind isolierte Carbene geeignet (Schema 20, 21 und 24) oder auch Carbenübertragungsreagentien wie Silberhalogenide

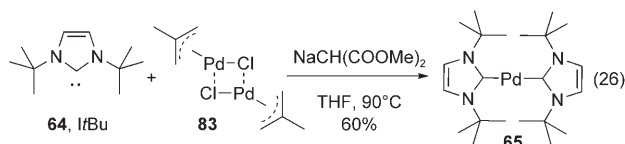


Schema 24.

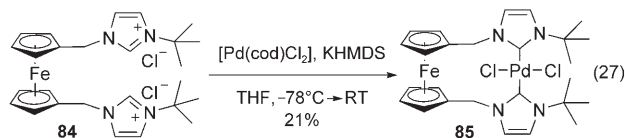
nidkomplexe (Schema 22), Pentafluorbenzoladdukte (Schema 23) oder Carbindimere (Schema 25). Unter bestimmten Bedingungen kann mit der NHC-Komplexierung auch die Reduktion von Pd^{II} zu Pd^0 einhergehen (Schema 26).^[102] Eine andere Möglichkeit ist es, eine Azoliumsals-Vorstufe zusammen mit einer Base einzusetzen, um in situ den NHC-Ligand zu bilden, der dann durch eine Pd-Spezies abgefangen wird (Schema 16 und 27–29). Effektiv sind starke Basen wie



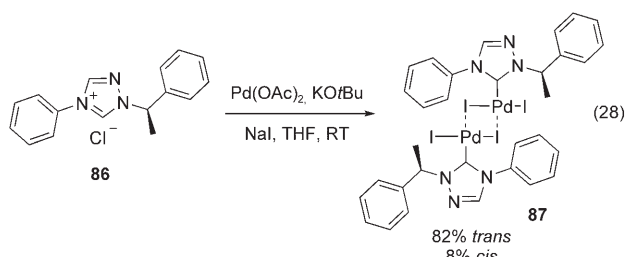
Schema 25.



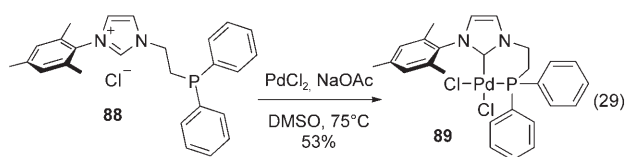
Schema 26.



Schema 27.

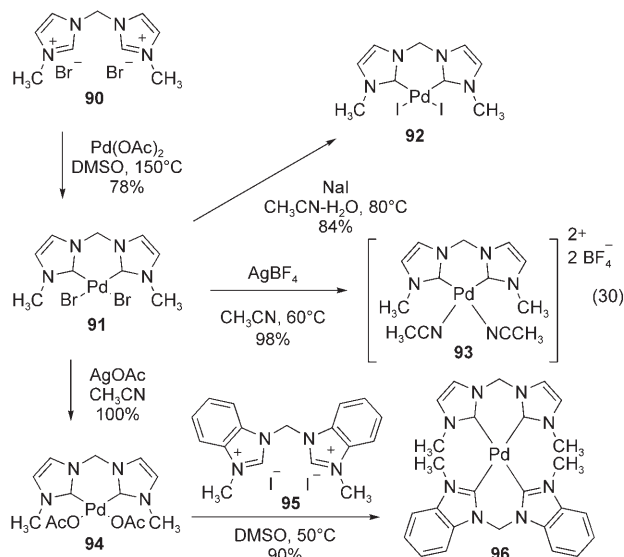


Schema 28.

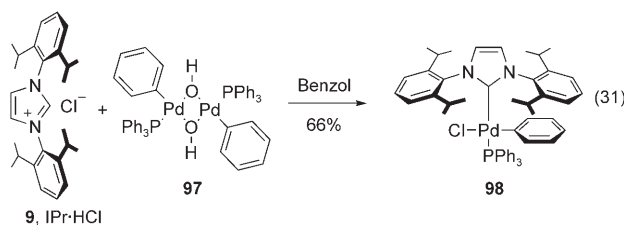


Schema 29.

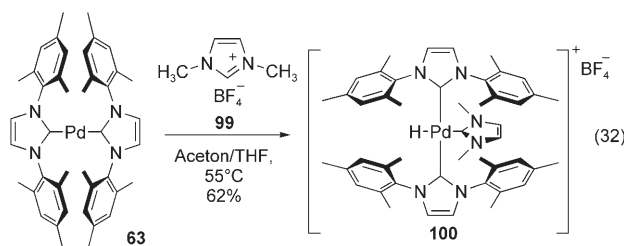
KHMDS^[43] oder KOtBu^[103], häufiger aber werden schwache Basen wie Cs₂CO₃^[87] oder sogar NaOAc^[44] eingesetzt. Allerdings ist unklar, welchem Mechanismus die Carbenerzeugung und der Carben transfer in Gegenwart von solchen schwachen Basen folgen. Unter dem Aspekt der Atomökonomie ist Pd(OAc)₂ besonders attraktiv, da es als Palladiumquelle und als Base wirkt (Schema 17 und 30);^[88,98,104,105] ein hydroxoverbrückter Palladiumkomplex erfüllt einen ähnlichen Zweck (Schema 31).^[106] Halogenidionen, die entweder aus dem Azoliumsalz (Gegenion) oder aus einem Additiv stammen, koordinieren an das Pd-Atom unter Bildung von NHC-Palladiumhalogenidkomplexen (Schema 16, 17, 28, 30 und 31). Die an das Pd-Atom gebundenen Halogenidionen werden durch Silber- oder Alkalimetallsalze von Ionen mit hoher Koordinationstendenz in geeigneten Lösungsmitteln leicht ausgetauscht. Werden hingegen Salze von schwach koordinierenden Anionen wie BF₄⁻ oder PF₆⁻ in Acetonitril verwendet, entstehen die kationischen Palladium-Acetonitril-Komplexe, die in Form ihrer BF₄⁻ oder PF₆⁻-Salze isoliert werden (Schema 30).^[98,104] Schließlich inserieren Pd⁰-Spezies oxidativ in C-H-,^[95] C-Cl-^[107] und C-S-Bindungen^[108] (Schema 32–34) am Carbenkohlenstoffatom unter Bildung von NHC-Pd^{II}-Komplexen.



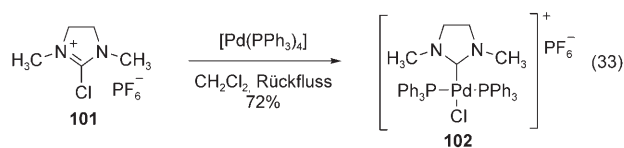
Schema 30.



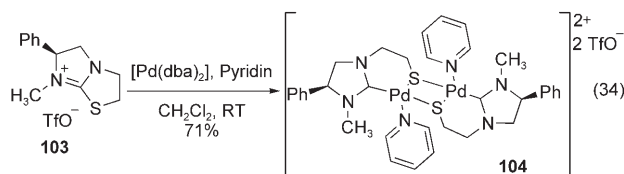
Schema 31.



Schema 32.



Schema 33.

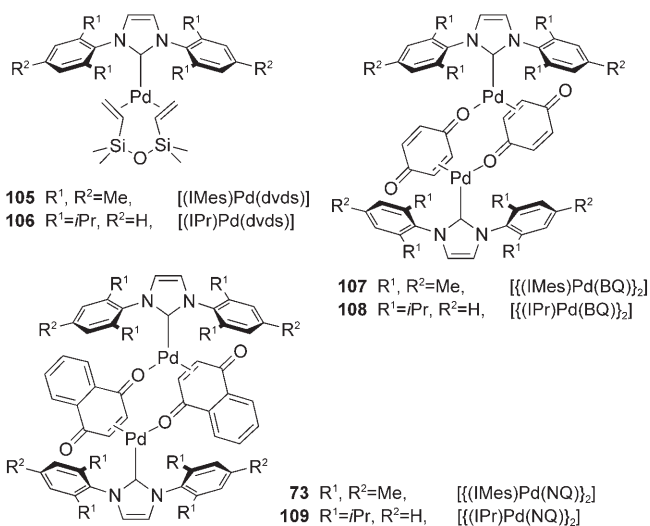


Schema 34.

3.3. Die Entwicklung von definierten, hoch aktiven, einfach ligierten Pd-NHC-Präkatalysatoren

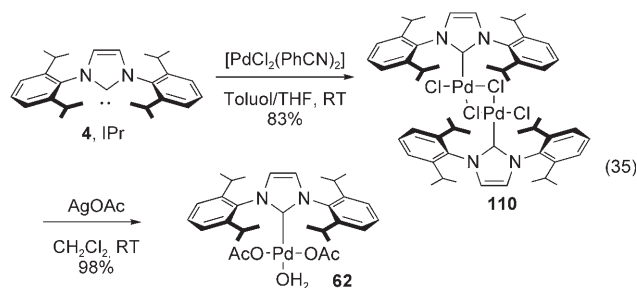
Stabile, koordinativ gesättigte 18- oder 16-Elektronenkomplexe werden dann gebildet, wenn die vier Koordinationsstellen um das Pd-Atom (Oxidationszahl 0 bzw. +II) besetzt werden. Den Screenings aus Abschnitt 2.3 zufolge stellen die voluminösen Carbene IPr (**4**) und SIPr (**5**) sowie – etwas weniger ausgeprägt – IMes (**2**) und SIMes (**3**) die aktivsten und vielseitigsten Liganden in Pd-NHC-katalysierten Reaktionen dar. Diese Carbene werden bevorzugt zur Stabilisierung von koordinativ ungesättigten, einfach ligierten Pd-NHC-Spezies verwendet. Die analogen einfach ligierten Pd-Komplexe mit voluminösen Phosphanen weisen bei Kreuzkupplungen eine hervorragende Aktivität auf.^[109] Deshalb genügt ein einziger voluminöser NHC-Ligand für eine hohe Katalysatoraktivität. Bis zu drei weitere Koordinationsstellen können dann mit geeigneten absplätzbaren Liganden besetzt werden. Diese Liganden bestimmen, wie leicht der Pd-NHC-Präkatalysator aktiviert wird, und diese Aktivierung ist entscheidend für den Erfolg der angestrebten katalytischen Transformation. Letztlich entscheiden die Oxidationsstufe des Palladiumzentrums und, weniger ausgeprägt, die absplätzbaren Liganden über die Stabilität des Komplexes.

Die NHC-Pd⁰-Komplexe sind gegenüber Sauerstoff nur unzureichend beständig, lassen sich schlecht aufbewahren und können nur durch beschwerliche Synthesen hergestellt werden, die sämtlich die Handhabung der feuchtigkeits- und luftempfindlichen freien Carbene erfordern. Diese Vorgaben schränken ihren Nutzen als Präkatalysatoren ein. Die Gruppe um Beller synthetisierte eine Reihe von einfach ligierten IPr- und IMes-Pd⁰-Komplexen mit *para*-Chinon- (**73**, **107–109**) oder dvds-Liganden (**105**, **106**) durch Austausch der Cycloocta-1,5-dien(cod)-Liganden in den kommerziell nicht erhältlichen [Pd(cod)alken]-Komplexen (z. B. **72**, Schema 20).^[99, 110, 111]



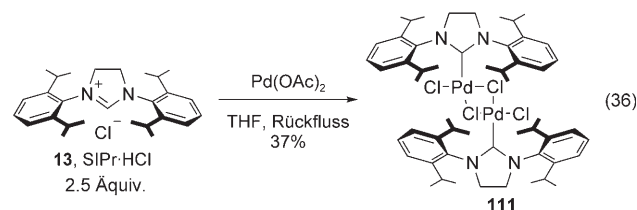
Die NHC-Pd^{II}-Komplexe sind wegen ihrer Stabilität gegenüber Luft, Feuchtigkeit und Erwärmen als Präkatalysatoren attraktiver, zudem können sie lange Zeit gelagert

werden. Für einfache Palladiumsalze, zum Beispiel das Acetat Pd(OAc)₂, sind IPr-Addukte bekannt. Zur Herstellung der monomeren IPr-Komplexe von Pd(OAc)₂ und Pd(OOCCF₃)₃ wurde das Palladiumsalz unter Ausschluss von Wasser mit dem freien Carben **4** versetzt (z. B. **79**, Schema 24).^[101, 112] Bei der ähnlichen Reaktion mit [PdCl₂(RCN)₂] bildete sich dagegen ein dimeres IPr-PdCl₂-Addukt



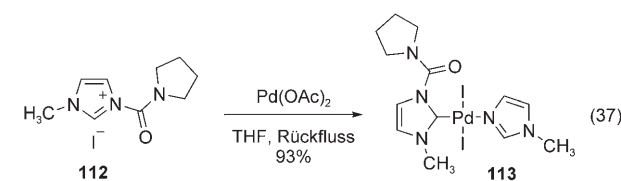
Schema 35.

110 (Schema 35).^[113] Ein weiterer Anionenaustausch mit **110** ergab **62**, das hydratisierte Analogon von Komplex **79**.^[89, 114] Ähnliche Komplexe können auch direkt aus den Imidazoliumsalzen aufgebaut werden, was die umständliche Handhabung des freien Carbens vermeidet: Andrus et al. erhielten das SIPr-PdCl₂-Dimer **111** in 37 % Ausbeute durch einfaches Erwärmen von Pd(OAc)₂ und 2.5 Äquivalenten SIPr-HCl (**13**) in THF (Schema 36).^[86] Trotz des großen Überschusses



Schema 36.

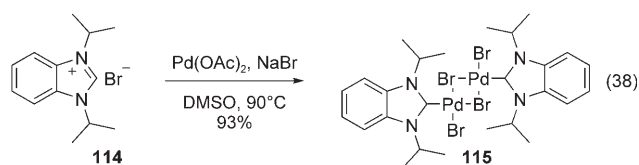
an NHC-Vorstufe entstand nur die einfach ligierte Pd-NHC-Spezies. Bei dem vorgeschlagenen Komplexbildungsmechanismus greift zunächst Pd(OAc)₂ das 4,5-Dihydroimidazoliunion an. Anschließend findet ein Ligandenaustausch mit Chlorid statt, und schließlich wird in einer 1,2-Elimination Essigsäure freigesetzt. Der Komplex **111** wurde nicht in der Katalyse eingesetzt. Ähnlich verlief die Synthese des ungewöhnlichen Komplexes **113** durch Erhitzen von **112** mit Pd(OAc)₂ (Schema 37).^[115] Höchstwahrscheinlich greift zu-



Schema 37.

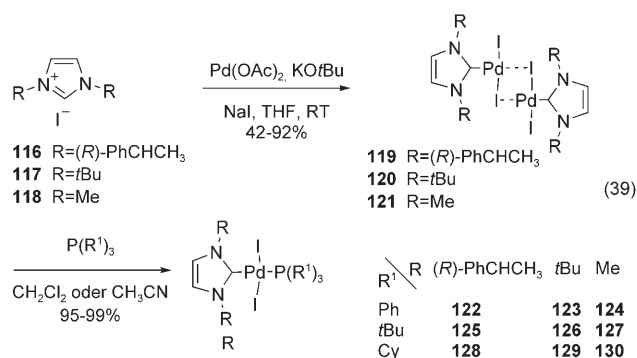
nächst die Essigsäure, die bei der Bildung des einfach ligierten NHC-Pd-Komplexes freigesetzt wird, das zweite Äquivalent *N*-Carbamoylimidazoliumsalz an und produziert *N*-Methylimidazol und *N*-Acetylpyrrolidin. Die Komplexbildung der einfach ligierten NHC-Pd-Spezies durch *N*-Methylimidazol schließt die ungewöhnliche Transformation ab.

Die Herstellung solcher Komplexe gelingt nicht nur mit Imidazoliumsalzen. Durch Erhitzen von **114**, Pd(OAc)₂ und NaBr in DMSO synthetisierten Huynh et al. das Benzimidazolyl-2-yliden-PdBr₂-Dimer **115** in 93 % Ausbeute (Schema 38).^[116] Bei Zugabe von N- oder P-Liganden (L = CH₃CN,



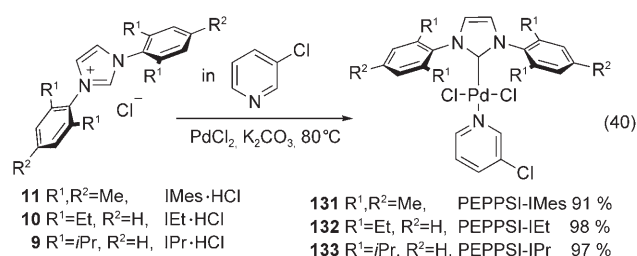
Schema 38.

PPh₃) wurden die monomeren Komplexe [(NHC)PdBr₂(L)] gebildet. Wo für das Acetonitril-Addukt eine *trans*-Konfiguration zwischen NHC und CH₃CN beobachtet wurde, war für den Phosphankomplex das *cis*-Addukt offenbar stabiler. Zuvor folgten schon Glorius et al. einem ähnlichen Syntheseweg.^[83] Beim Erhitzen von IBiox6-HOTf (**48**) mit Pd(OAc)₂ und LiCl in THF erhielten sie das entsprechende NHC-PdCl₂-Dimer in 91 % Ausbeute. Die größere IBiox12-Vorstufe **51** bildete nur dann Komplexe, wenn Cs₂CO₃ zugegeben wurde. Dass die Ausbeute nur 45 % betrug, lag wahrscheinlich an einer Zersetzung durch die Base. Schon zuvor hatten Herrmann et al. gezeigt, dass sich verbrückte NHC-PdI₂-Dimere (**119–121**) bilden, wenn die Imidazoliumsalze **116–118** mit KOtBu, Pd(OAc)₂ und NaI umgesetzt werden. Der Zusatz von Triaryl- oder Trialkylphosphanen resultierte in einer Reihe gemischter Komplexe [(NHC)PdI₂(PR₃)] (**122–130**)^[117] mit *trans*-Konfiguration (Schema 39). Durch die einfache modulare Synthese ist es im Prinzip möglich, eine Bibliothek von Katalysatoren mit maßgeschneiderten Aktivitäten aufzubauen. Vor kurzem berichteten wir über die [(NHC)PdCl₂(3-ClPy)]-Komplexe **131–133**, die durch Erhitzen einer Mischung aus PdCl₂ und 1.1 Äquivalenten der Imidazoliumsalze **9–11** mit K₂CO₃ in 3-Chlorpyridin in ausgezeichneten Aus-



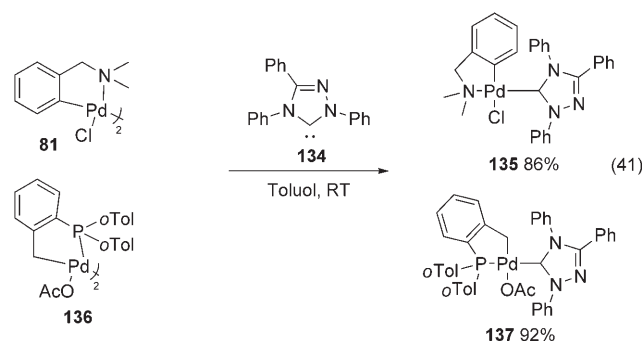
Schema 39.

beuten gewonnen wurden (91–98 %), ohne dass der Ausschluss von Wasser erforderlich war (Schema 40).^[118] Der 3-Chlorpyridin-Überschuss konnte durch Destillation wiedergewonnen werden. Später wurde diese Reaktion auf den Kilogramm-Maßstab übertragen.



Schema 40.

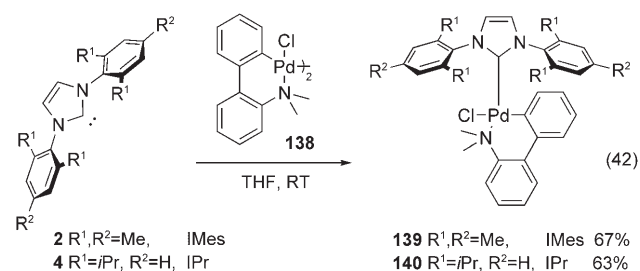
Große Beachtung fanden auch Komplexe mit absaltbaren zweizähligen Liganden. Eine häufige Herstellungsmethode für NHC-Palladacyklen, der sich auch Herrmann et al. kürzlich bedienten,^[97] ist das Herauslösen eines verbrückenden Chloridliganden aus einem dimeren Palladacyclus durch ein freies NHC (Schema 41). Später verbesserte die Gruppe



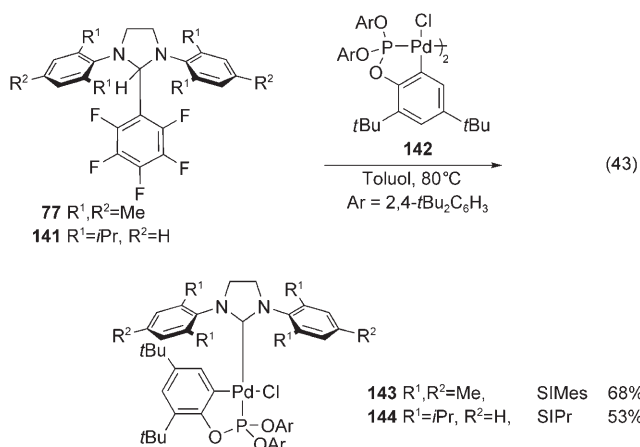
Schema 41.

diese Methode, indem sie ähnliche Palladacyklen aus den entsprechenden Imidazoliumsalzen durch In-situ-Carbenbildung herstellte. Dies gelang mithilfe einer schwachen Base (NaOAc) in DMSO; die stärker basischen cyclischen Diaminocarbenen erforderten allerdings KOtBu.^[119] Nolan et al. synthetisierten aus den isolierten Carbenen **2** und **4** Palladacyclus-Präkatalysatoren mit IMes- (**139**) und IPr-Liganden (**140**; Schema 42).^[120] Bedford et al. erhielten mit moderaten Ausbeuten die Phosphit-Palladacyklen **143** und **144** (Schema 43) mit gesättigten NHC-Liganden; als NHC-Quelle dienten die Pentafluorbenzol-Carbenaddukte **77** bzw. **141**.^[121] Dieser Syntheseweg ist nur für 4,5-Dihydroimidazolium-NHCs geeignet. Ebenfalls beschrieben wurden Palladacyclus-Addukte mit *N,N'*-Diphenyl-4,5-dihydroimidazolyl-2-yliden (z. B. **82**, Schema 25 und **422**, Abbildung 10).^[100]

Die Gruppe um Nolan beschäftigte sich intensiv mit der Entwicklung von [(NHC)Pd(π-allyl)Cl]-Komplexen. Sie versetzte die entsprechenden π-Allyl-Palladiumchlorid-Dimere bei Raumtemperatur mit freien Carbenen und erhielt in

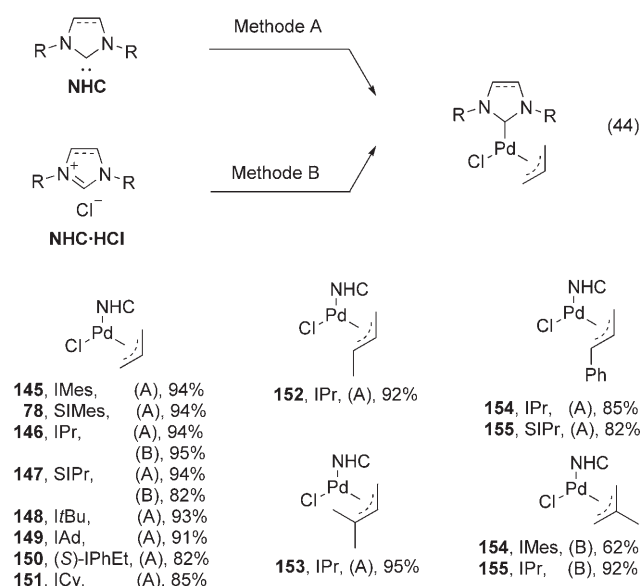


Schema 42.



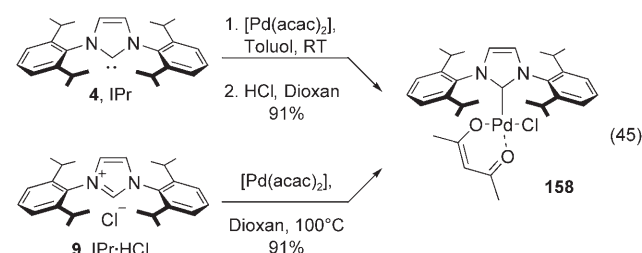
Schema 43.

hohen Ausbeuten monomere Pd-NHC-Spezies (Schema 44).^[122–126] Da die Handhabung von freien Carbenen die Menge an Präkatalysator stark einschränkte, entwickelten Nolan und Mitarbeiter eine Eintopfsynthese: Das Carben wurde im großen Maßstab aus dem Imidazoliumsalz und KO $t\text{Bu}$ in technischem 2-Propanol gewonnen und sofort an



Schema 44. Methode A: $\frac{1}{2}[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$, 1.1 Äquiv. NHC, THF, RT. Methode B: $\frac{1}{2}[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$, 1.4 Äquiv. NHC-HCl, KO $t\text{Bu}$, $i\text{PrOH}$, RT. Die NHC-Vorstufen sind in Tabelle 1 und 3 abgebildet.

$[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ addiert.^[122] Dieses Vorgehen erforderte jedoch einen großer Überschuss der Ligandenvorstufe (1.4 Äquiv. NHC-HCl gegenüber 1 Äquiv. NHC, Schema 44). Auf diese Weise wurde eine modulare Katalysatorfamilie erzeugt, bei der zahlreiche N,N' -Diaryl- oder -Dialkyl-NHCs sowie verschiedene Substituenten am Allyl-liganden eingeführt werden können. Ein alternativer Weg zu entsprechenden Komplexen mit gesättigten NHC-Liganden stammt von Waymouth et al. (Schema 23).^[37] $[(\text{NHC})\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]$ -Komplexe können auch als Ausgangsverbindungen für andere Präkatalysatoren dienen. Zum Beispiel führte die Zugabe von HCl zu **146** zur Bildung von $[(\text{IPr})\text{PdCl}_2]_2$ (**110**).^[127] Durch ein solches Verfahren synthetisierten Stahl et al. kürzlich siebengliedrige Carbene mit Biphenylrückgrat.^[128,129] In ihrer jüngsten Arbeit stellte die Gruppe um Nolan den $[(\text{NHC})\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$ -Komplex **158** vor (Schema 45).^[130] Zunächst wurde aus $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ und isoliertem IPr



Schema 45.

(4) eine IPr-Pd-Zwischenstufe erzeugt. Einer der beiden acac-Liganden war an diese Zwischenstufe über das C3-Atom, der andere wie üblich chelatisierend gebunden. Wurde dieser Komplex mit 1 Äquivalent HCl in Dioxan versetzt, entstand **158** in ausgezeichnete Gesamtausbeute. Die Synthese kann auch etwas geradliniger ausgeführt werden:^[131] Wegen der inhärenten Basizität des acac-Liganden reagieren $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ und IPr-HCl (**9**, Tabelle 1) in siedendem Dioxan direkt zu **158**.

4. Anwendung von Pd-NHC-Katalysatoren in Kreuzkupplungen

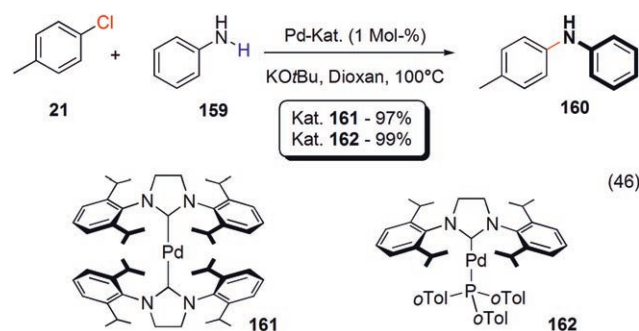
Bei vielen metallkatalysierten Kreuzkupplungen wird zwischen einem nucleophilen (eine Organometallverbindung, ein Amin oder ein Alkohol) und einem elektrophilen Reaktionspartner (eine organische Halogen- oder Pseudohalogenverbindung) eine neue Einfachbindung geschlossen.^[8] Thermodynamisch angetrieben wird die Reaktion durch die Bildung eines anorganischen Salzes. Eine Reihe von Metallen ist in der Lage, einen solchen Prozess zu katalysieren, doch die Vielseitigkeit von Palladiumverbindungen gilt als unübertroffen.^[7] NHCs üben in den palladiumvermittelten Reaktionen aus folgenden Gründen einen positiven Einfluss aus: 1) Wegen der stark σ -elektronenschiebenden Eigenschaften der NHC-Liganden kann das Pd-Zentrum auch oxidativ an solche Bindungen addieren, die normalerweise nicht angegriffen werden, zum Beispiel in Chlorarenen^[132]

oder Chloralkanen;^[133,134] 2) wegen des Platzbedarfs der NHCs ist ebenso wie bei sperrigen Phosphanen die reduktive Eliminierung erleichtert;^[135,136] 3) wegen der starken Pd-NHC-Bindung und den wenigen möglichen Zerfallswegen bleibt das Metall, selbst wenn nur ein einziger NHC-Ligand koordiniert ist, sicher in einem löslichen, katalytisch aktiven Zustand. Durch die besonderen Komplexbildungseigenschaften von NHCs an Pd sind also definierte Komplexe synthetisierbar, die leicht aktiviert werden können und gegenüber in situ hergestellten Komplexen viele Vorteile bieten. Im Idealfall werden solche Präkatalysatoren direkt aus dem jeweiligen Imidazoliumsalz gewonnen, ohne dass die feuchtigkeits- und luftempfindlichen Carbene isoliert werden müssen. Gleichfalls sollten die Ausbeuten unabhängig vom Präparationsmaßstab hoch sein. Damit also Pd-NHC-katalysierte Kreuzkupplungen im akademischen und industriellen Bereich breiten Einsatz finden, müssen, abgesehen von der katalytischen Aktivität, vor allem praktische Überlegungen wie Verfügbarkeit, Kosten und Anwenderfreundlichkeit in Erwägung gezogen werden. Sind erst Präkatalysatoren, die diese Kriterien erfüllen, kommerziell erhältlich, ist das Ziel eines universellen Kreuzkupplungskatalysators schon fast erreicht.

4.1. Der Katalysezyklus Pd-NHC-vermittelter Kreuzkupplungen

Bis dato gibt es nur sehr wenige mechanistische Studien (experimentell und theoretisch) über den Katalysezyklus von Pd-NHC-vermittelten Kreuzkupplungen.^[53,137] Die folgende Diskussion gründet daher auf Erfahrungen mit Reaktionen, die von Palladium-Phosphan-Komplexen (speziell mit sperrigen und stark σ -elektronenschiebenden Trialkylphosphanen) katalysiert werden. Zusätzlich werden Vergleiche mit der katalytischen Aktivität von Pd-NHC-Katalysatoren angestellt, die entweder aus definierten Komplexen entstehen oder in situ erzeugt werden. Überdies werden Studien zu definierten Pd-NHC-Komplexen herangezogen, die den vorgeschlagenen Zwischenstufen im Katalysezyklus entsprechen können.

Auch wenn man die Unsicherheiten beiseite lässt, die mit der In-situ-Erzeugung des Katalysators einhergehen (Abschnitt 3.1), ist über den Aktivierungsmechanismus des Präkatalysators noch recht wenig bekannt. Selbst die Verwendung von definierten Präkatalysatoren hilft nicht viel weiter, insbesondere wenn Reaktionen bei hohen Temperaturen betrachtet werden. Bei 100°C war der isolierte Komplex $[(\text{SIPr})_2\text{Pd}]$ (**161**) in der Buchwald-Hartwig-Aminierung von Chlorarenen ein hervorragender Katalysator (Schema 46).^[138,139] In Gegenwart von Phosphanen ist dieser Komplex allerdings schon bei mäßigen Temperaturen sehr labil.^[139] Daraus schlossen Caddick und Cloke et al., dass im Aktivierungsschritt lediglich einer der NHC-Liganden dissoziiert. Zu dieser Überlegung passt, dass der gemischte Komplex $[(\text{SIPr})\text{Pd}[\text{P}(o\text{-Tol})_3]]$ (**162**) katalytisch genauso aktiv war wie das homoleptische Carbenanalogon **160**. Auch Palladium(II)-Komplexe mit nur einem NHC-Liganden eignen sich als Katalysatorvorstufen, gesetzt den Fall, dass die Reduktion zu $[(\text{NHC})\text{Pd}^0]$ leicht abläuft. Wie leicht diese Reduktion stattfindet, wird durch den abzuspaltenden Liganden vorge-

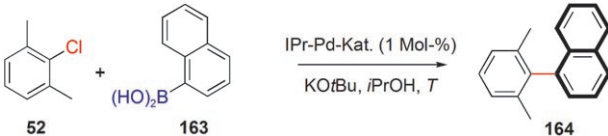


Schema 46.

geben. Deshalb sollten verschiedene Präkatalysatoren unterschiedlich abschneiden, was auch experimentell bestätigt wurde: Fagnou et al. beobachteten bei einer intramolekularen Arylierung mit verschiedenen einfach ligierten IPr-Pd-Präkatalysatoren Ausbeuten zwischen 32 und 66 % (Tabelle 5).^[89] Der Komplex **146** war zwar schon so effizient wie der in situ hergestellte Katalysator, der hydratisierte Komplex $[(\text{IPr})\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{OH}_2)]$ (**62**) erwies sich aber als überlegen. Andererseits wurden für die Komplexe $[(\text{IPr})\text{PdCl}_2]_2$ (**110**) und $[(\text{IPr})\text{Pd}(\text{NQ})_2]$ (**109**) Ausbeuten unter 50 % beobachtet. Nolan et al. untersuchten die Aktivierung von π -Allyl-^[123,124] und Acetatkomplexen^[112] sowie Palladacyclen mit IPr-Liganden^[124] in einer anspruchsvollen Suzuki-Miyaura-Kupplung bei Raumtemperatur (1.1 Äquiv. Arylboronsäure, 1.2 Äquiv. KOtBu, *i*PrOH). Zusätzlich wurde der $[(\text{IPr})\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})]$ -Komplex **133** von uns einbezogen.^[118] Einige Punkte dieser Versuchsreihe sind erwähnenswert: Erstens waren bei der Kupplung von *para*-Chlortoluol und Phenylboronsäure die von IPr und von IMes abgeleiteten Präkatalysatoren zwar gleich stark, die Kupplung der sterisch gehinderten Substrate 2-Chlor-1,3-xylol (**52**) und 1-Naphthylboronsäure (**163**, Tabelle 6) gelang aber nur mit IPr glatt. Diese Beobachtung stimmt mit Daten für in situ hergestellte Katalysatoren (Tabelle 4) überein und impliziert, dass weniger die Bildung einer aktiven Spezies als vielmehr die intrinsische Reaktivität des Liganden die gemessene Aktivität widerspiegelt. Zweitens lieferten sämtliche IPr-Präkatalysatoren (mit Ausnahme von **106**) bei 50°C hervorragende Ausbeuten; größere Unterschiede gab es nur bei Raumtemperatur. Unabhängig vom abspaltbaren Liganden ließen sich

Tabelle 5: Der Einfluss des Präkatalysators auf die Effizienz einer intramolekularen Arylierung.^[89]

Nr.	IPr-Pd-Katalysator	Ausbeute [%]
1	IPr-HCl (9) + Pd(OAc) ₂ (1:1)	55
2	$[(\text{IPr})\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]$ (146)	54
3	$[(\text{IPr})\text{PdCl}_2]_2$ (110)	48
4	$[(\text{IPr})\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{OH}_2)]$ (62)	66
5	$[(\text{IPr})\text{Pd}(\text{NQ})_2]$ (109)	32

Tabelle 6: Der Einfluss des Präkatalysators auf die Effizienz der Suzuki-Miyaura-Reaktion bei Raumtemperatur mit schwierigen Substratkombinationen.^[112, 118, 123, 124]


Nr.	IPr-Pd-Katalysator	Ausbeute [%] ^[a]	
		bei 50°C	bei RT
1	[(IPr)PdCl(π -allyl)] (146)	92	39
2	[(IPr)PdCl(π -methallyl)] (156)	94	27
3	[(IPr)PdCl(π -crotyl)] (152)	-	91 ^[b]
4	[(IPr)PdCl(π -cinnamyl)] (154)	-	94 ^[c]
5	[(IPr)PdCl(π -prenyl)] (153)	-	95 ^[c]
6	[(IPr)PdCl(Palladacyclus)] (140)	96	93
7	[(IPr)Pd(OAc) ₂] (79)	100 ^[d]	-
8	[(IPr)Pd(dvds)] (106)	0	0
9	[(IPr)Pd(NQ)] ₂ (109)	95	42
10	[(IPr)PdCl(3-ClPy)] (133)	-	85 ^[e]

[a] 1 h. [b] 45 min. [c] 25 min. [d] 3 h bei 40°C. [e] 2 h.

die Katalysatoren bei höheren Temperaturen leicht aktivieren. Kupplungen bei Raumtemperatur erforderten jedoch eine sorgfältige Auswahl der Präkatalysatorstruktur. Drittens dauerten die Kreuzkupplungen mit den π -Allylkomplexen **146**, **152–154** und **156** unterschiedlich lange. Wurden Präkatalysatoren mit Substituenten an C1 der Allyleinheit eingesetzt, so waren die Kupplungen erheblich schneller.^[123] Substituenten an C2 brachten dagegen keinen Effekt.^[124] Eine derartige Beschleunigung ist nur möglich, wenn der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gesamtreaktion die Erzeugung des aktiven Katalysators ist – und bei diesem handelte es sich jedesmal um eine einfach ligierte IPr-Pd⁰-Spezies! Wir fanden in Ab-initio-Rechnungen auf dem HF/3-21G-Niveau für das einfach ligierte [(IPr)Pd] schwache Wechselwirkungen zwischen den Methyl-Wasserstoffatomen des *ortho*-Isopropylsubstituenten und dem Pd-Zentrum (Abbildung 5).^[53] Ähnliche schwache Pd...H-C-Wechselwirkungen wurden in katalytisch hoch aktiven Trialkylphosphankomplexen beobachtet.^[140] Eine flache PEHS deutete auf eine hoch flexible Konformation hin. Die beweglichen Isopropylgruppen können die Umgebung des Metallzentrums im Laufe des Katalysezyklus erheblich modifizieren. Dies geschieht auf ähnliche Weise wie bei den von Glorius et al. entwickelten Liganden mit flexiblem sterischem Anspruch (Schema 15).^[83]

Die Gruppe um Nolan untersuchte den Aktivierungsmechanismus von π -Allylpalladiumkomplexen im Detail. Ein einfacher Austausch von Chlorid gegen *tert*-Butoxid am Palladiumzentrum mit anschließender reduktiver Eliminierung, oder alternativ ein direkter S_N2'-Angriff auf C1/C3 der Allylgruppe, führt zu einem Allyl-*tert*-butylether (der isoliert werden konnte) und einer einfach ligierten IPr-Pd-Spezies (die als Tricyclohexylphosphan-Addukt abgefangen wurde).^[126] Eine Substitution an C3 der π -Allylgruppe vermindert die Symmetrie und verlängert die C3-Pd-Bindung. Insgesamt werden nucleophile Angriffe oder die reduktive

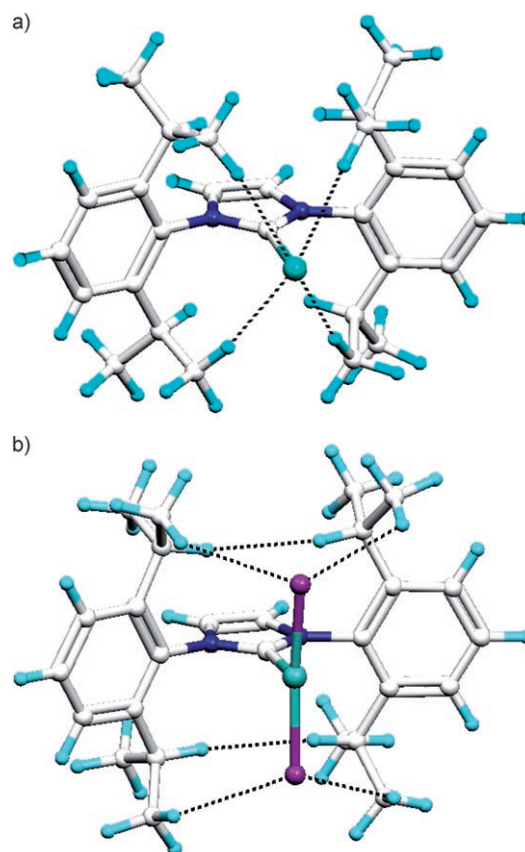


Abbildung 5. Berechnete Strukturen (HF/3–21G) von a) IPr-Pd⁰- und b) IPr-PdCl₂-Spezies.^[53] Gepunktete Linien stellen die schwachen Wechselwirkungen dar, die durch AIM-Analyse ermittelt wurden. Beim Wechsel von Pd⁰ zu PdCl₂ kommt es zu Konformationsänderungen der Isopropylgruppen in *ortho*-Stellung, die im Verlauf der Katalyse wichtig werden können. Copyright Elsevier, 2005. Wiedergabe mit Genehmigung.

Eliminierung der Allylgruppe erleichtert. Dazu passt, dass der π -Zimtsäure- und der π -Prenylkomplex (**154** bzw. **153**) leichter aktiviert werden.^[123] Der Austausch von Chlorid gegen Isopropoxid (aus *i*PrOH und KOtBu) mit anschließender β -Hydrideliminierung überführt [(IPr)Pd(OAc)₂] (**79**) und den IPr-Palladacyclus **140** in ein Palladiumhydrid, das dann eine reduktive Eliminierung zu [(IPr)Pd⁰] eingeht.^[112, 141] Für **140** ist bei Suzuki-Miyaura-Reaktionen auch ein alternativer Aktivierungsmechanismus möglich, der für Palladacyclus-Phosphan-Addukte beschrieben wurde.^[142] Bei diesen Addukten findet nach einer Transmetallierung durch die Arylboronsäure zu einem IPr-Palladacyclus-Arylkomplex eine reduktive Eliminierung statt, die [(IPr)Pd⁰] ergibt.

Wir untersuchten die Aktivierung von [(IPr)PdCl₂(3-ClPy)] (**133**, Schema 40) bei der Alkyl-Alkyl-Negishi-Reaktion. Rechnungen zufolge^[118] ist die Bindungsenergie zwischen Pyridinligand und Pd⁰ geringer als zwischen Pyridinligand und Pd^{II}. Aus diesem Grund dissoziiert der 3-Chlorpyridin-Ligand wahrscheinlich erst nach der Reduktion zur Palladium(0)-Spezies, die durch Zugabe von 2 Äquivalenten eines Organometallreagens oder durch β -Hydrideliminierung aus einem Hydridkomplex erfolgen kann. Die Bildung von

n-Tetradecan nach der Zugabe eines Überschusses an *n*-Heptylzinkbromid zu **133** bestätigt den beschriebenen Aktivierungsmechanismus. Der Pyridinligand ist entscheidend für die gesamte Katalysatorentwicklung – er stabilisiert den Komplex **133** und dissoziiert bei der Aktivierung. Diese Komplexklasse erhielt daher den Namen PEPPSI (Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation). Am Beispiel des PEPPSI-IPr-Komplexes **133** konnte zum ersten Mal die Katalysatorbildung in situ quantitativ verfolgt werden (Abbildung 6).^[118] Bei identischer Ausbeute

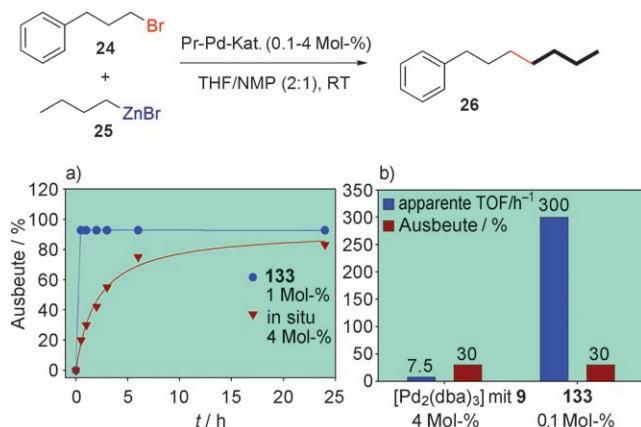
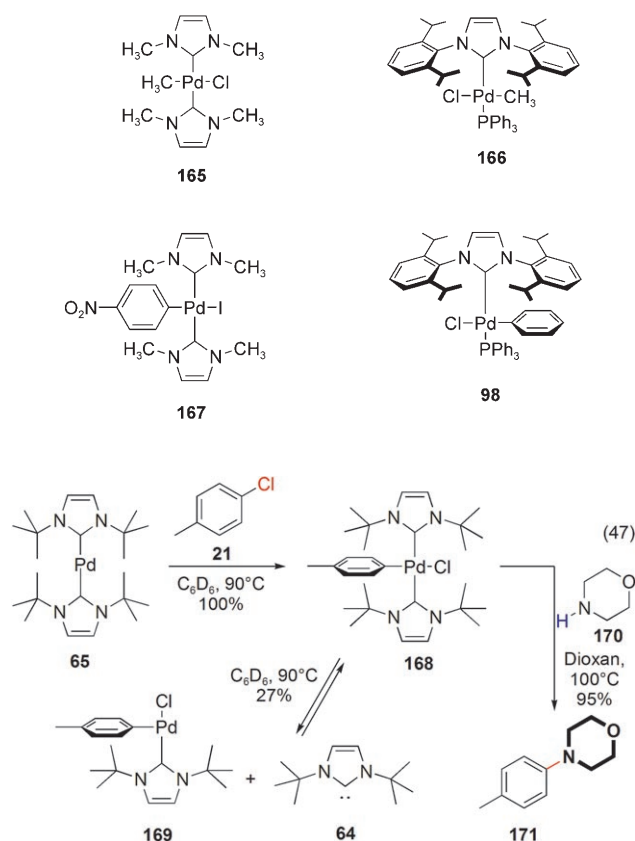


Abbildung 6. Vergleich von IPr-Pd⁰-Katalysatoren, die entweder in situ erzeugt wurden oder aus dem definierten PEPPSI-IPr-Komplex **133** stammen. a) Untersuchung der Reaktionsgeschwindigkeiten; b) TOF-Werte und Ausbeuten nach *t* = 1 h. Für die aktive Spezies beim In-situ-Experiment beträgt die chemische Ausbeute nur schätzungsweise 2.5%.^[118]

und Reaktionszeit betrug die TOF mit dem In-situ-Katalysatorsystem nur 7.5 h⁻¹, mit **133** wurde dagegen ein Wert von 300 h⁻¹ erzielt. Unter der Voraussetzung, dass der aktive Katalysator in beiden Fällen der gleiche ist und dass die TOF eine inhärente Moleküleigenschaft ist, entstehen beim In-situ-Verfahren nur 0.1 Mol-% aktiver Katalysator, obwohl 4 Mol-% der Vorstufe eingesetzt werden.

Gleich nach seiner Bildung tritt der einfach ligierte NHC-Pd-Komplexes in den Katalysezyklus ein. Dieser Zyklus umfasst wahrscheinlich drei Stufen: oxidative Addition, Transmetallierung und reduktive Eliminierung. Am besten untersucht ist die oxidative Addition. Einige vierfach koordinierte NHC-Pd-Komplexe sind bekannt, die der vermuteten Zwischenstufe nach der oxidativen Addition ähneln. Diese Komplexe mit einem σ -Alkyl- (**165**, **166**)^[106,143] oder einem σ -Arylliganden (**167**, **98**)^[106,144,145] und einem Halogenidliganden sind äußerst stabil und darum wahrscheinlich nicht direkt am Katalysekreislauf beteiligt. Beim Erwärmen eines ähnlichen Komplexes (**168**) mit Morpholin (**170**) wurde quantitativ **171** gebildet (Schema 47), sodass **168** als Quelle für einen aktiven Katalysator infrage kommt. Wird der Komplex aber erst während der Kreuzkupplung gebildet, dient er als Ruhezustand. Beim Erwärmen von **168** in [D₆]Benzol dissoziierte das Carben *It*Bu (**64**) unter Bildung der dreifach koordinierten Spezies **169**.^[146] Daher ist es vernünftig anzunehmen, dass im Katalysekreislauf ähnliche Transformationen stattfinden. Der nächste Schritt wird also



Schema 47.

mit einer zu **169** analogen, dreifach koordinierten NHC-Pd-Spezies beginnen. Green et al. entdeckten in detaillierten Rechnungen zur Buchwald-Hartwig-Aminierung mit dem *It*Bu-Pd-Katalysator (Abbildung 7),^[137] dass der einfach ligierte [(*It*Bu)Pd⁰]-Komplex um 119.4 kJ mol⁻¹ weniger stabil ist als die zweifach ligierte Spezies **65**. Eine solche Barriere ist aber bei den Temperaturen der Katalyse nicht unüberwindbar, sodass die Bildung kleine Mengen [(*It*Bu)Pd⁰] nicht ausgeschlossen werden kann. Zu diesem Ergebnis passt auch, dass [(*It*Bu)₂Pd] (**65**) unter den Bedingungen einer Buchwald-Hartwig-Aminierung mäßig aktiv war (19%; Tabelle 3, Schema 47).^[139] Auch die Koordination eines Lösungsmittelmoleküls (Benzol) stabilisierte die einfach ligierte NHC-Pd-Spezies. Die ähnliche Koordination von Chlorbenzol ergab einen um 28 kJ mol⁻¹ günstigeren η^2 -Komplex. Ein solcher Komplex ist der Ausgangspunkt für die oxidative Addition, die zunächst bei einer Energiebarriere von 19 kJ mol⁻¹ zu einer T-förmigen Zwischenstufe mit *It*Bu und Cl in *cis*-Stellung führt. Diese Zwischenstufe isomerisiert exotherm (39 kJ mol⁻¹) zu **169**, in dem sich das Carbenkohlenstoffatom und der Chloroligand in *trans*-Konfiguration befinden. Nach der Anlagerung von Anilin entsteht ein vierfach koordinierter Komplex, der unterschiedlich konfiguriert sein kann; am stabilsten ist das Isomer mit Anilin und *It*Bu in *trans*-Stellung. Nun wird das palladiumgebundene Anilin durch *Ko*Tu deprotoniert. Dieser Vorgang ging nicht in die Rechnung ein, da hier die Triebkraft die Bildung von KCl und *t*BuOH ist. An dieser Stelle hat sich ein neuer dreifach koordinierter, T-förmiger [(NHC)Pd(Ph)(NHPh)]-Komplex gebildet. Die be-

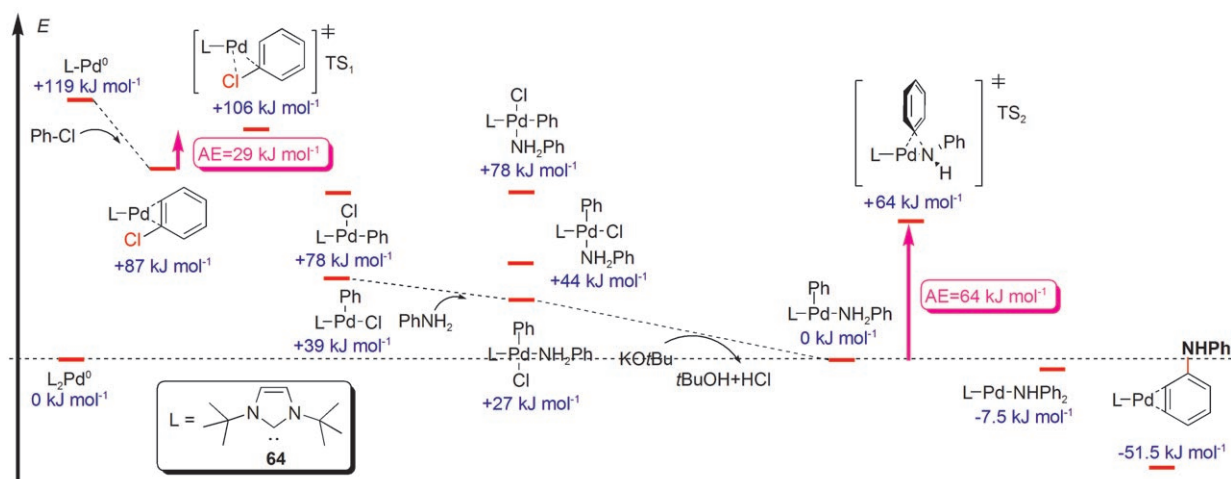
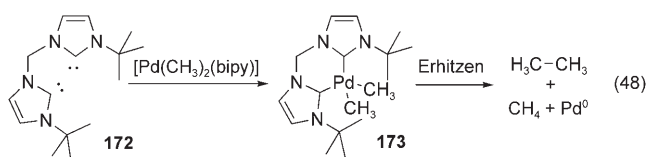


Abbildung 7. Berechnungen von Intermediaten und Übergangszuständen bei der Buchwald-Hartwig-Aminierung ($L = \text{tBu}$). Für die reduktive Eliminierung wurde eine höhere Aktivierungsenergie AE (64 kJ mol^{-1}) als für die oxidative Addition (29 kJ mol^{-1}) ermittelt.^[136]

rechnete Aktivierungsenergie für die folgende reduktive Eliminierung ist mit 64 kJ mol^{-1} viel höher als die Aktivierungsenergie für die oxidative Addition. Der Austausch des dabei gebildeten η^2 -koordinierten Diphenylamins gegen ein weiteres Molekül Chlorbenzol schließt dann den Kreislauf. Zum Vergleich ist die oxidative Addition von CH_3Cl (Aktivierungsenergie 47.3 kJ mol^{-1}) viel ungünstiger als die von Chlorbenzol. Andererseits ist das Produkt dieser oxidativen Addition, ein T-förmiger dreifach koordinierter Komplex, den Rechnungen zufolge deutlich stabiler. Da das Intermediat nach der oxidativen Addition etwa 25 kJ mol^{-1} energiereicher ist als $[(\text{tBu})\text{Pd}^0]$, folgern die Autoren, dass Chlor-methan in der Gasphase nicht oxidativ addiert. In polaren Lösungsmitteln sind Kreuzkupplungen von Alkylhalogeniden, auch von Alkylchloriden,^[147] mit einem NHC-Pd-Katalysator allerdings ohne Weiteres ausführbar (siehe Schema 54).

Der Platzbedarf der NHC-Liganden bestimmt, wie leicht die reduktive Eliminierung abläuft. Nur wenige Dialkyl- oder Diaryl-Palladiumkomplexe konnten isoliert werden, die der Zwischenstufe vor der reduktiven Eliminierung vergleichbar sind.^[148, 149] Anhand des Komplexes **173** belegten Douthwaite et al., dass die reduktive Eliminierung zweier Alkylgruppen günstiger ist als diejenige eines NHC-Liganden und einer Alkylgruppe (Schema 48), die als wichtige Nebenreaktion zur Zersetzung des Katalysators führt.^[143–145] Die entsprechenden Nebenprodukte wurden durch MALDI-TOF-MS in den Reaktionsmischungen nachgewiesen.^[89] Diese Beobachtung ist auch für chirale oder immobilisierte^[150] NHC-Pd-Präkatalysatoren von großer Bedeutung, denn hier muss die Zersetzung des Katalysators unbedingt verhindert werden.



Schema 48.

Zusammenfassend beginnt der Katalysezyklus mit der Bildung einer einfach ligierten Pd-NHC-Spezies als aktiver Katalysator (Abbildung 8). Der nächste Schritt, die oxidative Addition, wird durch den stark elektronenschiebenden NHC-Liganden unterstützt. An die Transmetallierung, den am wenigsten untersuchten Vorgang im Katalysezyklus, schließt

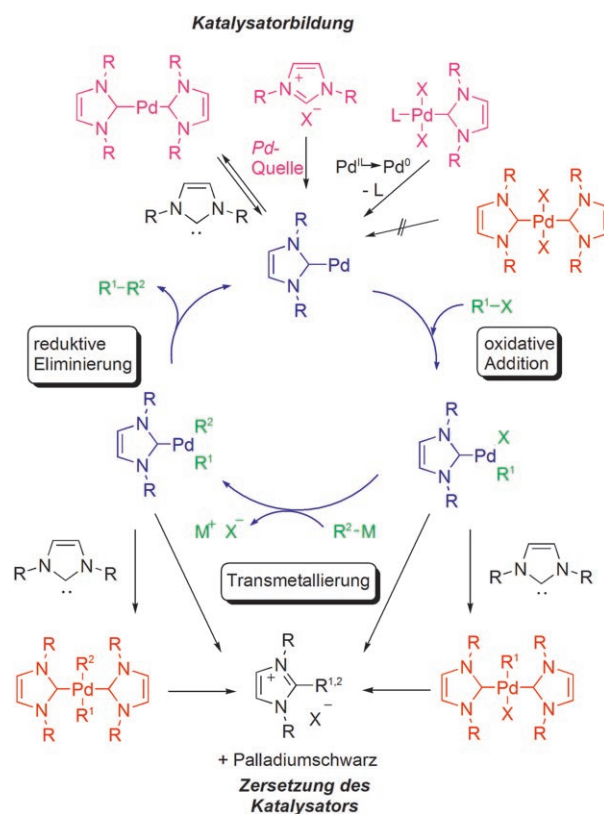


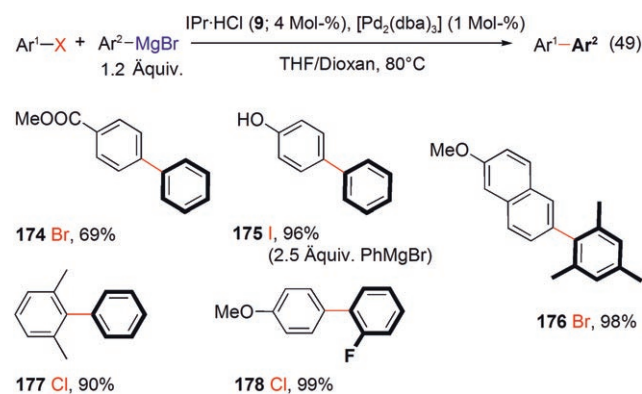
Abbildung 8. Der vorgeschlagene Katalysezyklus von Pd-NHC-vermittelten Kreuzkupplungen umfasst drei Stufen: Bildung des aktiven Katalysators, Stoffumsatz und Zersetzung des Katalysators (siehe Text); rosa: Katalysatorvorstufen, rot: inaktive Ruhezustände, blau: aktiver Katalysator, grün: Substrate.

sich die reduktive Eliminierung an, die durch den Platzbedarf des NHC-Liganden erleichtert wird.

4.2. Die Kumada-Tamao-Corriu-Reaktion

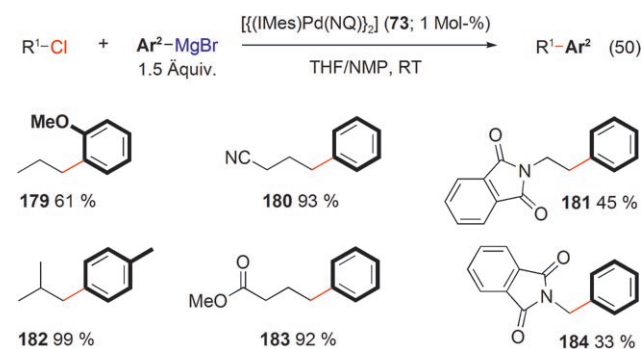
Der Hauptvorteil von Kupplungen mit Organomagnesiumreagentien (Kumada-Tamao-Corriu- oder KTC-Reaktion)^[151] ist die direkte Präparation von Grignard-Reagentien aus Magnesium und organischen Halogenverbindungen; diese Reagentien dienen auch oft als Ausgangsmaterial für zink-, bor- oder siliciumorganische Derivate, die in anderen Kreuzkupplungen eingesetzt werden. Allerdings schränkt die ungenügende Substrattoleranz die Anwendbarkeit der Methode ein. Für ausreichend stabile Grignard-Reagentien hat sich die KTC-Reaktion wegen der geringen Kosten, der hohen Reaktivität und der Verwendung von ungiftigem Magnesium dennoch durchgesetzt.

Schon 1999 publizierten Nolan und Mitarbeiter die erste KTC-Kupplung (Schema 49). Als Katalysator setzten sie einen aus IPr-HCl (**9**, Tabelle 1) und $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ in THF/



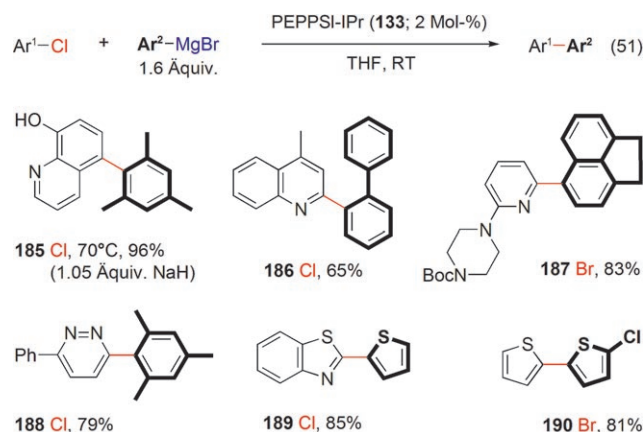
Schema 49.

Dioxan bei 80 °C in situ hergestellten Komplex ein.^[152] Arylchloride, -bromide und -iodide kuppelten mit nahezu quantitativen Ausbeuten. Zweifach *ortho*-substituierte Arylchloride reagierten jedoch nur mit Aryl-Grignard-Reagentien, die keine *ortho*-Substituenten trugen (**177**, Schema 49). Beller et al. erweiterten die KTC-Methode 2003 und 2004 auf Aryl-^[110] und Alkylhalogenide^[153] (Schema 50), wobei sie

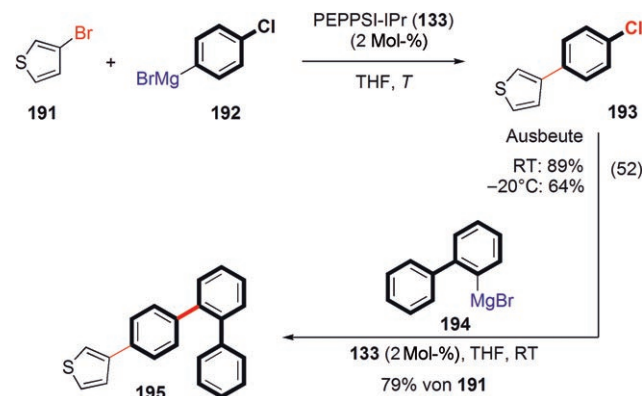


Schema 50.

einfach ligierte NHC-Pd-Naphthochinon-Komplexe als Katalysatoren verwendeten. Bei den $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$ -KTC-Kupplungen waren der IPr-Komplex **109** und der IMes-Komplex **73** gleich aktiv, bei den $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ -Kupplungen brachte überraschenderweise der IMes-Komplex die höchsten Ausbeuten. Die entsprechenden dvds-Komplexe **105** und **106** lieferten wesentlich geringere Ausbeuten, ebenso wie in situ erzeugte Katalysatoren. Bemerkenswert bei diesem Protokoll ist die Toleranz gegenüber zahlreichen Funktionalitäten am Alkylchlorid, die mit Grignard-Verbindungen reagieren könnten. Sogar Alkylchloride mit Verzweigungen oder funktionellen Gruppen in α -Position gingen Kupplungen ein, wenn auch mit geringeren Ausbeuten. Ein ausgezeichneter Präkatalysator für die KTC-Kupplung schwieriger Aryl-Kupplungspartner wie *ortho*-substituierter und heterocyclischer Arylhalogenide oder Aryl-Grignard-Reagentien (Schema 51) sowie für Eintopf-Kupplungssequenzen (Schema 52) in THF bei Raumtemperatur ist der PEPPSI-IPr-Komplex **133** (Schema 40).^[154] Bei herausfordernden Substratkombinationen erwies sich die Zugabe von LiCl oder eine Temperaturerhöhung auf 50 oder 70 °C als effektiv. Erwähnenswert sind auch die Umsetzungen eines Boc-geschützten Amins (**187**) und eines Phenols (**185**; nach Deprotonierung mit NaH). Der PEPPSI-IPr-Komplex **133** behielt zudem auch bei -20 °C eine gute Kupplungseffizienz bei (Schema 52). Weit weniger effizient waren die IEt- (**132**) und IMes-Komplexe (**131**). Dies kann an der langsameren re-



Schema 51.



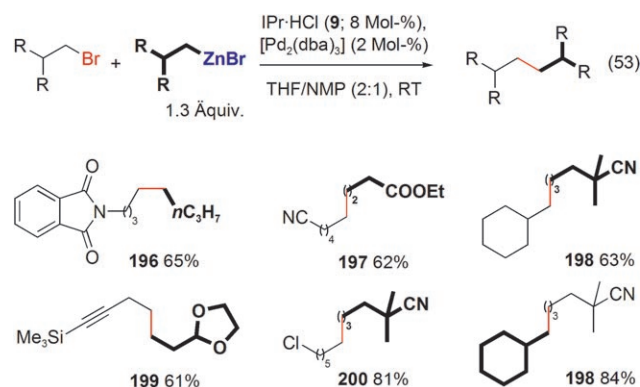
Schema 52.

duktiven Eliminierung infolge der kleineren Liganden liegen, sodass der Katalysator allmählich abgebaut wird.

4.3. Die Negishi-Reaktion

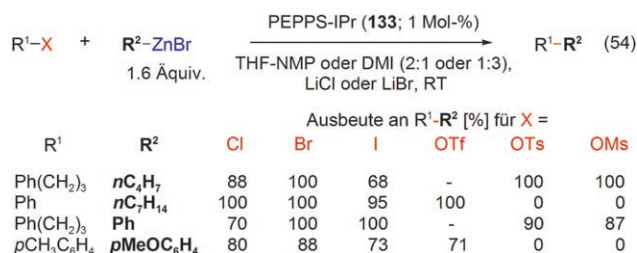
Die Kupplung von Organozink-, Organoaluminium- oder Organozirconiumderivaten (Negishi-Reaktion)^[155,156] gehört zu den vielseitigsten Kreuzkupplungen. Ihre Aktivität ist ebenso hoch wie die der Kupplung mit Organomagnesiumverbindungen, funktionelle Gruppen werden aber besser toleriert, und es gibt mehr Möglichkeiten, um zu diesen Organometallreagentien zu gelangen. Deshalb ist die Negishi-Reaktion für die Herstellung von komplexen, empfindlichen Produkten erste Wahl.

Erstaunlicherweise wurden bis 2005 nur zwei Beispiele für die NHC-Pd-vermittelte Negishi-Kupplung veröffentlicht, die überdies erfolglos verliefen.^[100,157] Zhou und Fu gingen die Kreuzkupplung eines primären Alkylelektrophils mit einem einfachen Alkylzinkreagens an, doch mit IMes-HCl (**13**) und [Pd₂(dba)₃] bei 70 °C in Gegenwart stöchiometrischer Mengen *N*-Methylimidazol (NMI) als Aktivator für die Organozinkverbindung erhielten sie nur eine geringe Ausbeute.^[157] Wir fanden heraus, dass IPr-HCl (**9**) in dieser Reaktion erheblich besser abschneidet (Tabelle 1, Schema 6 und 18).^[158] Unter optimierten Bedingungen konnten bei Raumtemperatur und ohne NMI (Schema 52) funktionalisierte Alkylbromide und Alkylzinkreagentien mit hoher Ausbeute gekuppelt werden. Dabei konnten Verzweigungen in β -Stellung zur reaktiven Funktion vorliegen (**198**, Schema 53). Ge-



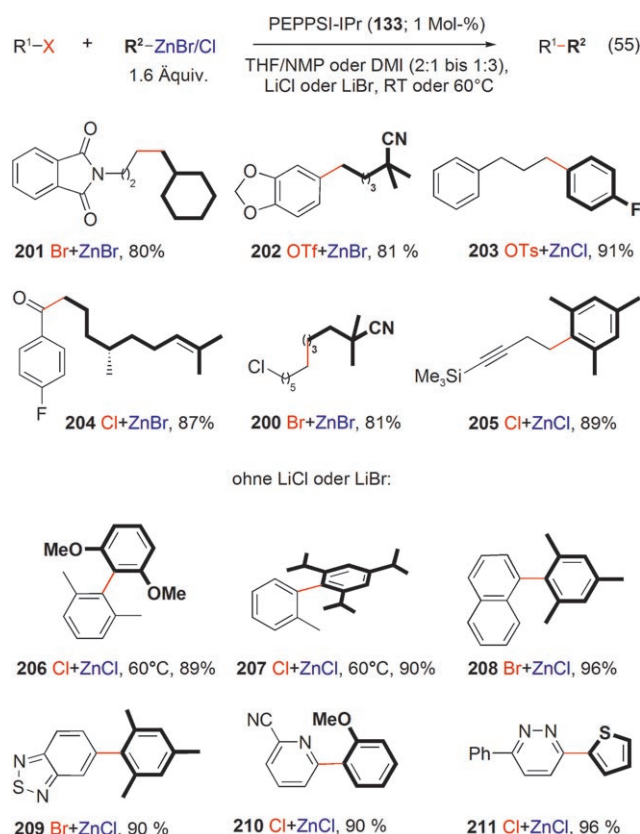
Schema 53.

schwindigkeit und Substratbereich bei der Negishi-Reaktion wurden durch die Verwendung des definierten PEPPSI-IPr-Präkatalysators **133** signifikant gesteigert. Mit dem richtigen Lösungsmittel und Additiv (LiCl oder LiBr) förderte dieser Präkatalysator die Kreuzkupplung von Alkyl- oder Arylhalogeniden und Arylsulfonaten mit Alkylzinkbromid oder Arylzinkchlorid (Schema 54) bei Raumtemperatur.^[147] Dabei kuppelten Alkyltosylate und -mesylate mit hohen Ausbeuten, die Arylanaloga erwiesen sich dagegen als unreaktiv. Die Alkylsulfonate wandeln sich vor der oxidativen Insertion durch eine S_N2-Reaktion^[159] in Alkylhalogenide um; eine



Schema 54.

vergleichbare Austauschreaktion ist bei Arylsulfonaten nicht möglich. Zudem mussten bei den Kreuzkupplungen von Alkylzinkhalogeniden mit allen elektrophilen Partnern Lithiumhalogenide als Additive zugegeben werden. Dies bedeutet, dass das Alkylzinkreagens zuerst durch LiCl oder LiBr, möglicherweise unter Bildung eines Zinkats, aktiviert werden muss.^[160,161] Ebenfalls sehr gut verliefen Umsetzungen mit komplexen Substraten (Schema 55). Einige funktionalisierte



Schema 55.

Alkane (**200–204**), unter anderem das chirale Keton **204** mit Terpenseitenkette, sowie sterisch gehinderte Biaryle (**206–208**) oder Heteroarene, wurden in hohen Ausbeuten hergestellt. Um bei schwierigen Substratkombinationen solche hohen Ausbeuten zu erreichen, mussten der Anteil des polaren Lösungsmittels (THF/NMP oder DMI: 1:2 oder 1:3) und/oder die Temperatur (auf 60 °C) erhöht werden.

4.4. Die Suzuki-Miyaura-Reaktion

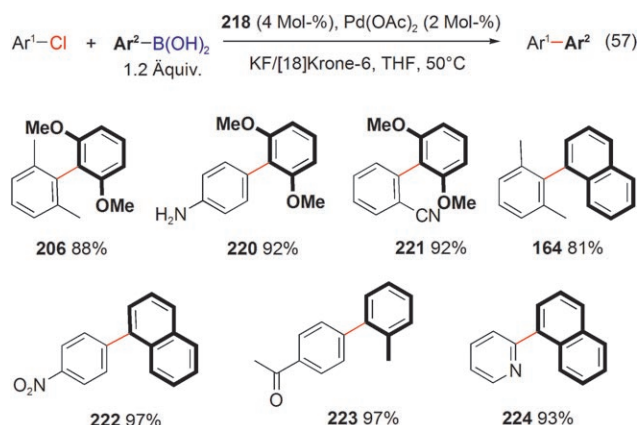
Am weitesten verbreitet sind heutzutage die Kreuzkupplungen von Organoborderivaten (Suzuki-Miyaura-Reaktion),^[162–164] weil eine breite Auswahl von festen, luft- und feuchtigkeitsbeständigen Boronsäuren kommerziell erhältlich ist. Zudem sind die Beiprodukte nicht toxisch, und die Reaktionen verlaufen glatt in verschiedenen Lösungsmitteln, unter anderem in Alkoholen und Wasser. Substrate mit zahlreichen funktionellen Gruppen und auch komplexe Reaktionspartner können umgesetzt werden. Notwendig ist dabei, wahrscheinlich zur Aktivierung des Borderivats, die Zugabe einer stöchiometrischen Menge an Base. Der Präkatalysator, das Lösungsmittel und die verwendete Base sind gleichermaßen entscheidend für eine erfolgreiche Kupplung, insbesondere bei schwierigen Reaktionen.

Die nucleophilen Partner sind in der Suzuki-Kupplung meistens Arylboronsäuren. Für die Kupplung von Aryliodiden, -bromiden und aktivierten Arylchloriden mit einfachen Arylboronsäuren wurden hohe Aktivitäten mit vielen NHC-Pd-Katalysatoren vermeldet.^[44, 48, 49, 92, 100, 107, 165–172] Die Stabilität der Pd-NHC-Spezies wurde auch genutzt, um diese Katalysatoren auf Polymerträgern zu immobilisieren^[173–177] oder in ionischen Flüssigkeiten einzusetzen.^[178, 179] Arylchloride sind billige Handelsprodukte und somit als Substrate für industrielle Kreuzkupplungen interessant, obgleich sie deutlich weniger reaktiv sind als Arylbromide und -iodide. Daher überrascht es nicht, dass intensiv an Katalysatoren für Kreuzkupplungen von nichtaktivierten Chlorarenen geforscht wird.^[132] Pd-NHC-Katalysatoren, die in situ aus Imidazoliumsalzen und gängigen Palladiumquellen erzeugt wurden, erwiesen sich bei Kreuzkupplungen von einfachen Arylchloriden und Arylboronsäuren als hoch aktiv. Nolan et al. führten mit einer Reihe von *N,N'*-Diarylimidazoliumsalzen intensive Studien zur Suzuki-Miyaura-Kupplung von Chlorarenen durch (Schema 5, Tabelle 1). Unter optimierten Bedingungen – IPr-HCl (**9**) und [Pd(dba)₂] oder IMes-HCl (**13**) und Pd(OAc)₂ in Dioxan mit Cs₂CO₃ als Base – wurden substituierte Biphenyle bei 80 °C mit hohen Ausbeuten synthetisiert (Schema 56).^[75] Caddick, Cloke und Mitarbeiter verwendeten das gleiche Katalysatorsystem – IPr-HCl (**9**) und [Pd(dba)₂] – in einem Zweiphasengemisch aus Toluol und Methanol mit NaOMe als Base (Schema 56).^[180] Weil zwei Lösungsmittel sowie 10 Mol-% TBAB als Additiv verwendet werden müssen, ist die Reaktion aber nur bedingt praktikabel, auch wenn eine Temperatur von 40 °C ausreichte. In einer eleganten Studie verbesserten Fairlamb et al. dieses Katalyseprotokoll. Zunächst stellten sie *para,para'*-disubstituierte Dibenzyliidenacetone (dba)-Derivate mit elektronenschiebenden Substituenten her, die sie zu Analoga von [Pd₂(dba)₃] umsetzten.^[181] Somit konnte sich als aktiver Katalysator in situ eine [(IPr)Pd(η²-dba)]-Spezies bilden; der über eine der beiden Doppelbindungen koordinierte dba-Ligand diente als abspaltbarer Ligand. Dieser Ligand wird schwächer koordiniert, weil der elektronenschiebenden Methoxygruppen die π-Rückbindung in Gegenwart des stark σ-elektronenschiebenden NHC-Liganden verringern. Zhang und Trudell entwickelten chelatierende IMes-Analoga mit verschiedenen Topologien.^[182] Bei Suzuki-Miyaura-Kupplungen von nicht-

Ar ¹ -Cl + Ar ² -B(OH) ₂	Methode A-D		Ar ¹ -Ar ²	(56)
Ar ¹ -Ar ²	NHC-HCl	Pd-Quelle	Methode	Ausb. [%]
	9	[Pd(dba) ₂]	(A)	99
	11	Pd(OAc) ₂	(A)	80
	9	[Pd(dba) ₂]	(B)	91
	9	[Pd(dba) ₂]	(B)	78
	218	Pd(OAc) ₂	(C)	98
	9	[Pd(dba) ₂]	(A)	97
	11	Pd(OAc) ₂	(A)	50
	219	Pd(OAc) ₂	(A)	99
	9	[Pd(dba) ₂]	(B)	75
	48	Pd(OAc) ₂	(D)	83
	218	Pd(OAc) ₂	(C)	99
	48	Pd(OAc) ₂	(D)	79
	218	Pd(OAc) ₂	(C)	90
	9	[Pd(dba) ₂]	(A)	95
	11	Pd(OAc) ₂	(A)	94
	219	Pd(OAc) ₂	(A)	84
	48	Pd(OAc) ₂	(D)	94
	9	[Pd(dba) ₂]	(A)	98
	11	Pd(OAc) ₂	(A)	99
	219	Pd(OAc) ₂	(A)	99
	9	[Pd(dba) ₂]	(A)	99
	11	Pd(OAc) ₂	(A)	85
	9	[Pd(dba) ₂]	(B)	75

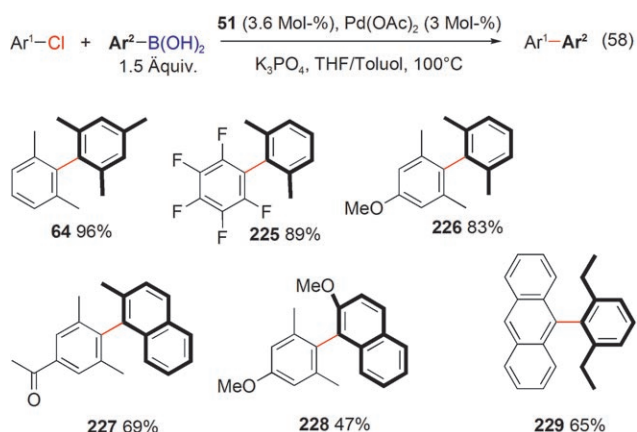
Schema 56. Methode A: IPr-HCl (**9**) oder IMes-Cl (**11**; 2 Mol-%), Pd(OAc)₂ oder [Pd(dba)₂] (1 Mol-%); **219** (2.5 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2.5 Mol-%), Cs₂CO₃, Dioxan, 80 °C. Methode B: IPr-HCl (**9**; 2 Mol-%), NaOMe, MeOH/Toluol, TBAB (10 Mol-%), 40 °C. Methode C: **218** (2 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), KF/[18]Krone-6, THF, 50 °C. Methode D: **48** (3 Mol-%), Pd(OAc)₂ (3 Mol-%), CsF, THF, RT.

aktivierten Arylchloriden war unter den Bedingungen von Nolan das Bis(imidazolium)salz **219** am aktivsten (Schema 56). Erst kürzlich entdeckten Andrus et al. *N*-Phenanthryl-substituierte NHC-Vorstufen. Mit Pd(OAc)₂ in THF und KF/[18]Krone-6 als Base katalysierte der aktivste Ligand (**218**, Schema 56) die Biphenylbildung bei Raumtemperatur problemlos.^[183] Während die Ausbeuten bei Raumtemperatur im Allgemeinen moderat waren, führte eine Temperaturerhöhung auf 50 °C zu einer signifikanten Ausbeutesteigerung bei kürzeren Reaktionszeiten. Der Ligand **218** erwies sich in der Synthese von mehrfach *ortho*-substituierten, funktionalisierten oder heterocyclischen Biarylen als hoch aktiv (Schema 56 und 57). Als derzeit aktivste Liganden gelten die von Glorius et al. entwickelten pentacyclischen Carbene. Bei Raumtemperatur wurden mit der Spirocyclohexyl-Ligandenvorstufe **48** (Schema 31)^[84] sterisch nicht gehinderte Biaryle mit ausgezeichneten Ausbeuten hergestellt (Schema 56). Um funktionalisierte und sterisch gehinderte Arylchloride mit sterisch gehinderten Boronsäuren zu kup-



Schema 57.

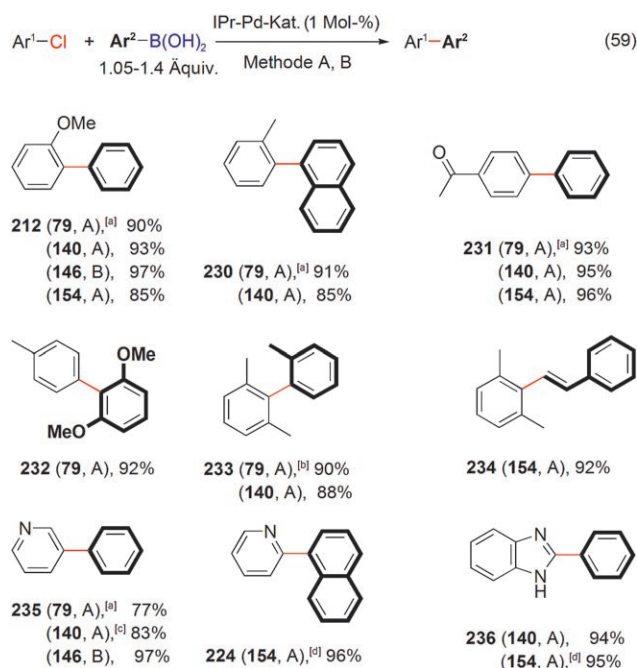
pehn (Schema 58), musste das Spirocyclododecyl-Analogon bei 100–110 °C als Ligand eingesetzt werden (**51**, Schema 31).^[83] Wir verwendeten \u00fcberdies die sperrigen Adamantylsubstituenten, um aus verschiedenen Kombinationen von elektronenarmen und elektronenreichen Reakti-



Schema 58.

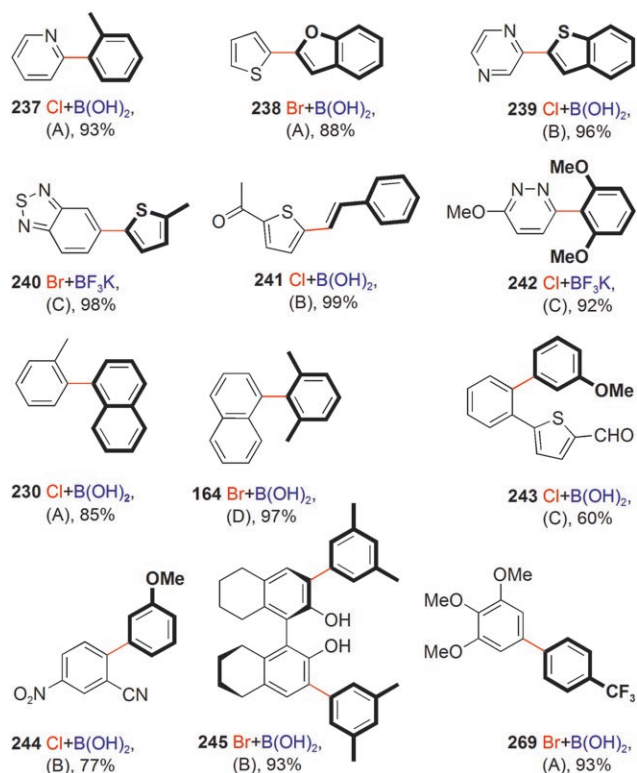
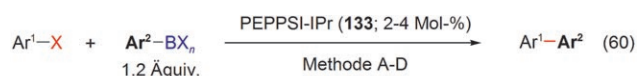
onspartnern *para,para'*-substituierte Biphenyle zu erhalten (Abbildung 4).^[74] auch Benzimidazoliumsalze mit kleineren Substituenten waren erfolgreich.^[184] Erst k\u00fcrzlich entdeckten Glorius et al., dass durch den Einsatz von volumin\u00f6sen Liganden, in denen das NHC mit einem Pyridinring anelliert ist, sterisch gehinderte Biaryle hergestellt werden k\u00f6nnen (Produkte **216**, **231**; Schema 56, bis 86% Ausbeute). Allerdings gaben die Autoren keine detaillierte Substratevaluierung an.^[185] Definierte Pd-NHC-Pr\u00e4katalysatoren haben die Suzuki-Miyaura-Methode vorangebracht. Der erste definierte NHC-Pd-Komplex, der hervorragend die Kupplung von nichtaktivierten Arylchloriden bei Raumtemperatur in Dioxan mit CsF als Base katalysiert, war [(IAd)₂Pd] (**67**, Schema 21).^[91] Allerdings war die Umgebung des Palladiumzentrums durch das sperrige IAd-Carben festgelegt, sodass *ortho*-substituierte Reaktionspartner ausgeschlossen waren. Auch die Komplexe [(IPr)₂Pd] und [(SIPr)₂Pd] (**161**, Schema 46) von Caddick, Cloke und Mitarbeitern waren in

Toluol/Methanol mit NaOMe als Base bei 40 °C effektiv. H\u00f6here Ausbeuten und viel schnellere Kupplungen gelangen aber mit Imidazoliumsalzen und [Pd(dba)₂], was wiederum die Bedeutung der vorherigen Aktivierung des Pr\u00e4katalysators unterstreicht.^[138] Shi und Qian erhielten bei der Kupplung von Chlorbenzol und Phenylborons\u00e4ure mit dem PdI₂-Komplex eines chiralen Benzimidazolyl-2-yliden-Liganden (**431**, Schema 81) bei hohen Temperaturen nur moderate Ausbeuten; Brom- und Iodarene kuppelten erwartungsgem\u00e4\u00df viel leichter.^[186] Ein NHC-ligierter Palladacyclus (**82**, Schema 25) zeigte bei der Kupplung von Chlorbenzol und Phenylborons\u00e4ure eine TON von 185 (mit 0.0014 Mol-% Katalysator) und lieferte eine Ausbeute von 25%.^[100] Derzeit erreichen einfach ligierte Pd^{II}-Komplexe mit absplittbaren Liganden die h\u00f6chste Aktivit\u00e4t und das beste Substratspektrum. Der gemischte Komplex [(IPhEt)PdI₂(PCy₃)] (**128**, Schema 39) von Herrmann et al. brachte hohe Ausbeuten bei der Kreuzkupplung von Chlorbenzol und einfachen Borons\u00e4uren in Xylol bei 130 °C mit K₂CO₃ als Base.^[117] Zur Synthese einiger sterisch gehinderter Biaryle und Heterobiaryle (Schema 59) verwendeten Nolan und Mitarbeiter die Pr\u00e4katalysatoren **79** (Schema 24), **140** (Schema 42), **146** und **154** (Schema 44);^[101,112,123,141,187,188] auch Vinylborons\u00e4uren zeigten hohe Umwandlungsgeschwindigkeiten. Dabei sollte angemerkt werden, dass die Umwandlungen mit [(IMes)Pd(OAc)₂] (dem Analogon von **79**) ebenfalls hervorragende Ergebnisse brachten, wenn keine mehrfach *ortho*-substituierten Biphenyle als Produkte gebildet werden sollten.^[112] Der aktivste Katalysator **154** (0.05 Mol-%) ergab binnen 15 h Ausbeuten \u00fcber 90%.^[187] Weil technisches 2-Propanol als billiges L\u00f6sungsmittel und weniger als 1.05 \u00c4quivalente Borons\u00e4ure bei Raumtemperatur verwendet werden k\u00f6nnen,



Schema 59. IPr-Pd-Katalysator: **79**, **140**, **146** oder **154**. Methode A: KOtBu oder Na, iPrOH, RT. Methode B: NaOtBu, Dioxan, 60 °C. [a] [(IMes)Pd(OAc)₂]. [b] Umgekehrtes Substratpaar. [c] 45 °C. [d] 0.05 Mol-% **154**.

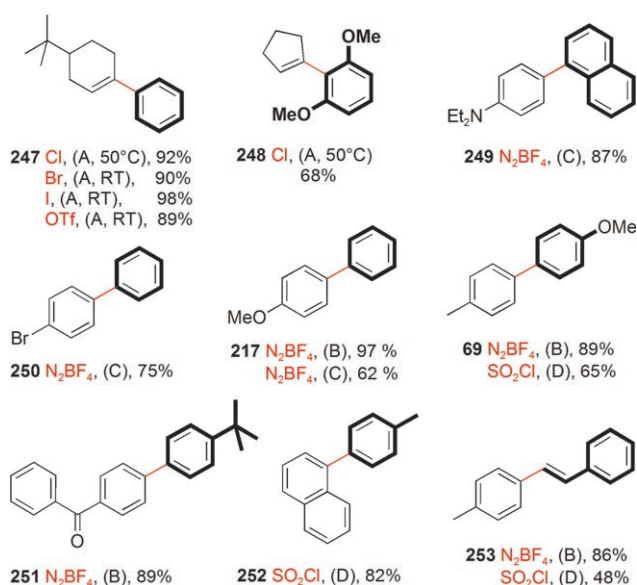
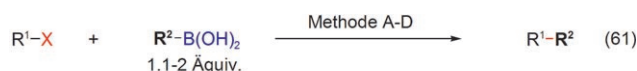
bietet dieses Protokoll erhebliche Vorteile. Erwartungsgemäß gingen Arylbromide und -triflate ebenfalls problemlos Kreuzkupplungen ein. Auch der PEPPSI-IPr-Komplex **133** (Schema 40) zeigte unter diesen Bedingungen eine ausgezeichnete Aktivität (Schema 60).^[118] Allerdings musste die



Schema 60. Methode A: KO^tBu, *i*PrOH, RT. Methode B: K₂CO₃, Dioxan, 60°C. Methode C: K₂CO₃, Methanol, 60°C. Method D: KOH, Dioxan, RT.

feuchtigkeitsempfindliche Base Kalium-*tert*-butoxid verwendet werden, was die Auswahl an kompatiblen funktionellen Gruppen einschränkt. Daher entwickelten wir eine alternative Methode, die auf **133** als Präkatalysator setzt. Bei dieser Methode genügt schon eine milde Base, die mit empfindlichen Substraten verträglich ist (Schema 60). Polyheteroarene, hoch funktionalisierte und sterisch gehinderte Biaryle waren sämtlich in ausgezeichneten Ausbeuten zugänglich. Außerdem konnten auch sehr gut Trifluoroborate eingesetzt werden, wenn als Base K₂CO₃ in Methanol verwendet wurde (Schema 60).

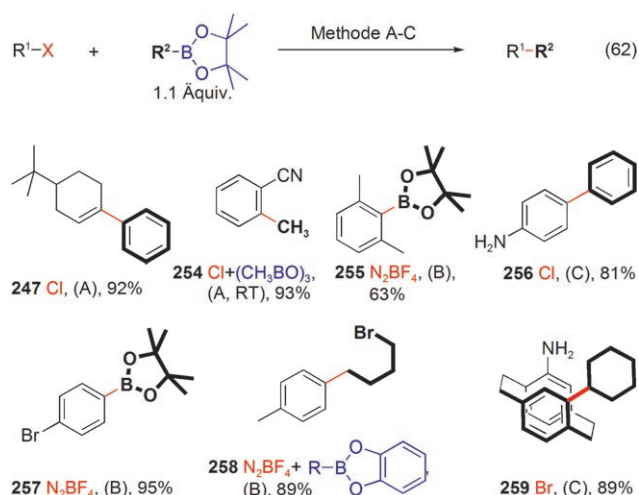
Andrus und Mitarbeiter weiteten die NHC-Pd-Methodik auf Kupplungen mit weniger bekannten Reaktionspartnern aus (Schema 61). Vinylhalogenide und -triflate^[183] sowie Aryldiazoniumsalze^[189] wurden mit Arylboronsäuren gekuppelt, wobei als Katalysator Pd(OAc)₂ in Verbindung mit einer voluminösen Ligandenvorstufe, dem Imidazoliumsalz **218** mit Phenanthrylsubstituenten (Schema 56) oder auch SiPr-HCl (**13**, Tabelle 1) eingesetzt wurde. Kupplungen von elektro-



Schema 61. Methode A: **218** (4 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), KF/[18]Krone-6, THF. Methode B: **13** (2 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), THF, 0°C oder RT. Methode C: **73** (1 Mol-%), MeOH, 50°C. Methode D: **11** (6 Mol-%), [Pd₂(dba)₃] (1.5 Mol-%), Na₂CO₃, THF, Rückfluss.

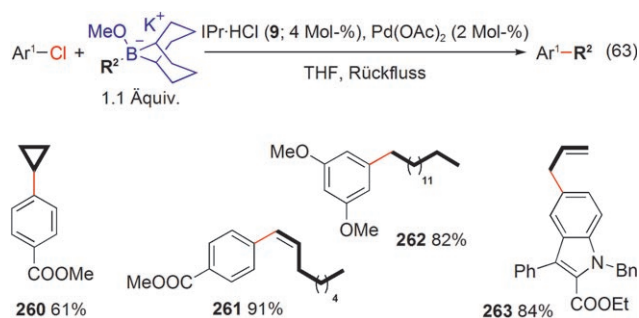
nenreichen Diazoniumsalzen mit Arylboronsäuren bei 50°C in Methanol wurden auch durch [(IMes)Pd(NQ)]₂ vermittelt (**73**, Schema 20);^[99] die Reaktion brachte eine hervorragende Chemo Selektivität für Bromarene. Erfolgreich verlief auch die Kreuzkupplung von Arensulfonylchloriden, wobei ein aus IMes-HCl (**11**, Tabelle 1) und [Pd₂(dba)₃] hergestellter Katalysator verwendet wurde.^[190] Dabei konnte wie in den vorigen Fällen das Sulfonylchlorid selektiv über einen Chlor- oder Brom-, nicht aber über einen Iodsubstituenten aktiviert werden.

Die Kupplung von Boronsäureestern hatte bislang nur die Gruppe um Andrus beschrieben (Schema 62). In Gegenwart von Pd(OAc)₂ und der Ligandenvorstufe **218** (Schema 56) kuppelten zahlreiche desaktivierte, sterisch gehinderte Arylchloride und ein Phenylboronsäure-Pinacolester.^[183] Ein Komplex aus SiPr-HCl (**13**) und Pd(OAc)₂ (1:1) katalysierte die Borylierung von Aryldiazoniumsalzen mit Bis(pinacolato)boran bei Raumtemperatur in THF mit hoher Ausbeute, ohne dass eine Base zugegeben werden musste. Als eigentlicher Katalysator wurde hier [(SiPr)PdCl₂]₂ (**111**, Schema 36) genannt.^[86] Mit diesem SiPr/Pd(OAc)₂-Protokoll gelang Andrus et al. auch eine chemo selektive Kreuzkupplung von Aryldiazoniumsalzen in Gegenwart eines Alkylbromids. Reaktionspartner waren hier Alkylcatechol^[189] und Pinacolborane^[191] (Schema 62). Besonders erwähnenswert ist der Einsatz von Cyclohexylpinacolboran, dem bislang einzigen sekundären Alkylnucleophil in einer Kreuzkupplung mit einem NHC-Pd-Katalysator (Produkt **259**, Schema 62).^[191] Auch die Kupplungen von Methyloroxin mit Aryl- und Vinylchloriden (Schema 62) wurden durch die Kombination von Ligand **218** (Schema 56) und Pd(OAc)₂ vermittelt.^[183] Fürst-



Schema 62. Methode A: **218** (4 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), KF/[18]Krone-6, THF/H₂O, 50°C. Methode B: **13** (2 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), THF, RT. Methode C: **13** (2 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), CsF, THF, 50°C.

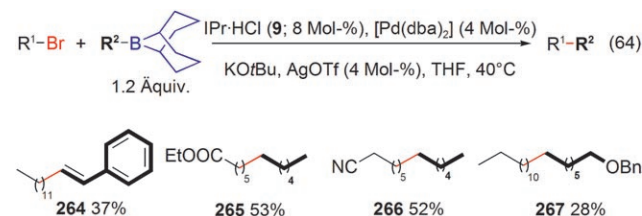
ner et al. berichteten, dass NHC-Pd-Katalysatoren auch effektiv Kupplungen von *B*-Alkyl- (einschließlich Allyl- und Cyclopropyl-) und *B*-Vinyl-*B*-methoxy-9-BBN-Addukten mit zahlreichen Arylchloriden fördern (Schema 63),^[192] als beste Ligandenvorstufe erwies sich dabei IPr·HCl (**9**, Tabelle 1).



Schema 63.

Weniger erfolgreich als bei den entsprechenden Arylverbindungen verlief die Aktivierung von Alkylhalogeniden. Nolan et al. nutzten [(IMes)Pd(OAc)₂], um mit KOtBu in technischem 2-Propanol bei Raumtemperatur aktivierte Benzylhalogenide mit Phenylboronsäure zu kuppeln.^[112] Im Allgemeinen genühten schon kurze Reaktionszeiten für hervorragende Ausbeuten. Auch die Ligandenvorstufe **218** (Schema 56) zeigte bei der Kupplung von Benzylchlorid eine ausgezeichnete Aktivität.^[183] Benzylsulfonylchlorid wurde auch mit 3-Nitroboronsäure gekuppelt, wobei ein Katalysator aus IMes·HCl(**11**, Tabelle 1) und [Pd₂(dba)₃] eine Ausbeute von 52% ergab.^[190] Versuche von Bedford et al., 2-Phenylethylbromid mit Phenylboronsäure in Gegenwart der IMes- oder IPr-Palladacyclen **143** bzw. **144** (Schema 43) zu kuppeln, schlugen fehl.^[193] Auch bei Suzuki-Miyaura-Biarylkupplungen schnitten diese Palladacyclen schlecht ab: Zwar erbrachten Arylbromide gute Ausbeuten, doch mit Arylchloriden wurden maximal 10% erreicht.^[121]

kürzlich beschrieben Caddick, Cloke et al. Alkyl-Alkyl- und Alkyl-Vinyl-Kreuzkupplungen mit 4 Mol-% eines in situ erzeugten IPr-Pd-Katalysators. Hierbei wurden *B*-Alkyl- oder *B*-Vinyl-9-BBN-Derivate mit KOtBu und 4 Mol-% des Additivs AgOTf aktiviert (Schema 64).^[180] Obwohl dabei nur geringe bis mo-



Schema 64.

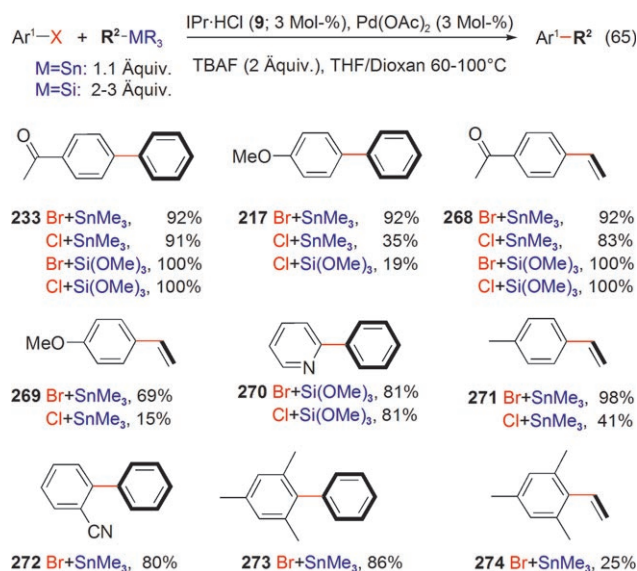
derate Ausbeuten erzielt wurden, war diese Arbeit bahnbrechend für erfolgreiche Alkyl-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen. Wir beschrieben zwar schon eine schnelle und quantitative C(sp³)-C(sp³)-Kreuzkupplung mit Tri-*n*-butylboran und dem PEPSI-IPr **133** (Schema 40) als Katalysator,^[118] die Entwicklung einer synthesesauglichen Pd-NHC-katalysierten Alkyl-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Methode steht aber noch aus.

4.5. Kupplungen von Organosilicium- und Organozinnderivaten

Die Kreuzkupplung mit zinnorganischen Reagentien (Stille-Reaktion) wurde früher neben der Suzuki-Miyaura-Reaktion am häufigsten angewendet,^[194,195] doch wegen der Giftigkeit der Organozinnverbindungen und ihrer schwierigen Abtrennung von den Produkten werden heutzutage umweltfreundlichere Verfahren bevorzugt. Silicium ist wie Zinn ein Element der Gruppe 14, dennoch unterscheiden sich die jeweiligen Reaktionsprotokolle^[196] grundlegend: Zur Transmetallierung von Si auf Pd muss eine hypervalente, fünffach koordinierte Siliciumverbindung vorliegen, während Tetraalkylzinnverbindungen für diesen Schritt ausreichen. Für industrielle Verfahren sind die billigen, ungiftigen und stabilen Siliciumreagentien klar vorzuziehen.

Als Erste untersuchten Herrmann et al. die Stille-Kupplung von Arylbromiden und Arylstannanen. Bei der Kreuzkupplung von *para*-Bromacetophenon und Phenyltri-*n*-butylstannan ohne Base oder Aktivator zeigte der Katalysator [(IPhEt)PdI₂(PPh₃)] (**122**, Schema 39) die höchste Aktivität (100% Ausbeute), anders als bei der entsprechenden Suzuki-Miyaura-Kupplung. Dieses System war für die Kupplung von Arylchloriden aber nicht geeignet.^[117,197]

Die Aktivierung des Organozinnreagens für die Transmetallierung erfolgt durch Zugabe von Fluoridsalzen, mit denen sich ein Anion mit hypervalentem Zinnzentrum bildet. So lassen sich Phenyl- oder Vinyltrialkylstannane bei der Zugabe von 2 Äquivalenten TBAF problemlos mit nichtaktivierten Arylchloriden oder -bromiden kuppeln (bei 100 bzw. 80°C, Schema 65). Unerwartet zeigten IPr·HCl (**9**) und IAd·HCl (**18**, Tabelle 1) die gleiche Aktivität.^[198] Unter ähn-



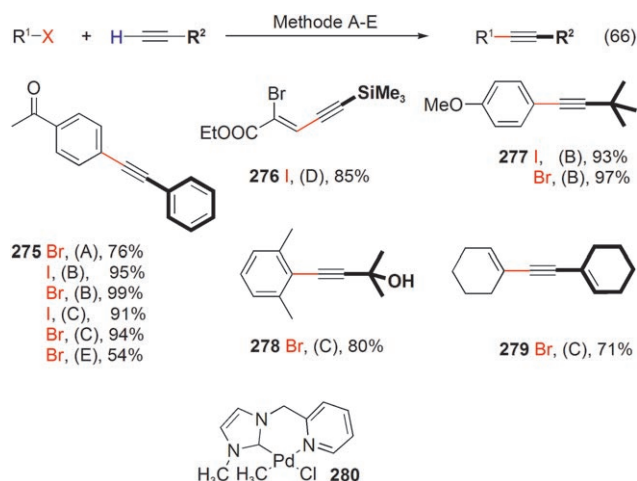
Schema 65.

lichen Bedingungen gingen Phenyl- und Vinyltrimethoxysilane schon bei 60°C Kreuzkupplungen ein, wobei ein großer Überschuss an Siliciumreagens (2–3 Äquiv.) vorhanden sein musste.^[199] Zusätzlich verweist Schema 19 auf eine IPr-Pd-vermittelte Stille-Kupplung in Gegenwart von CsF.^[89]

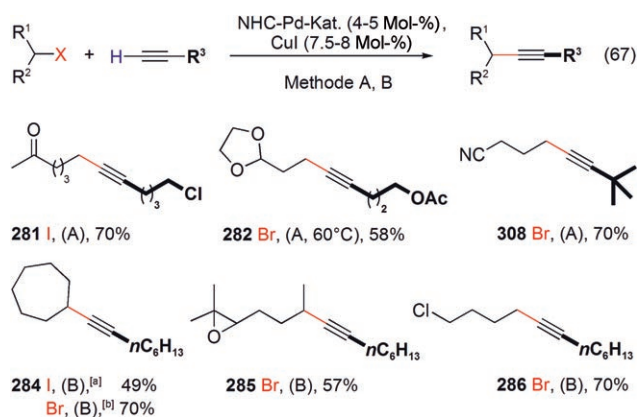
4.6. Kreuzkupplungen mit Alkinen und die Sonogashira-Reaktion

Bei der Kupplung von terminalen Acetylenen wird durch verschiedene Transformationen ein sp-hybridisiertes Kohlenstoffnucleophil erzeugt.^[200,201] Das wichtigste Reaktionsprotokoll nutzt Kupfersalze als Cokatalysatoren, meistens in Gegenwart von Aminbasen (Sonogashira-Reaktion).^[201] Die erste Sonogashira-Reaktion mit einem Pd-NHC-Katalysator wurde von Caddick, Cloke et al. beschrieben (Schema 66): Bei der Kupplung eines Alkens mit Brom- und Iodsubstituenten sowie einer Estergruppe in Gegenwart des Katalysators [(IrBu)₂Pd] (**65**, Schema 26) wirkte erwartungsgemäß Iodid als Abgangsgruppe (Produkt **276**, Schema 66).^[102] Batey et al. setzten als Katalysator 1 Mol-% des PdI₂-Komplexes **113** (Schema 37) mit einem *N*-Acyl-*N'*-alkyl-NHC- und einem *N*-Methylimidazol-Liganden ein. Mit PPh₃ als Coliganden und 2 Mol-% CuI gelangen ihnen die Sonogashira-Reaktionen einfacher Brom- und Iodarene mit terminalen Acetylenen (Schema 66).^[115] Andrus et al. gingen ähnlich vor: Sie stellten aus einem voluminösen Imidazoliumsalz (**218**, Schema 56) und [PdCl₂(PPh₃)₂] einen Komplex her, der die Kupplung von Iod- und Bromarenen und -alkenen mit terminalen Acetylenen katalysierte (Schema 66).^[202] Unerwartet zeigte SIPr-HCl (**13**, Tabelle 1) nur moderate Aktivität. Kupferfreie Alkin-kupplungen wurden auch von Herrmann et al.^[105] (mit 1 Mol-% **92**) und von Cavell et al. beschrieben (mit 0.1 Mol-% **280**, Schema 66).^[94]

Fu et al. berichteten über die Sonogashira-Kupplung von terminalen Acetylenen mit Alkylbromiden und -iodiden (Schema 67) als mildere Alternative zur direkten, nichtkatalysierten Substitution.^[78]



Schema 66. Methode A: **92** (1 Mol-%), Et₃N, 90°C. Methode B: **113** (1 Mol-%), PPh₃ (2 Mol-%), CuI (2 Mol-%), DMF; für ArI: Et₃N, RT; für ArBr: Cs₂CO₃, 80°C. Methode C: **218** (3 Mol-%), [PdCl₂(PPh₃)₂] (3 Mol-%), KOtBu/[18]Krone-6, THF; für ArI: RT; für ArBr: 65°C. Methode D: **65** (1 Mol-%), CuI (0.2 Äquiv.), *i*Pr₂NEt, DMF, RT. Methode E: **280** (0.1 Mol-%), Et₃N, 90°C.

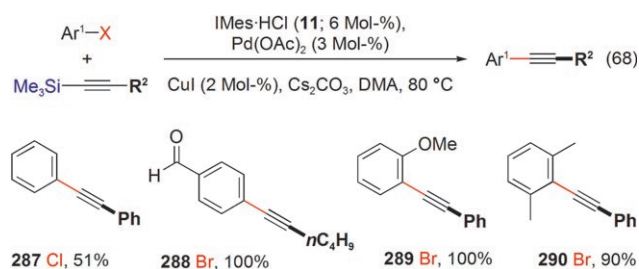


Schema 67. Methode A: **18** (10 Mol-%), [(Pd(π-allyl)Cl)₂] (2.5 Mol-%), CuI (7.5 Mol-%), Cs₂CO₃, DMF/Et₂O, 45°C. Methode B: [(IBiox7)PdCl₂]₂^[c] (4 Mol-%), CuI (8 Mol-%), Cs₂CO₃, DMF/DME, 60°C. [a] 1,2-Diaminocyclohexan (20 Mol-%) als Additiv. [b] 1,2-Diaminocyclohexan (8 Mol-%) als Additiv. [c] Die Struktur von IBiox7 ist Tabelle 2 zu entnehmen.

lysierten Substitution.^[78] Zahlreiche funktionelle Gruppen waren kompatibel, darunter auch Alkylchloride. Hier war IAd-HCl (**18**, Tabelle 1) der beste Ligand (Schema 29 und 67; Tabelle 1), doch auch IPr-HCl (**9**) zeigte eine hohe Aktivität. Diese Reaktion war die erste Kupplung von einfachen Alkylhalogeniden mithilfe eines Pd-NHC-Katalysators. Spätere Versuche, diese Methode in der Totalsynthese des Polyin-Naturstoffs Callyberin B anzuwenden, schlugen allerdings fehl.^[203] Erst kürzlich belegten Glorius et al., dass die IBiox-NHC-Liganden **46–51** ebenfalls die Sonogashira-Kreuzkupplung von Alkylhalogeniden katalysieren (55–62%).^[204] Die von Fu et al. bevorzugte Ligandenvorstufe IAd-HCl (**18**) brachte hier jedoch nur moderate Ausbeuten (41%). Der beste Katalysator war der zuvor gebildete Komplex [(IBiox7)PdCl₂]₂ (Schema 67). Diese Arbeit ist besonders

erwähnenswert wegen der erfolgreichen Kupplung von sekundären Alkylhalogeniden (zum ersten Mal mit einem Pd-NHC-Katalysator), der ausgezeichneten Chemoselektivität und der Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen. Primäre und sekundäre Bromide, die Chlorsubstituenten, Ester- und sogar Epoxidgruppen enthielten, konnten mit über 57 % Ausbeute gekuppelt werden. Bei der Umsetzung eines chiralen sekundären Bromids erfolgte allerdings eine vollständig Racemisierung.

Auch metallorganische Alkinderivate der Hauptgruppenelemente können mithilfe von Pd-NHC-Katalysatoren gekuppelt werden. Bei einer Suzuki-Miyaura-Reaktion von nichtaktivierten Chlorarenen (die unter den üblichen Sonogashira-Bedingungen nicht reagieren) setzten Fürstner et al. *B*-Phenylethynyl-*B*-methoxy-9-BBN als Nucleophil in Gegenwart von IPr-HCl (**9**, Tabelle 1) und Pd(OAc)₂ als Katalysator ein. Nach der Reaktion in siedendem THF wurden die Produkte 4'-Methoxycarbonyl- und 3',5'-Dimethoxydiphenylacetylen mit 82 bzw. 85 % Ausbeute erhalten.^[192] Der Komplex **102** (Schema 33) mit einem Phosphan- und einem cyclischen Diaminocarbenliganden katalysierte ebenfalls die Reaktion von *para*-Bromacetophenon und *B*-(2-Propin-1-yl)-*B*-methoxy-9-BBN mit 82 % Ausbeute.^[107] Später veröffentlichten Colobert et al. Untersuchungen mit den atomökonomischeren Alkynyltrimethylboraten (aus Lithiumacetylid und Trimethylboran) in Dioxan/DME (1:1) unter Rückfluss; der Katalysator bildete sich in situ aus 3 Mol-% [Pd₂(dba)₃] und 6 Mol-% SiPr-HCl (**13**) in Gegenwart von CsF. Unter diesen Bedingungen konnte *n*-Octin mit desaktivierten (2-Chloranisol, 65 %) und Heteroarylchloriden (2-Chlorpyridin, 70 %) gekuppelt werden.^[205] Nolan et al. untersuchten die Kupplung von Trimethylsilylalkinen mit desaktivierten Bromarenen sowie Chlorbenzol (Schema 23 und 68); der Katalysator entstand in situ aus IMes-HCl (**11**, Tabelle 1) und Pd(OAc)₂.^[77] Auch wenn die Reaktion ohne Kupferadditive gut voranging, erleichterte die Zugabe von CuI den Prozess.



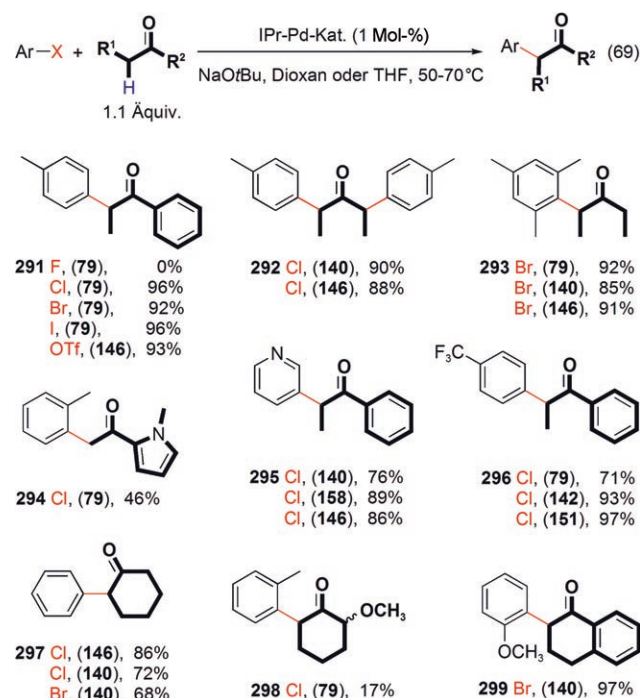
Schema 68.

4.7. Arylierung von Enolaten

Unter den Kreuzkupplungen ist die Arylierung von Enolaten^[206] in mehreren Aspekten außergewöhnlich. Es ist allgemein bekannt, dass Enolate zwar leicht alkyliert werden können, die Arylierung mit einfachen, nichtaktivierten Arylhalogeniden ohne Zusatz einer Übergangsmetallverbindung aber nicht möglich ist. Die einzige Methode, um mit einfachen Arylhalogeniden nützliche α -arylierte Ketone,

Ester, Nitrile und Amide zu erhalten, ist die palladiumkatalysierte Arylierung von Enolaten. Mit geeigneten Reaktionspartnern lässt sich sogar ein neues tertiäres oder quartäres Stereozentrum einführen. Diese wichtige Transformation eröffnet neue Möglichkeiten für die asymmetrische Katalyse.

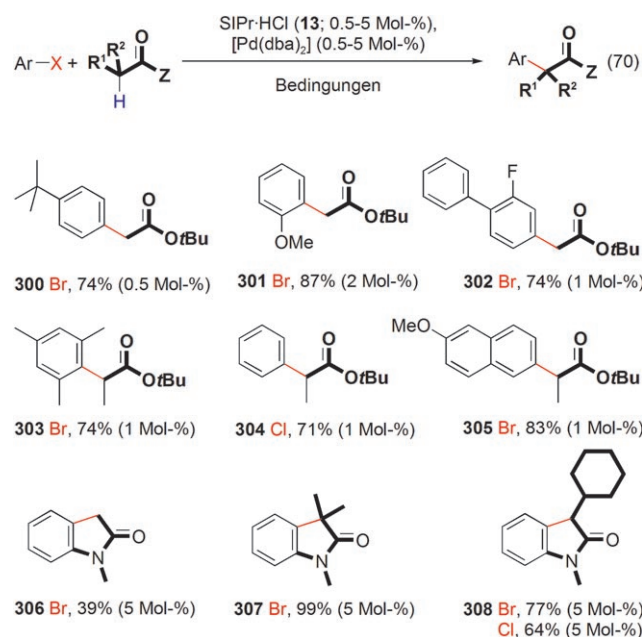
Nolan und Mitarbeiter zeigten, dass definierte, einfach ligierte IPr-Pd-Komplexe in Kombination mit NaOtBu als Base effiziente Katalysatoren für die Arylierung nichtaktivierter Arylchloride, -bromide, -iodide und -triflate darstellen (Schema 69).^[120, 130, 141, 207, 208] Die π -Allyl-Palladiumchlorid-



Schema 69. IPr-Pd-Katalysator: **79**, **140**, **146** oder **158**.

Komplexe von IPr (**166**), SIPr (**147**), IMes (**145**), IAd (**149**) und IrBu (**148**, Schema 44) erbrachten bei der Arylierung von Propiophenon mit Chlorbenzol bei 79 °C zwar sämtlich über 90 % Umsatz, dennoch gelten weiterhin die Komplexe mit IPr- oder SIPr-Liganden als die besten Präkatalysatoren.^[208] Das Aren konnte für diese Reaktion viele funktionelle Gruppen tragen (jedoch keine Nitril- und Aldehydgruppen),^[207] und sogar sterisch gehinderte oder heterocyclische Substrate ergaben moderate bis hohe Ausbeuten. Als Kupplungspartner dienten Aryl-Aryl-, Dialkyl- oder cyclische Ketone. Um eine Mehrfacharylierung zu unterdrücken, musste die Menge an Keton und Base streng eingehalten werden, doch 1.1 Äquiv. Keton und Base lieferten normalerweise einfach arylierte Produkte in hoher Ausbeute. Die Reaktion wurde auch unter Mikrowellenbestrahlung ausgeführt.^[141] Substituenten in α -Position zur Carbonylgruppe hatten meistens einen abträglichen Effekt; entsprechend wurde in unsymmetrischen Ketonen bevorzugt das sterisch weniger gehinderte Kohlenstoffatom aryliert. Beispielsweise ergab die Kupplung von 2-Butanon mit Chlorbenzol ein 4:1-Verhältnis von Methyl- zu Methylenarylierung (10:1 unter

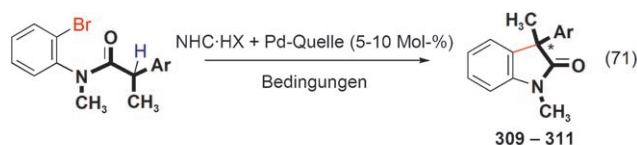
Mikrowellenbedingungen).^[141] Gegenwärtig können mit dieser Methode jedoch noch keine quartären Kohlenstoffstereozentren in α -Position aufgebaut werden. Hartwig und Mitarbeiter untersuchten die Arylierung von Ester- oder Amidenolaten (Schema 70) mit verschiedenen Arylbromiden



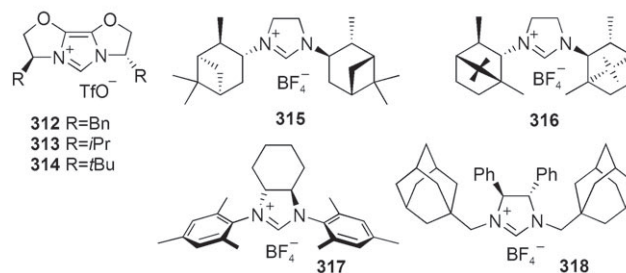
Schema 70. Bedingungen: Z = NR₂: NaOtBu, Dioxan, 50°C. Z = OR: LiHDMS (R¹ = H), Toluol, RT.

und Chlorbenzol. Die Katalysatoren dafür wurden in situ aus SIPr-HCl (**13**, Tabelle 1) und $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ erzeugt.^[209] Während *tert*-Butylacetat und Propionat glatt mit einer Reihe von Arylbromiden reagierten, ergab Methylisobutyrat nur schlechte Ausbeuten. Mit IPr-HCl (**9**) und SIPr-HCl (**13**, Tabelle 1) verlief die intramolekulare Arylierung des 2-Brom-*N*-methylanilids von Isobuttersäure zu **303** dagegen quantitativ.^[210] Wo Amide noch 5 Mol-% Katalysator erforderten, reichten für Ester 0.5–2 Mol-%. Die Arylierung von Nitrilen wurde bislang nur anhand von Malononitril untersucht. Mit NaH als Base wurden in Pyridin einige Arylchloride und -bromide in ausgezeichneten Ausbeuten zu den entsprechenden 2-Arylmalononitrilen umgesetzt (siehe z.B. Schema 26).^[79]

Die bislang einzige enantioselektive Arylierung von Enolaten ist eine Oxindol-Cyclisierung. Aus käuflichem (*S*)-Valinol, (*S*)-Phenylalaninol und (*S*)-*tert*-Leucinol stellten Glorius et al. die C_2 -symmetrischen tricyclischen Imidazoliums Salze **312–314** her (Schema 71).^[70] Die aus diesen Salzen und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (10 Mol-%) in situ erzeugten Katalysatoren vermittelten bei 20–50 °C die Cyclisierung eines Oxindols, die mit ausgezeichneter Ausbeute, wenngleich mit niedriger Enantioselektivität (< 43 % *ee*), das Produkt **309** ergab (Schema 71). Interessanterweise war der aus **313** hergestellte $[(\text{NHC})_2\text{PdI}_2]$ -Komplex (10 Mol-%) ebenfalls aktiv, auch wenn wesentlich höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten notwendig waren. Hartwig et al. synthetisierten die beiden 4,5-Dihydroimidazoliums Salze **315**



NHC-HX	Pd-Quelle	Bedingungen	Ar	Ausbeute	ee
312	Pd(OAc) ₂	<i>t</i> BuONa, DME, 50°C	309 Ph	92%	32%
313	[Pd ₂ (dba) ₃]	RT		95%	43%
314	[Pd ₂ (dba) ₃]	50°C		90%	11%
315	[Pd(dba) ₂]	<i>t</i> BuONa, Dioxan, RT	310 1-Naphthyl	-	71%
316	[Pd(dba) ₂]	<i>t</i> BuONa, DME, RT		93%	67%
		0°C		-	76%
317					<40%
318	Pd(OAc) ₂	<i>t</i> BuONa, DME, 100°C	309 Ph	14%	67%
		<i>t</i> BuOLi, DME, 100°C	311 <i>p</i> MeOC ₆ H ₄	59%	65%



Schema 71.

und **316** mit voluminösen, chiralen Terpenresten an den Stickstoffatomen (Schema 71),^[210] die 71 % *ee* (**315**) bzw. 76 % *ee* (**316**) ergaben. Erwähnenswert ist, dass die Aktivität dieser Katalysatoren ausreichte, um die Reaktionen unterhalb Raumtemperatur ablaufen zu lassen, wobei auch die höchsten Enantioselektivitäten erzielt wurden. Dagegen lieferte das chirale SIMes-Analogon **317** (Schema 71) nur mäßige *ee*-Werte. Erst kürzlich wurde in einer ähnlichen Reaktion mit 10 Mol-% Pd(OAc)₂ die 1,3-Di(1-adamantylmethyl)-substituierte Ligandenvorstufe **318** getestet (Schema 71), bei immerhin 67 % *ee* war die Ausbeute aber sehr niedrig (14 %). Mit der milderen Base LiOtBu anstelle von NaOtBu war die Ausbeute beträchtlich höher, ohne dass der *ee*-Wert signifikant abnahm.^[211] Unabhängig von uns stellten Togni und Mitarbeiter (NHC)PdI₂-Pyridinkomplexe mit chiralen *N*-Ferrocenyl-NHCs her.^[212] Das Produkt **309** wurde mit diesen Katalysatoren in guter Ausbeute erhalten (70 %), der *ee*-Wert betrug jedoch nur 9 %. In einem ähnlichen Beispiel beobachteten Douthwaite et al. mit Komplex **76** für **309** 90 % Ausbeute bei nur 11 % *ee* (Schema 22).^[45]

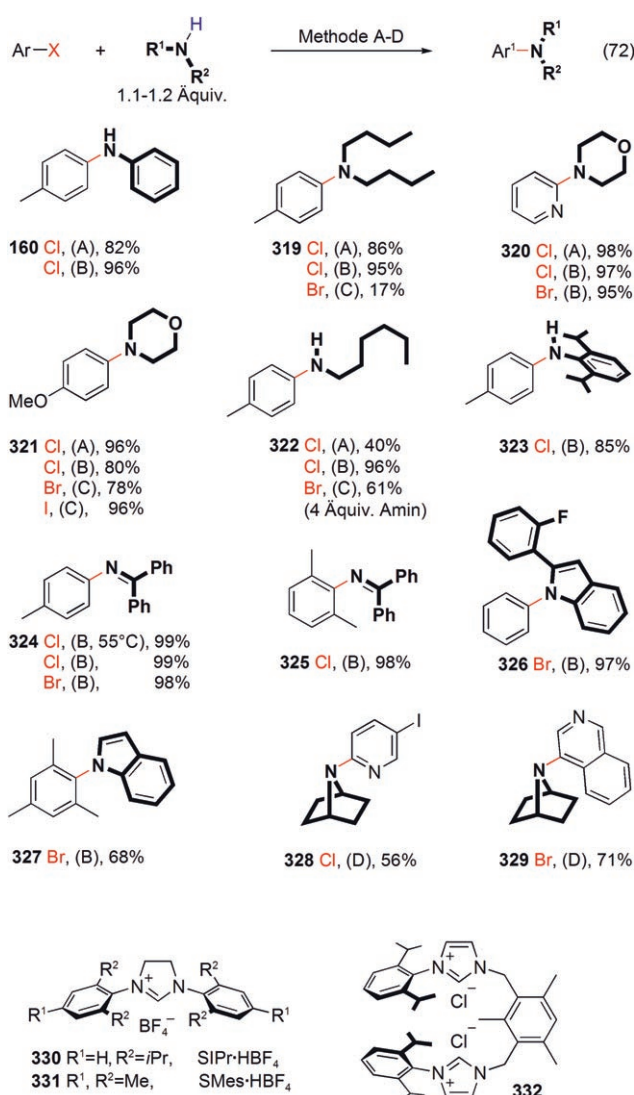
4.8. Die Buchwald-Hartwig-Aminierung und ähnliche C-N-Kupplungen

Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung kann auch auf die Knüpfung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen ausgeweitet werden. Am wichtigsten ist dabei die Buchwald-Hartwig-Aminierung,^[213] eine Synthesemethode für Arylamine, bei der Arylchloride und primäre oder sekundäre Amine, Amide, Sulfonamide, Imine (mit N-H-Bindungen) und Heterocyclen sowie, was kürzlich erst herausgefunden wurde, Ammoniak gekuppelt werden.^[214] Die Industrie

schenkte dieser Reaktion große Beachtung,^[215] da sie vielseitig und atomökonomisch ist und nützliche Produkte liefert. Der Stellenwert der Buchwald-Hartwig-Aminierung lässt sich daran ablesen, dass sie die einzige Pd-NHC-katalysierte Kreuzkupplung ist, deren Katalysezyklus sorgfältig theoretisch untersucht^[137] – und experimentell untermauert^[144,146] – wurde (Abschnitt 4.1, Abbildung 7).

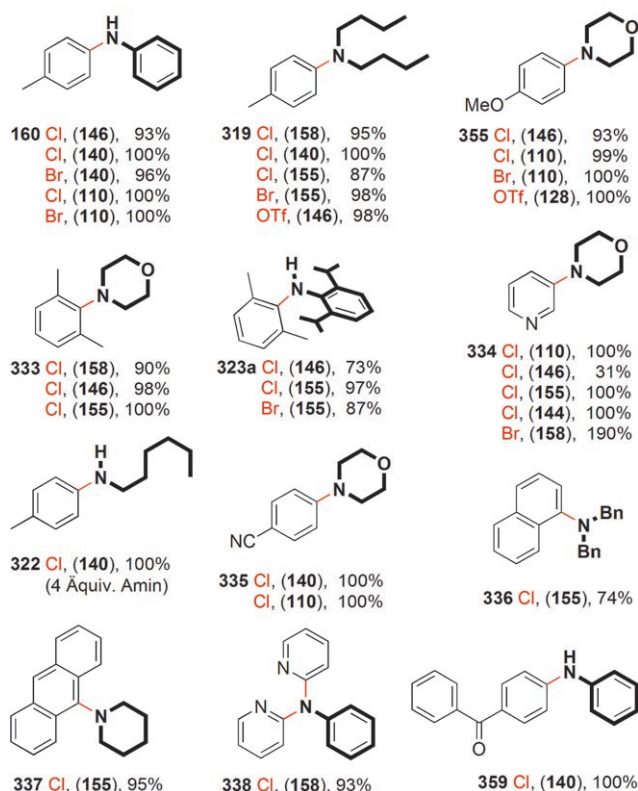
NHC-Pd-Komplexe, die in situ aus Imidazoliumsalzen und gängigen Palladiumquellen gebildet werden, sind effektive Katalysatoren in der Buchwald-Hartwig-Aminierung. In einem Hochdurchsatztest beobachteten Hartwig und Stauffer das Löschen der *N*-Dansylpiperazin-Fluoreszenz bei der Bildung des Kreuzkupplungsprodukts. Der Azofarbstoff, der die Fluoreszenz löscht, war dabei am Arylchlorid-Kuppungspartner verankert. Mithilfe dieser schnellen quantitativen Analyse identifizierten Hartwig et al. eine Reihe hoch aktiver Phosphane und NHC-Liganden.^[216] Die Imidazoliumsalze **9**, **11**, **13** (Tabelle 1), **330** und **331** (Schema 72) waren für diese Reaktion ausgezeichnet geeignet. Die Gruppen von Hartwig,^[206,217] Nolan,^[57,218] Caddick und Cloke,^[219] Trudell^[220] und Beller^[110] haben dieses In-situ-Protokoll zur Arylaminierung angewendet (Schema 72). Normalerweise wurden KO^tBu oder NaO^tBu in DME oder Dioxan zwischen Raumtemperatur und 100°C verwendet. Die Reaktionen verliefen gut mit Arylhalogeniden und aromatischen oder aliphatischen Aminen sowie Heterocyclen mit N-H-Gruppen. Problematisch waren allerdings die primären Alkylamine, denn diese benötigten höhere Temperaturen und größere Katalysatormengen sowie einen Überschuss an Amin (4 Äquiv.), um die ungewollte doppelte Arylierung zurückzudrängen. Stellvertretend für schwierige Substrate setzten Trudell et al.^[220] 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan in Aminierungen mit Aryl- und Heteroarylchloriden, -bromiden und -iodiden um (Schema 72); als Katalysator verwendeten sie den Bis(imidazolium)-Liganden **332**. Weigand et al. entwickelten die bisher einzige Aminierung mit einem Palladium-Imidazoliumsalz-Katalysator aus IPr·HCl (**9**, Tabelle 1) oder SIPr·HBF₄ (**330**, 30 Mol-%; Schema 72) und [Pd₂(dba)₃] (10 Mol-%) auf einem festen Träger. Die Ausbeuten waren moderat (58–63 %), ebenso wie der Reinheitsgrad (87–89 %).^[221]

Mit definierten Palladiumkatalysatoren, aber unter ganz ähnlichen Bedingungen wie bei dem oben beschriebenen In-situ-Protokoll konnte die NHC-Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Aminierung um Einiges verbessert werden. Caddick, Cloke und Mitarbeiter zeigten, dass homoleptische [(NHC)₂Pd]-Komplexe (**161** und **162**, Schema 46) die Buchwald-Hartwig-Aminierung von Arylchloriden ausgezeichnet katalysieren. Bei 100°C wurden *N*-mono- und *N,N*-disubstituierte Aniline binnen 1 h in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten.^[102,138,139] Die einfach ligierten Komplexe [(NHC)Pd(NQ)]₂ oder [(NHC)Pd(dvds)] brachten normalerweise unbefriedigende Ausbeuten, hervorragende Ausbeuten gab es dagegen unter gleichen Bedingungen mit den in situ gebildeten Katalysatoren. Die Palladium(II)-Phosphankomplexe cyclischer und acyclischer Mono- und Diaminocarbone von Fürstner et al. (z. B. **102**, Schema 33) katalysierten effizient die Aminierung von Brombenzol und 2-Chlorpyridin mit Morpholin (47–100% Ausbeute).^[107] Nolan und Mitarbeiter erarbeiteten Buchwald-Hartwig-Aminierungen

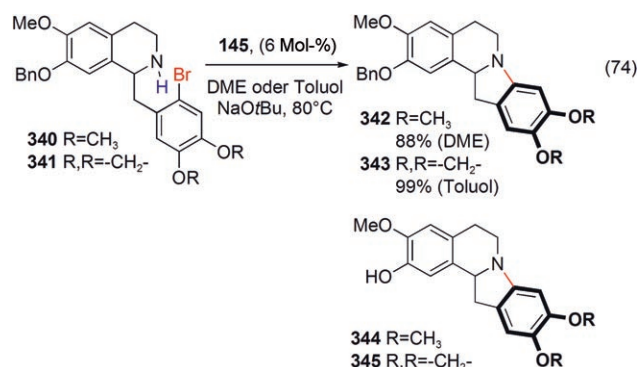


Schema 72. Methode A: **330** (0.08–2 Mol-%), [Pd(dba)₃] (0.08–2 Mol-%), NaO^tBu, DME, RT → 55°C. Methode B: **9** oder **331** (2–4 Mol-%), [Pd₂(dba)₃] (1 Mol-%), Dioxan, 100°C. Methode C: **13** (4 Mol-%), [Pd₂(dba)₃] (1 Mol-%), LiHMDS, THF, RT. Methode D: **332** (4 Mol-%), [Pd₂(dba)₃] (4 Mol-%), NaO^tBu, Dioxan, 100–110°C.

mit einer Reihe einfach ligierter NHC-Pd-Komplexe (Schema 73).^[113,120,123,126,130,188] Mit diesen Komplexen gelangen die Kupplungen von desaktivierten und sterisch gehinderten Substraten auch bei Raumtemperatur ohne größere Probleme. Bei 80°C wurde mit nur 0.001–1 Mol-% Katalysator immer noch eine Aminierungsausbeute um 90 % erzielt. Als aktivster und vielseitigster Präkatalysator ging aus diesen Versuchen die Verbindung [(SIPr)Pd(π-cinnamyl)Cl] (**155**, Schema 44) hervor, mit der innerhalb von 2 h über 95 % Ausbeute erhalten wurde.^[123,187] Diese Methode übertrugen Nolan et al. auch in die formale Totalsynthese von Cryptausolin (**344**) und Cryptowolin (**345**), zwei Alkaloide mit Dibenzopyrrolingerüst, die wie Curare Lähmungen hervorrufen, aber auch gegen Leukämie und Tumoren wirken (Schema 74).^[222] Unerwartet stellte sich [(IMes)Pd(π-allyl)Cl] (**145**, Schema 44) als bester Katalysator für die intramolekulare Buchwald-Hartwig-Aminierung heraus.

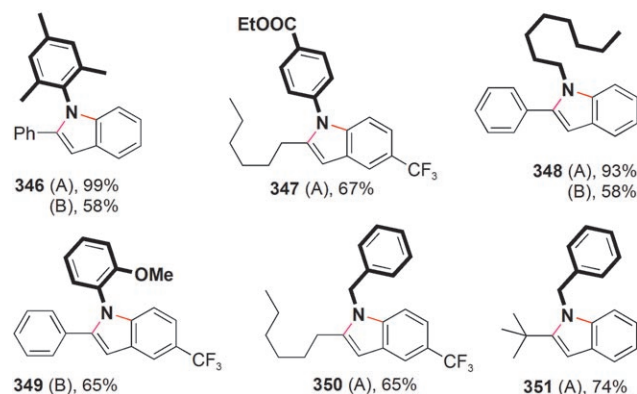
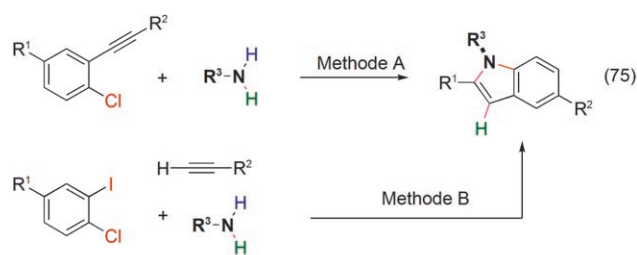


Schema 73. NHC-Pd-Katalysator: 110, 140, 146, 155 oder 158. Base: KOtBu, NaOtBu oder NaOtAm. Solvens: DME, Dioxan oder Toluol bei RT bis 100 °C.



Schema 74.

Die Aminierung von Arenen verläuft über kompliziertere Reaktionssequenzen. Ackermann beschrieb einen Syntheseweg für N-substituierte Indole (über eine Arylaminierungs-Alkinhydroaminierungs-Sequenz, Schema 75), wobei er 5 Mol-% eines *in situ* aus IPr-HCl (**9**, Tabelle 1) und Pd(OAc)₂ hergestellten Katalysators verwendete,^[223] auch schwache Basen wie Cs₂CO₃ und K₃PO₄ waren geeignet. Die Reaktion wurde auch als Tandemreaktion von Sonogashira-Kupplung und Indolcyclisierung in einem Reaktionsgefäß ausgeführt,



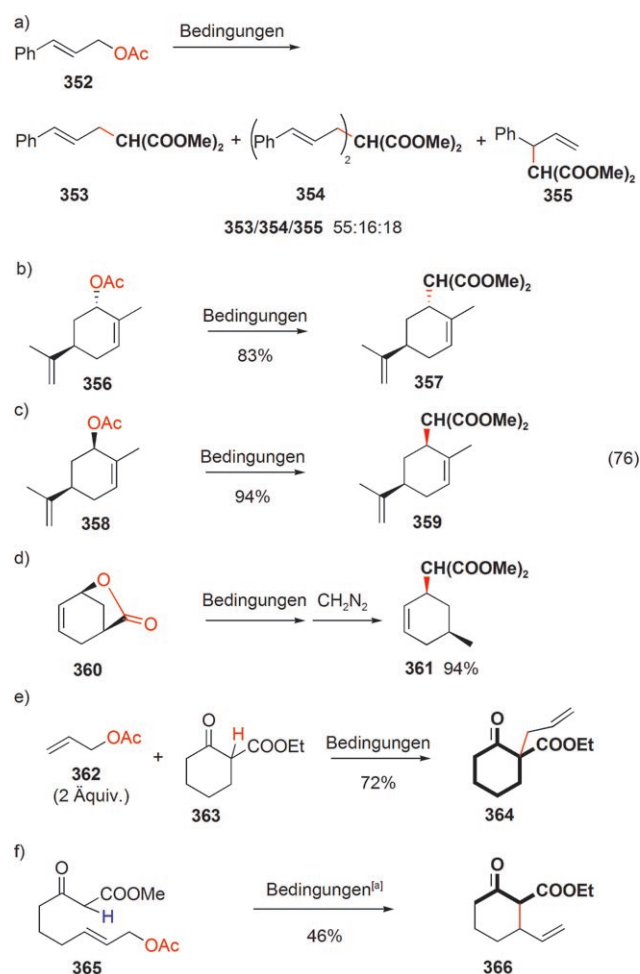
Schema 75. Methode A: **9** (5 Mol-%), Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), KOtBu oder K₃PO₄, Toluol, 105 °C. Methode B: 1. Arylhalogenid, Alkin, **9** (10 Mol-%), Pd(OAc)₂ (10 Mol-%), CuI (10 Mol-%), Cs₂CO₃, Toluol, 105 °C; 2. Amin, KOtBu.

ergab dann aber geringere Ausbeuten. Zudem war hier eine stärkere Base erforderlich (bis 2.5 Äquiv. KOtBu).^[224]

5. π -Allylpalladium-Chemie mit NHC-Liganden: die Tsuji-Trost-Reaktion

Viele übergangsmetallvermittelte Synthesen gründen auf π -Allylpalladiumkomplexen, ihren chemischen Eigenschaften und Reaktionen. Diese überaus vielseitigen Transformationen unterscheiden sich mechanistisch von den reinen Kreuzkupplungen und werden daher separat besprochen. Eine übliche Herstellungsmethode für π -Allylzwischenverbindungen ist die oxidative Insertion von Pd⁰ in Allylelektrophile. Diese Zwischenverbindungen reagieren dann mit Organometallreagentien und Heteroatomnucleophilen (Tsuji-Trost-Reaktion).^[225] Die zum Kohlenstoffatom mit der Abgangsgruppe benachbarte Doppelbindung beeinflusst nicht nur erheblich die Reaktivität des Allylelektrophils, sondern auch den Mechanismus seiner Aktivierung an einem Palladiumzentrum. Palladiumvermittelte allylische Alkylierungen mit Phosphanliganden wurden zwar schon eingehend untersucht (auch katalytische enantioselektive Varianten),^[226] Beispiele mit NHC-Liganden sind dagegen selten, und es liegen keinerlei mechanistische Studien vor. Ein alternatives Verfahren, zu π -Allylpalladiumverbindungen zu gelangen, ist die migratorische Insertion eines an ein Pd^{II}-Zentrum koordinierten 1,3-Diens.^[227] Bei allen bislang publizierten Dienumwandlungen mit NHC-Liganden ist eine Pd^{II}-Spezies mit Pd-C-Bindung involviert. Aus diesem Grund werden diese Reaktionen in Abschnitt 6 als Carbopalladierung behandelt.

Mori, Sato und Yoshino brachten als Erste NHC-Pd-Liganden in der klassischen Tsuji-Trost-Methode zum Einsatz. Die Katalysatoren stellten sie aus verschiedenen Imidazoli-umsalzen und PdCl₂ durch Behandlung mit *n*BuLi bei niedrigen Temperaturen her (Schema 14; Tabelle 1).^[82] Als beste Ligandenvorstufe erwies sich IPr-HCl (**9**, Tabelle 1), das eine Ausbeute von 77 % **45** bei 16 % wiedergewonnenem Startmaterial **44** erreichte. Aus weiteren Studien ging hervor, dass die schwächere Base Cs₂CO₃ ebenso effektiv ist.^[228] Bei der Reaktion von Dimethylmalonat mit dem unsymmetrischen Allylacetat **352** wurden 55 % Produkt aus der Substitution am primären Kohlenstoffatom (**353**) gewonnen, weitere 16 % des Produkts der Disubstitution (**354**) sowie 18 % Produkt aus der Substitution am sekundären allylischen Kohlenstoffatom (**355**, Schema 76a). Auch cyclische Acetate (**356**, **358**) oder



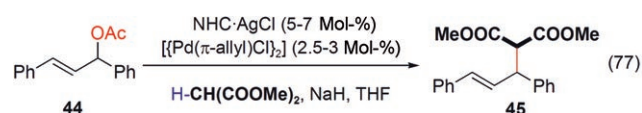
Schema 76. Bedingungen: **9** (5 Mol-%), [Pd₂(dba)₃].CHCl₃ (2.5 Mol-%), CH₂(COOMe)₂ (2 Äquiv.), Cs₂CO₃, THF, Rückfluss. [a] NaH-Zugabe.

Lactone (**360**) reagierten mit moderaten bis ausgezeichneten Ausbeuten unter Erhalt der Gesamtkonfiguration (Schema 76b–d). Das bedeutet, dass mit den NHC-Liganden höchstwahrscheinlich der gleiche Mechanismus abläuft wie mit Phosphanliganden (Ionisierung der Abgangsgruppe und nucleophiler Angriff in *anti*-Konfiguration). Auch β -Keto-

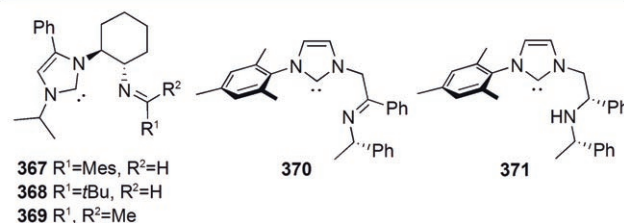
ester (**363**, **365**) gingen intra- und intermolekulare Alkylierungen ein (Schema 76e und f). Allerdings ließen sich Allylcarbonate nicht aktivieren, und die C-N-Substitution mit Stickstoffnucleophilen (Aminen und Tosylamiden) schlug ebenfalls fehl.

Weiche Nucleophile wie Malonationen reagieren nach einem direkten S_N2-Mechanismus unter Erhalt der Konfiguration über die gesamte Sequenz. Mit harten Organometall-reagentien schlugen Allylpalladiumkomplexe jedoch einen alternativen Reaktionsweg ein: Nach Transmetallierung am Pd mit anschließender reduktiver *syn*-Eliminierung werden die allylierten Kohlenwasserstoffe unter formaler Konfigurationsumkehr gebildet. Nolan et al. beobachteten, dass der Komplex [(IMes)Pd(OAc)] die Kreuzkupplungen von Phenylboronsäure mit Allyl-, Methallyl- und Cinnamyl- (nicht aber Prenyl-)chlorid und -bromid mit KO^tBu in technischem *i*PrOH effizient katalysiert.^[112] Der aus IMes-HCl (**11**, Tabelle 1) und [Pd₂(dba)₃] gebildete Katalysator vermittelte die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Methallylsulfonylchlorid und 3-Nitrophenylboronsäure auf ähnliche Weise mit 50 % Ausbeute.^[190]

Untersucht wurde auch die asymmetrische allylische Alkylierung mit chiralen NHC-Liganden (Schema 77). Douth-



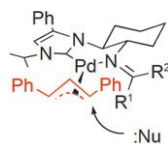
NHC	Pd-Quelle	T [°C]	Ausbeute [%]	ee [%]
367 (5 Mol-%)	2.5 Mol-%	50	>99	36(S)
368 (5 Mol-%)	2.5 Mol-%	50	>99	12(S)
369 (5 Mol-%)	2.5 Mol-%	40	>99	92(S)
		70	>99	90(S)
371 (7 Mol-%)	3 Mol-%	RT	41	60(R)



Schema 77.

waite et al. stellten eine Reihe von chiralen chelatisierenden NHC-Imin-Liganden mit *trans*-1,2-Diaminocyclohexan-Gerüst vor.^[229] Je größer die Substituenten an den N-Atomen des Imidazoliumrings waren, desto höher waren die *ee*-Werte. Von Aceton abgeleitete Ketimine führten zu einer besseren Enantioselektivität als Aldimine. Der Ligand mit der höchsten Enantioselektivität (92 % *ee*) war **369**. Bei diesem Ligand konnte ohne Verringerung der Enantioselektivität auch das entsprechende Imidazoliumsalz oder AgCl-Addukt verwendet werden. Die Enantioselektivität war auch nicht temperaturabhängig, denn selbst bei 80 °C wurden noch 90 % *ee* erzielt. Als optimal erwies sich ein Pd/Ligand-Verhältnis von 1:1. Um die beobachteten Enantioselektivitäten zu erklären, wurde folgender Mechanismus vorgeschlagen: Die Palladium- π -Allyl-Spezies liegt zunächst in einer Konformation vor,

bei der die sterische Abstoßung zwischen der 1,3-Diphenylallylgruppe und dem NHC-Imin-Ligand so gering wie möglich ist. Dann wird diese Spezies vom Nucleophil am allylischen Kohlenstoffatom in *trans*-Stellung zum elektronenreicheren NHC-Liganden angegriffen (siehe links). Kürzlich stellten Roland et al. chelatisierende NHC-Imin-Liganden vor (z.B. **370**),^[230] die von NaBH₄ stereoselektiv zu NHC-Aminoliganden mit zwei Stereozentren reduziert werden (z.B. **371**).^[230] Die bisher einzige Anwendung dieser Liganden ist die NHC-Pd-vermittelte allylische Alkylierung mit **371** mit moderater Effizienz und asymmetrischer Induktion (41 % Ausbeute, 60 % *ee*). Der NHC-Imin-Ligand **370** konnte nicht geprüft werden, weil er unter den Bedingungen der Komplexbildung mit Pd nicht stabil genug war.



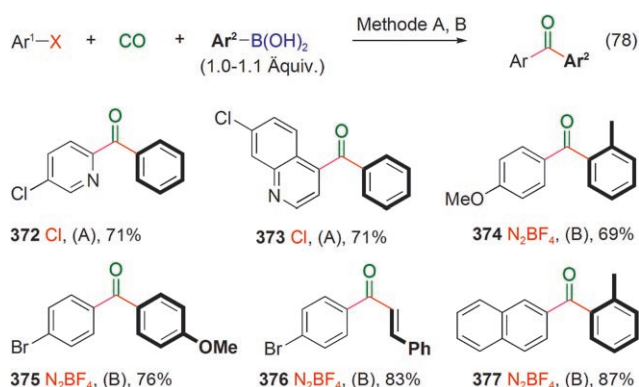
6. Pd-NHC-Katalysatoren in der Carbopalladierung

Die Carbopalladierung umfasst einige verwandte Reaktionen, bei denen ein an Palladium koordinierter Ligand mit verfügbarem π -Orbital eine migratorische Insertion in eine Pd-C-Bindung eingeht. Formal addiert bei dieser Reaktion eine Pd-C-Bindung (inter- oder intramolekular) an eine π -Bindung, daher der Name „Carbopalladierung“.^[231] Die Anwendung von Pd-NHC-Katalysatoren in solchen Transformationen ist das Thema dieses letzten Abschnitts.

6.1. Carbonylierungen

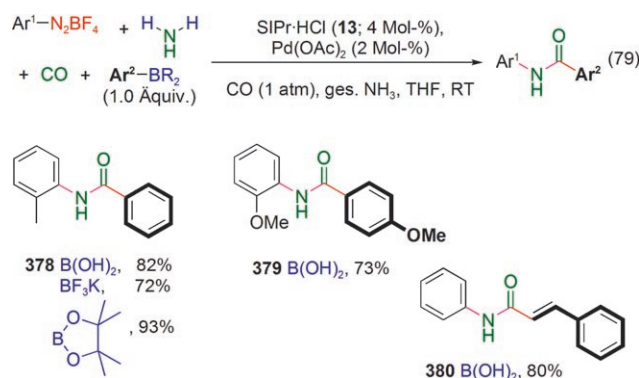
Die migratorische Insertion von CO in eine Übergangsmetall-Kohlenstoff-Bindung ist in der Organometallchemie häufig anzutreffen. Im Fall von Palladiumkomplexen entsteht nach oxidativer Addition zunächst eine Arylpalladiumspezies, die rasch mit CO zu einer Acylpalladium-Zwischenstufe reagiert.^[232] Nach weiteren Schritten ist dann im Produkt eine Carbonylgruppe inseriert.

Bislang wurden nur wenige Carbonylierungssequenzen mit Pd-NHC-Katalysatoren beschrieben. Castanet et al. konzentrierten sich auf die Synthese von Benzoylpyridin durch eine carbonylierende Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von substituierten Chlorpyridinen und Phenylboronsäure in Dioxan mit Cs₂CO₃ als Base (Schema 78).^[233] Gute Umsätze wurden zwar schon mit 5 bar CO erreicht, eine typische Reaktion verlief aber unter 50 bar bei 140 °C. IMes-HCl (**11**) erwies sich dabei als wesentlich aktiver als IPr-HCl (**9**) und SIPr-HCl (**13**), und ein Ligand/Pd-Verhältnis von 2:1 war optimal. Wie erwartet ergab 2-Chlorpyridin höhere Ausbeuten als die 3- und 4-Chlor-Derivate. Die Reaktion wurde auch auf Dichlorazine ausgeweitet, die bevorzugt an der am stärksten aktivierten Position reagieren: C2 für Pyridin (Produkt **372**) und C4 für Chinolin (Produkt **373**). Als Hauptprodukte entstanden wie gewünscht die Monoketone, dazu kamen kleinere Mengen Biaryle und Diketone. Andrus et al. führten carbonylierende Suzuki-Miyaura-Reaktionen von Aryldiazoniumsalzen und einigen Aryl- und Vinylbo-



Schema 78. Methode A: **11** (5.7 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2.8 Mol-%), CO (50 atm), Cs₂CO₃, Dioxan, 140 °C. Methode B: **13** (2 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), CO (1 atm), Dioxan, 100 °C.

ronsäuren in Dioxan bei 100 °C unter 1 atm CO durch (Schema 78),^[234] bei denen sie einen Katalysator aus SIPr-HCl (**13**, Tabelle 1) und Pd(OAc)₂ (1:1) verwendeten; auch IPr-HCl (**9**) war effektiv. Die wichtigsten Nebenprodukte waren Biarylverbindungen (2–23 % Ausbeute), deren Bildung aber durch Erhöhen des CO-Drucks auf 10 atm zurückgedrängt werden konnte. Darauf aufbauend entwickelten Andrus et al. eine ungewöhnliche Vierkomponentenamidierung von Aryldiazoniumsalzen, CO (10 atm), NH₃ (gesättigte Lösung in THF) und Arylboronsäuren (Schema 79) bei



Schema 79.

Raumtemperatur.^[235] Für gute Umwandlungen genügten schon 0.1 Mol-% Katalysator, und auch Kaliumphenyltrifluorborat kuppelte in hohen Ausbeuten. Als Mechanismus wurde vorgeschlagen, dass zunächst durch oxidative Addition des Aryldiazoniumsalzes der kationische NHC-Pd-Komplex entsteht, der nach der Bindung an Ammoniak einen Pd-Amido-Komplex lieferte. Bei der anschließenden reduktiven Eliminierung wird eine C-N-Bindung geknüpft und ein palladiertes Anilin gebildet. Nach der Komplexbildung inseriert CO migratorisch in die Pd-N-Bindung, und im Anschluss an eine Transmetallierung mit der Arylboronsäure erfolgt dann die reduktive Eliminierung.

Der kationische Palladium(II)-Komplex **93**^[104] (Schema 30) förderte die alternierende Copolymerisation von CO (20 bar) und Ethen (50 bar) in Methanol bei 50 °C. Das Mo-

lekulargewicht und die Polydispersität des Polymers wurden nicht bestimmt. Styrol und Propen copolymerisierten unter diesen Bedingungen nicht. Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit Palladiumkomplexen von chelatisierenden NHC-Phosphan-Liganden erhalten.^[148]

6.2. Die Carbopalladierung von Alkenen und die Heck-Mizoroki-Reaktion

Die am häufigsten verwendeten Akzeptoren bei der Carbopalladierung sind Alkene. Die Folge von oxidativer Addition, Carbopalladierung eines Alkens und β -Hydrideliminierung ist als Heck-Mizoroki-Reaktion bekannt (Abbildung 9).^[236] Diese Reaktion hat auch eine erhebliche Be-

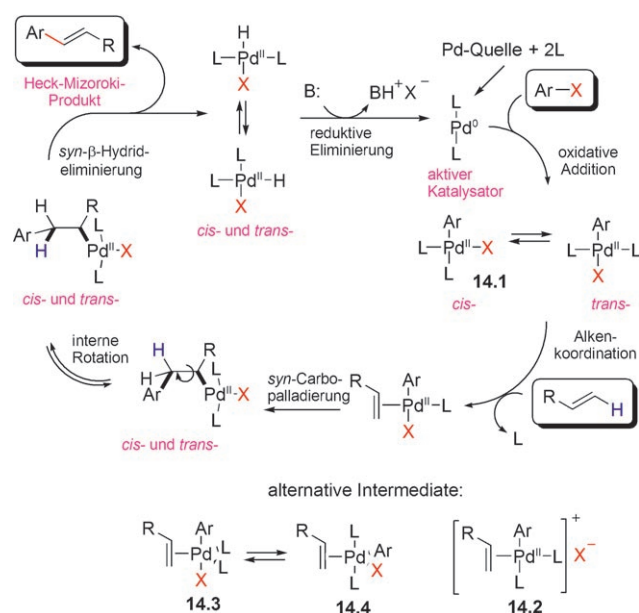


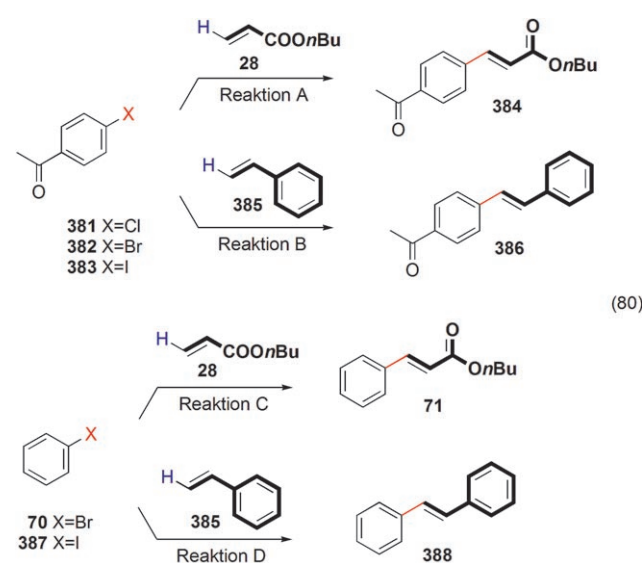
Abbildung 9. Vereinfachter Mechanismus der Heck-Mizoroki-Reaktion. L = NHC, Phosphan und/oder schwach koordinierender Ligand.

deutung für die moderne organische Synthese, sowohl im akademischen Bereich als auch in der Industrie. Meistens sind für den Ablauf der Reaktion, auch mit aktivierten Substraten, hohe Temperaturen erforderlich. Wegen der hohen thermischen Stabilität der NHC-Liganden und ihrer Palladiumkomplexe sollten die NHC-Pd-Katalysatoren bestens für die Heck-Mizoroki-Reaktion geeignet sein. Tatsächlich beschrieben Herrmann et al. 1995 die Heck-Mizoroki-Reaktion von Brom- und aktivierten Chlorarenen mit *n*-Butylacrylat, was überhaupt die erste Anwendung von NHCs in der Übergangsmetallvermittelten Katalyse darstellte.^[4] DFT-Rechnungen^[237] (mit dem LANL2DZ-Basisatz + ECP für Pd und dem 6-311G**-Basisatz für alle anderen Atome) an dem Modellsystem $[(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}]_2\text{Pd}$ zeigten dann, dass die oxidative Addition eines Bromarens exergonisch verläuft ($-31.4 \text{ kcal mol}^{-1}$). Die Aktivierungsbarriere für die oxidative Addition wurde nicht berechnet. Als Carben-Pd-Bindungsenergie wurde $105.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ermittelt. Zum Vergleich betrug die Bindungsenergie für das von Herrmann et al. verwendete 1,3-

Dimethylimidazolyl-2-yliden^[4] $106.9 \text{ kcal mol}^{-1}$. Also unterschied sich das Modellsystem mit dem unsubstituierten Carben kaum vom experimentellen System. Für das kleine, nichtsubstituierte Diaminocarben war nach der oxidativen Addition der *cis*-Komplex (Abbildung 9, 14.1) stabiler als der *trans*-Komplex, was hauptsächlich durch die elektrostatische Wechselwirkung zwischen dem Bromid- und den beiden Carbenliganden (L) hervorgerufen wurde. Das Ergebnis wurde später durch Rechnungen von Green et al.^[137] für die oxidative Addition von Chlorbenzol bestätigt: Der dreifach koordinierte, T-förmige Komplex $[(\text{tBu})\text{Pd}(\text{Cl})\text{Ph}]$ (169, Abbildung 7) war mit NHC und Cl in *trans*-Stellung um 39 kJ mol^{-1} stabiler. Pd-X-Bindungen sind, mit Ausnahme von X = Triflat^[238], stärker als Palladium-Phosphan-Bindungen. Daher sollte im Verlauf der Reaktion ein Phosphanligand L dissoziieren und für ein Alken Platz machen. Da die Carbenbindung stärker ist, sollte in Carbenkomplexen hingegen ein Halogenidligand dissoziieren. In der Gasphase ist die Dissoziation von Bromid eigentlich kaum möglich ($114.9 \text{ kcal mol}^{-1}$). Allerdings kompensiert die Solvatisierung (geschätzte $100 \text{ kcal mol}^{-1}$) den Verlust an Bindungsenergie, sodass in polaren Lösungsmitteln dieser Reaktionsweg (der zum Komplex 14.2 führt) eingeschlagen werden kann. Demnach eignen sich Palladium-Carben-Katalysatoren sehr gut für die Heck-Mizoroki-Reaktion. Um verschiedene mögliche Mechanismen einzubeziehen, prüften die Autoren sowohl einen kationischen Palladiumkomplex als auch ein enges Ionenpaar von Komplex und Bromid. Für beide Systeme berechneten sie die Energien und Strukturen während des Reaktionsverlaufs. Berücksichtigten sie die Dissoziationsenergie von Br, so waren die jeweiligen Energien und Strukturen sehr ähnlich. Bei einer sehr niedrigen Rotationsbarriere des Ethenmoleküls ($0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$) war die Koordination von Ethen an den dreifach koordinierten, kationischen Komplex stark begünstigt ($-19.5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Beim kationischen Komplex wie auch beim Ionenpaarsystem verlief die migratorische Insertion von Ethen rasch (Aktivierungsbarriere 8.3 bzw. $11.5 \text{ kcal mol}^{-1}$) und exergonisch (-15.4 bzw. $-10.3 \text{ kcal mol}^{-1}$). Als Gesamtaktivierungsbarriere der β -Hydrideliminierung, die durch eine starke Pd-H-Wechselwirkung eingeleitet wird, wurde etwa 9 kcal mol^{-1} erhalten. Wegen der extrem flachen PEHS konnte der Übergangszustand nicht präzise berechnet werden. Die gesamte Sequenz aus Carbopalladierung und β -Hydrideliminierung wurde für das kationische System als exergonisch berechnet ($8.9 \text{ kcal mol}^{-1}$). In diese Studie waren auch ein zweizähniger Modell-Ligand (ein Imidazolyl-2-yliden mit CH_2PH_2 -Substituent) sowie Chlorbenzol als Substrat der oxidativen Addition einbezogen. Weder das labile Phosphan noch der Chloridligand führten zu wesentlichen Abweichungen vom oben beschriebenen Dicarbenmodell, was das Potenzial ähnlicher zweizähniger Liganden in der Heck-Mizoroki-Reaktion unterstreicht. Da sich die kationischen NHC-Palladiumalkylkomplexe schon bei niedrigen Temperaturen rasch zersetzen,^[19,239] schlugen Cavell et al. für die Alkenkoordination und die Insertion einen alternativen Mechanismus über eine fünffach koordinierte Zwischenstufe vor.^[240] Hierbei ist der trigonalbipyramidale Komplex 14.3 mit dem Alken- und dem Aryl-

notwendig ist, im Gleichgewicht mit dem quadratisch-pyramidalen Komplex **14.4**, der bei der Alkenkoordination an die Zwischenverbindung **14.1** gebildet wird (Abbildung 9). Durch ^1H -NMR-Spektroskopie und ESI-MS wies die Gruppe um Cavell die Produkte der reduktiven Eliminierung des NHC-Liganden (1-substituierte Imidazoliumsalze) nach, ebenso wie alle postulierten Aryl- oder Alkylpalladium-Zwischenstufen im Heck-Mizoroki-Katalysezyklus.^[145]

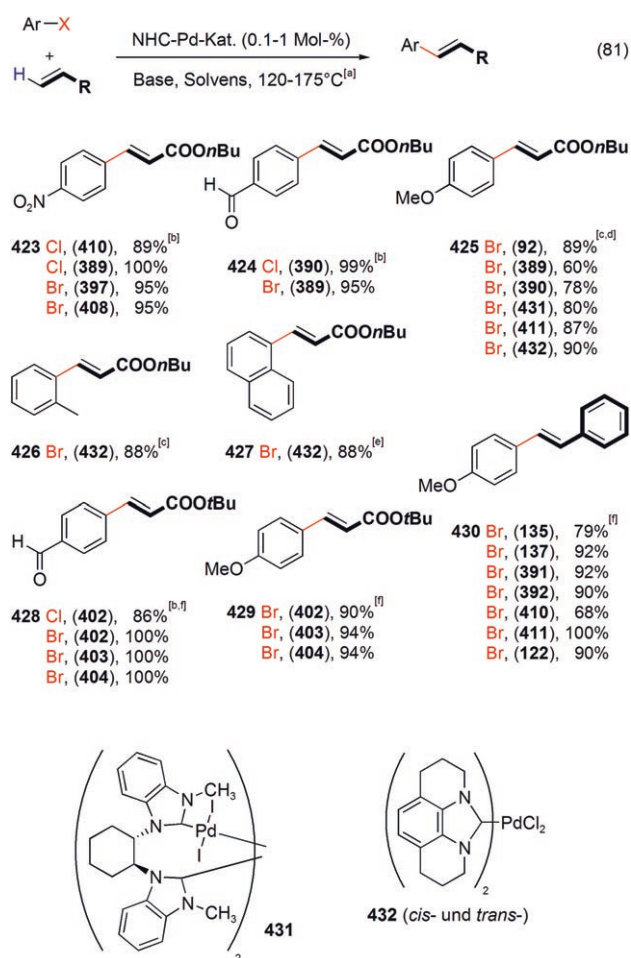
Erwähnenswert ist, dass der Katalysator aus der ursprünglichen Arbeit von Herrmann et al.^[4,105] (**92**, Schema 33) und auch sein nichtchelatisierendes Analogon **389** (Abbildung 10) eine lange Induktionsperiode zeigten. Dies weist darauf hin, dass der Komplex *cis*-[(NHC)₂PdI₂] langsam in die aktive Spezies umgewandelt wird. Der Zusatz von TBAB oder eines Reduktionsmittels (Natriumformiat oder Hydrazin) aktivierte den Präkatalysator **389** sofort. Auch der entsprechende [(NHC)₂Pd]-Komplex **390**, der in situ aus dem freien Carben und [Pd(dba)₂] hergestellt wurde, war ungefähr 800-mal aktiver als der Komplex ohne Additiv (Abbildung 10). Diese Ergebnisse bestätigen Studien zur Kreuzkupplung von Organometallderivaten (Abschnitt 4) darin, dass die Aktivierung des Pd-Präkatalysators geschwindigkeitsbestimmend ist und die [(NHC)₂Pd^{II}]-Komplexe verhältnismäßig inert sind. Nach der ersten Arbeit der Gruppe um Herrmann^[4] wurde die Olefinierung von einfachen Iod- und Bromarenen mit aktivierten Akzeptoren wie Styrol (**385**) oder *n*-Butylacrylat (**28**) zu einer beliebigen Modellreaktion, um die katalytische Aktivität von NHC-Pd-Präkatalysatoren zu messen (Schema 80). Meistens wurde die Olefinierung bei 120–170 °C in polaren aprotischen Amiden (DMA, DMF, NMP) mit Natriumacetat als Base durchgeführt. Als höchst vorteilhaft erwiesen sich quartäre Ammoniumbromide wie TBAB. Die verhältnismäßig geringe Aktivität von **92** wurde später von Lee et al.^[169] und von Biffis et al.^[241] bestätigt. Lee und Mitarbeiter erforschten eine Reihe von zweifach ligierten NHC-Pd-Komplexen mit *N*-Benzyl-substituierten Chelatliganden. Die noch größeren α -Naphthylmethyl-substituierten Derivate (**391**, **392**) schnitten ähnlich ab wie **92**.^[169] Biffis



Schema 80.

et al. evaluierten das Katalysatorsystem im Detail.^[241] Unter optimierten Bedingungen brachte der Komplex **92** eine TON von 13000. Mit größeren Substituenten (Ph anstelle von Me) nahm auch die TON um das Siebenfache zu; einen ähnlichen Effekt hatte ein Wechsel zu Benzimidazolyl-2-yliden (**384**). Auch die Länge und der Steifheitsgrad der Brücke – Methylen, Ethylen oder 1,2-Phenylen – (die den Bisswinkel bestimmen) beeinflussten die Katalysatorwirkung erheblich. In einer ähnlichen Studie, bei Heck-Mizoroki-Reaktionen von Iodobenzol mit dem PdX₂-Komplex (X = Br, I) eines NHC-Chelatliganden mit Cyclophangerüst als Katalysator (z.B. **397**), erreichten Baker et al. sehr hohe TONs (bis 7000000). Der analoge Komplex **396** war weniger reaktiv. Prinzipiell können Steifheit, Länge und Form der Brücke die Aktivierung des Präkatalysators sowie die Lebensdauer und die Koordinationsgeometrie des Katalysators beeinflussen.

Um für diese überbrückten Systeme eine genaue Struktur-Aktivitäts-Beziehung zu ermitteln, sind weitere Studien erforderlich. Zusätzlich stellten die Gruppen um Shi^[186] (**431**, Schema 81) und RajanBabu^[242] Palladiumkomplexe von



Schema 81. NHC-Pd-Präkatalysatoren: **92**, **122**, **135**, **137**, **389–392**, **397**, **402–404**, **408**, **410**, **411**, **431**, **432** (siehe Abbildung 10). [a] Base: NaOAc (üblich), K₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄. Solvens: DMA, DME oder NMP. [b] TBAB als Additiv für X = Cl. [c] *n*-C₁₆H₃₃(CH₃)₃N⁺Br[−] als Additiv. [d] 0.003 Mol-% **390**. [e] 4 × 10^{−4} Mol-% **122**. [f] TBAB als Additiv für **137**, **403** und **404**.

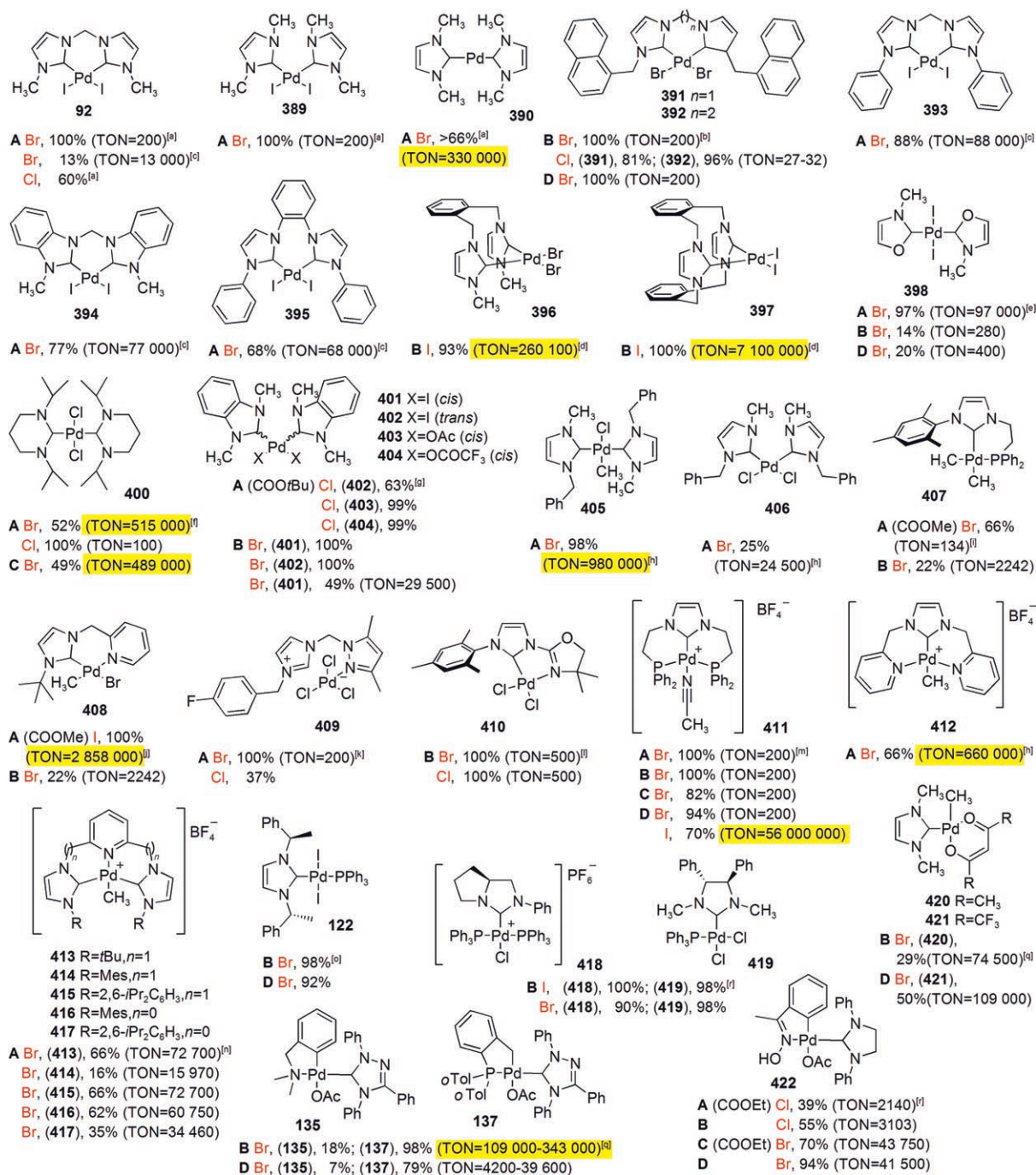


Abbildung 10. Definierte Pd-NHC-Präkatalysatoren und ihre Leistung in der Heck-Mizoroki-Reaktion (Schema 80). TON-Werte über 10^5 sind gelb hervorgehoben. [a] 0.5 Mol-% **92**, **389**; 2×10^{-4} Mol-% **390**, NaOAc, DMA, 125–140 °C. [b] 0.5 Mol-% (X = Br); 3 Mol-% (X = Cl), NaOAc, DMA, 165–175 °C. [c] 0.001 Mol-%, NaOAc, DMA, 120 °C. [d] 6.3×10^{-5} Mol-% **396**; 1.5×10^{-3} Mol-% **397**, Et₃N, DMF, 120 °C. [e] 0.001 Mol-% (A), 0.005 Mol-% (B, D), NaOAc, NMP, 135 °C. [f] 1×10^{-4} Mol-% (X = Br); 0.001 Mol-%, 20 Mol-% TBAB (X = Cl), NaOAc, DMA, 140–150 °C. [g] 1 Mol-%, NaOAc, DMF, 140 °C (A); 120 °C (B). Ein Experiment mit geringer Katalysatormenge (0.002 mol%) wurde in geschmolzenem TBAB ausgeführt. [h] 1×10^{-4} Mol-% **405**, **412**; 1×10^{-3} Mol-% **406**, 20 Mol-% TBAB, NaOAc, DMA, 120 °C. [i] 0.5 Mol-% (A), 120 °C; 0.01 Mol-% (B), 140 °C, Et₃N, NMP. [j] 3.5×10^{-5} Mol-% (X = I), 130 °C; 7×10^{-3} Mol-% (X = Br), 140 °C, Et₃N, NMP. [k] 0.5 Mol-%, NaOAc, DMA, 173 °C. [l] 0.2 Mol-%, 20 Mol-% TBAB (X = Cl), K₃PO₄, DMA, 130 °C. [m] 0.5 Mol-%, NaOAc, DMA, 165 °C. Reaktion D, X = I: 1.25×10^{-6} Mol-%. [n] 0.001 Mol-%, NaOAc, DMA, 120 °C. [o] 1 Mol-%, NaOAc, DMA, 130 °C. [p] 1 Mol-%, Cs₂CO₃, DMA, 130 °C. [q] 4×10^{-4} Mol-% **420**; 4.6×10^{-4} Mol-% **421**; 1.6×10^{-4} Mol-% (B) und 1.6×10^{-3} Mol-% (D) **135**; 2.5×10^{-4} Mol-% (B) und 2.5×10^{-4} Mol-% (D) **137**; NaOAc, DMA, 120–130 °C. [r] 4– 18×10^{-4} Mol-%, NaOAc, NMP, 130–150 °C.

chelatisierenden Dicarbenen mit chiralen Diamingerüsten her. Bei der Heck-Mizoroki-Arylierung von Acrylatestern zeigten diese Komplexe eine recht gute Aktivität. Auch zweifach ligierte Carbenkomplexe, die nicht von Imidazol abgeleitete Liganden enthielten, ließen sich hervorragend in der Heck-Mizoroki-Reaktion anwenden. Biffis und Cavell et al. synthetisierten einen *trans*-[(NHC)₂PdI₂]-Komplex aus *N*-Methyloxazoliumiodid (**398**).^[243] Interessanterweise waren Komplexe, die ausgehend von verwandten Bis(oxazolium)salzen erhalten wurden, weniger aktiv. Buchmeiser et al. untersuchten den analogen Komplex **400** des sechsgliedrigen cyclischen Diaminocarbens.^[244] Sehr hohe TONs wurden mit Bromarenen erzielt, und das aktivierte *para*-Chloracetophenon (**381**) lieferte gute Ausbeuten. Huynh et al. studierten die Komplexe **401–404** von einfachen *N*-Methyl-substituierten Benzimidazol-2-yliden-Liganden mit Palladiumiodid^[245] und -carboxylaten.^[246] Bei der Heck-Mizoroki-Arylierung von *tert*-Butylacrylat waren die *cis*- (**401**) und die *trans*-Form (**402**) gleichermaßen reaktiv. Dabei bildete das *cis*-Isomer fast augenblicklich den aktiven Katalysator, das *trans*-Isomer benötigte dagegen eine Induktionszeit von ungefähr einer Stunde. Die Komplexe *cis*-[(NHC)₂Pd(OAc)₂] (**403**) und *cis*-[(NHC)₂Pd(OCOCF₃)₂] (**404**) erwiesen sich in der Reaktion mit *para*-Chlorbenzophenon (**381**, Schema 80, Reaktion A) als wesentlich aktiver als der *trans*-Diodid-Komplex **396**. Metallinos et al. erhielten mit einem tricyclischen Benzimidazol-2-yliden eine Mischung von *cis*- und *trans*-[(NHC)₂PdCl₂] (**432**, Schema 81). Dieser gemischte Präkatalysator brachte bei der Heck-Mizoroki-Arylierung von *para*-Bromanisol und *n*-Butylacrylat eine moderate Aktivität (Schema 81).^[167] Dass Alkylpalladiumspezies labiler sind, bestätigten Cavell et al., indem sie einen zweifach ligierten [(NHC)₂Pd(Me)Cl]-Komplex **405** synthetisierten. Dieser wurde sofort aktiviert, und unter optimierten Bedingungen (mit 20 Mol-% TBAB) wurde eine TON von 980 000 gemessen. Dagegen erreichte der entsprechende PdCl₂-Komplex **406** nur eine TON von 24 500. Untersucht wurden auch zweizählige Liganden, in denen ein NHC mit einem P- oder N-Donor verknüpft ist. Dabei zeigte der ungewöhnliche Dimethylpalladiumkomplex **407** eine recht hohe Aktivität.^[148] Der Komplex **408**, in dessen Ligand ein NHC- und ein Pyridindonor über eine Methylenbrücke verknüpft sind, erreichte bei der Arylierung von Methylacrylat mit Iodbenzol (**387**) TONs von annähernd 3 000 000.^[93] Der eng verwandte Komplex **280** (Schema 66) war bei der Modellreaktion A in Schema 80 ebenfalls sehr aktiv (TON 610 000).^[94]

Lee et al. stellten den ungewöhnlichen PdCl₂-Komplex **409** eines potenziell zweizähligen Imidazolium-Pyrazol-Liganden her,^[247] der bei der Heck-Mizoroki-Arylierung von *para*-Chlor- und Bromacetophenon (**381**, **382**; Schema 80, Reaktion A) eine befriedigende Reaktivität zeigte. Ob allerdings unter diesen harschen Reaktionsbedingungen das Imidazoliumsalz wirklich in eine Pd-NHC-Spezies umgewandelt wird, ist fraglich. Bei der Modellreaktion B schnitt ein PdCl₂-Komplex der Gruppe von Gade mit einem direkt gekuppelten zweizähligen NHC-Oxazolin-Liganden besser ab (**410**, Schema 80).^[49] Sehr eng mit den zweizähligen Liganden verwandt sind die dreizähligen (Pinzetten-)Systeme. In allen vier Modellreaktionen in Schema 80 war der katio-

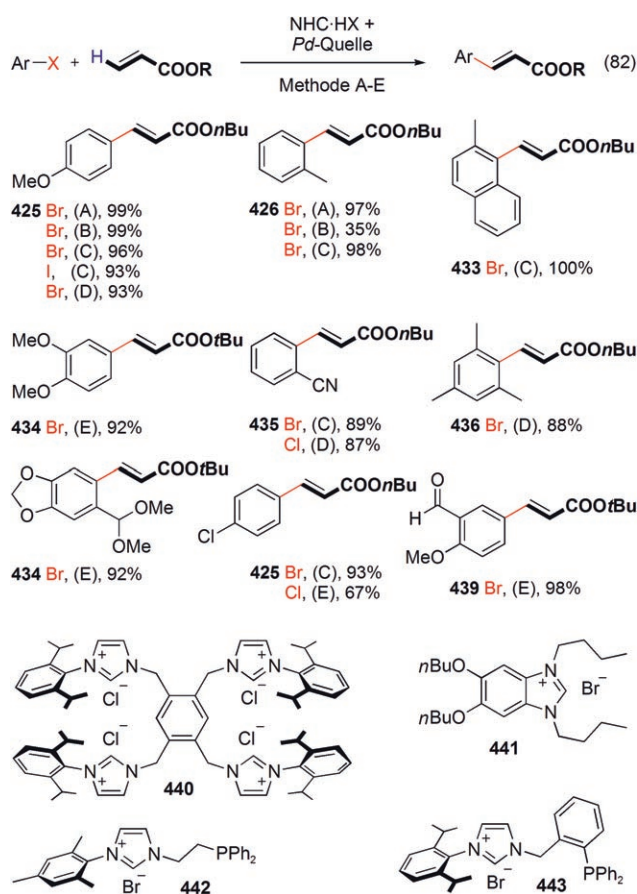
nische Palladiumkomplex **411** mit einem PCP-Pinzettenliganden hoch aktiv.^[166] Bei der Kupplung von Iodbenzol (**387**, Schema 80, Reaktion D) wurde mit 56 000 000 die höchste TON gemessen, die jemals mit einem Pd-NHC-Katalysator erreicht wurde. Allerdings wurden mit diesem Katalysator bis zu 11 % 1,1-Diphenylethen gebildet. Ebenfalls beeindruckende Aktivitäten zeigte ein ähnlicher NCN-Pinzettenkomplex.^[92] Kürzlich stellten Cavell et al. einige CNC-Pinzettenliganden vor, bei denen zwei NHC-Moleküle über einen Pyridinring verbunden sind. Die Pd-CH₃-Derivate **413–417** schnitten bei der Heck-Mizoroki-Arylierung hervorragend ab, und die Pd-Cl-Derivate waren ähnlich erfolgreich.^[248] Einfach ligierte Pd-NHC-Komplexe wurden in den Heck-Mizoroki-Modellreaktionen weniger gründlich studiert. Herrmann et al. untersuchten bei der Arylierung von Styrol (**385**) die [(NHC)PdI₂(PR₃)]-Komplexe **122–130** (Schema 39). In einer Konzentration von 1 Mol-% zeigten die IPhEt-Katalysatoren **122**, **125** und **128**, unabhängig vom Phosphanliganden, die höchsten Aktivitäten, und auch [(IPhEt)PdI₂]₂ (**119**) war gleichermaßen aktiv.^[117] Bei Heck-Mizoroki-Kupplungen von Brom- (**70**) und Iodbenzol (**387**) mit *n*-Butylacrylat (**28**) mit 1 Mol-% Katalysator erwiesen sich die von Fürstner et al. entwickelten Diaminocarben-Phosphan-Katalysatoren (z. B. **418**, **419**; Abbildung 10) als geeignet.^[107] Der Komplex **102** (Schema 33) förderte ebenfalls die Kupplung von *para*-Bromacetophenon (**382**) mit 86 % Ausbeute. Dabei machte es keinen Unterschied in der Ausbeute, ob einer oder zwei Triphenylphosphanliganden in der Koordinationssphäre des Palladiumzentrums vorhanden waren. In dem ungewöhnlichen PdCl₂-Komplex **56** ist je ein IMes-Ligand über C1 und C4 koordiniert (Schema 16). Der Komplex (2 Mol-%) katalysierte die Modellreaktion B mit 77 % Ausbeute.^[87] Ebenfalls hoch aktiv waren die von Cavell et al. synthetisierten β-Diketonato-Komplexe **420** und **421**. Ähnlich wie andere Pd-CH₃-Präkatalysatoren benötigten sie keine Induktionsperiode. Schließlich demonstrierten Herrmann et al.^[97] und Iyer et al.,^[100] dass NHC-ligierte Palladacyclen ausgezeichnete Präkatalysatoren für die Heck-Mizoroki-Reaktion sind. Dabei war die TON mit dem Phosphan-Palladacyclus **137** um eine Größenordnung höher als mit Palladacyclen, die von N-Donoren abgeleitet wurden (**135**, **422**). Erwähnenswert ist, dass **422** bei der Arylierung von *para*-Chloracetophenon (**381**) ebenfalls eine hohe TON erzielte.

Viele definierte NHC-Pd-Komplexe katalysieren effizient die Modellreaktion der Heck-Mizoroki-Arylierung (Schema 80). Fast alle diese Komplexe sind Pd^{II}-Spezies, was seine Ursache in der besseren Stabilität und leichteren Präparation hat. Allerdings war eine überragende katalytische Leistung nicht auf eine einzige Ligandenklasse, Topologie, Zahl von Carbenliganden oder Zahl und Art weiterer Liganden beschränkt. Teilweise liegt dies an den Reaktionstemperaturen (120–175 °C), die viel höher sind als bei den Kreuzkupplungen von Organometallderivaten. Unter diesen harschen Bedingungen bilden auch Vorstufen, die bei niedrigeren Temperaturen inaktiv wären, aktive Katalysatoren. Dabei schnitten Katalysatoren mit anderen Carbenen als (4,5-Dihydro)imidazol-2-yliden (z. B. **398**, **400**, **135**, **137**) genauso gut ab wie Komplexe mit dem genannten Carben. Wurden auch die

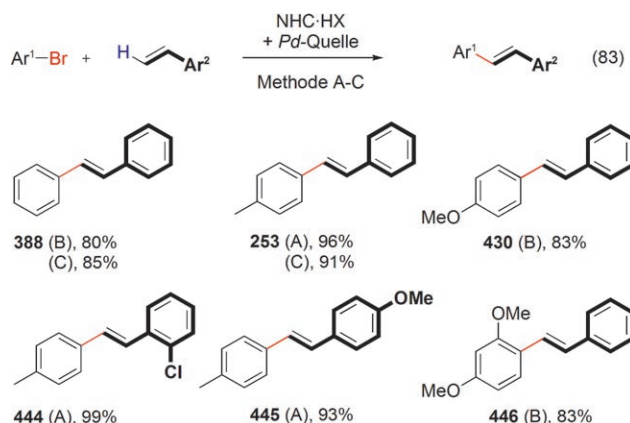
TOF-Werte gemessen,^[143,243,248] so waren diese vergleichbar mit denen der aktivsten Phosphan- oder ligandenfreien Palladiumkatalysatoren (bis 24000 h⁻¹). Es soll herausgestellt werden, dass die Modellreaktionen A–D in Schema 80 mit sehr geringen Katalysatormengen (10⁻⁵–10⁻³ Mol-% der Präkatalysatoren aus Abbildung 10) sehr lange dauerten (bis 120 h). Manche dieser Komplexe zeigten auch größere Aktivität mit anderen Substraten (Schema 81). Wurde deutlich mehr Katalysator eingesetzt (0.1–1 Mol-%), so waren die Umsetzungen meistens nach kürzeren Reaktionszeiten mit ausgezeichneten Ausbeuten abgeschlossen. Erwähnenswert ist auch die Verwendung von Benzimidazol-2-yliden-Katalysatoren (**402–404**, Abbildung 10; **431** und **432**, Schema 81) für anspruchsvollere Heck-Mizoroki-Reaktionen, besonders mit *para*-Bromanisol (**30**).

Allerdings ist Vorsicht geboten, wenn Ergebnisse von Experimenten mit minimaler Katalysatormenge ausgewertet werden. Dazu erklärte Farina: „Bei einfachen Reaktionen wie der Heck- und Suzuki-Kupplung von Aryliodiden und aktivierten Arylbromiden mit Acrylaten bzw. Phenylboronsäure kann nahezu jede Palladiumquelle außerordentlich hohe TONs erreichen.“^[249] Biffis et al. maßen kürzlich in einer Studie zur Heck-Mizoroki-Arylierung von *para*-Bromanisol (**30**) und *n*-Butylacrylat (**28**) mit Pd(OAc)₂ tatsächlich bis zu 10fach höhere TONs als mit den Komplexen **92** und **393–395**. Einer detaillierten kinetischen Analyse zufolge handelte es sich bei dem aktiven Katalysator um die [(NHC)₂Pd]-Spezies und nicht um ligandenfreies Pd aus der Zersetzung des Komplexes. Die Zugabe eines Überschusses an Imidazoliumsalz hemmte aber die Reaktion, wahrscheinlich durch Bildung von [(NHC)_nPd]-Komplexen (*n* > 2). Diese Arbeit stellt heraus, wie wichtig genaue Kontrollen und kinetische Experimente sind, um NHC-Pd-Katalysatoren grundsätzlich zu verstehen. Die meisten Komplexe in Abbildung 10 zersetzten sich nicht zu Palladiumschwarz – auch nicht nach langen Reaktionszeiten und bei hohen Temperaturen – was die ausgezeichnete Stabilität der NHC-Pd-Bindung unterstreicht. Diese Stabilität kommt für die Entwicklung von Trägerkatalysatoren für die Heck-Mizoroki-Reaktion (und für andere palladiumvermittelte Prozesse) wie gerufen,^[150,173,176,250–255] auch wenn ein langsamer Aktivitätsverlust durch allmähliche Zersetzung der Pd-NHC-Komplexe und Abscheidung von kolloidalem Palladium auftreten kann, wie kürzlich in TEM-Analysen beobachtet wurde. Interessanterweise bestätigten Abfangexperimente^[150] das Vorliegen von ligandenfreiem Pd, das aus dem trägerfixierten (NHC)₂Pd-Komplex stammte und ebenfalls katalytisch aktiv war. Andererseits war der analoge [(NHC)₂PdCl₂]-Komplex viel stabiler. Die Autoren nehmen an, dass die zusätzliche Spannung durch die Immobilisierung den Katalysator auf dem Träger destabilisiert.

Weit weniger Beachtung fanden in situ aus Imidazoliumsalzen und Palladiumquellen gewonnene NHC-Pd-Katalysatoren (Schema 82–84). Nolan et al. evaluierten die Reaktionen zahlreicher einfacher Imidazoliumsalze (Schema 7 und Tabelle 1) mit [Pd(dba)₂] und Pd(OAc)₂ in der Heck-Mizoroki-Arylierung von *n*-Butylacrylat (**28**) mit dem nichtaktivierten *para*-Bromtoluol (**30**).^[76] IMes-HCl (**11**) ging bei Pd/IMes-Verhältnissen von 1:1 und 1:2 als beste Ligandenvor-

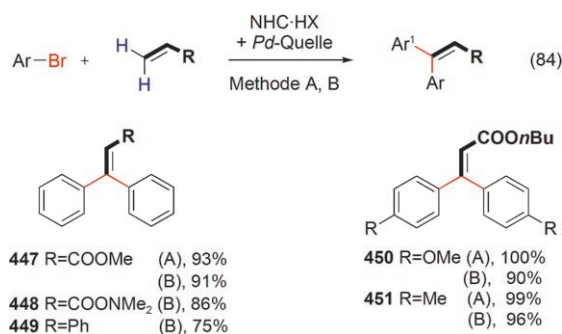


Schema 82. Methode A: **11** (4 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), TBAB (20 Mol-%), Cs₂CO₃, DMA, 120°C. Methode B: **442** (0.5 Mol-%), [Pd(dba)₂] (0.5 Mol-%), Cs₂CO₃, DMA, 120°C. Methode C: **443** (2 Mol-%), [Pd(dba)₂] (1 Mol-%), K₂CO₃, DMA, 140°C. Methode D: **441** (0.2 Mol-%), PdCl₂ (0.1 Mol-%), TBAB, NaOAc, 120°C. Methode E: **440** (1 Mol-%), Pd(OAc)₂ (1 Mol-%), K₂CO₃, NMP, 120°C.



Schema 83. Methode A: **443** (2 Mol-%), [Pd(dba)₂] (1 Mol-%), K₂CO₃, DMA, 140°C. Methode B: **441** (0.2 Mol-%), PdCl₂ (0.1 Mol-%), TBAB, NaOAc, 120°C. Methode C: **440** (1 Mol-%), Pd(OAc)₂ (1 Mol-%), K₂CO₃, NMP, 120°C.

stufe hervor.^[87] IPr-HCl (**9**) war weniger aktiv, aber immer noch nützlich für Synthesen. Die Arylierung von *n*-Butylacrylat (**28**) mit zahlreichen Bromarenen (Schema 82)



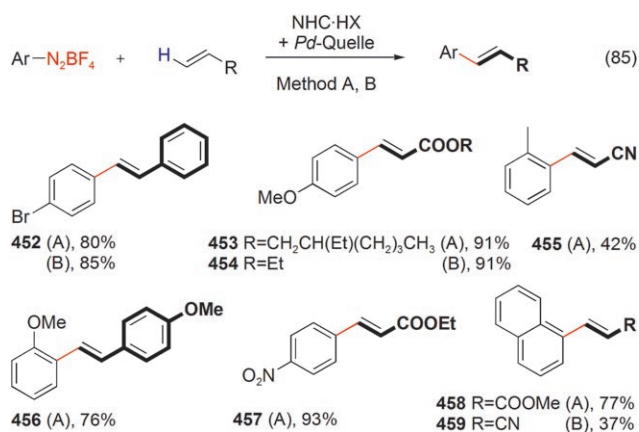
Schema 84. Methode A: **443** (2 Mol-%), [Pd(dba)₂] (1 Mol-%), K₂CO₃, DMA, 140 °C. Methode B: **441** (0.2 Mol-%), PdCl₂ (0.1 Mol-%), TBAB, NaOAc, 120 °C.

brachte mit **11**/Pd(OAc)₂ (1:2) und 2 Mol-% Pd gute Ausbeuten, *ortho*-Bromtoluol und *para*-Bromanisol (**30**) erforderten jedoch die Zugabe von 20 Mol-% TBAB für hohe Umsätze. Zhang et al. entwickelten eine vierzählige NHC-Ligandenvorstufe (**440**), die in Kombination mit Pd(OAc)₂ die Reaktionen von *tert*-Butylacrylat vermittelte – und dies sogar an Luft in technischem Dioxan, das Wasser und Peroxide enthält. Dass die Reaktion unter solchen Bedingungen abläuft, ist ein großer praktischer Vorteil.^[256] Auch andere Oxidationsmittel wie Morpholin-*N*-oxid oder NaBO₃ störten nicht, was für einen Pd^{II}/Pd^{IV}-Katalysezyklus spricht.^[257] Dieses System katalysierte die Heck-Mizoroki-Reaktion von *tert*-Butylacrylat (Schema 82) und Styrol (**385**, Schema 83) mit zahlreichen deaktivierten oder *ortho*-substituierten Arylbromiden und erreichte dabei hohe Ausbeuten. Vor kurzem erforschten Zou et al.^[264] Alkylbenzimidazoliumsalze, die an C5 und C6 des Benzimidazoliums elektronenziehende (F) und elektronenschiebende Substituenten (OBu) trugen. Dabei erwies sich die elektronenreichste Ligandenvorstufe (**441**) auch als die aktivste. Dies passt zu unseren früheren Ergebnissen für die Suzuki-Miyaura-Reaktion (Abbildung 4). Der in situ aus **441** und PdCl₂ hergestellte Katalysator vermittelte die Arylierungen von *n*-Butylacrylat (**28**, Schema 82), *N,N*-Dimethylacrylamid (mit Brombenzol, 89 %) und Styrol (**385**, Schema 83) mit vielen Arylbromiden bei 0.1 Mol-% Pd und 120 °C in geschmolzenem TBAB. Das zweifach *ortho*-substituierte 2-Brom-1,3-mesitylen reagierte (mit größeren Palladiummengen) ebenso gut wie die aktivierten Arylchloride. Auch die geminale Heck-Mizoroki-Doppelarylierung (Schema 84) mit 0.2–1 Mol-% **441**/PdCl₂ führte zu hohen Ausbeuten. Zweifählige NHC-Phosphan-Ligandenvorstufen wurden ebenfalls untersucht. Nolan et al. zeigten, dass ein *N*-Mesitylimidazoliumsalz mit Phosphan-Gruppe (**442**) die Heck-Mizoroki-Arylierung von *n*-Butylacrylat (**28**) mit *meta*- und *para*-substituierten Bromarenen katalysierte. Die Palladiumquelle war hier 0.5 Mol-% [Pd(dba)₂] (Schema 82).^[258] Also steigerte das Anbringen eines Phosphandonors die Katalysatoreffizienz in diesem Fall spürbar. Ein ähnliches *N*-(2,6-Diisopropylphenyl)imidazoliumsalz, das an die *ortho*-Position von Triphenylphosphan gekuppelt war (**443**) brachte ebenfalls eine merkliche Verbesserung (Schema 82).^[259] Ausgesprochen viele Arylbromide wurden in hohen Ausbeuten mit *n*-Butylacrylat gekuppelt

(**28**, Schema 80), darunter aktivierte, nichtaktivierte und sogar desaktivierte (zweifach *ortho*-substituierte) Arylbromide. Umgekehrt reagierte *para*-Bromtoluol (**27**) mit zahlreichen Styrolderivaten, die elektronenschiebende oder elektronenziehende Substituenten tragen (Schema 83). Erwähnenswert ist, dass *meta*- und *para*-Bromstyrol Heck-Mizoroki-Polymerisationen eingingen; die polymeren Produkte wurden jedoch nicht weiter charakterisiert. Diese Reaktion zeigte eine gute Chemo Selektivität für Arylbromide gegenüber Arylchloriden. Bei Dibromarenen kam es auch zu doppelten Heck-Mizoroki-Reaktionen, und Iodarene führten zu geminalen Heck-Mizoroki-Doppelarylierungen (Schema 84). Schließlich entstanden Pd-NHC-Komplexe auch dann, wenn Reaktionen in Imidazoliumsalzen ohne Substituenten an C2 als ionischen Flüssigkeiten ausgeführt wurden.^[260,261]

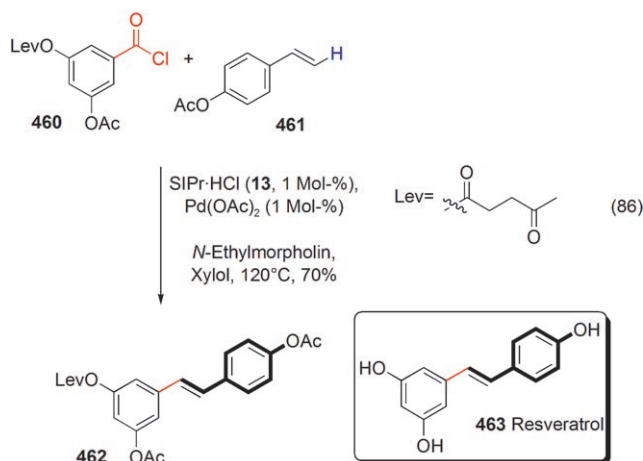
Anders als bei den Kreuzkupplungen von Organometallderivaten ist bislang kein synthesesaugliches Heck-Mizoroki-Verfahren bekannt, bei dem nichtaktivierte und funktionalisierte Chlorarene intermolekular und mit einem breiten Anwendungsspektrum aryliert werden. Herrmann et al. beobachteten, dass die Umwandlung von Chlorbenzol und Styrol zu Stilben nur in geschmolzenem TBAB (**388**) möglich war.^[262] Unter den getesteten Carbenkomplexen war der Präkatalysator **122** (Schema 39) die beste Wahl (53 % Ausbeute). Das Dimer [(IPhEt)PdI₂]₂ (**119**, Schema 39) und das *tert*-Butyl-Analogon^[263] von **92** ergaben 48 bzw. 45 % Ausbeute (mit 1 Mol-% Pd). Wurde die Menge an **122** auf 2 Mol-% erhöht, so entstand bei 150 °C quantitativ Stilben (**388**); dieses Ergebnis erreichten aber auch Phosphan-Präkatalysatoren und sogar PdCl₂. Der Schluss liegt nahe, dass der Präkatalysator unter diesen rauen Reaktionsbedingungen zersetzt wird. Die Identität des eigentlichen Katalysators ist daher unsicher, und es ist zweifelhaft, ob der NHC-Ligand Vorteile bringt. Die Komplexe **391** und **392** von Lee et al. katalysierten die Arylierung von Styrol mit *para*-Chlortoluol (**21**) mit 68 bzw. 72 % Ausbeute.^[169] Andere NHC-Pd-Präkatalysatoren brachten bei der Heck-Mizoroki-Arylierung von einfachen Chlorarenen niedrige Ausbeuten (3–35 %).^[49,245,258,261,264]

Die Gruppen um Andrus und Beller untersuchten auch weniger übliche Abgangsgruppen. Andrus et al. zeigten, dass der in situ aus SIPr-HCl (**13**, Tabelle 1) und Pd(OAc)₂ (1:1, 2 Mol-% Pd) gebildete Katalysator bei der Heck-Matsuda-Arylierung von *para*-substituierten Styrolen, Methylacrylat und Acrylnitril hoch aktiv war. Die Reaktion wurde mit einem geringen Überschuss an Aryldiazoniumsalzen in THF bei Raumtemperatur ohne Basenzusatz ausgeführt (Schema 85). Allerdings waren die Ausbeuten mit Acrylnitril nur mäßig. NHC/Pd-Verhältnisse von 2:1 und 3:1 sowie Reaktionen mit 0.1 Mol-% Katalysator brachten ähnliche Ausbeuten. Die Reaktion wurde auch als Sequenz aus In-situ-Diazotierung und Heck-Matsuda-Reaktion geführt, wodurch eine direkte Arylierung von Anilinen mit moderater Gesamtausbeute gelang. Mit 0.5 Mol-% des Präkatalysators **73** (Schema 20) erhielten Beller et al. bei der Heck-Matsuda-Reaktion von Aryldiazoniumsalzen, die elektronenschiebende und elektronenziehende Substituenten enthielten, mit Acrylatestern und Styrol (**385**) bei 50–75 °C in Methanol



Schema 85. Methode A: **13** (2 Mol-%), Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), THF, RT. Methode B: **73** (0.5 Mol-%), MeOH, 50–75 °C.

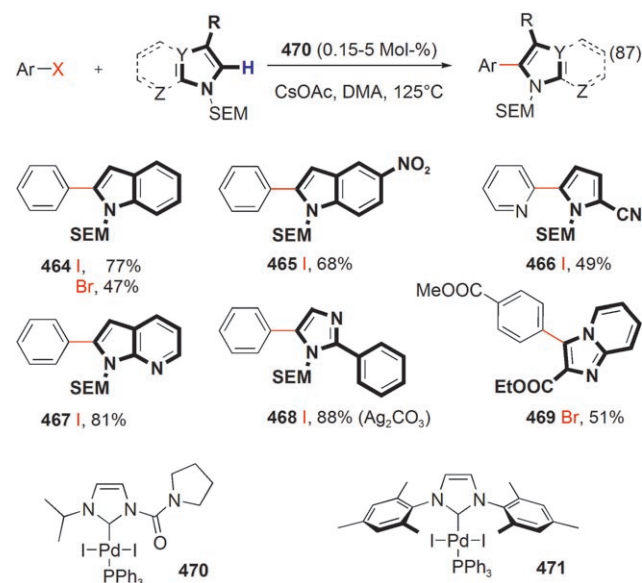
ausgezeichnete Ausbeuten.^[99] Mit diesem Verfahren wurde auch das Sonnenschutzmittel 2-Ethylhexyl-4-methoxycinnamat (**453**, Schema 85) hergestellt. Bei beiden Studien kupplten die Aryldiazoniumsalze mit ausgezeichneter Chemo-selektivität gegenüber Bromiden. Mit einem in situ erzeugten SIPr-Pd-Präkatalysator (1 Mol-%) stellten Andrus et al. Analoga des Phytoalexins Resveratrol (**463**) her (Schema 86).



Schema 86.

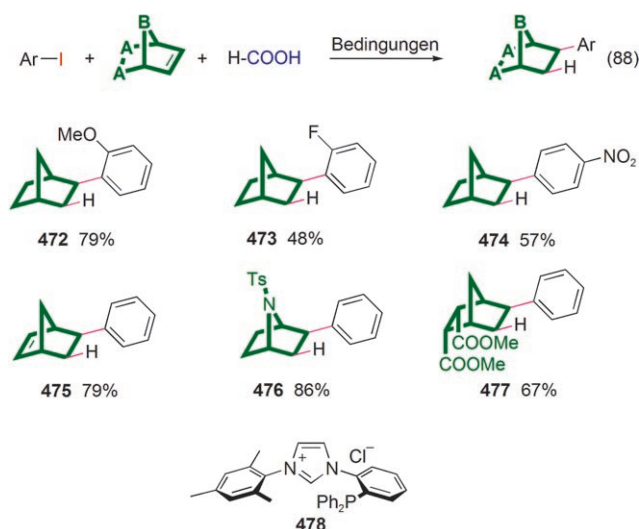
Dieses Naturprodukt aus Trauben senkt das Risiko von Herzerkrankungen und Krebs, weswegen dem maßvollen Genuss von Wein eine förderliche Wirkung zugeschrieben wird.^[265] Der Schlüsselschritt bei dieser Synthese ist eine decarbonylierende Heck-Arylierung elektronenreicher Benzoylchloride mit geschützten *para*-Hydroxystyrolen in Xylol bei 120 °C. Mit *N*-Ethylmorpholin als Base lagen die Ausbeuten bei 56–88 %. Zu Beginn dieser Reaktion findet eine rasche oxidative Insertion in die Aryl-Chlorid-Bindung statt, bei der eine Acylpalladium-Zwischenverbindung entsteht, die bei hohen Temperaturen CO abspaltet (vergleiche **204** in Schema 55). Das Ergebnis ist eine Arylpalladium-Spezies, die den gewohnten Katalysezyklus durchläuft.

Bis 2006 fanden weniger reaktive Heck-Mizoroki-Akzeptoren keinerlei Beachtung. Dann entwickelten Sames et al. eine Methode zur direkten C-H-Arylierung von SEM-geschützten Azolen mit Aryliodiden. Sie verwendeten den (*N*-Acyl-NHC)-Palladium-Komplex **470** (Schema 87), der



Schema 87. SEM = Trimethylsilylethoxymethyl.

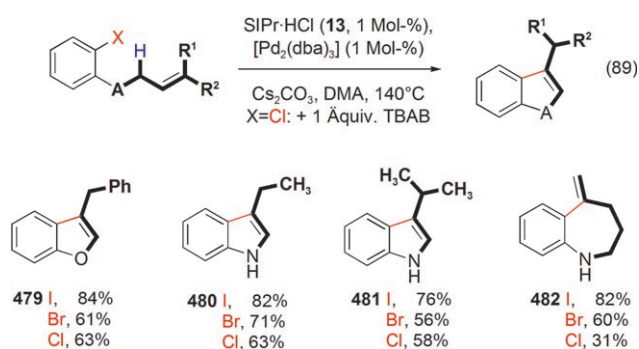
dem von Batey und Mitarbeitern entwickelten Komplex **113** ähnlich ist (Schema 37). Obwohl **471** als Katalysator überlegen war, wurden die Arylierungen mit **470** ausgeführt, da die Synthese von **470** wesentlich angenehmer ist (70 % Ausbeute an Luft; **471** wurde dagegen mit nur 6 % Ausbeute erhalten, und seine Herstellung erforderte das luft- und feuchtigkeitsempfindliche KO^tBu). Die Bromarene reagierten mit mäßiger Ausbeute, und manchmal wurden Produktmischungen erhalten. Zhou et al. untersuchten die Heck-Mizoroki-Arylierung von Norbornenderivaten mit Aryliodid durch Präkatalysatoren, die ähnlich wie **443** (Schema 82) aus einem direkt gekuppelten Triphenylphosphan-Imidazoliumsalz bestand (z. B. **478**, Schema 88). Bei dieser Variante wurden stöchiometrische Mengen Formiat zugegeben, das unter CO₂-Abspaltung Palladiumhydridspezies bilden sollte. Auf die Carbopalladierung folgt eine reduktive Eliminierung der palladiumgebundenen β-Arylalkyl-Einheit, die rascher verläuft als die entsprechende β-Hydrideliminierung. In der Testreaktion von Iodobenzol, Norbornen und Formiat brachten die *N*-Phenyl-, *N*-Mesityl- (**478**) und *N*-Diisopropylphenyl-Präkatalysatoren sämtlich ausgezeichnete Ausbeuten (89–95 %). Bei der reduktiven Heck-Mizoroki-Reaktion von desaktivierten und *ortho*-substituierten Iodarenen mit Norbornen, Norbornadien und verwandten bicyclischen Verbindungen wurden mit 0.005 Mol-% des Präkatalysators **478** (Schema 88) TONs bis 19000 und TOFs bis 64000 h^{−1} gemessen. Im Heck-Mizoroki-Katalysezyklus entstehen Alkylpalladium-Intermediate, die weitere Carbopalladierungsschritte bis hin zu Alkenoligomeren und -polymeren durchlaufen können. Jin et al. untersuchten 2006 die Polymerisati-



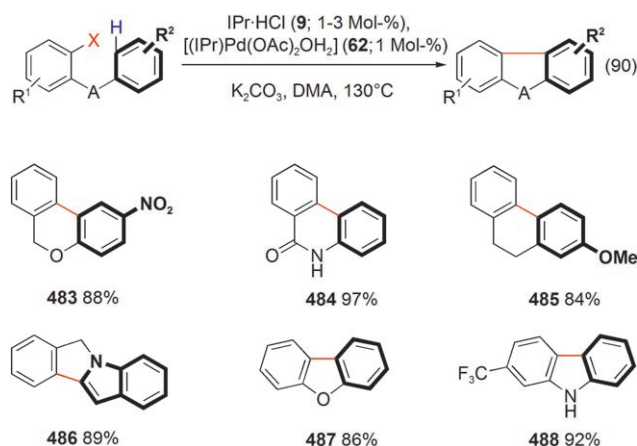
Schema 88. Bedingungen: **478**, Pd(OAc)₂, KOtBu (1:1:1), (2.5–5) × 10⁻³ Mol-%, Et₃N, DMSO, 120 °C.

on von Norbornen bei 40 °C mit dem PdCl₂-Analogon von Komplex **280** (Schema 66) unter Aktivierung durch MAO (Al/Pd 1000:1). Da Polynorbornen unlöslich ist, konnte sein Molekulargewicht nicht bestimmt werden, das Produkt wurde aber durch Festkörper-NMR-Spektroskopie charakterisiert (¹³C-CP/MAS).

Unter geeigneten Bedingungen können Aryl- oder Vinyl-Palladium-Intermediate mit einer Alkenseitengruppe eine Heck-Mizoroki-Cyclisierung eingehen. Obwohl diese Transformation für die Synthese komplexer Verbindungen sehr nützlich sein sollte, fanden Pd-NHC-Präkatalysatoren nur geringe Beachtung. Die Gruppe um Caddick untersuchte die intramolekulare Arylierung von *ortho*-Alkenyl-Arylhalogeniden (I, Br, Cl) mit 1 Mol-% Katalysator, der in situ aus SIPr-HCl (**13**, Tabelle 1) und [Pd₂(dba)₃] (1:1) in DMA bei 140 °C hergestellt wurde (Schema 89).^[266] Die Iod- und Bromarene cyclisierten im Allgemeinen mit hoher Ausbeute, bei Arylchloriden war die Zugabe von TBAB (1 Äquiv.) erforderlich. Fagnou et al. erforschten die direkte intramolekulare Arylierung durch Arylchloride mit einem Katalysator, der unter ähnlichen Bedingungen aus IPr-HCl (**9**; Tabelle 1) und [(IPr)Pd(OAc)₂(OH₂)] (**62**, Schema 35) hergestellt wurde (Schema 90; siehe auch Schema 19 und Tabelle 5).^[89]

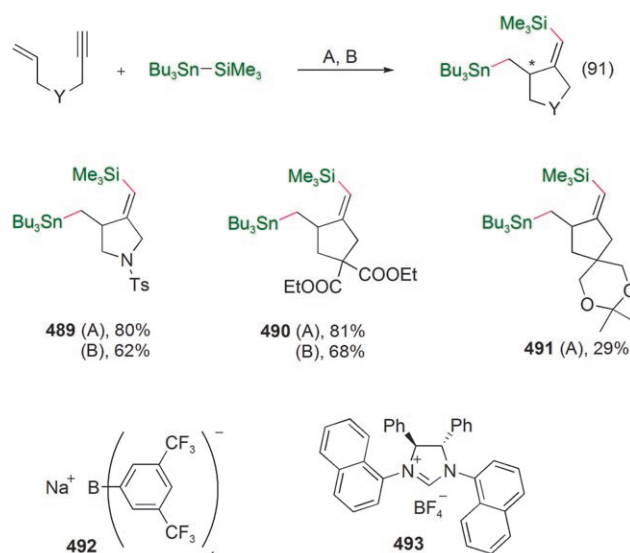


Schema 89.



Schema 90.

Unabhängig voneinander entwickelten die Gruppen um Mori^[267,268] und Lautens^[269] 2002 eine interessante intramolekulare Alken-Carbopalladierung (Schema 91). Zunächst



Schema 91. Methode A: **91** (1 Mol-%), NaB(Ar^F)₄ (**492**; 1 Mol-%), Toluol oder THF, 45 °C. Methode B: **493** (6 Mol-%), [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (3 Mol-%), Cs₂CO₃ (12 Mol-%), ClCH₂CH₂Cl, 40 °C.

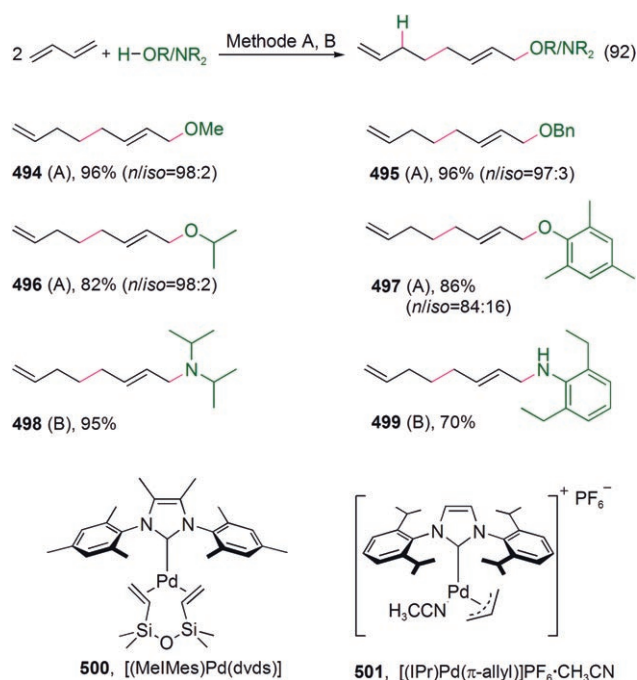
insertiert eine Pd⁰-Spezies rasch in Bu₃Sn-SiMe₃ und ähnliche Dimetallverbindungen. In Gegenwart eines 1,6- oder 1,7-Enins inseriert das Alkin in die Pd-Si-Bindung. Die dadurch gebildete Vinylpalladiumspezies geht dann eine intramolekulare Carbopalladierung ein, wobei eine neue Alkylpalladiumspezies und ein fünf- bzw. sechsgliedriger Ring entstehen. Zum Schluss findet eine reduktive Eliminierung unter C-Sn-Verknüpfung statt. Lautens et al. beobachteten, dass **92** (Schema 30) mit NaB(Ar^F)₄ (**492**, Schema 91) als Cokatalysator eine Silylstannierung-Cyclisierung mit 81 % Ausbeute katalysiert. In weiteren Studien übertraf allerdings PCy₂(2-biphenyl) das NHC-System. Für ein ähnliches Substrat beobachteten Mori et al., dass der in situ aus (*S*)-IPhEt-HCl (**20**, Tabelle 1) und [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ in Gegenwart von Cs₂CO₃

erhaltene Komplex die Bildung von **490** mit 47% Ausbeute katalysierte. Dagegen waren IPr·HCl (**9**) und IMes·HCl (**11**) bei dieser Transformation nicht aktiv. Da das Cyclisierungsprodukt ein neues Stereozentrum enthält, untersuchten Mori et al. die asymmetrische Katalyse mit chiralen 4,5-Dihydroimidazoliumsalzen. Die besten Ausbeuten brachte die Ligandenvorstufe **493**, allerdings wurde nie über 8% *ee* erreicht.

Wie dieses Beispiel zeigt, kann die Heck-Mizoroki-Reaktion enantioselektiv sein, wenn geeignete Substrate verwendet werden. Gleichzeitig müssen auch die migratorische Insertion und die β -Hydrideliminierung stereospezifisch verlaufen (gewöhnlich *syn*). Allerdings brachte bislang kein Versuch, eine Alken-Carbopalladierung oder eine Heck-Mizoroki-Reaktion mit einem chiralen Pd-NHC-Katalysator enantioselektiv zu gestalten, nennenswerten Erfolg.^[50,267,268,270] Zwar konnten bei der Arylierung von Acrylaten oder Styrol (z.B. **418**, **419**; Abbildung 10; **431**, Schema 81) mit chiralen Pd-NHC-Komplexen^[107,186,242] gute Umsätze erzielt werden. In keinem Fall gelang aber der Aufbau eines Stereozentrums, und keiner der Komplexe wurde für asymmetrische Heck-Mizoroki-Reaktionen eingesetzt.

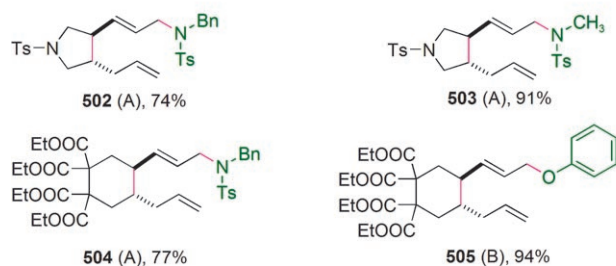
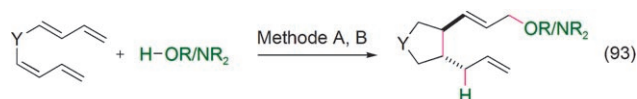
6.3. Die Carbopalladierung mit 1,3-Dienen

Ähnlich wie Alkene können 1,3-Diene migratorisch in Pd-C-Bindungen inserieren. Allerdings wird hier die konjugierte Doppelbindung des Diens in die Reaktion einbezogen, und es bildet sich eine π -Allylpalladium-Spezies. In diesem Sinne verbindet die Carbopalladierung/Heck-Reaktion (Abschnitt 6) mit der Tsuji-Trost-Reaktion. Dieser Prozess hat erhebliche Bedeutung für die industrielle Herstellung von Feinchemikalien, weil ein billiges Substrat, 1,3-Butadien, in Gegenwart einer nucleophilen Heteroatomverbindung zu funktionalisierten linearen C₈-Produkten telomerisiert werden kann. Gemeinsam mit Degussa entwickelten die Gruppen um Beller, Nolan und Cavell ein Verfahren zur Telomerisierung von 1,3-Butadien mit Methanol, das industriell angewendet werden kann.^[111,271,272] Unter den verschiedenen NHC-Ligandenvorstufen, die in das Screening einbezogen wurden, ergab IMes·HCl (**11**, Tabelle 1) die höchste TON (94000).^[271,272] Ähnlich effektiv katalysierten einfach ligierte IMes-Pd-Komplexe die Reaktion (**105**; **145**, Schema 44). Nach einer Optimierung der Reaktionsbedingungen erreichte der Komplex **105** für die Telomerisierung von 1,3-Butadien und Methanol eine TON von 1 540 000 (mit 5×10^{-5} Mol-% **105**, 0.004 Mol-% IMes·HCl (**11**) und 1 Mol-% NaOMe bei 90°C; TOF 96250 h⁻¹; 77% Ausbeute an **494**; *n*-C₈/*iso*-C₈ 98:2, 99% Chemoselektivität). Die Telomerisierung von 1,3-Butadien mit anderen Alkoholen und mit Phenolen verlief mit guten bis ausgezeichneten Ausbeuten und Selektivitäten in Gegenwart von 0.001–0.005 Mol-% **105** (Schema 92). Der IPr-Präkatalysator **106** schnitt schlechter ab. Interessant ist die Untersuchung von Beller et al. zu den 4,5-Dimethyl-Analoga von IMes (**2**) und IPr (**4**), MeIMes und MeIPr (z.B. als Ligand in **500**). Da diese Liganden elektronenschiebende Alkylgruppen enthalten, sollten sie DFT-Rechnungen zufolge



Schema 92. Methode A: **105** (0.005 Mol-%), NaOR (1 Mol-%), ROH, 70°C. Methode B: **501** (0.2 Mol-%), THF, 60°C.

stärker an Palladium binden als die nichtsubstituierten Liganden. Während dies gerade für die beschriebene Reaktion nachteilige Auswirkungen haben sollte, könnten solche Liganden bei anderen palladiumkatalysierten Reaktionen sinnvoll eingesetzt werden. Nolan und Mitarbeiter beschrieben auch die effiziente Telomerisierung von 1,3-Butadien mit Aminen unter Verwendung von NHC- π -Allylpalladium-Komplexen.^[273] [(IPr)Pd(π -allyl)Cl] (**146**, Schema 44) erwies sich dabei als ineffizient. Wurde dieser Komplex aber mit AgBF₄ oder AgPF₆ in CH₃CN versetzt, so resultierte ein kationischer IPr-Pd-Komplex mit Acetonitrilligand (**501**, Schema 92). Die Empfänglichkeit für einen nucleophilen Angriff sollte zunehmen, da der stark koordinierende Chloridligand gegen ein nichtkoordinierendes Anion ausgetauscht wurde. Tatsächlich erwies sich das PF₆-Salz **501** als effizienter Katalysator für 1,3-Butadien-Telomerisationen mit primären und sekundären aliphatischen Aminen und Anilinen (Schema 92). In Anlehnung an diese Studien untersuchten Takacs et al. die verwandte intramolekulare Cyclisierung eines Bis-1,3-diens, die durch Abfangen der π -Allylpalladium-Spezies mit Phenolen^[274] oder Sulfonamiden^[275] abgeschlossen wurde (Schema 93). Zahlreiche Liganden und Palladiumvorstufen wurden untersucht, und IPr- und IMes-Katalysatoren zeigten annähernd die gleiche Aktivität. Im Unterschied zu den Ergebnissen von Nolan et al. brachte die Zugabe von Ag- oder Na-Salzen nichtkoordinierender Anionen keine Verbesserung. Die Komplexe [(IPr)Pd(π -allyl)Cl] (**146**) und [(IMes)PdCl(π -allyl)] (**145**, Schema 44) waren ebenso aktiv wie die in situ hergestellten Katalysatoren. Wurde mit Phenolen abgefangen, brachte **9**/[Pd(π -allyl)Cl]₂ (2:1) eine TON von 7600 und eine TOF von 280 h⁻¹, mit Sulfonamiden als Abfangreagentien war dagegen [(IMes)Pd(π -allyl)Cl] (**145**) der beste Katalysator.

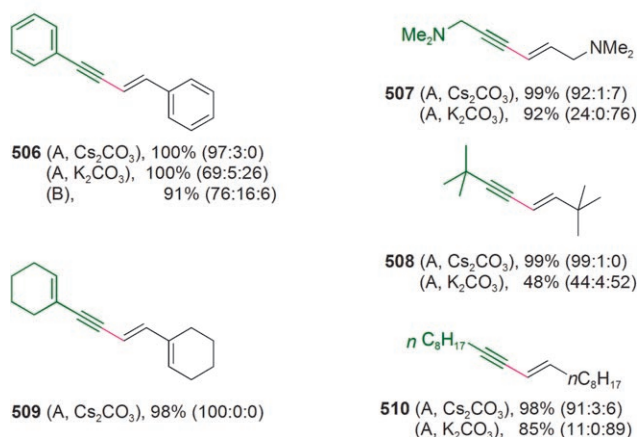
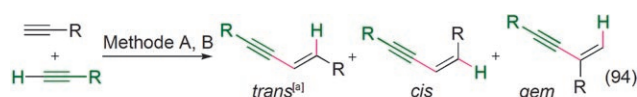


Schema 93. Methode A: **143** (0.1–0.05 Mol-%), Cs₂CO₃ (kat.), CH₃CN, 75 °C. Methode B: **9** (0.1 Mol-%), [{Pd(π-allyl)Cl]₂] (0.05 Mol-%), Cs₂CO₃ (0.15 Mol-%), Dioxan, 85 °C.

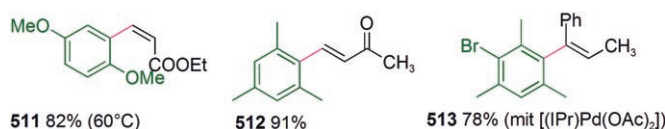
6.4. Die Carbopalladierung von Alkinen

Wird eine Pd-C-Spezies in *syn*-Konfiguration an eine Dreifachbindung addiert, so entsteht eine Vinylpalladium-Zwischenstufe. Wegen der C-C-Doppelbindung kann keine interne Rotation erfolgen, die Pd und das β-H-Atom in *syn*-Stellung zueinander bringt, wie es der klassische Heck-Mizoroki-Mechanismus erfordert (Abbildung 9), und die Vinylpalladiumspezies steht nicht für eine β-Hydrideliminierung zur Verfügung. Der Katalysezyklus sieht dann die reduktive Eliminierung als den bevorzugten Reaktionsweg vor. Bislang wurden nur wenige Alkin-Carbopalladierungen mit NHC-Pd-Katalysatoren ausgearbeitet. Nolan et al. zeigten, dass unter den gängigen NHC-Vorstufen (Tabelle 1) für die Dimerisierung von terminalen Acetylenen das IMes-Derivat die höchste Aktivität aufweist (Schema 13, Tabelle 1).^[81] Mit IMes·HCl (**11**) und Pd(OAc)₂ (2:1, 1 Mol-% Pd) in DMA und mit Cs₂CO₃ als Base dimerisierten viele Substrate in Kopf-Schwanz-Anordnung mit ausgezeichneter Regio- und Stereoselektivität (Schema 94). Wurde K₂CO₃ eingesetzt, fiel die Selektivität stark ab, in einigen Fällen wurden jedoch die Produkte der alternativen Kopf-Kopf-Dimerisierung mit nutzbaren Selektivitäten erhalten. Herrmann et al. beschrieben eine einzige Phenylacetylen-Dimerisierung mit 1 Mol-% des gemischten NHC-Phosphan-Palladiumkomplexes **122** (Schema 39) in Et₃N. Die geminale *cis/trans*-Selektivität war mit diesem Katalysatorsystem niedriger als mit dem IMes-Katalysator von Nolan et al. (76:16:8 vgl. 97:3:0). Interessanterweise veränderte die Zugabe von CuI (> 3 Mol-%) den Reaktionsverlauf von Grund auf, und 1,4-Diphenylbutadiin wurde durch oxidative Kopf-Kopf-Dimerisierung in über 98 % Ausbeute erhalten.

Nolan et al. zeigten, dass für die atomökonomische Hydroarylierung von Alkinen (Schema 95) die Komplexe [(IPr)Pd(OCOCF₃)₂] und [(IPr)Pd(OAc)₂] (**79**, Schema 24) in Konzentrationen von 1 Mol-% in Gegenwart von TFA ausgezeichnete Katalysatoren darstellen.^[101] Mit Pd(OCOCF₃)₂^[276] verläuft die Reaktion vermutlich über eine elektrophile Substitution am Aren zur Arylpalladium-Zwischenstufe. Diese Zwischenstufe geht formal eine Carbopalladierung ein. Je nach Acetylen wurden *syn*- oder *anti*-Ad-



Schema 94. Methode A: **11** (2 Mol-%), Pd(OAc)₂ (1 Mol-%), DMA, 80 °C. Methode B: **122** (1 Mol-%), Et₃N, 90 °C. [a] Nur das hauptsächlichste *trans*-Produkt ist jeweils gezeigt; die *trans/cis/gem*-Verhältnisse sind in Klammern angegeben.



Schema 95.

dition beobachtet. Nach der Protolyse des letzten Vinylpalladium-Intermediats durch TFA wird der ursprüngliche, katalytisch aktive Palladiumkomplex zurückgewonnen. Allerdings merkten Nolan et al. an, dass NHC-Pd-Präkatalysatoren möglicherweise nicht diesem Mechanismus folgen.

7. Schlussfolgerung und Ausblick

Während der letzten 11 Jahre haben die palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen enorm von der Einführung N-heterocyclischer Carbenliganden profitiert. Ersetzten diese einen an sich schon hoch aktiven Phosphanliganden, so war der resultierende NHC-Pd-Katalysator im Allgemeinen noch leistungsfähiger. Die sperrigen Carbene **2–5**, die auf die Anfänge dieses Arbeitsgebiets zurückgehen, haben sich in der Folge stets als am aktivsten und universellsten erwiesen, nicht nur für Palladiumkomplexe, sondern auch für Katalysatoren mit vielen weiteren Übergangsmetallen. Vor allem bei palladiumkatalysierten Reaktionen haben IPr (**4**) und SIPr (**5**) so schwierige Substrate wie Alkylhalogenide oder desaktivierte Arylchloride erfolgreich umgesetzt (Abschnitt 4). Die Vielseitigkeit dieser katalytischen Systeme ist beispiellos – sie

umfasst Alkyl- und Arylelektrophile mit allen gängigen Abgangsgruppen.^[147] Diese Elektrophile gehen Kreuzkupplungen mit zahlreichen Alkyl- und Arylmetallverbindungen ein oder reagieren in einer Carbopalladierung mit ungesättigten Akzeptoren – ohne an Aktivität einzubüßen oder funktionelle Gruppen anzugreifen. Versuche, weitere NHC-Liganden mit ähnlich breiter Anwendbarkeit und überlegener Aktivität zu synthetisieren, schlugen fehl.^[53] Die pentacyclischen Liganden von Glorius et al. mit flexiblem sterischen Anspruch (Schema 15)^[83,84] waren fast so aktiv und vielseitig wie die IPr-Derivate, doch ihre Synthese ist mühselig. Viele palladiumvermittelte Transformationen wie die Arylierung von Enolaten (Abschnitt 4.7), die π -Allyl-Alkylierung (Abschnitt 5) und Ringschlussreaktionen mit Carbopalladierung (Abschnitt 6) eröffnen die Möglichkeit, enantioselektive Katalysen zu entwickeln, ein hoch aktiver und enantioselektiver NHC-Pd-Katalysator wurde allerdings noch nicht entdeckt.

Ein Beitrag von Herrmann et al.^[4] löste die Suche nach Palladiumkomplexen mit unterschiedlichsten NHC-Liganden (Abbildung 10) für die Heck-Mizoroki-Reaktion einfacher aktivierter Substrate aus. Oft lagen die TONs über 10^6 und die TOFs bei 10^4 h^{-1} . In dieser Beziehung können die NHC-Pd-Katalysatoren mit den besten Phosphankomplexen und ligandenfreien Systemen mithalten. Allerdings sind bei komplexeren, stärker funktionalisierten Substraten die Heck-Mizoroki- und verwandte Reaktionen (Abschnitt 6) weiterhin auf voluminöse *N,N*-Diaryl-substituierte Carbene beschränkt.

Der Einsatz von NHC-Liganden in weiteren palladiumkatalysierten Reaktionen, fernab der üblichen Kreuzkupplungen und Carbopalladierungen, wurde bisher zu wenig beachtet. Was können die NHC-Liganden bei diesen Transformationen leisten? Wegen ihrer oberflächlichen Ähnlichkeit mit Phosphanen als neutrale Zweielektronen-Donorliganden werden NHCs noch als „Phosphan-Nachahmer“ wahrgenommen. In den letzten Jahren wurde aber klar, dass die NHCs durchaus eigene Reaktionsmuster einbringen können. Einen Durchbruch werden daher erst neuartige NHC-Pd-katalysierte Reaktionen herbeiführen, die keine Parallelen zur bekannten Phosphan-Methodik aufweisen.

Bislang wurden NHC-Pd-Katalysatoren kaum eingesetzt, um funktionelle oder aktive Verbindungen zu synthetisieren. Lediglich die Synthesen der *Cryptocarya*-Alkaloid-Vorstufen **342** und **343** (Schema 74),^[222] von Resveratrol-Analoga (z. B. **462**, Schema 86),^[265] eines Zimtsäurederivats, das in Sonnenschutzmitteln verwendet wird (**453**, Schema 85)^[99] und von axial-chiralen Aminen, die Zwischenstufen auf dem Weg zu hoch enantioselektiven NHC-Rh-Katalysatoren sind (z. B. **259**, Schema 62),^[191] sowie die Synthese des hoch enantioselektiven käuflichen Organokatalysators **245**^[118] (Schema 60) für Baylis-Hillman-Morita im 10-g-Maßstab können als Beispiele hierfür angesehen werden. Pd-NHC-Katalysatoren haben sich noch nicht in Kreuzkupplungen mit hoch funktionalisierten, komplexen Substraten bewährt, wie sie beispielsweise in den entscheidenden Stufen von Totalsynthesen anzutreffen sind.

Für weiterreichende Anwendungen von NHC-Pd-Katalysatoren in der organischen Synthese müssen vor allem

preiswerte und kommerziell verfügbare Katalysatoren vorhanden sein. Die Ligandenvorstufen für IPr/IMes und insbesondere für SIPr/SIMes sind aber in der Synthese kostspielig. Ein wichtiger Beitrag sollte daher die Herstellung von billigeren Liganden sein, die mindestens ebenso aktiv sind wie IPr und SIPr. Für die Kupplung einfacher Substratpaare könnten Alkylbenzimidazoliumsalze^[74,184,264] und Palladiumkomplexe aus den daraus abgeleiteten Carbenen^[116,245,246] eine ökonomische Alternative bieten, denn sie sind leicht aus billigen Ausgangsmaterialien zugänglich. Katalytisch aktive Mischungen können zwar auch in situ aus kommerziellen Azoliumsalzen und üblichen Palladiumquellen gewonnen werden. Wegen der nicht trivialen Komplexierung von NHCs an Palladiumzentren kann bei dieser Methode aber weder die Menge noch die chemische Zusammensetzung des wirksamen Katalysators kontrolliert werden. Die Folge sind schlechte Reproduzierbarkeit und Verschwendung von Palladium und Katalysatorvorstufe. Dieses Manko können definierte NHC-Pd-Komplexe beheben, die unter den Reaktionsbedingungen rasch aktiviert werden. Heutzutage sind eine Reihe von anwenderfreundlichen, vielseitigen und hoch aktiven NHC-Pd-Präkatalysatoren erhältlich, beispielsweise **109**^[99], **133**^[118] (Schema 40) und **146**^[122] (Schema 44). Einige dieser Verbindungen sind bereits billiger als $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, das trotz seiner begrenzten Stabilität und Aktivität immer noch routinemäßig für Kupplungen eingesetzt wird.

Mit diesem Aufsatz möchten die Autoren dazu anregen, das Potenzial von NHC-Pd-Katalysatoren für die organische Synthese sowohl in Industrielaboratorien als auch im akademischen Bereich ausgiebiger zu nutzen.

Abkürzungen

acac	Acetylacetonat
Ad	1-Adamantyl
AIM	Atome in Molekülen (Rechenmethode)
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
bipy	2,2'-Bipyridyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BQ	1,4-Benzochinon
3-CIPy	3-Chlorpyridin
cod	1,5-Cyclooctadien
CP/MAS	Kreuzpolarisation/Rotation um den magischen Winkel
Cy	Cyclohexyl
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenaceton
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dvds	Divinyldisiloxan
ECP	effektives Kernpotential
ee	Enantiomerenüberschuss
ESI	Elektrosprayionisation
HF	Hartree-Fock
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid

KTC	Kumada-Tamao-Corriu
LANL2DZ	Los Alamos National Laboratory 2-double-z
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
MALDI-TOF	matrixgestützte Laserdesorption/Flugzeit
MAO	Methylaluminiumoxid
Mes	Mesityl; 2,4,6-Trimethylphenyl
NHC	N-heterocyclisches Carben
NMI	N-Methylimidazol
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
NQ	1,4-Naphthochinon
PEHS	Potentialfläche
PEPPSI	Pyridine-enhanced precatalyst preparation, initiation, and stabilization
PhCN	Benzonitril
PhEt	1-Phenylethyl
Piv	Pivaloyl, Trimethylacetyl
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumbromid
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TOF	Umsatzfrequenz (turnover frequency)
<i>o</i> Tol	<i>o</i> -Tolyl, 2-Methylphenyl
TON	Umsatzzahl (turnover number)
Ts	<i>p</i> -Tolylsulfonyl, 4-Methylphenylsulfonyl

Wir danken der York University, dem NSERC und dem ORDCF (alle Kanada) für die finanzielle Unterstützung unserer Forschung sowie den früheren und jetzigen Mitgliedern des „Team NHC“ für ihre harte Arbeit. Das Vortitelbild wurde freundlicherweise von Sitthisak Saleeruang nach einem Entwurf von E. A. B. Kantchev angefertigt.

Eingegangen am 27. April 2006

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Krefeld

- [1] H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 141–142.
- [2] K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, P42–P43.
- [3] A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361–363.
- [4] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köchter, G. R. J. Arthus, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2602–2605; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2371–2373.
- [5] F. E. Hahn, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1374–1378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1348–1352.
- [6] M. Scholl, S. Ding, C.-W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956.
- [7] *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), John Wiley & Sons, New York, **2002**.
- [8] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), John Wiley & Sons, New York, **2004**.
- [9] W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1342–1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290–1309.
- [10] W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2256–2282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2162–2187.
- [11] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39–91.
- [12] V. César, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 619–636.
- [13] M. C. Perry, K. Burgess, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 951–961.
- [14] V. Nair, S. Bindu, V. Sreekumar, *Angew. Chem.*, **2004**, 116, 5240–5245; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5130–5135.
- [15] L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile, H. Jacobsen, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5407–5413.
- [16] N. M. Scott, S. P. Nolan, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1815–1828.
- [17] W. J. Youngs, J. C. Garrison, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3978–4008.
- [18] R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5451–5457.
- [19] C. M. Crudden, D. P. Allen, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2247–2273.
- [20] E. Peris, R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2239–2246.
- [21] W. A. Herrmann, K. Öfele, D. von Preysing, K. S. Schneider, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 229–248.
- [22] L. Pauling, *Chem. Commun.* **1980**, 688–689.
- [23] R. Gleiter, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5457–5460.
- [24] H.-W. Wanzlick, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 129–134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 75–80.
- [25] D. A. Dixon, A. J. Arduengo III, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 4180–4182.
- [26] D. A. Dixon, K. D. Dobbs, A. J. Arduengo III, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8782–8785.
- [27] A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5530–5534.
- [28] R. W. Alder, M. E. Blake, L. Chaker, J. N. Harvey, F. Paolini, J. Schütz, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6020–6036; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5896–5911.
- [29] M. K. Denk, A. Thadani, K. Hatano, A. J. Lough, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2719–2721; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2607–2609.
- [30] A. J. Arduengo III, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11027–11028.
- [31] R. W. Alder, P. R. Allen, M. Murray, A. G. Orpen, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1211–1213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1121–1123.
- [32] F. E. Hahn, L. Wittenbecher, R. Boese, D. Bläser, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1931–1935.
- [33] H. E. Winberg, J. E. Carnahan, D. D. Coffman, M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2055–2056.
- [34] F. E. Hahn, L. Wittenbecher, D. Le Van, R. Fröhlich, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 551–554; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 541–544.
- [35] H. Chen, D. R. Justes, R. G. Cooks, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3949–3952.
- [36] D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, H. Teles, J. P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1119–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1021–1023.
- [37] G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4073–4079.
- [38] B. Çetinkaya, P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, D. B. Shaw, K. Spyropoulos, N. J. W. Warhurst, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 459, 311–317.
- [39] M. F. Lappert, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 358, 185–214.
- [40] N. M. Scott, R. Dorta, E. D. Stevens, A. Correa, L. Cavallo, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3516–3526.
- [41] W. A. Herrmann, C. Köcher, L. J. Gooßen, J. Lukas, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1627–1636.
- [42] A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523–14534.
- [43] K. S. Coleman, S. Turberville, S. I. Pascu, M. L. H. Green, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 653–658.
- [44] H. M. Lee, P. L. Chiu, J. Y. Zeng, *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 4313–4321.
- [45] L. G. Bonnet, R. E. Douthwaite, R. Hodgson, *Organometallics* **2003**, 22, 4384–4386.

- [46] H. Seo, B. Y. Kim, J. H. Lee, H.-J. Park, S. U. Son, Y. K. Chung *Organometallics* **2003**, 22, 4783–4791.
- [47] C. Bolm, M. Kesselgruber, G. Raabe, *Organometallics* **2002**, 21, 707–710.
- [48] J. A. Loch, M. Albrecht, E. Peris, J. Mata, J. W. Faller, R. H. Crabtree *Organometallics* **2002**, 21, 700–706.
- [49] V. César, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Organometallics* **2002**, 21, 5204–5208.
- [50] M. C. Perry, X. Cui, K. Burgess, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1969–1972.
- [51] W. A. Herrmann, L. J. Goossen, M. Spiegler, *Organometallics* **1998**, 17, 2162–2168.
- [52] W. A. Herrmann, L. J. Gooßen, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 547, 357–366.
- [53] C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, G. A. Chass, N. Hadei, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, D. H. Setiadi, T.-H. Tang, D.-C. Fang, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9723–9735.
- [54] N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8503–8507.
- [55] A. W. Waltman, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2004**, 23, 3105–3107.
- [56] T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2546–2558.
- [57] G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7729–7737.
- [58] A. G. Orpen, N. G. Connelly, *Chem. Commun.* **1985**, 1310–1311.
- [59] D. S. Marynick, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4064–4065.
- [60] J. C. Green, B. J. Herbert, *Dalton Trans.* **2005**, 1214–1220.
- [61] J. C. Green, R. G. Scurr, P. L. Arnold, F. Geoffrey, N. Cloke, *Chem. Commun.* **1997**, 1963–1964.
- [62] H. Hu, I. Castro-Rodriguez, K. Olsen, K. Meyer, *Organometallics* **2004**, 23, 755–764.
- [63] C. D. Abernethy, G. M. Codd, M. D. Spicer, M. K. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1128–1129.
- [64] A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2003**, 22, 4322–4326.
- [65] R. Dorta, E. D. Stevens, C. D. Hoff, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10490–10491.
- [66] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313–324.
- [67] R. Dorta, E. D. Stevens, N. M. Scott, C. Costabile, L. Cavallo, C. D. Hoff, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2485–2495.
- [68] A. R. Chianese, X. Li, M. C. Janzen, J. W. Faller, R. H. Crabtree *Organometallics* **2003**, 22, 1663–1667.
- [69] W. A. Herrmann, J. Schütz, G. D. Frey, E. Herdtweck, *Organometallics* **2006**, 25, 2437–2448.
- [70] F. Glorius, G. Altenhoff, R. Goddard, C. Lehmann, *Chem. Commun.* **2002**, 2704–2705.
- [71] M. L. Cole, C. Jones, P. C. Junk, *New J. Chem.* **2002**, 262, 1296–1303.
- [72] A. J. Arduengo III, F. Davidson, H. V. R. Dias, J. R. Goerlich, D. Khasnis, W. J. Marshall, T. K. Prakasha, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12742–12749.
- [73] W. A. Herrmann, P. W. Roesky, M. Elison, G. Artus, K. Öfele, *Organometallics* **1995**, 14, 1085–1086.
- [74] N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1991–1994.
- [75] G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, 21, 2866–2873.
- [76] C. Yang, S. P. Nolan, *Synlett* **2001**, 1539–1542.
- [77] C. Yang, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, 21, 1020–1022.
- [78] M. Eckhardt, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642–13643.
- [79] C. Gao, X. Tao, Y. Qian, J. Huang, *Chem. Commun.* **2003**, 1444–1445.
- [80] M. S. Viciu, G. Grasa, S. P. Nolan *Organometallics* **2001**, 20, 3607–3612.
- [81] C. Yang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 593–597.
- [82] Y. Sato, T. Yoshino, M. Mori, *Org. Lett.* **2003**, 5, 31–33.
- [83] G. Altenhoff, R. Goddard, C. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15195–15201.
- [84] G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3818–3821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3690–3693.
- [85] P. C. B. Page, B. R. Buckley, S. D. R. Christie, M. Edgar, A. M. Poulton, M. R. J. Elsegood, V. McKee, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 6210–6216.
- [86] Y. Ma, C. Song, W. Jiang, G. Xue, J. F. Cannon, X. Wang, M. B. Andrus, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4635–4638.
- [87] H. Lebel, M. K. Janes, A. B. Charette, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5046–5047.
- [88] K. Randell, M. J. Stanford, J. P. Rourke, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3411–3415.
- [89] L.-C. Campeau, P. Thansandote, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1857–1860.
- [90] V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 186–190.
- [91] C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grotsche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1421–1423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1363–1365.
- [92] A. M. Magill, D. S. McGuinness, K. J. Cavell, G. J. P. Britovsek, V. C. Gibson, A. J. P. White, D. J. Williams, A. H. White, B. W. Skelton, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617–618, 546–560.
- [93] A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, R. P. Tooze, S. M. Cafferkey, S. Kleinhenz, M. B. Hursthouse, *Chem. Commun.* **2000**, 1247–1248.
- [94] D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics* **2000**, 19, 741–748.
- [95] N. D. Clement, K. J. Cavell, C. Jones, C. J. Elsevier, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1297–1299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1277–1279.
- [96] A. M. Voutchkova, L. N. Appelhans, A. R. Chianese, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17624–17625.
- [97] G. D. Frey, J. Schütz, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, *Organometallics* **2005**, 24, 4416–4426.
- [98] W. A. Herrmann, J. Schwarz, M. G. Gardiner, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 575, 80–86.
- [99] K. Selvakumar, A. Zapf, A. Spannenberg, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3901–3906.
- [100] S. Iyer, A. Jayanthi, *Synlett* **2003**, 1125–1128. Zur Synthese von NHC-Palladacyclen: K. Hiraki, M. Onishi, K. Sewaki, K. Sugino, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 2548–2550.
- [101] M. S. Viciu, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Organometallics* **2004**, 23, 3752–3755.
- [102] S. Caddick, F. G. N. Cloke, G. K. B. Clentsmith, P. B. Hitchcock, D. McKerrecher, L. R. Titcomb, M. R. V. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617–618, 635–639.
- [103] D. Enders, H. Gielen, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617–618, 70–80.
- [104] M. G. Gardiner, W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, J. Schwarz, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 572, 239–247.
- [105] W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93–96.
- [106] W. J. Marshall, V. V. Grushin, *Organometallics* **2003**, 22, 1591–1593.
- [107] D. Kremzow, G. Seidel, C. W. Lehmann, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 1833–1853.
- [108] J. A. Cabeza, I. del Rio, G. Sánchez-Vega, M. Suárez, *Organometallics* **2006**, 25, 1831–1834.
- [109] U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 370–378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 366–374.

- [110] A. C. Frisch, A. Zapf, O. Briel, B. Kayser, N. Shaikh, M. Beller, *J. Mol. Catal.* **2004**, *214*, 231–239.
- [111] R. Jackstell, M. G. Andreu, A. C. Frisch, K. Selvakumar, A. Zapf, H. Klein, A. Spannenberg, D. Röttger, O. Briel, R. Karch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1028–1031; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 986–989.
- [112] R. Singh, M. S. Viciu, N. Kramareva, O. Navarro, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1829–1832.
- [113] M. S. Viciu, R. M. Kissling, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2229–2231.
- [114] D. R. Jensen, M. J. Schultz, J. A. Mueller, M. S. Sigman, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3940–3943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810–3813.
- [115] R. A. Batey, M. Shen, A. J. Lough, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1411–1414.
- [116] H. V. Huynh, Y. Han, J. H. H. Ho, G. K. Tan, *Organometallics* **2006**, *25*, 3267–3274.
- [117] W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617–618*, 616–628.
- [118] C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743–4748.
- [119] G. D. Frey, J. Schütz, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2403–2408.
- [120] M. S. Viciu, R. A. Kelly, E. D. Stevens, F. Naud, M. Studer, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1479–1482.
- [121] R. B. Bedford, M. Betham, M. E. Blake, R. M. Frost, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, R.-M. López-Nicolás, *Dalton Trans.* **2005**, 2774–2779.
- [122] O. Navarro, S. P. Nolan, *Synthesis* **2006**, 366–367.
- [123] N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101–4111.
- [124] O. Navarro, Y. Oonishi, R. A. Kelly, E. D. Stevens, O. Briel, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3722–3727.
- [125] M. S. Viciu, O. Navarro, R. F. Germaneau, R. A. Kelly III, W. Sommer, N. Marion, E. D. Stevens, C. Luigi, S. P. Nolan, *Organometallics* **2004**, *23*, 1629–1635.
- [126] M. S. Viciu, R. F. Germaneau, O. Navarro-Fernandez, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 5470–5472.
- [127] D. R. Jensen, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 63–65.
- [128] C. C. Scarborough, B. V. Popp, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6143–6155.
- [129] C. C. Scarborough, M. J. W. Grady, I. A. Guzei, B. A. Gandhi, E. E. Bunel, S. S. Stahl, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5403–5406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5269–5272.
- [130] O. Navarro, N. Marion, N. M. Scott, J. Gonzalez, D. Amoroso, A. Bell, S. P. Nolan, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9716–9722.
- [131] N. Marion, E. C. Ecarnot, O. Navarro, D. Amoroso, A. Bell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3816–3821.
- [132] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, D. Holder, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283–2321.
- [133] D. J. Cárdenas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 398–401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384–387.
- [134] T.-Y. Luh, M.-K. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187–3204.
- [135] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, *23*, 3398–3416.
- [136] G. Mann, Q. Shelby, A. H. Roy, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2003**, *22*, 2775–2789.
- [137] J. C. Green, B. J. Herbert, R. Lonsdale, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6054–6067.
- [138] K. Arentsen, S. Caddick, F. G. N. Cloke, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9710–9715.
- [139] L. R. Titcomb, S. Caddick, F. G. N. Cloke, D. J. Wilson, D. McKerrecher, *Chem. Commun.* **2001**, 1388–1389.
- [140] J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346–9347.
- [141] O. Navarro, N. Marion, Y. Oonishi, R. A. Kelly III, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 685–692.
- [142] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, S. J. Coles, T. Gelbrich, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, M. E. Light, *Organometallics* **2003**, *22*, 987–999.
- [143] D. S. McGuinness, M. J. Green, K. J. Cavell, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *565*, 165–178.
- [144] S. Caddick, F. G. N. Cloke, P. B. Hitchcock, J. Leonard, A. K. De K. Lewis, D. McKerrecher, L. R. Titcomb, *Organometallics* **2002**, *21*, 4318–4319.
- [145] D. S. McGuinness, K. J. Cavell, B. W. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **1999**, *18*, 1596–1605.
- [146] A. K. de K. Lewis, S. Caddick, F. G. N. Cloke, N. C. Billingham, P. B. Hitchcock, J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10066–10073.
- [147] M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749–4755.
- [148] N. Tsoureas, A. A. Danopoulos, A. A. D. Tulloch, M. E. Light, *Organometallics* **2003**, *22*, 4750–4758.
- [149] R. E. Douthwaite, M. L. H. Green, P. J. Silcock, P. T. Gomes, *Dalton Trans.* **2002**, 1386–1390.
- [150] Ö. Aksin, H. Türkmen, L. Artok, B. Çetinkaya, C. Ni, O. Büyükgüngör, E. Özkal, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3027–3036.
- [151] P. Knochel, I. Sapountzis, N. Gommermann in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Bd. 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 671–698.
- [152] J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889–9890.
- [153] A. C. Frisch, F. Rataboul, A. Zapf, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 403–409.
- [154] M. G. Organ, M. Abdel-Hadi, S. Avola, N. Hadei, J. Nasielski, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 150–157.
- [155] P. Knochel, M. I. Calaza, E. Hupe in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Bd. 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 619–670.
- [156] E. Negishi, X. Zeng, Z. Tan, M. Qian, H. Qian, Z. Huang in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Bd. 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 815–889.
- [157] J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527–12530.
- [158] N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3805–3807.
- [159] I. D. Hills, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5927–5930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749–5752.
- [160] A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79–85.
- [161] M. Piber, A. E. Jensen, M. Rottländer, P. Knochel, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1323–1326.
- [162] F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 2419–2440.
- [163] N. Miyaura in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Bd. 1, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 41–123.
- [164] M. Miura, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2251–2253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2201–2203.
- [165] S. Dastgir, K. S. Coleman, A. R. Cowley, M. L. H. Green, *Organometallics* **2006**, *25*, 300–306.
- [166] H. M. Lee, J. Y. Zeng, C. H. Hu, M.-T. Lee, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6822–6829.
- [167] C. Metallinos, F. B. Barrett, J. L. Chaytor, M. E. A. Heska, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3641–3644.
- [168] J.-H. Kim, B.-H. Jun, J.-W. Byun, Y.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5827–5831.
- [169] H. M. Lee, C. Y. Lu, C. Y. Chen, W. L. Chen, H. C. Lin, P. L. Chiu, P. Y. Cheng, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5807–5825.

- [170] H. Palencia, F. Garcia-Jimenez, J. M. Takacs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3849–3853.
- [171] Y. Zhao, Y. Zhou, D. Ma, J. Liu, L. Li, T. Y. Zhang, H. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1643–1646.
- [172] M. V. Baker, B. W. Skelton, A. H. White, C. C. Williams, *Dalton Trans.* **2001**, 111–120.
- [173] D. Schoenfelder, O. Nuyken, R. Weberskirch, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4648–4655.
- [174] T. Kang, Q. Feng, M. Luo, *Synlett* **2005**, 2305–2308.
- [175] J.-H. Kim, J.-W. Kim, M. Shokouhimehr, Y.-S. Lee, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6714–6720.
- [176] P. G. Steel, C. W. T. Teasdale, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8977–8980.
- [177] J.-W. Byun, Y.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1837–1840.
- [178] R. Wang, B. Twamley, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 426–429.
- [179] M. Albrecht, H. Stoeckli-Evans, *Chem. Commun.* **2005**, 4705–4707.
- [180] K. Arentsen, S. Caddick, F. G. N. Cloke, A. P. Herring, P. B. Hitchcock, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3511–3515.
- [181] I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, A. F. Lee, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4435–4438.
- [182] C. Zhang, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 595–598.
- [183] C. Song, Y. Ma, Q. Chai, C. Ma, W. Jiang, M. B. Andrus, *Tetrahedron* **2005**, 61, 7438–7446.
- [184] W. Huang, J. Guo, Y. Xiao, M. Zhu, G. Zou, J. Tang *Tetrahedron* **2005**, 61, 9783–9790.
- [185] C. Burstein, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6207–6217.
- [186] M. Shi, H. Qian, *Tetrahedron* **2005**, 61, 4949–4955.
- [187] O. Navarro, N. Marion, J. Mei, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5142–5148.
- [188] O. Navarro, H. Kaur, P. Mahjoor, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3171–3180.
- [189] M. B. Andrus, C. Song, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3761–3764.
- [190] P. Vogel, S. R. Dubbaka, *Org. Lett.* **2004**, 6, 95–98.
- [191] Y. Ma, C. Song, C. Ma, Z. Sun, Q. Chai, M. B. Andrus, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6051–6054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5871–5874.
- [192] A. Fürstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 290–292.
- [193] R. B. Bedford, M. Betham, S. J. Coles, R. M. Frost, M. B. Hursthouse, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9663–9669.
- [194] T. N. Mitchel in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Bd. 1, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 125–161.
- [195] P. Espinet, A. M. Echavaren, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4808–4839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4704–4731.
- [196] S. E. Denmark, R. F. Sweis in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Bd. 1, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 163–216.
- [197] T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585, 348–352.
- [198] G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 119–122.
- [199] H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2053–2055.
- [200] J. A. Marsden, M. M. Haley in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Bd. 1, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 317–394.
- [201] K. Sonogashira in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Bd. 1, Wiley, New York, **2002**, S. 493–529.
- [202] Y. Ma, C. Song, W. Jiang, Q. Wu, Y. Wang, X. Liu, M. B. Andrus, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3317–3319.
- [203] S. López, F. Fernández-Trillo, P. Midón, L. Castedo, C. Saá, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2802–2810.
- [204] G. Altenhoff, S. Würtz, F. Glorius, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2925–2928.
- [205] G. H. Torres, S. Choppin, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1450–1454.
- [206] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234–245.
- [207] R. Singh, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5832–5840.
- [208] M. S. Viciu, R. F. Germaneau, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4053–4056.
- [209] M. Jørgensen, S.-W. Lee, X.-X. Liu, J. P. Wolkowski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12557–12565.
- [210] S. Lee, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3402–3415.
- [211] T. Arao, K. Kondo, T. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1417–1420.
- [212] A. Bertogg, F. Campanovo, A. Togni, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 347–356.
- [213] S. L. Buchwald, L. Jiang in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Bd. 2, S. 699–760.
- [214] Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10028–10029.
- [215] B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599–1626.
- [216] S. R. Stauffer, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6977–6985.
- [217] S. R. Stauffer, S.-W. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1423–1426.
- [218] J. Huang, G. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1307–1309.
- [219] I. S. Lerma, M. J. Cawley, F. G. N. Cloke, K. Arentsen, J. S. Scott, S. E. Pearson, J. Hayler, S. Caddick, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5841–5848.
- [220] J. Cheng, M. L. Trudell, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1371–1374.
- [221] K. Weigand, S. Pelka, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4689–4692.
- [222] S. S. Cämmerer, M. S. Viciu, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Synlett* **2003**, 1871–1873.
- [223] L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, 7, 449–452.
- [224] L. T. Kaspar, L. Ackermann, *Tetrahedron* **2005**, 61, 11311–11316.
- [225] U. Kazmaier, M. Pohlman in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Bd. 2, S. 531–583.
- [226] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395–422.
- [227] J.-E. Bäckvall in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Bd. 2, S. 479–529.
- [228] Y. Sato, T. Yoshino, M. Mori, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5753–5758.
- [229] L. G. Bonnet, R. E. Douthwaite, B. M. Kariuki, *Organometallics* **2003**, 22, 4187–4189.
- [230] A. Flahaut, J.-P. Baltaze, S. Roland, P. Mangeney, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3498–3508.
- [231] E. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 365–393.
- [232] D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics* **2000**, 19, 4918–4920.
- [233] E. Maerten, F. Hassouna, S. Couve-Bonnaire, A. Morteaux, J.-F. Carpentier, Y. Castanet, *Synlett* **2003**, 1874–1876.
- [234] M. B. Andrus, Y. Ma, Y. Zhang, C. Song, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9137–9140.
- [235] Y. Ma, C. Song, Q. Chai, C. Ma, M. B. Andrus, *Synlett* **2003**, 2886–2889.
- [236] S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Weinheim, **2004**, Bd. 1, S. 217–315.
- [237] K. Albert, P. Gisdakis, N. Rosch, *Organometallics* **1998**, 17, 1608–1616.
- [238] W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3558–3563.

- [239] K. J. Cavell, D. S. McGuinness, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 671–681.
- [240] D. S. McGuinness, M. J. Green, K. J. Cavell, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *565*, 165–178.
- [241] C. Tubaro, A. Biffis, C. Gonzato, M. Zecca, M. Basato, *J. Mol. Catal.* **2006**, *248*, 93–98.
- [242] D. S. Clyne, E. Genest, J. C. Gallucci, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1125–1128.
- [243] C. Tubaro, A. Biffis, M. Basato, F. Benetollo, K. J. Cavell, L.-L. Ooi, *Organometallics* **2005**, *24*, 415–4158.
- [244] M. Mayr, K. Wurst, K.-H. Ongania, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1256–1266.
- [245] H. V. Huynh, J. H. H. Ho, T. C. Neo, L. L. Koh, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3854–3860.
- [246] H. V. Huynh, T. C. Neo, G. K. Tan, *Organometallics* **2006**, *25*, 1298–1302.
- [247] H. M. Lee, P. L. Chiu, C.-N. Hu, C.-L. Lai, Y.-C. Chou, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 403–414.
- [248] D. J. Nielsen, K. J. Cavell, B. W. Skelton, A. H. White, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1855–1869.
- [249] V. Farina, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553–1582.
- [250] J. Schwarz, V. P. W. Böhm, M. G. Gardiner, M. Grosche, W. A. Herrmann, W. Hieringer, G. Raudaschl-Sieber, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773–1780.
- [251] M. Mayr, M. R. Buchmeiser, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 231–236.
- [252] D. Schoenfelder, K. Fischer, M. Schmidt, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromolecules* **2005**, *38*, 254–262.
- [253] M. Shokouhimehr, J.-H. Kim, Y.-S. Lee, *Synlett* **2006**, 618–620.
- [254] B. Altava, M. I. Burguette, E. Garcia-Verdugo, N. Karbass, S. V. Luis, A. Puzary, V. Sans, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3211–3214.
- [255] B. Karimi, D. Enders, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1237–1240.
- [256] J. Liu, Y. Zhao, Y. Zhou, L. Li, T. Y. Zhang, H. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3227–3231.
- [257] B. L. Shaw, *New J. Chem.* **1998**, *22*, 77–79.
- [258] C. Yang, H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1511–1514.
- [259] A.-E. Wang, J.-H. Xie, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 259–266.
- [260] L. Xu, W. Chen, J. Xiao, *Organometallics* **2000**, *19*, 1123–1127.
- [261] C.-M. Jin, B. Twamley, J. M. Shreeve, *Organometallics* **2005**, *24*, 3020–3023.
- [262] V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1017–1025.
- [263] W. A. Herrmann, J. Schwarz, M. G. Gardiner, *Organometallics* **1999**, *18*, 4082–4089.
- [264] G. Zou, W. Huang, Y. Xiao, J. Tang, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 803–809.
- [265] M. B. Andrus, J. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5811–5814.
- [266] S. Caddick, W. Kofle, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9347–9350.
- [267] Y. Sato, N. Imakuni, M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 488–491.
- [268] Y. Sato, N. Imakuni, T. Hirose, H. Wakamatsu, M. Mori, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 392–402.
- [269] M. Lautens, J. Mancuso, *Synlett* **2002**, 394–398.
- [270] D. Enders, H. Gielen, G. Raabe, J. Runsink, H. Teles, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1483–1488.
- [271] R. Jackstell, S. Harkal, H. Jiao, A. Spannenberg, C. Borgmann, D. Röttger, F. Nierlich, M. Elliot, S. Niven, K. J. Cavell, O. Navarro, M. S. Viciu, S. P. Nolan, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3891–3900.
- [272] R. Jackstell, A. Frisch, M. Beller, D. Röttger, M. Malaun, B. Bildstein, *J. Mol. Catal.* **2002**, *185*, 105–112.
- [273] M. S. Viciu, F. K. Zinn, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2003**, *22*, 3175–3177.
- [274] J. M. Takacs, S. Layek, H. Palencia, R. N. Andrews, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1937–1942.
- [275] J. M. Takacs, S. Venkataraman, R. N. Andrews, L. S. W. Pelter, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6205–6209.
- [276] C. Jia, W. Lu, J. Oyamada, T. Kitamura, K. Matsuda, M. Irie, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7252–7263.