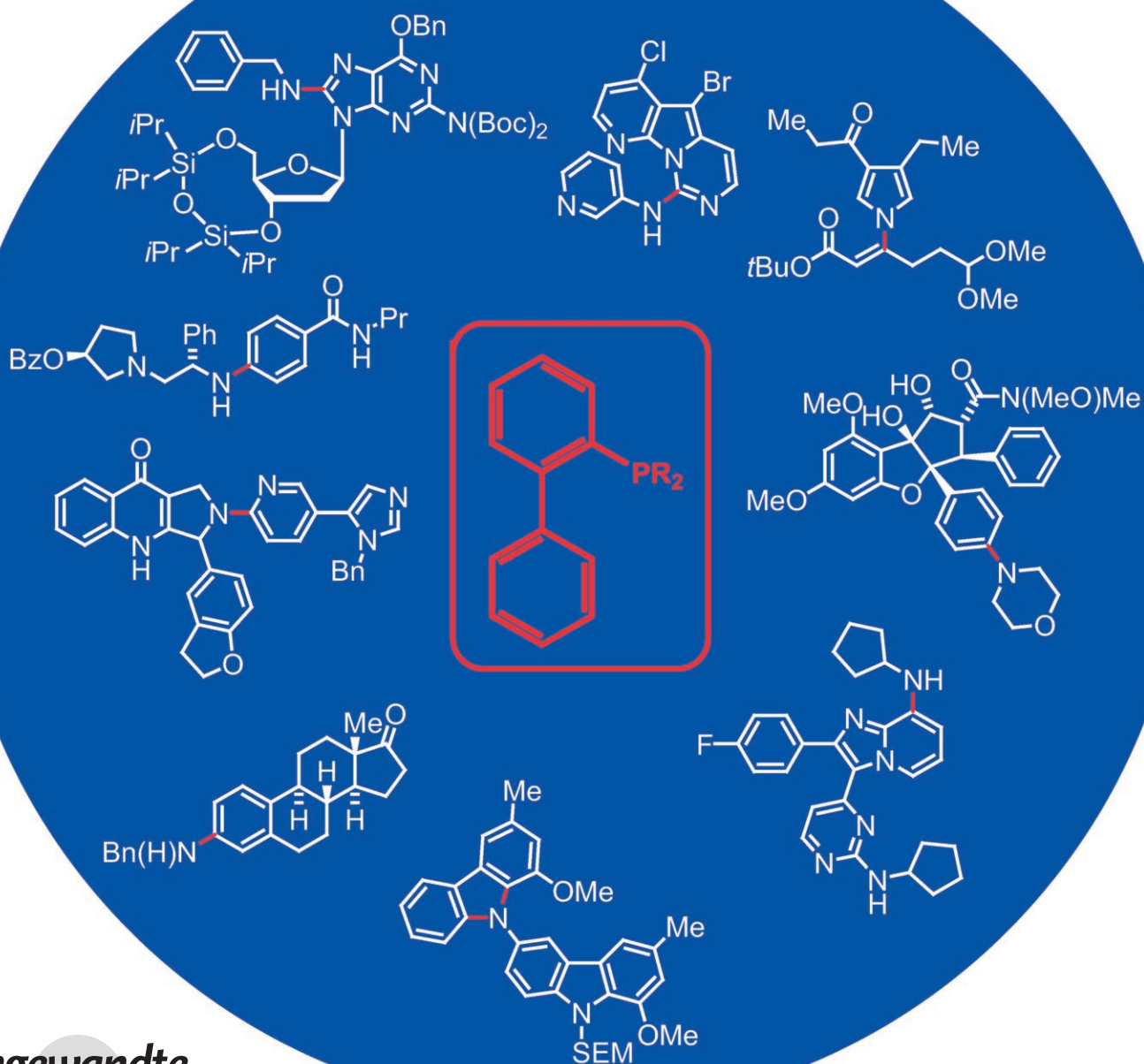


# Biarylphosphanliganden in der palladiumkatalysierten Aminierung

David S. Surry und Stephen L. Buchwald\*

**Stichwörter:**

Heterocyclen · Homogene Katalyse · Kupplungen · Palladium · Phosphanliganden



*In den vergangenen 12 Jahren erfuhr die palladiumkatalysierte Aminierung von Arylhalogeniden eine rasche Entwicklung, die durch die Einführung neuer Ligandenklassen vorangetrieben wurde. Biarylphosphane liefern in diesem Zusammenhang besonders reaktive Katalysatoren. Dieser Aufsatz behandelt Anwendungen solcher Katalysatoren zur C-N-Kreuzkupplung in der Synthese von Heterocyclen und Pharmazeutika, in den Materialwissenschaften und in der Naturstoffsynthese.*

## 1. Einführung

Die Entwicklung von Phosphanliganden hatte eine enorme Bedeutung für übergangsmetallkatalysierte Reaktionen. Die sterischen und elektronischen Eigenschaften von Phosphanen können einfach und unabhängig voneinander variiert werden. Dies gestattet eine Feinabstimmung der koordinierten Spezies und ermöglicht es, die Eigenschaften des Komplexes im Hinblick auf verschiedene Schritte eines Katalysezyklus zu verbessern. 1998 haben wir eine neue Klasse luftbeständiger<sup>[1]</sup> Liganden mit Dialkylbiarylphosphan-Gerüst eingeführt.<sup>[2]</sup> Als Liganden für Gold,<sup>[3–11]</sup> Silber,<sup>[12]</sup> Rhodium,<sup>[13,14]</sup> Ruthenium<sup>[15–17]</sup> und Kupfer<sup>[18]</sup> verbesserten diese Phosphane die Reaktivität und Katalysatorstabilität. Die weitaus größte Bedeutung hatten sie aber für palladiumkatalysierte Reaktionen wie die Sonogashira-,<sup>[19]</sup> Negishi-,<sup>[20]</sup> Hiyama-,<sup>[21–23]</sup> Kumada-<sup>[24]</sup> und Suzuki-Kreuzkupplung<sup>[25–30]</sup>, die Heck-Reaktion,<sup>[31–33]</sup> die Enolatarylierung<sup>[34–37]</sup> und -allylierung,<sup>[38]</sup> die reduktive Cyclisierung<sup>[39]</sup> und Veretherung,<sup>[40–43]</sup> die Silylierung,<sup>[44]</sup> Borylierung,<sup>[45–47]</sup> Cyanierung,<sup>[48,49]</sup> Methylierung,<sup>[50]</sup> die direkte Arylierung<sup>[51]</sup> sowie die Dehalogenierung<sup>[52]</sup> von Arylhalogeniden.

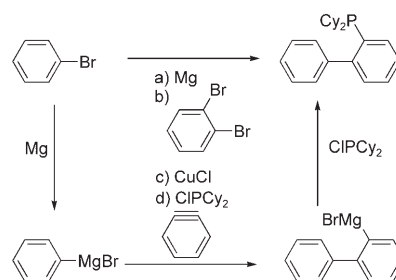
Dieser Aufsatz konzentriert sich auf den Einsatz von Dialkylbiarylphosphanliganden in palladiumkatalysierten Aminierungen von Arylhalogeniden und -pseudohalogeniden.<sup>[53,54]</sup> Die palladiumkatalysierte Aminierung entwickelte sich rasch zu einem wichtigen Syntheseverfahren in organischer Chemie, Pharmazie und Materialwissenschaften.<sup>[55–69]</sup> Fortschritte bei dieser Reaktion folgten meistens aus der Einführung neuer Ligandenklassen. Zunächst wurde Tri-*o*-tolylphosphan eingesetzt,<sup>[70–72]</sup> später dann Chelatliganden wie Binap<sup>[73]</sup> und dppf.<sup>[74]</sup> Die Forschung zu dieser und anderen Ligandenklassen – darunter einzählige Trialkylphosphane,<sup>[75–77]</sup> Dialkylarylphosphane<sup>[78]</sup> und QPhos<sup>[79]</sup> sowie chelatierende Phosphanliganden wie Josiphos-Derivate,<sup>[80]</sup> Xantphos<sup>[81]</sup> und andere Ligandenklassen wie Verkades Phosphatranne,<sup>[82]</sup> sekundäre Phosphanoxide<sup>[83]</sup> und N-heterocyclische Carbene<sup>[84]</sup> – erweiterte anschließend den Substratbereich und führte zu mildernden Reaktionsbedingungen.

Dialkylbiarylphosphanliganden sind durch eine einfache Synthese zugänglich: Ein Arylhalogenid wird mit einem Überschuss an Magnesium in das Grignard-Reagens umgewandelt. Anschließend wird ein 1,2-Dihalogenaren hinzugefügt, das mit weiterem Magnesium reagiert und in situ ein Benz-in bildet. Das Arylmagnesiumhalogenid addiert dann

## Aus dem Inhalt

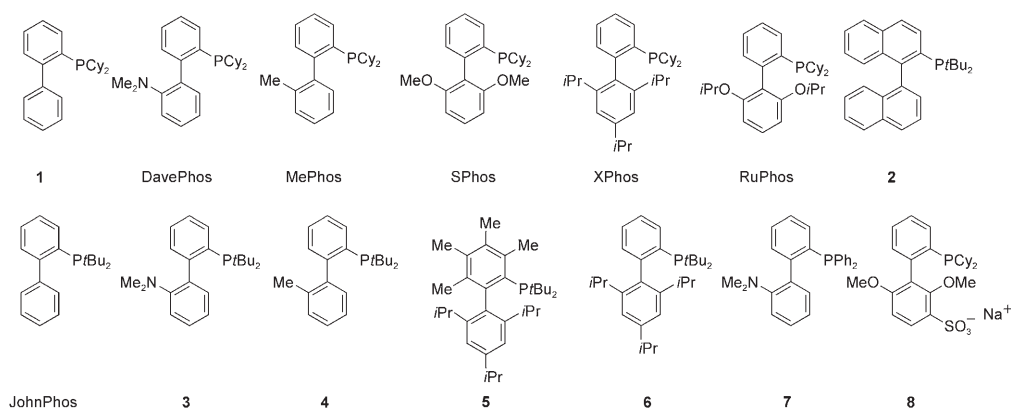
1. Einführung	6439
2. Die Struktur der Dialkylbiarylphosphanliganden	6440
3. Synthese von Iminen, Enaminen und Enamiden	6441
4. Aufbau von Heterocyclen	6442
5. Anwendungen in der Wirkstoffsynthese	6444
6. Naturstoffsynthese	6448
7. Modifizierung von Biomolekülen	6450
8. Verfahrensentwicklung	6451
9. Reaktionsbedingungen	6451
10. Immobilisierte Katalysatoren	6453
11. Synthese von Liganden und Sensoren	6454
12. Anwendungen in den Materialwissenschaften	6455
13. Zusammenfassung und Ausblick	6457

an dieses Benz-in, und das resultierende Grignard-Reagens wird mit einem Dialkylchlorphosphan in Gegenwart einer katalytischen Menge an Kupfer(I)-chlorid zum Liganden umgesetzt (Schema 1).<sup>[85,86]</sup> Zahlreiche Liganden dieser Klasse sind nun kommerziell erhältlich, und ihre Synthese im Großmaßstab wurde durch Rhodia Pharma Solutions und



**Schema 1.** Synthese von Biarylphosphanen. Cy = Cyclohexyl.

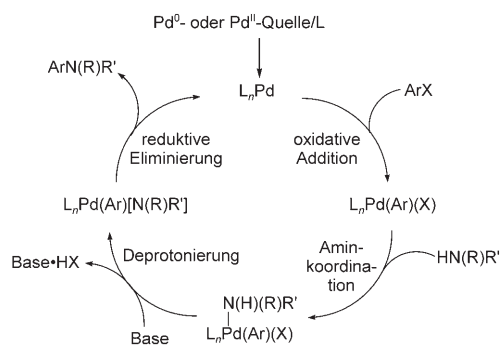
[\*] Dr. D. S. Surry, Prof. Dr. S. L. Buchwald  
Department of Chemistry  
Massachusetts Institute of Technology  
Cambridge, MA 02139 (USA)  
Fax: (+1) 617-253-3297  
E-Mail: sbuchwal@mit.edu



Lanxess<sup>[87,88]</sup> und wird derzeit bei Shasun und Saltigo untersucht. Der Erfolg dieser Liganden führte zur Entwicklung von Varianten<sup>[89–105]</sup> und brachte alternative Synthesewege hervor, die eine Diels-Alder-Reaktion<sup>[96,106]</sup> oder eine rhodiumkatalysierte formale [2+2+2]-Cycloaddition nutzen.<sup>[107,108]</sup>

## 2. Die Struktur der Dialkylbiarylphosphanliganden

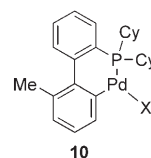
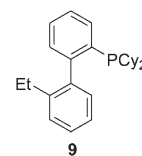
Häufig führt der Einsatz von Dialkylbiarylphosphanliganden zu Reaktionen, die bei geringen Katalysatormengen und unter milden Bedingungen schon nach kurzer Zeit beendet sind. Die Ursache hierfür wurde ausführlich studiert, um die Katalysatoren zu optimieren. Der Mechanismus der palladiumkatalysierten Aminierung war Gegenstand intensiver Untersuchungen mit zahlreichen Ligandensystemen (Schema 2).<sup>[109–116]</sup> Im Fall der Dialkylbiarylphosphane wird



Schema 2. Vorgeschlagener Katalysezyklus.

der hoch reaktive Komplex  $[L_1Pd^0]$  mit nur einem Liganden, der im Gleichgewicht mit  $[L_2Pd^0]$  vorliegt, als die katalytisch aktive Spezies angesehen.<sup>[117]</sup> Der beträchtliche Raumbedarf und die starke Elektronendonorfähigkeit der Dialkylbiarylphosphanliganden unterstützen vermutlich die Bildung dieser aktiven Spezies, die schon unter milden Bedingungen und sogar mit nichtaktivierten Arylchloriden eine oxidative Addition eingehen kann. Reaktionskalorimetrische Messungen haben gezeigt, dass die Größe der Substituenten am unteren Ring einen beträchtlichen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Aminierung von Arylhalogeniden hat.<sup>[118]</sup> Dies wird beispielsweise beim Effekt des Metall/Ligand-Verhältnisses (M/L) auf die anfängliche Reaktionsgeschwindigkeit offensichtlich.

Im Fall des Liganden **9** war die Reaktionsgeschwindigkeit für M/L = 1:4 wesentlich geringer als für M/L = 1:2, während bei dem sperrigeren Liganden XPhos eine geringe Abhängigkeit vom Metall/Ligand-Verhältnis gefunden wurde. Dies führte zu der Annahme, dass die großen Substituenten am unteren Ring von XPhos die Bildung der reaktiven  $[L_1Pd^0]$ -Spezies begünstigen. Als weiterer interessanter Befund trat in dieser Untersuchung zutage, dass bei Liganden mit nur einem Substituenten am unteren Ring die Reaktionsgeschwindigkeit mit der Umsatzzahl (turnover number, TON) zunimmt, während sie bei 2',6'-disubstituierten Liganden im Wesentlichen konstant bleibt. Wie Deuterierungsexperimente später zeigten, neigen die Palladium(II)-Präkatalysatoren im Fall der 2'-monosubstituierten Dialkylbiarylphosphanliganden zur Bildung der Palladacyklen **10**.<sup>[119]</sup> Dieser Effekt würde die Katalysatoraktivierung verzögern, da derartige Palladacyklen nur langsam in den aktiven Katalysator umgewandelt werden.<sup>[120]</sup>



Dialkylbiarylphosphanliganden erhöhen die Katalysatorstabilität und die Elektronendichte am Metallzentrum ver-



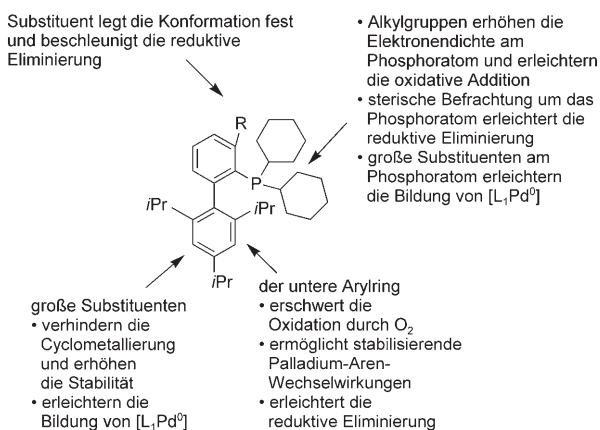
Stephen L. Buchwald ist Camille-Dreyfus-Professor für Chemie am Massachusetts Institute of Technology (MIT). Für seine Forschungsarbeiten erhielt er unter anderem die Auszeichnungen der American Chemical Society für metallorganische Chemie (2000) und für Kreativität in der organischen Synthese (2006), den Bristol-Myers Squibb-Award für hervorragende Leistungen in der organischen Synthese (2005) und die Siegfried-Medaille (2006).



David S. Surry studierte und promovierte an der University of Cambridge (Großbritannien). Während seiner Diplomarbeit war er Mitglied in der Gruppe von Prof. I. Fleming, und seine Doktorarbeit führte er unter der Anleitung von Dr. D. R. Spring durch. Zurzeit forscht er als Stipendiat der Royal Commission for the Exhibition of 1851 bei Prof. S. L. Buchwald.

mutlich auch durch eine Wechselwirkung zwischen dem Palladiumatom und dem unteren Arenring des Liganden (siehe I).<sup>[121]</sup> Derartige Wechselwirkungen waren in Röntgenkristallstrukturanalysen einer Reihe von Palladium-Biarylphosphan-Komplexen zu beobachten,<sup>[27–29, 122–125]</sup> und sogar im Produkt einer oxidativen Addition von Methyltriflat.<sup>[126]</sup> Es erwies sich als schwieriger, experimentelle Informationen über solche Wechselwirkungen in den katalytisch aktiven Spezies zu erhalten,<sup>[127]</sup> DFT-Rechnungen hoben jedoch die Bedeutung der Palladium-Aren-Wechselwirkungen für die Zwischenstufen im Katalysezyklus hervor.<sup>[128, 129]</sup>

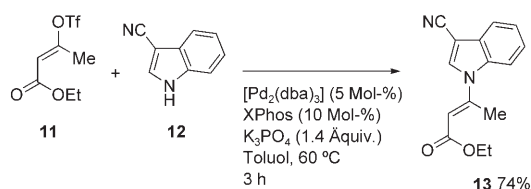
Diese Studien wiesen ferner darauf hin, dass der untere Ring die reduktive Eliminierung fördert. Die Palladium-Aren-Wechselwirkung stabilisiert das Amidopalladium-Intermediat und setzt die Energie des Übergangszustands herab, wenn sich das Palladiumzentrum in der Nähe des unteren Rings befindet. Ein weiterer Vorteil der reduktiven Eliminierung aus einem solchen Komplex ist es, dass der  $[L_1Pd^0]$ -Komplex unmittelbar regeneriert wird und erneut in den Katalysezyklus eintreten kann (Abbildung 1).



**Abbildung 1.** Wichtige Struktureigenschaften von Dialkylbiarylphosphanen.

### 3. Synthese von Iminen, Enaminen und Enamiden

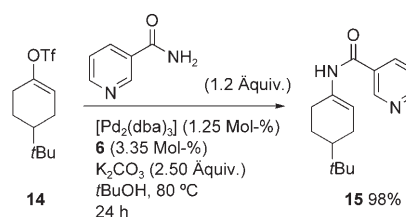
Große Aufmerksamkeit erfuhren in den vergangenen Jahren die metallvermittelten Synthesen von Enaminen und Iminen aus Vinylhalogeniden und -pseudohalogeniden, aus denen Anwendungen in der Heterocyclen- und Naturstoffsynthese folgten.<sup>[130, 131]</sup> Die erste Aminierung von Vinylhalogeniden dokumentierten Voskoboynikov und Beletskaya, die Azole und Phenothiazine als Nucleophile einsetzten.<sup>[132]</sup> Das beste System erfordert Lithiumazole und JohnPhos als Ligand für Palladium. Das billigere Tri-*tert*-butylphosphan ergab ein unwesentlich weniger effizientes Katalysesystem, das eingesetzt wurde, um den Substratbereich der Reaktion zu untersuchen. Dieses Verfahren war stereospezifisch für *cis*- und *trans*- $\beta$ -Bromstyrole. In der Folge nutzten Movassaghi et al. in diesen Reaktionen mit XPhos als Liganden auch die einfach zugänglichen Vinyltriflate (Schema 3).<sup>[133]</sup> Als beste Base erwies sich Kaliumphosphat; eine gründliche Trocknung



**Schema 3.** Movassaghi Kupplung eines Vinyltriflats mit 3-Cyanindol. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone.

war unerlässlich, um die Bildung von Inoaten und  $\beta$ -Ketoestern als Nebenprodukte zu minimieren.

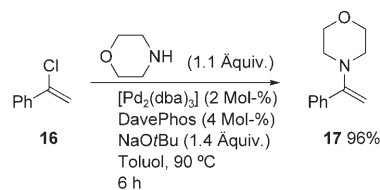
Wie Willis und Mitarbeiter herausfanden, können Dialkylbiarylphosphanliganden wie **1** zur Kupplung von Vinyltriflats mit cyclischen aliphatischen Aminen eingesetzt werden, wobei der Chelatligand Binap mit der schwächeren Base Caesiumcarbonat bessere Ergebnisse lieferte.<sup>[134]</sup> Chemiker von Merck zeigten, dass die Chelatliganden Xantphos bzw. 1,1'-Bis(diisopropylphosphanyl)ferrocen (dipf) die besten Systeme zur Kupplung von Amidinen mit Vinyltriflats<sup>[135]</sup> und -tosylats<sup>[136]</sup> mit einem aktivierenden Substituenten in  $\beta$ -Position darstellen. In Untersuchungen von Willis zur Kupplung nichtaktivierter Vinyltriflats und -tosylats erwies sich jedoch der Ligand **6** als optimal (Schema 4).<sup>[137]</sup>



**Schema 4.** Willis' Kupplung von Amidinen mit Vinyltriflats.

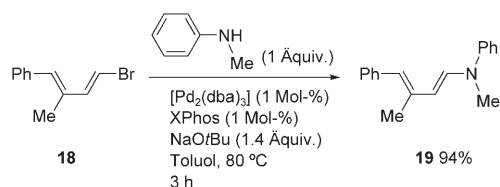
Barluenga und Mitarbeiter wiesen nach, dass Binap ein sehr wirksamer Ligand für die Aminierung von Vinylbromiden mit Alkyl- und Arylaminen ist.<sup>[138, 139]</sup> Für Umsetzungen mit Vinylchloriden war jedoch DavePhos erforderlich (Schema 5).<sup>[140]</sup> Ferner liefert XPhos bei 1-Halogen-1,3-butadienen die besten Ergebnisse (Schema 6).<sup>[141]</sup>

JohnPhos war der Ligand der Wahl zur Herstellung von Alkenylhydrazinen (Schema 7).<sup>[142]</sup> Wie sich herausstellte, war die Reaktion äußerst empfindlich hinsichtlich der Base und des Lösungsmittels und zudem hoch selektiv für die Kupplung am Boc-substituierten Stickstoffatom. Diese Beobachtungen wurden einer Deprotonierung der NH-Boc-Gruppe vor der Koordination am Palladiumzentrum zugeschrieben.

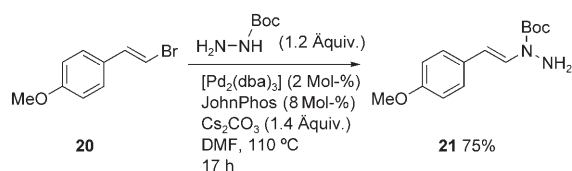


**Schema 5.** Barluengas Kupplung von Vinylchloriden mit Aminen.



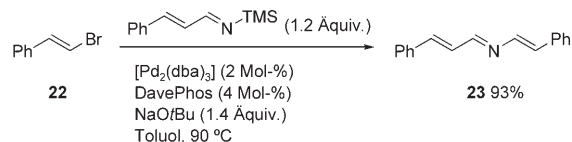


**Scheme 6.** Barluengas Kupplung von 1-Halogen-1,3-butadienen mit Amin.



**Scheme 7.** Barluengas Kupplung von Vinylbromiden mit Hydrazinen. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

Bei der Kupplung von N-Silyliminen mit Vinylbromiden wurden die besten Ergebnisse mit DavePhos erzielt, wohingegen Binap eine überlegene Aktivität bei Arylbromiden zeigte (Schema 8).<sup>[143]</sup>

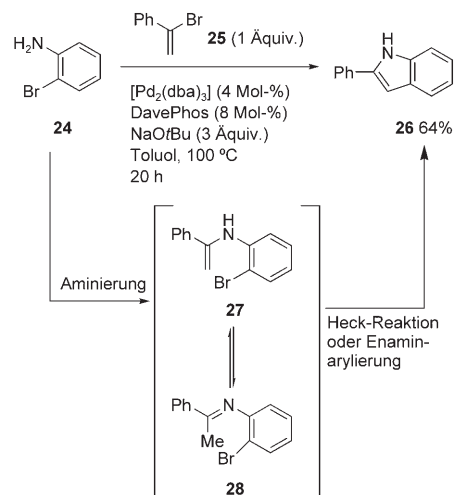


**Scheme 8.** Barluengas Kupplung von Vinylbromiden mit Trialkylsilylamin. TMS = Trimethylsilyl.

#### 4. Aufbau von Heterocyclen

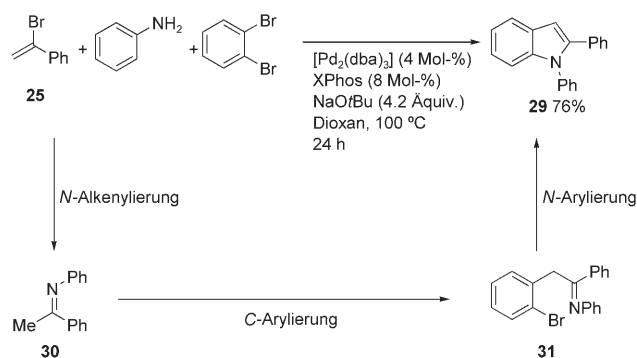
Palladium-Dialkylbiarylphosphan-Katalysatoren kamen bei neuartigen Heterocyclensynthesen zur Anwendung.<sup>[144–148]</sup> Zur Synthese und Funktionalisierung des Indolsystems, das in vielen wichtigen Verbindungen enthalten ist, stand schon eine Reihe von palladiumkatalysierten Methoden zur Verfügung,<sup>[149]</sup> die Einführung hoch reaktiver Palladium-Dialkylbiarylphosphan-Komplexe führte darüber hinaus zu einigen bedeutenden neuen Verfahren.

Die Arbeitsgruppe von Barluenga<sup>[150]</sup> nutzte den Reaktivitätsunterschied von 2-Aminoaryl- und Vinylhalogeniden in der palladiumkatalysierten Aminierung, um eine Eintopf-synthese von Indolen aus *o*-Halogenanilinen und Vinylbromiden zu entwickeln. Der Ringschluss wurde auf eine Heck-Reaktion zurückgeführt, eine denkbare Alternative wäre aber der Angriff des Enamins **27** am Palladium(II)-Zentrum mit anschließender reduktiver Eliminierung (Schema 9). Verschiedene Liganden können die anfängliche Aminierung des Vinylbromids bewirken, jedoch ist ein sperriges Dialkylbiarylphosphan notwendig, damit die nachfolgende Cyclisierung eintritt. In mechanistischer Hinsicht ist dieses Verfahren sehr ähnlich zur Indolsynthese von Merck<sup>[151]</sup> und zu Zhus palladiumkatalysierter Synthese von Tryptophan-Derivaten aus 2-Halogenanilinen und Aldehyden mit XPhos als Ligand.<sup>[152]</sup>



**Scheme 9.** Barluengas Indolsynthese aus Vinylbromiden und 2-Halogenanilinen.

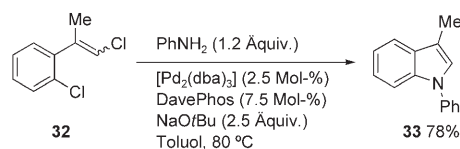
Nach einem ähnlichen Verfahren sind N-Arylindole aus *o*-Dihalogenarenen und Iminen in Gegenwart einer Palladiumquelle und XPhos synthetisierbar (Schema 10).<sup>[153]</sup> Die



**Scheme 10.** Barluengas Indolsynthese aus Vinylbromiden, 1,2-Dihalogenarenen und Anilinen.

erforderlichen Imine können in situ durch die Kupplung von Aminen mit Vinylbromiden erzeugt werden. Das hervorsteckende Merkmal dieser Reaktion ist wiederum die Selektivität, da die anfängliche Kupplung des Amins ausschließlich mit dem reaktiveren Vinylhalogenid erfolgt.

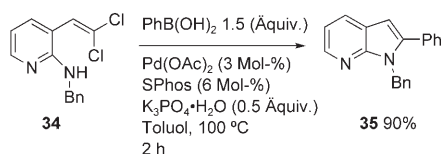
Bei einem alternativen Weg zum Indolsystem nutzten Willis et al. 2-(2-Halogenalkenyl)arylhalogenide als Kuppungspartner für primäre Amine (Schema 11).<sup>[154]</sup> Diese Reaktionen gelangen mit unterschiedlichen Dialkylbiarylphosphanliganden, deren Auswahl jeweils vom Substrat abhing.



**Scheme 11.** Willis' Synthese von Indolen aus 2-(2-Halogenalkenyl)-arylhalogeniden und Anilinen.

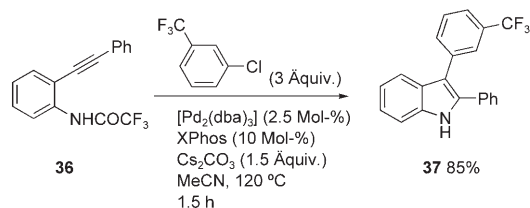
Bei primären Alkylaminen war aber grundsätzlich der Chelatligand DPEPhos effektiver. Die Doppelbindungskonfiguration des Alkenylhalogenids war nicht von Bedeutung, vermutlich weil ein Enamin-Intermediat gebildet wird, das isomerisieren kann.

Lautens und Mitarbeiter erhielten substituierte Indole durch eine palladiumkatalysierte Tandemsequenz aus Aminierung und Heck-Reaktion<sup>[155]</sup> oder aus Aminierung und Suzuki-Reaktion<sup>[156–158]</sup> von *ortho-gem*-Dihalogenvinylanilinen (Schema 12). Besonders zu beachten ist die Eignung dieser Methode zur Synthese von Azaindolen, die für die pharmazeutische Forschung interessant sind.



**Schema 12.** Lautens' Heterocyclensynthese durch Aminierung und Suzuki-Kupplung.

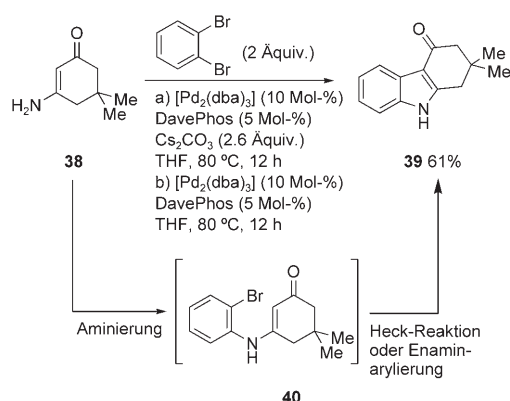
Cacchi und Mitarbeiter beschritten als alternativen Weg zu Indolen die Cyclisierung von *o*-Alkynyltrifluoracetaniliden mit Arylchloriden, die sich bei Verwendung von Dialkylbiarylphosphanliganden als reaktiv erwiesen (Schema 13).<sup>[159]</sup>



**Schema 13.** Cacchis Indolsynthese durch Cyclisierung von *o*-Alkynyltrifluoracetaniliden unter Kupplung mit Arylchloriden.

Als Mechanismus schlugen die Autoren vor, dass die Reaktion mit der oxidativen Addition des Arylhalogenids an eine Palladium(0)-Spezies beginnt. Der resultierende  $\sigma$ -Arylpalladium(II)-Komplex bildet anschließend einen  $\pi$ -Komplex mit dem Alkin, das auf diese Weise für einen intramolekularen nucleophilen Angriff durch das Anilin-Stickstoffatom aktiviert wird. Dabei entsteht eine  $\sigma$ -Arylpalladium-Spezies, die durch eine reduktive Eliminierung unter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung das Produkt freisetzt. Ein N-heterocyclisches Carben und Tri-*tert*-butylphosphan waren weit weniger wirksame Liganden.

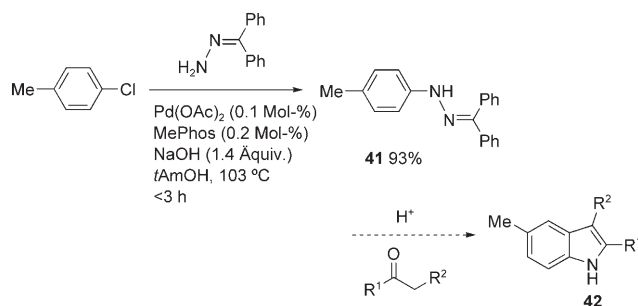
Forscher bei Merck entwickelten eine Synthesemethode für 2,3-disubstituierte Indole, die auf einer palladiumkatalysierten C-N-Kupplung und einer nachfolgenden intramolekularen Heck-Reaktion oder Enaminarylierung zwischen einem vinylogenen Amid und 1,2-Dibrombenzol beruht (Schema 14).<sup>[151]</sup> Damit der vorgeschlagene zweite Schritt abläuft, war es notwendig, nochmals Palladiumquelle und Ligand zuzusetzen. Liganden wie Binap, Tri-*tert*-butylphos-



**Schema 14.** Merck-Indolsynthese aus vinylogenen Amid und 1,2-Dihalogenarenen.

phan und JosiPhos-Derivate waren in dieser Reaktion nicht erfolgreich.

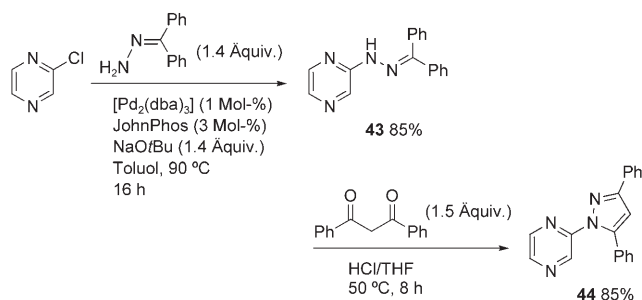
Indole werden häufig durch die Fischer-Indolsynthese erhalten. Dabei geht ein N-Arylhydrazon eine säurekatalysierte oder thermische sigmatrope Umlagerung ein, und durch Eliminierung von Ammoniak entsteht anschließend das Indol.<sup>[160]</sup> Buchwald et al. zeigten 1998, dass N-Arylbenzophenonhydrazone für Fischer-Indolisierungen durch die palladiumkatalysierte Aminierung von Arylbromiden mithilfe der chelatisierenden Phosphane Binap oder Xantphos erhältlich sind.<sup>[161,162]</sup> In der Folge wurde dieses Verfahren durch die Anwendung von Dialkylbiarylphosphanliganden auf Arylchloride ausgedehnt<sup>[163]</sup> und bei Rhodia im größeren Maßstab untersucht (Schema 15).<sup>[164,165]</sup>



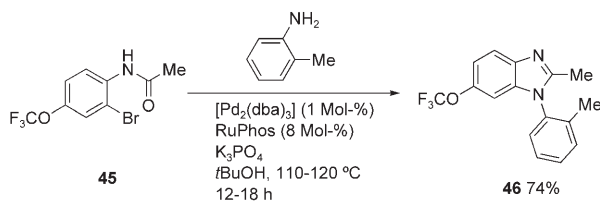
**Schema 15.** Indolsynthese durch Arylierung von Benzophenonhydrazonen und nachfolgende Cyclisierung.

Analog hierzu wiesen Forscher bei Boehringer Ingelheim nach, dass Heteroarylhalogenide wie 2-Chlorpyrazin und 2-Brompyrimidin mithilfe von Dialkylbiarylphosphanliganden mit Hydrazonen gekuppelt werden können.<sup>[166]</sup> Die intermediären Heteroarylhydrazone wurden anschließend in Heteroarylpyrazole überführt (Schema 16).

Wie die Gruppe um Buchwald zeigte, können N-Arylbenzimidazole durch die Kupplung von Anilinen mit *o*-Halogenacetaniliden aufgebaut werden, wobei unter den Reaktionsbedingungen eine Cyclisierung eintritt (Schema 17).<sup>[167]</sup> Das Verfahren liefert regioisomerenreine Benzimidazole, die auf anderem Wege schwer zugänglich sind.

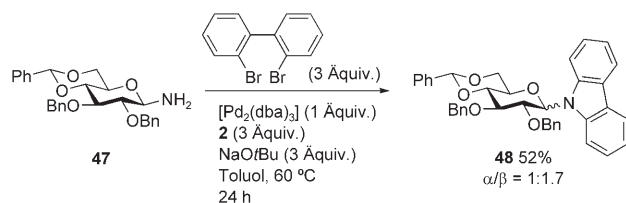


**Schema 16.** Heterocyclensynthese von Boehringer Ingelheim nach der Arylierung von Benzophenonhydrazonen.



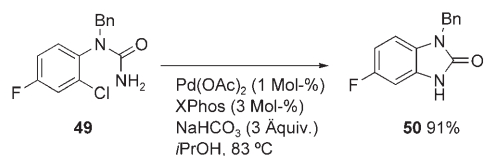
**Schema 17.** Buchwalds Synthese von Benzimidazolen aus *o*-Halogenacetaniliden und Anilinen.

Im Jahr 2003 stellten Nozaki und Mitarbeiter die palladiumkatalysierte doppelte Aminierung von primären Aminen mit 2,2'-Dihalogenbiphenylen als Syntheseweg zu Carbazolen vor.<sup>[168,169]</sup> Anschließend konnte die Gruppe um Chida zeigen, dass Dialkylbiarylphosphanliganden für Alkylamine bedeutend bessere Produktausbeuten ergaben.<sup>[170]</sup> Besonders bei der Kupplung des mäßig stabilen Glucopyranosylamin-Derivats **47** war es notwendig, den Liganden **2** zu verwenden, um akzeptable Produktausbeuten zu erhalten (Schema 18).



**Schema 18.** Nozakis Synthese von Carbazolen aus 2,2'-Dihalogenbiphenylen und Aminen.

Bei der palladiumkatalysierten Cyclisierung von Harnstoffderivaten zu Benzimidazolonen setzten Forscher von Merck den Liganden XPhos ein (Schema 19).<sup>[171]</sup> Der Dialkylbiarylphosphan-Katalysator erleichterte die Verwendung



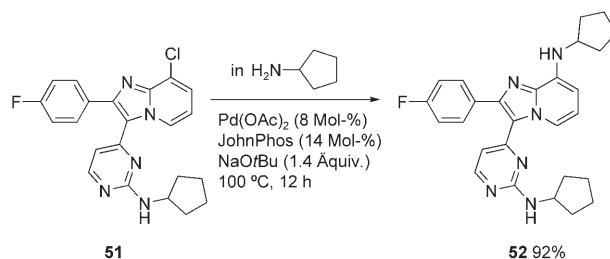
**Schema 19.** Merck-Synthese von Benzimidazolonen durch Cyclisierung von Harnstoffen.

von Chloranilinen als Substrate; 2-Chlorpyridine konnten auch durch die Chelatliganden Xantphos oder dppb aktiviert werden.

## 5. Anwendungen in der Wirkstoffsynthese

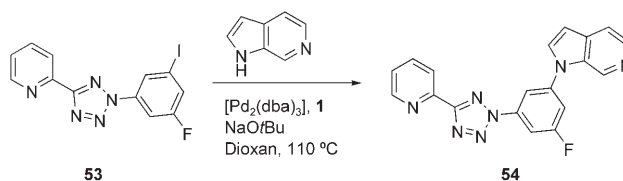
Die palladiumkatalysierte Aminierung hat einen großen Einfluss auf die Herstellung von Pharmazeutika ausgeübt.<sup>[172,173]</sup> Daher erfuhren Dialkylbiarylphosphanliganden auf diesem Gebiet die vielleicht häufigste Verwendung.

Wissenschaftler von GlaxoSmithKline nutzten einen Palladiumkatalysator mit dem Liganden JohnPhos für die Kupplung von Cyclopentylamin mit dem 8-Chlorimidazopyridin **51** zur Synthese neuartiger Imidazo[1,2-*a*]pyridine, die eine starke Wirksamkeit gegen das Herpesvirus zeigten (Schema 20).<sup>[174]</sup> Die Reaktion lief ohne Katalysator nicht ab, und andere Liganden wie Binap ergaben erheblich geringere Produktausbeuten.



**Schema 20.** GlaxoSmithKline-Synthese von Antiherpes-Wirkstoffen.

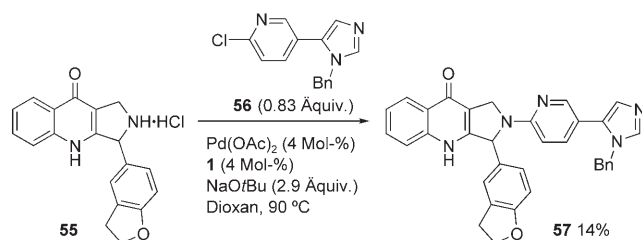
Chemiker von Merck wendeten eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Aryliodiden mit Arylaminen zur Synthese von substituierten Tetrazolen an, die in Struktur-Aktivitäts-Studien bei der Entwicklung eines Antagonisten des metabotropen Glutamaterezeptors vom Subtyp 5 untersucht wurden (Schema 21).<sup>[175]</sup>



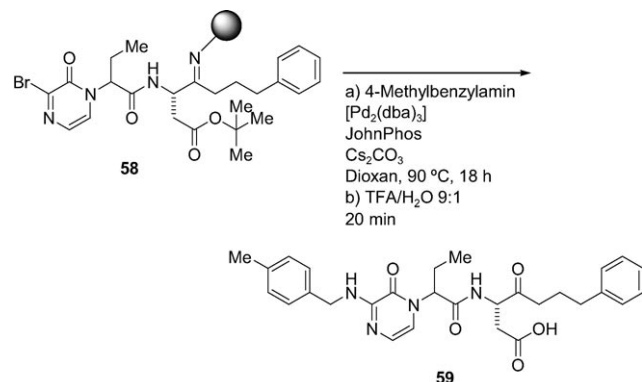
**Schema 21.** Merck-Synthese von mGlu5-Rezeptorantagonisten.

Bei Johnson & Johnson<sup>[176]</sup> wurde **1** als Ligand in der Synthese eines PDE-5-Inhibitors zur Behandlung der Potenzstörung eingesetzt (Schema 22).

Die Festphasensynthese von Caspase-3-Inhibitoren gelang bei Merck Frosst mithilfe von JohnPhos als Ligand (Schema 23).<sup>[177]</sup> Entscheidend für diese erste Kupplung an ein Brompyrazinon war die Anwendung einer milden Base (z.B. Caesiumcarbonat); stärkere Basen ergaben lediglich Produkte der Esterhydrolyse.

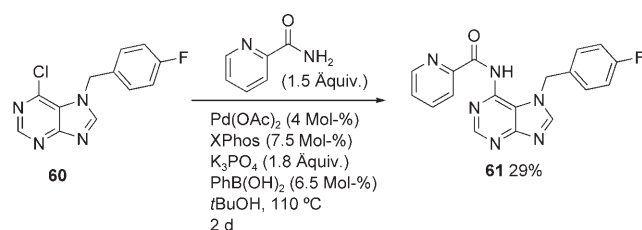


**Schema 22.** Johnson & Johnson-Synthese von PDE5-Inhibitoren. Bn = Benzyl.



**Schema 23.** Merck Frosst-Synthese von Caspase-3-Inhibitoren.

Die Gruppe von Vince setzte XPhos als Ligand in einem Schlüsselschritt der Synthese von HIV-Integrase-Inhibitoren ein (Schema 24).<sup>[178]</sup> Die Kupplung mit Picolinamid stellte



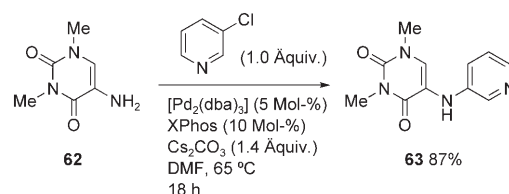
**Schema 24.** Vincs Synthese von HIV-Integraseinhibitoren.

sich als äußerst schwierig heraus und erforderte sorgfältig ausgewählte Bedingungen. Umsetzungen mit dem Chelatliganden dpfp lieferten gar kein Produkt. Zudem lief die gewünschte Reaktion nur mit bestimmten Palladiumquellen und Basen ab.

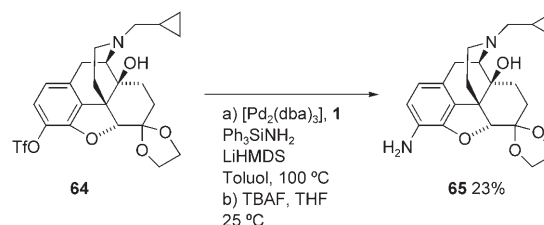
Kobayashi et al. nutzten XPhos als Ligand zur Kupplung von 3-Chlorpyridin mit 5-Amino-1,3-dimethyluracil (**62**) bei der Synthese von Hybriden aus Coffein und Eudistomin D, die die Aktivität des Adenosinrezeptors modulieren sollten (Schema 25).<sup>[179]</sup>

Bei ihren Arbeiten zur Bestimmung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung von 2,6-Methano-3-benzazocinen<sup>[180]</sup> nutzten Wentland und Mitarbeiter eine Kupplung zwischen Triphenylsilylamid und dem Aryltriflat **64**, um nach der Protolyse das Anilin zu erhalten (Schema 26).

In einer ähnlichen Versuchsreihe verwendeten Begtrup et al. Benzophenonimin als Ersatz für Ammoniak

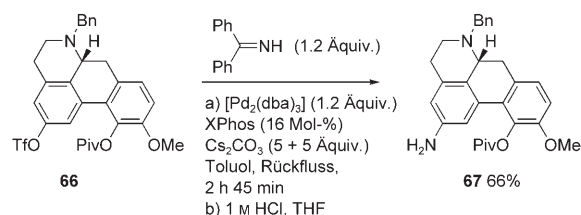


**Schema 25.** Kupplungsschritt in Kobayashis Synthese von Hybriden aus Coffein und Eudistomin D.



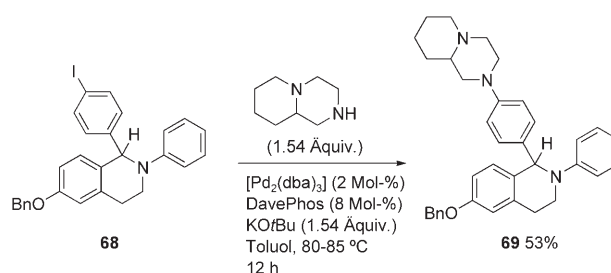
**Schema 26.** Wentlands Synthese von Benzazocin-Analoga. HDMS = Hexamethyldisilazid, Tf = Trifluormethansulfonyl.

(Schema 27).<sup>[181]</sup> Interessanterweise erwiesen sich einige chelatisierende Phosphane in diesem System als ungeeignet. Zudem war für eine erfolgreiche Umsetzung ein großer Überschuss an Base notwendig, und ein vollständiger Umsatz wurde nur dann erreicht, wenn nach 75 min weitere Base zugesetzt wurde.



**Schema 27.** Begtrups Verwendung von Benzophenonimin in der Synthese von 2-Fluornorapomorphin.

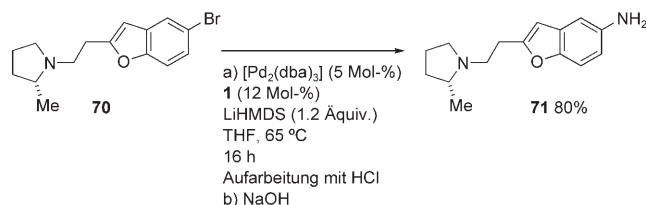
Chemiker von Novartis setzten eine palladiumkatalysierte Aminierung bei der Synthese von selektiven Modulatoren für Östrogenrezeptoren ein, die Möglichkeiten zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose eröffnen (Schema 28).<sup>[182]</sup> Binap ergab unbefriedigende Ausbeuten, während DavePhos und das Carben SIPr das Produkt in annehmbaren Ausbeuten erzeugten.



**Schema 28.** Novartis-Synthese von Östrogenrezeptor-Modulatoren.

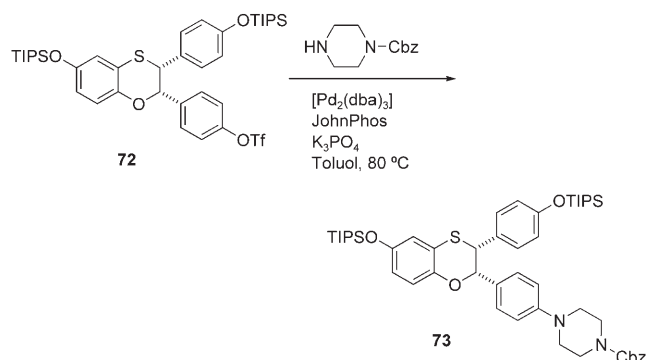


Bei der Synthese von Antagonisten des Histaminrezeptors  $H_3$  bei Abbott wurde LiHMDS mit dem Arylbromid **70** gekuppelt, wobei von **1** als Ligand Gebrauch gemacht wurde (Schema 29).<sup>[183]</sup> Die anschließende Entschützung gestattete einen effizienteren Zugang zum Arylamin **71** als ein alternativer Weg über die Reduktion eines Nitroarens.



**Schema 29.** Abbott-Synthese von Antagonisten des Histaminrezeptors  $H_3$ .

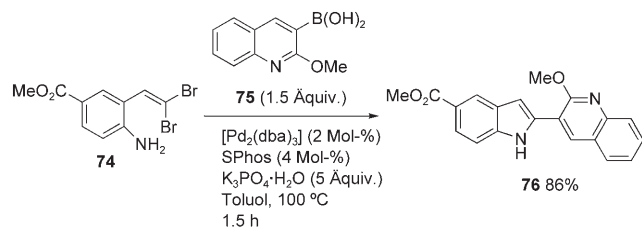
Die Synthese von Östrogenrezeptorliganden bei Merck sah die Kupplung des Aryltriflats **72** mit Cbz-geschütztem Piperazin vor (Schema 30). Wenn die schwache Base Kaliumphosphat eingesetzt wurde, epimerisierten die benzyli-schen Chiralitätszentren des Substrats unter den Reaktionsbedingungen nicht.<sup>[184]</sup>



**Schema 30.** Merck-Synthese von Östrogenrezeptor-Liganden. Cbz = Carbobenzyloxy, TIPS = Triisopropylsilyl.

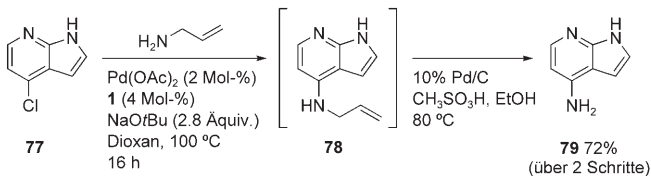
Beim Aufbau von KDR-Kinase-Inhibitoren, die mögliche Tumorthapeutika sind, setzte die Arbeitsgruppe von Lautens eine palladiumkatalysierte Tandemsequenz aus Aminierung und Suzuki-Kupplung als Schlüsselschritt ein (Schema 31).<sup>[185]</sup> Dieses Verfahren war erheblich effizienter als andere bislang beschriebene Synthesen.

Forscher von Bristol-Myers Squibb beschrieben eine palladiumkatalysierte Aminierung bei der Synthese von



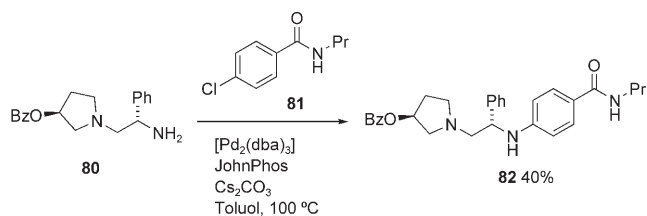
**Schema 31.** Lautens' Synthese von KDR-Kinaseinhibitoren.

substituierten 7-Azaindolen (Schema 32).<sup>[186]</sup> Die Umsetzung wurde im 20-g-Maßstab ausgeführt. Übereinstimmend mit anderen Ergebnissen war die freie NH-Gruppe des Azaindols **77** unproblematisch.<sup>[187]</sup>



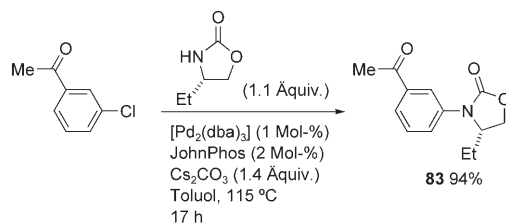
**Schema 32.** Bristol-Myers Squibb-Synthese von substituierten 7-Azaindolen.

Bei der Synthese des  $\kappa$ -Opiodrezeptor-Antagonisten CJ-15,161, eines potenziellen Schmerzmittel ohne Suchtwirkung, verwendeten Wissenschaftler von Pfizer den Liganden JohnPhos (Schema 33).<sup>[188,189]</sup> Die Kupplung des entsprechenden Arylbromids gelang zwar auch mithilfe von Binap, JohnPhos ermöglichte jedoch den Einsatz des Arylchlorids.



**Schema 33.** Pfizer-Synthese eines  $\kappa$ -Opiodrezeptor-Antagonisten. Bz = Benzoyl.

Chemiker von Pfizer beschrieben zudem eine palladiumkatalysierte Synthese von N-Aryloxazolidinonen ausgehend von Arylchloriden (Schema 34).<sup>[190]</sup> Im Allgemeinen führten

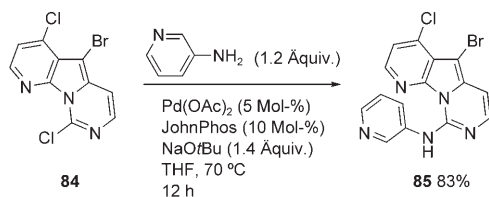


**Schema 34.** Pfizer-Synthese von N-Aryloxazolidinonen.

Dialkylbiarylphosphanliganden zu einer sehr viel schnelleren Umsetzung als Chelatliganden wie Binap, Xantphos, DPE-Phos oder dppf, obgleich die Reaktion nur bei elektronen-armen Arylchloriden effizient ist.

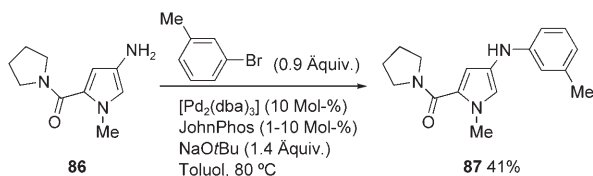
Bei Untersuchungen zur Derivatisierung des heterocyclischen Variolin-Gerüsts von Naturstoffen, die aus einem antarktischen Schwamm isoliert wurden, nutzten Burgos und Vaquero et al. den Liganden JohnPhos zur Kupplung einer Arylchloridfunktion von **84** mit einer Reihe von Aminen; Versuche einer direkten nucleophilen Substitution ohne Ka-

talsator blieben erfolglos (Schema 35).<sup>[191]</sup> Wegen der großen Zahl von Heteroatomen und den drei Halogenatomen am heteroaromatischen Gerüst sind solche selektiven Kupplungen schwierig.



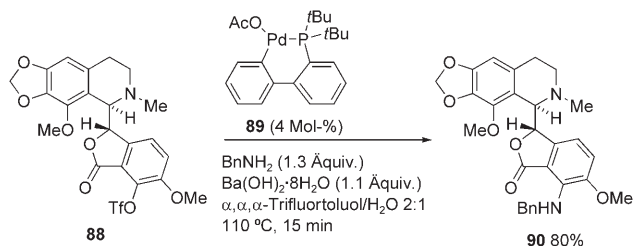
**Schema 35.** Burgos' und Vaqueros Synthese von Variolin-Derivaten.

Die Gruppe von Tanatani nutzte eine palladiumkatalysierte C-N-Kupplung zur Synthese eines Androgen-Antagonisten, der weder steroidal noch ein Anilid ist (Schema 36).<sup>[192]</sup> JohnPhos (und in einigen Fällen Binap) war für die Transformation mit zahlreichen Arylhalogeniden geeignet.



**Schema 36.** Tanatanis Synthese eines weder steroidal noch anilidartigen Androgenantagonisten.

Wissenschaftler bei Athensys verwendeten eine C-N-Kupplung in ihrer Synthese von Noscipin-Analoga mit verbesserter antimitotischer Wirkung (Schema 37).<sup>[193]</sup> Sie

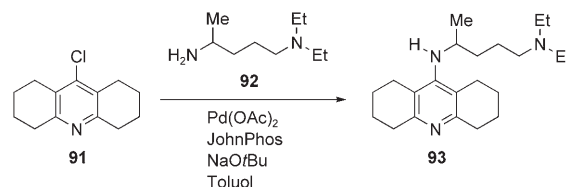


**Schema 37.** Athensys-Synthese von Noscipin-Analoga.

fanden heraus, dass eine schwache Base eingesetzt werden musste, um die Epimerisierung des Phthalidzentrums zu vermeiden.  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  und KOH ergaben nur schlechte Umsätze, ebenso die Ammoniak-Äquivalente Benzophenonimin, LiHMDS und *tert*-Butylcarbamate. Schließlich wurde entdeckt, dass die gewünschte Reaktion von Benzylamin durch Bariumhydroxid als Base in einem Toluol-Wasser-Zweiphasensystem herbeigeführt werden konnte, wobei sich im Großmaßstab die Mischung aus  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluorotoluol und Wasser als günstiger erwies. Bemerkenswert ist der Einsatz des luftstabilen Palladacyclus **89**.<sup>[194]</sup> Dieser von Buchwald

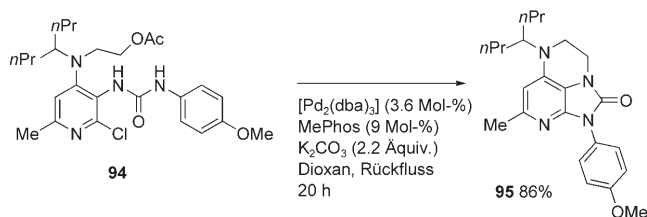
eingeführte Katalysator war hochwirksam und führte im 5-Gramm-Maßstab in nur 15 Minuten zu einer vollständigen Umsetzung. Die Vermutung liegt nahe, dass dieser Vorgang deswegen so bereitwillig abläuft, weil er eine Abfolge aus der Aminolyse des Lactons, der intramolekularen Lactambildung und der Lactamalkoholyse umfasst.

Bei Merck wurde JohnPhos als Ligand zur Kupplung des primären Amins **92** mit Octahydrochloracridin **91** eingesetzt, um Ligandenanaloga für spannungsgesteuerte Calciumkanäle als potenzielle Antikonvulsiva zu synthetisieren (Schema 38).<sup>[195]</sup>



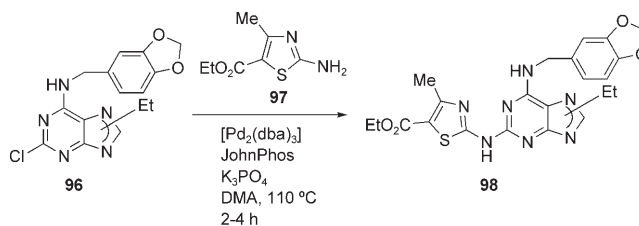
**Schema 38.** Merck-Synthese von Calciumkanalliganden.

Wissenschaftler von GlaxoSmithKline nutzten eine doppelte Anellierung als neuen Zugang zu dem  $CRF_1$ -Antagonisten GW808990 (Schema 39).<sup>[196]</sup> Auch der Chelatligand DPEPhos förderte die Reaktion, resultierte jedoch in einer erheblich geringeren Ausbeute als MePhos.



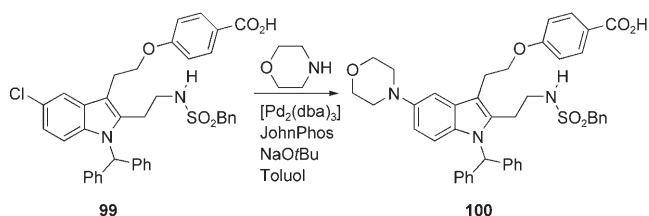
**Schema 39.** GlaxoSmithKline-Synthese von  $CRF_1$ -Rezeptorantagonisten.

Bei Bristol-Myers Squibb wurde JohnPhos als Ligand bei der Kupplung von Purinen mit Thiazolen in der Synthese einer Bibliothek von Phosphodiesterase-7-Inhibitoren verwendet (Schema 40).<sup>[197]</sup> Zahlreiche Bedingungen wurden untersucht, und bezüglich Ausbeute und Reproduzierbarkeit waren Dialkylbiarylphosphanliganden am vorteilhaftesten (immobilisiertes Tol-Binap hatte bei früheren Untersuchungen die besten Ergebnisse geliefert).



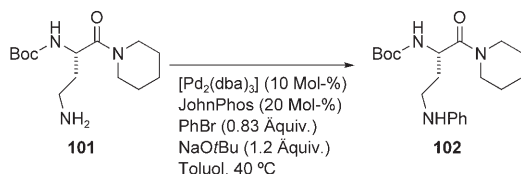
**Schema 40.** Bristol-Myers Squibb-Synthese von Phosphodiesterase-7-Inhibitoren.

Bei Wyeth wurden Inhibitoren der cytosolischen Phospholipase A<sub>2</sub>α erforscht, die für die Behandlung zahlreicher Indikationen, z.B. Asthma, Arthritis und Schmerz, aussichtsreich sind. Im Verlauf der Struktur-Aktivitäts-Studie, die schließlich zu Ecopladib führte, wurde eine C-N-Kupplung mit JohnPhos eingesetzt (Schema 41).<sup>[198]</sup> Es ist bemerkenswert, dass mehrere acide Protonen am Arylhalogenid-Substrat die Kupplung nicht beeinträchtigten.<sup>[199]</sup>



Schema 41. Wyeth-Synthese von Ecopladib.

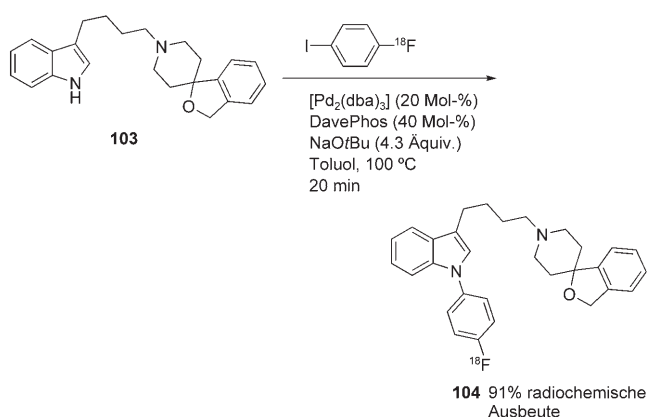
Augustyns und Mitarbeiter nutzten die Kupplung eines primären Amins mit Brombenzol im Verlauf ihrer Arbeiten zur Synthese selektiver Dipeptidylpeptidase-II-Inhibitoren, die Möglichkeiten zur Behandlung einer Reihe von Krankheiten eröffnen (Schema 42).<sup>[200]</sup>



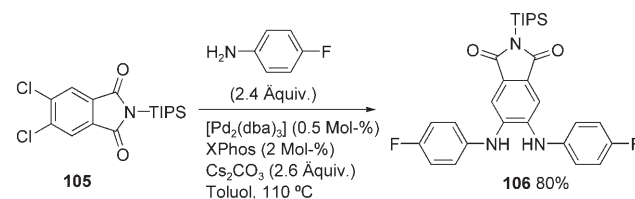
Schema 42. Augustyns Synthese von Dipeptidylpeptidase-II-Inhibitoren.

Die Reaktionszeit einer Kreuzkupplung ist für die Synthese von isotopenmarkierten Verbindungen ein wichtiger Faktor, wenn Isotope mit kurzer Halbwertszeit eingeführt werden. Bei Untersuchungen zur Synthese von <sup>18</sup>F-markierten σ<sub>2</sub>-Rezeptorliganden für Positronenemissionstomographie-Studien setzten Wüst und Mitarbeiter eine Kupplung zwischen dem Indol **103** und 4-[<sup>18</sup>F]Fluoriodbenzol ein (Schema 43).<sup>[201]</sup> Wegen der kurzen Halbwertszeit von <sup>18</sup>F (*t*<sub>1/2</sub> = 109.6 min) müssen die Reaktionen schnell ablaufen. Die kupfervermittelte Arylierung erwies sich, wie auch ein Verfahren mit einem Palladium-Xantphos-System, als zu langsam. Wurde dagegen DavePhos als Ligand verwendet,<sup>[202]</sup> konnte nach nur 20 min ein Produkt mit zufriedenstellender radiochemischer Ausbeute erhalten werden.

2005 machte Buchwalds Gruppe Gebrauch von XPhos als Ligand in der Synthese von DAPH-Analoga, die Möglichkeiten zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit eröffnen (Schema 44).<sup>[203]</sup> Eine palladiumkatalysierte Kupplung zwischen einem 4,5-Dihalogenphthalimid und Anilinen eröffnete einen effizienteren Weg zu diesen Verbindungen, der zudem Diversifizierungen zulässt.

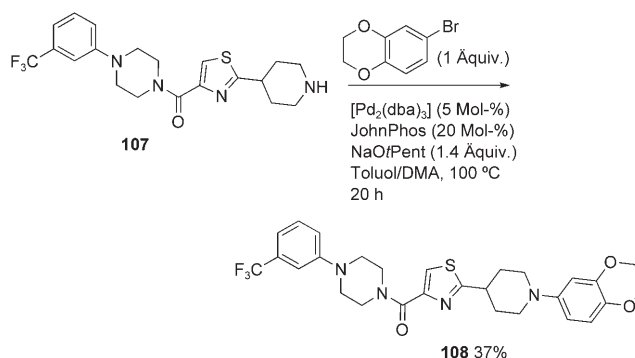


Schema 43. Wüsts Synthese von isotopenmarkierten Liganden.



Schema 44. Buchwalds Synthese von DAPH-Analoga.

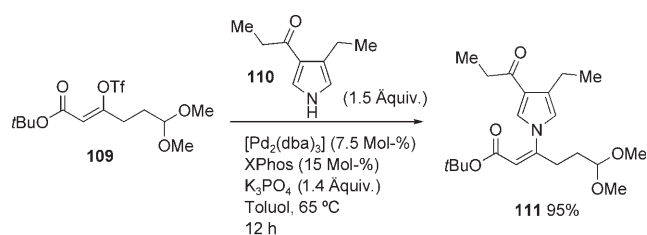
Wissenschaftler von 4SC erforschten die aromatischen Aminierungen einer Reihe von Substraten (Schema 45).<sup>[204]</sup> JohnPhos war der vielseitigste Ligand, während dppf, Binap und Xantphos bei bestimmten Substratklassen erfolgreicher waren. Das JohnPhos-System war zweckmäßig zur automatisierten Parallelsynthese einer Verbindungsbibliothek.



Schema 45. 4SC-Untersuchung der aromatischen Aminierung.

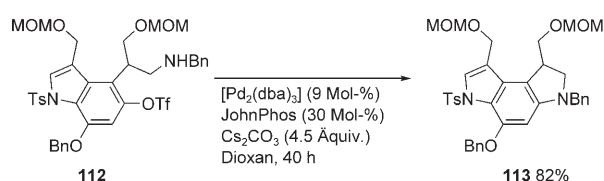
## 6. Naturstoffsynthese

Katalysatoren mit Dialkylbiarylphosphanliganden wurden daneben auch in der Synthese von Naturstoffen angewendet. Die Gruppe um Movassaghi nutzte eine Kupplung zwischen dem funktionalisierten Pyrrol **110** und dem Vinyltriflat **109** im 7-Gramm-Maßstab in der Synthese von tricyclischen Myrmecarin-Alkaloiden (Schema 46). Versuche einer kupfervermittelten Kupplung verliefen mit diesen Substraten erfolglos.<sup>[205]</sup>



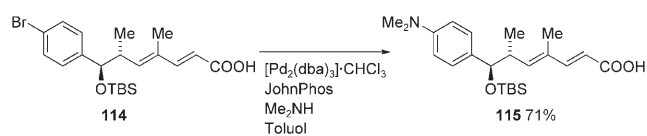
**Schema 46.** Movassaghis Pyrrolkuppungen.

Im Zuge der Synthese der CPI-Untereinheit von CC-1065 überführten Kerr et al.<sup>[206]</sup> das Aryltriflat **112** durch eine intramolekulare Aminierung mit  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  und JohnPhos als Katalysator in ein Dihydropyrrolo[3,2-*e*]indol. Derartige Naturstoffe wurden wegen ihrer Antitumorwirkung intensiv untersucht (Schema 47).



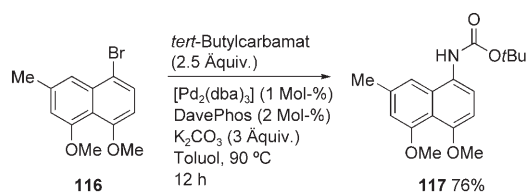
**Schema 47.** Kerrs Studien zur CPI-Untereinheit von CC-1065. MOM = Methoxymethyl, Ts = Toluolsulfonyl.

Hosokawa und Tatsuka<sup>[207]</sup> kuppelten bei der Synthese des Actinomyceten-Naturstoffs Trichostatin ein funktionalisiertes Arylbromid mit Dimethylamin (Schema 48). Diese Transformation ist interessant, da palladiumkatalysierte Arylierungen von Dimethylamin selten sind.



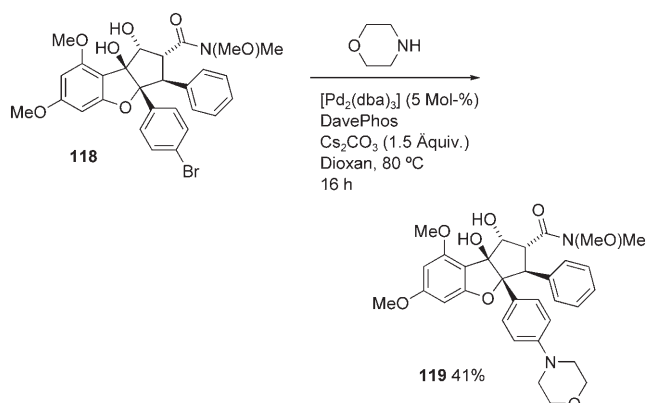
**Schema 48.** Hosokawas und Tatsukas Synthese von Trichostatin. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Im Verlauf der Synthese des N,C-Naphthylisochinolin-Alkaloids Anchisheynin nutzten Bringmann und Mitarbeiter<sup>[208]</sup> die Kupplung von *tert*-Butylcarbamate mit dem Arylbromid **116** (Schema 49). Diese Synthese ermöglichte die Trennung der beiden atropisomeren Produkte und die Zuordnung ihrer absoluten Konfigurationen.



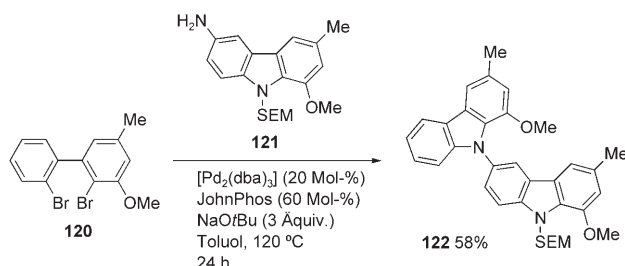
**Schema 49.** Bringmanns Synthese von Anchisheynin.

Bei der Synthese von Analoga des natürlichen Insektizids Rocaglamid setzten Forscher bei Novartis DavePhos als Ligand in einer palladiumkatalysierten Aminierung des komplexen Arylbromids **118** mit Morpholin ein (Schema 50).<sup>[209]</sup>



**Schema 50.** Novartis-Synthese von Rocaglamid-Analoga.

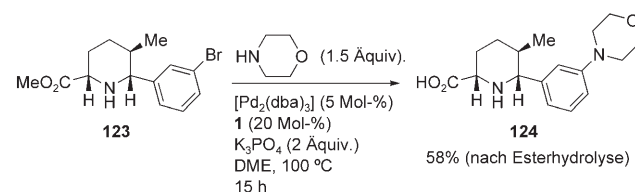
Im Schlüsselschritt der Synthese des Carbazol-Naturstoffs Murrastifolin A gelang Chidas Arbeitsgruppe die zweifache N-Arylierung<sup>[168,169]</sup> des primären Amins **121** mit dem 2,2'-Dihalogebiphenyl **120** (Schema 51).<sup>[170]</sup>



**Schema 51.** Chidas Synthese von Murrastifolin A. SEM = Trimethylsilylethoxymethyl.

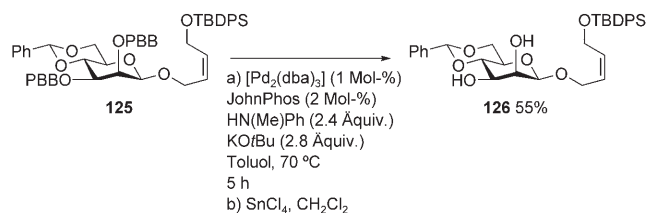
Zum Aufbau einer Bibliothek von naturstoffähnlichen Diketopiperazinen für ein biologisches Screening verwendeten Porco und Panek den Liganden **1** bei der Kupplung von Morpholin mit dem komplexen Arylbromid **123** (Schema 52).<sup>[210]</sup>

Im Jahr 2000 führten Buchwald und Seeberger Halogenbenzylether als Schutzgruppen für Hydroxygruppen in der organischen Synthese ein.<sup>[211]</sup> Derartige Ether können in



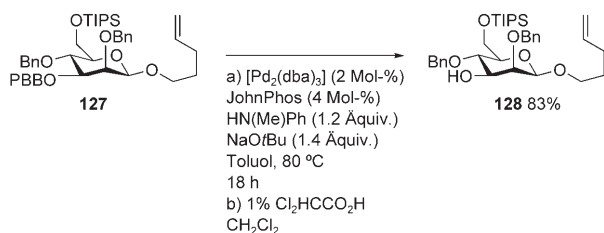
**Schema 52.** Porcos und Paneks Synthese einer Bibliothek von Diketopiperazinen. DME = Dimethoxyethan.

Gegenwart einer geeigneten Kombination von Palladiumquelle und Ligand aminiert werden. Die resultierenden Arylamine sind dann durch kurze Einwirkung einer Säure oder eines Oxidationsmittels abtrennbar. Diese Schutzgruppen, insbesondere die *p*-Brombenzyl(PBB)-Gruppe, kamen bei der Synthese von Sacchariden zur Anwendung. Crich et al. nutzten die Methode erfolgreich in der Synthese von Mannosylerythritolipid A, einem ungewöhnlichen Biotensid von *Candida antarctica*.<sup>[212]</sup> Die PBB-Gruppen wurden in Gegenwart eines Benzylidenacetals selektiv von dem Intermediat **125** entfernt, um Platz für Alkylestergruppen an den Positionen 2 und 3 zu schaffen (Schema 53).



**Schema 53.** Crichs Synthese von Mannosylerythritol-Lipid A. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Seeberger et al. nutzten diese Schutzgruppe auch bei der Synthese von verzweigten mannose-reichen Oligosacchariden des Oberflächen-Glycoproteins gp120 von HIV-1, die für die Bindung des Virus an menschliche CD4-Lymphozyten-Rezeptoren wichtig sind (Schema 54).<sup>[213]</sup> Die PBB-Gruppe

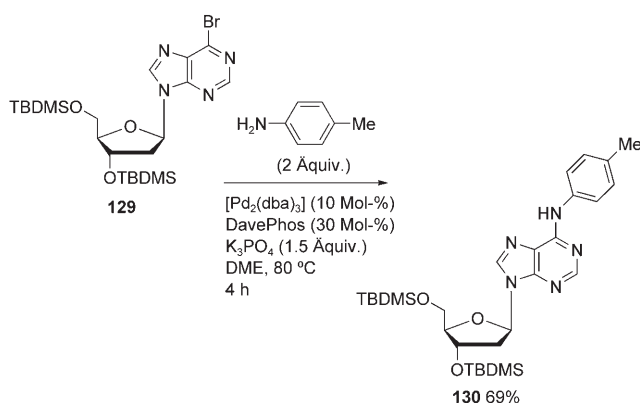


**Schema 54.** Seebergers Synthese des gp120-Oligosaccharids.

konnte hier in Gegenwart von zwei Benzylethern entfernt werden, um die Hydroxygruppe freizusetzen und anschließend zu glycosylieren.

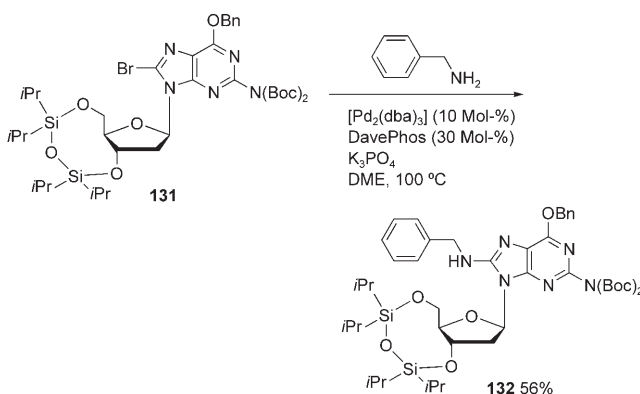
## 7. Modifizierung von Biomolekülen

Ein weiterer bedeutender Anwendungsbereich der C-N-Kupplung mit Dialkylbiarylphosphanliganden war die chemische Modifizierung von 2'-Desoxynucleosiden.<sup>[214,215]</sup> Solche N<sup>6</sup>-modifizierten Adenin- und N<sup>2</sup>-modifizierten Guaninderivate zeigen eine Reihe interessanter biologischer Eigenschaften und wurden ferner mit Veränderungen der DNA in Zusammenhang gebracht, die zur Mutagenese führen. So synthetisierten Lakshman und Mitarbeiter N<sup>6</sup>-Aryl-2'-desoxyadenosin-Analoga mithilfe von DavePhos und mit K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> als Base (Schema 55).<sup>[216]</sup>



**Schema 55.** Lakshmans Modifizierung von 2'-Desoxyadenosin-Derivaten. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

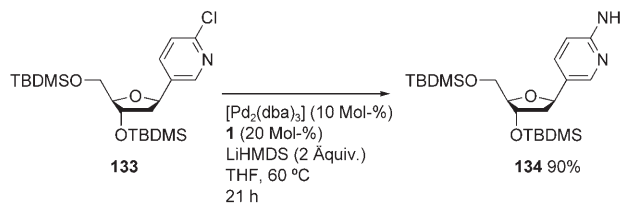
Ähnliche Bedingungen erwiesen sich als nützlich zur Synthese von N<sup>2</sup>-modifizierten Guaninderivaten.<sup>[217]</sup> Die Methode wurde anschließend auf Nucleosidarylsulfonate erweitert.<sup>[218]</sup> Dies stellt einen wichtigen Fortschritt dar, weil O<sup>6</sup>-Arylsulfonatnucleoside von Purin leicht zugänglich sind. Das gleiche Ligandensystem wurde auch bei der Synthese von C<sup>8</sup>-Nucleosid-Addukten eingesetzt (Schema 56).<sup>[219]</sup> Derartige



**Schema 56.** Rizzos C<sup>8</sup>-modifizierte Nucleoside.

Verbindungen sind aufgrund ihrer Carcinogenität und ihres Vorkommens in gekochtem Fleisch von Bedeutung. Wie die Autoren feststellten, sind Dialkylbiarylphosphanliganden zwar brauchbar, jedoch erbringt Binap unter den gleichen Bedingungen ähnliche Ergebnisse.

Hocek et al. machten sich eine palladiumkatalysierte Aminierung bei der Synthese von 6-substituierten Pyridin-2-yl- und Pyridin-3-yl-C-nucleosiden zunutze (Schema 57).<sup>[220,221]</sup> Welcher Ligand am besten ist, scheint stark vom



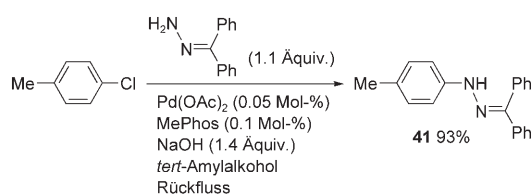
**Schema 57.** Hoceks Synthese von Pyridin-3-yl-C-Nucleosiden.



Substrat abzuhängen, wobei JohnPhos, der Ligand **1**, JosiPhos und Tri-*tert*-butylphosphan bei verschiedenen Amin-Halogenid-Kombinationen bevorzugt waren.

## 8. Verfahrensentwicklung

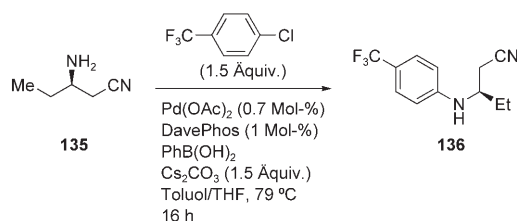
Die palladiumkatalysierte Arylierung von Hydrazonen mithilfe von Dialkylbiarylphosphanliganden wurde im Großmaßstab durch Rhodia Pharma Solutions und Lanxess erprobt.<sup>[87,88,164,165]</sup> Den Fortschritt der Reaktion verfolgte man sowohl kalorimetrisch als auch durch In-situ-Raman-Spektroskopie. Bei der Kupplung von 4-Bromtoluol mit Benzophenonhydrazon als Modellsystem war die Struktur des Liganden entscheidend (Schema 58). Zudem waren die Base und das Solvens von Bedeutung für den Erfolg der



**Schema 58.** Rhodia-Untersuchung der Benzophenonhydrazon-Arylierung.

Reaktion. Zum Beispiel ergab Natrium-*tert*-butoxid sehr viel höhere Ausbeuten als Kalium-*tert*-butoxid, und das Solvens hatte einen beträchtlichen Einfluss auf die Bildung des Nebenprodukts Diphenylmethan. Besonders zu beachten sind die geringen erforderlichen Katalysatormengen.

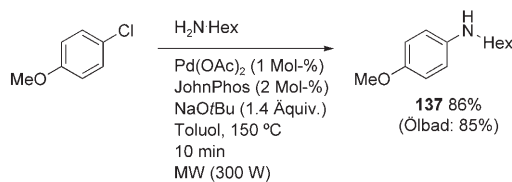
Die palladiumkatalysierte Aminierung von Arylhalogeniden mit Dialkylbiarylphosphanliganden wurde ebenfalls im größeren Maßstab untersucht. Chemiker von Pfizer beschrieben eine Umsetzung im 3-kg-Maßstab im Rahmen der Herstellung von Torcetrapib, das das Cholesterylestertransfer-Protein inhibieren und den Cholesterinspiegel im Blut senken kann (Schema 59).<sup>[222]</sup> Unter den Bedingungen der Untersuchung erwies sich jedoch die Kombination von DavePhos und Cäsiumcarbonat als die beste. Maßgeblich war ferner die Reaktionstemperatur, da die Enantiomerenreinheit des Produkts oberhalb von 80 °C abnahm.



**Schema 59.** Pfizer-Synthese von Torcetrapib.

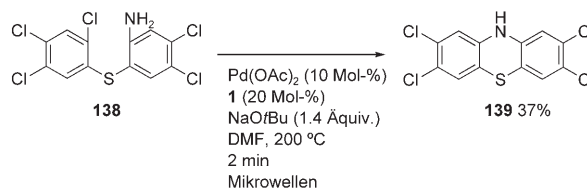
## 9. Reaktionsbedingungen

Das Erhitzen mit Mikrowellenstrahlung (MW) erfreut sich in der organischen Synthese einer zunehmenden Beliebtheit.<sup>[223]</sup> Wie Maes et al. zeigten, ermöglicht die Temperatureinstellung durch Mikrowellenstrahlung, palladiumkatalysierte Aminierungen von Arylchloriden mit Dialkylbiarylphosphanliganden binnen 10 Minuten abzuschließen. Die Ausbeuten sind vergleichbar mit denen von Reaktionen unter herkömmlichem Erhitzen (Schema 60).<sup>[224,225]</sup> Mithilfe eines geeigneten Mikrowellenreaktors gelang es denselben Autoren später, diese Reaktionen in größerem Maßstab auszuführen.<sup>[226]</sup>



**Schema 60.** Kupplung unter Mikrowellenbestrahlung nach Maes.

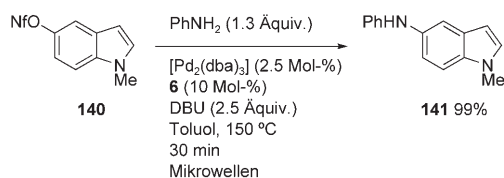
Nachfolgend modifizierten Rozman und Mitarbeiter diese Bedingungen bei einer intramolekularen Reaktion zur Synthese von chlorierten Phenothiazinen, die als Modell für Dioxine dienten (Schema 61).<sup>[227]</sup> Die normalerweise bei diesen Cyclisierungen angewendeten Bedingungen einer kupfervermittelten Ullmann-Reaktion waren in diesem Fall unzureichend, da sich das Produkt zersetzte.



**Schema 61.** Rozmans Synthese von Phenothiazinen unter Mikrowellenbestrahlung.

Anschließende Untersuchungen zur Synthese von p38-MAP-Kinase-Inhibitoren durch Skjaerbaeks Gruppe verdeutlichten, dass XPhos unter Mikrowellenbestrahlung ein noch wirksamerer Ligand sein kann und dass das Verfahren auf Aryltriflate als Elektrophile erweiterbar ist.<sup>[228]</sup> Wie Heo et al. nachwiesen, eignen sich Halogenpyridine unter ähnlichen Bedingungen als Substrate für eine Aminierung in der Synthese von aminosubstituierten 2-Pyridonen.<sup>[229,230]</sup>

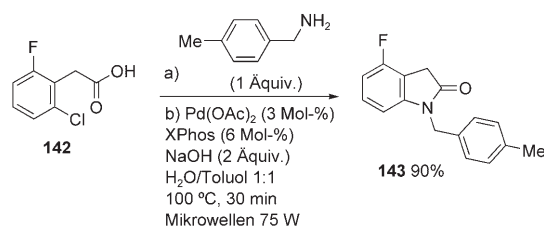
Buchwald und Mitarbeiter demonstrierten, dass die löslichen organischen Amine DBU und MTBD als Basen für die palladiumkatalysierte Aminierung von Arylnonaflaten unter Mikrowellenbestrahlung von Vorteil sein können (Schema 62).<sup>[231]</sup> Als Grund wurde angeführt, dass diese Reaktionen in homogener Phase verlaufen und die Wärmeübertragung und das Rühren verbessert würden. Wie es häufig bei Mikrowellenbestrahlung zu beobachten ist, waren die Reak-



**Schema 62.** Buchwalds Aminierung von Arylnaphthalen unter Mikrowellenbestrahlung. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

tionszeiten deutlich kürzer als beim Erhitzen auf herkömmlichem Weg.<sup>[232]</sup>

Die Gruppe von Turner verwendete die palladiumkatalysierte intramolekulare Amidierung zur Synthese von Oxindolen (Schema 63).<sup>[233]</sup> Bei diesem Verfahren wurde das



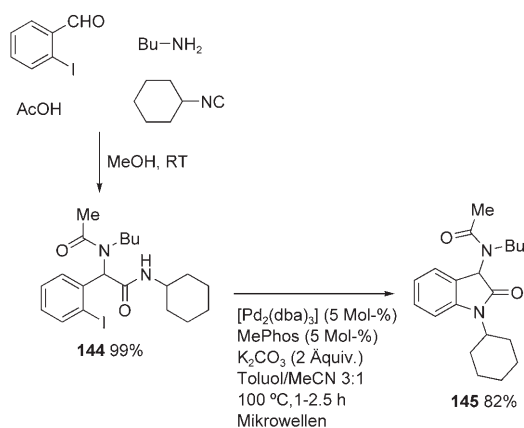
**Schema 63.** Turners Synthese von Oxindolen durch Cyclisierung.

Amid zunächst ohne Lösungsmittelzusatz unter Mikrowellenbestrahlung aus einem Amin und 2-Halogenarylessigsäure erzeugt. Anschließend wurde das Rohprodukt nach Zugabe eines Palladium-XPhos-Katalysators cyclisiert. Diese Bedingungen verkürzten die Reaktionszeit auf 30 Minuten. (Derartige palladiumkatalysierte intramolekulare Amidierungen mit Chelatliganden dauerten unter herkömmlichem Erhitzen 20–48 h,<sup>[234]</sup> und gemäß van den Hoogenband benötigen entsprechende Oxindolbildungen mit XPhos unter herkömmlichem Erhitzen ungefähr 3 h.<sup>[235,236]</sup>)

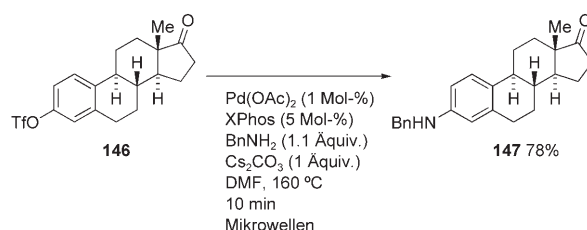
Die Mikrowellenbestrahlung wurde ferner von Zhu und Mitarbeitern bei einer Sequenz aus Ugi-Vierkomponentenreaktion und intramolekularer Amidierung eingesetzt, um Oxindole für diversitätsorientierte Synthesen zu erhalten (Schema 64).<sup>[237]</sup>

Ebenfalls durch Mikrowellenbestrahlung verbesserten Wissenschaftler von Solvay den Zugang zu 3-Aminoöstron, einem Schlüsselintermediat in der Synthese biologisch aktiver Steroide (Schema 65).<sup>[238]</sup> Die Reaktion unter herkömmlichem Erhitzen lieferte eine vergleichbare Ausbeute, doch sie dauerte deutlich länger (15 h gegenüber 10 min), und es wurden viel größere Mengen an Palladiumquelle (10 gegenüber 1 Mol-%) und Ligand benötigt (10 gegenüber 5 Mol-%).

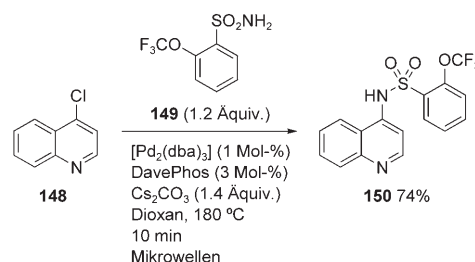
Bei GlaxoSmithKline erwies sich die Mikrowellenbestrahlung zur Synthese von N-Arylsulfonamiden aus Arylchloriden und Sulfonamiden als hilfreich (Schema 66).<sup>[239]</sup> Für die Transformation war eine Reihe von Liganden geeignet (einschließlich eines einzähligen N-heterocyclischen Carbens sowie chelatierender Phosphane), jedoch lieferte das Dialkylbiarylphosphan DavePhos unter diesen Bedingungen die beständigen Ergebnisse. Herkömmliches Erhitzen führte selbst bei längerer Reaktionszeit zu niedrigeren Umsätzen.



**Schema 64.** Zhus Synthese von Oxindolen durch Ugi-Vierkomponentenkupplung.



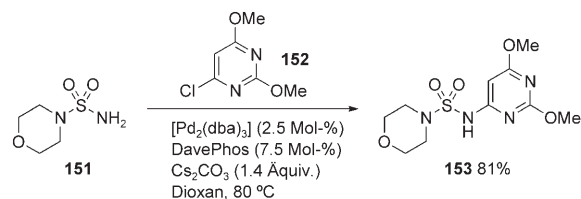
**Schema 65.** Solvay-Synthese von 3-Aminoöstron.



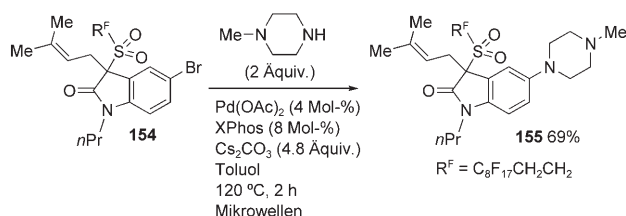
**Schema 66.** GlaxoSmithKline-Sulfonamid-Synthese unter Mikrowellenbestrahlung.

Aus Heteroarylchloriden oder aktivierten Arylbromiden wurden in einer ähnlichen Studie bei AstraZeneca mithilfe von XPhos, DavePhos oder Xantphos unter herkömmlichem Erhitzen N-Heteroarylsulfamide hergestellt (Schema 67).<sup>[240]</sup>

Procter et al. förderten durch Mikrowellenbestrahlung die Aminierung von Oxindolarylbromiden mit einer Perfluormarkierung, die sich später rückstandsfrei entfernen ließ (Schema 68).<sup>[241]</sup>

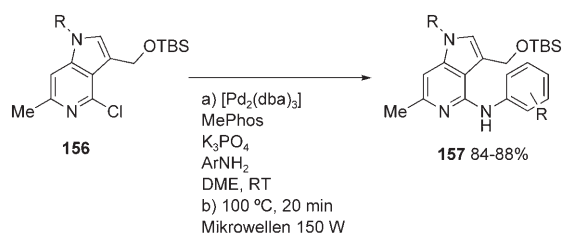


**Schema 67.** AstraZeneca-Synthese von N-Arylsulfamiden.



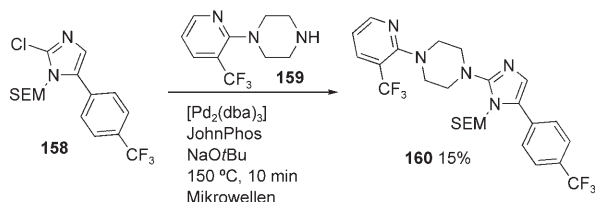
**Schema 68.** Procters Synthese von perfluormarkierten Heterocyclen.

Mitarbeiter von GlaxoSmithKline nutzten die Mikrowellenbestrahlung im entscheidenden Kupplungsschritt der Synthese von Analoga des CRF<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten zur Behandlung stressbedingter Erkrankungen (Schema 69).<sup>[242]</sup> Durch den Einsatz des Liganden MePhos unter Mikrowellenbestrahlung wurden die Reaktionszeiten minimiert und die Ausbeuten maximiert.



**Schema 69.** GlaxoSmithKline-Synthese von CRF<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten.

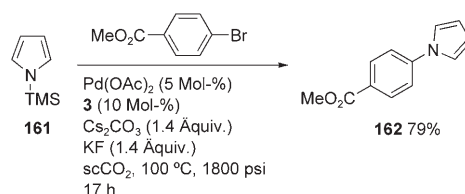
In einem aktuellen Beispiel von Amgen diente die Mikrowellenbestrahlung zur palladiumkatalysierten Aminierung eines geschützten Imidazols in der Synthese von Vanilloidrezeptor-Antagonisten, die möglicherweise als Schmerzmittel geeignet sind (Schema 70).<sup>[243]</sup>



**Schema 70.** Amgen-Synthese von Vanilloid-Rezeptorantagonisten.

Ein weiteres Verfahren betraf die Anwendung von überkritischem Kohlendioxid (scCO<sub>2</sub>) als Solvens in palladiumkatalysierten Aminierungen von Arylhalogeniden mithilfe von Biarylphosphanliganden (Schema 71).<sup>[244,245]</sup> Holmes et al. zeigten, dass es für eine erfolgreiche Reaktion in diesem Medium notwendig ist, das Amin mit einer Trimethylsilylgruppe vor Carbamatbildung zu schützen. Arylbromide und -chloride konnten in Gegenwart einer Vielzahl von Dialkylbiarylphosphanliganden gekuppelt werden.

Bei Rhodia wurde versucht, palladiumkatalysierte Reaktionen in kontinuierlichen Mikroreaktoren auszuführen.<sup>[246]</sup> In der Modellreaktion von 4-Bromtoluol und Piperidin war ein Katalysatorsystem aus Pd(OAc)<sub>2</sub> und DavePhos hoch

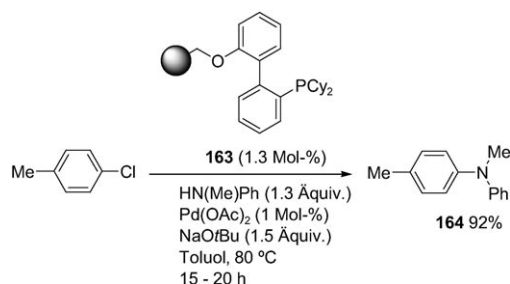


**Schema 71.** Holmes' Aminierung von Arylhalogeniden in überkritischem Kohlendioxid.

wirksam: Temperaturen von 110 °C und Verweildauern um 10 Minuten führten zu vollständigem Umsatz des Arylhalogenids bei Selektivitäten über 99%.

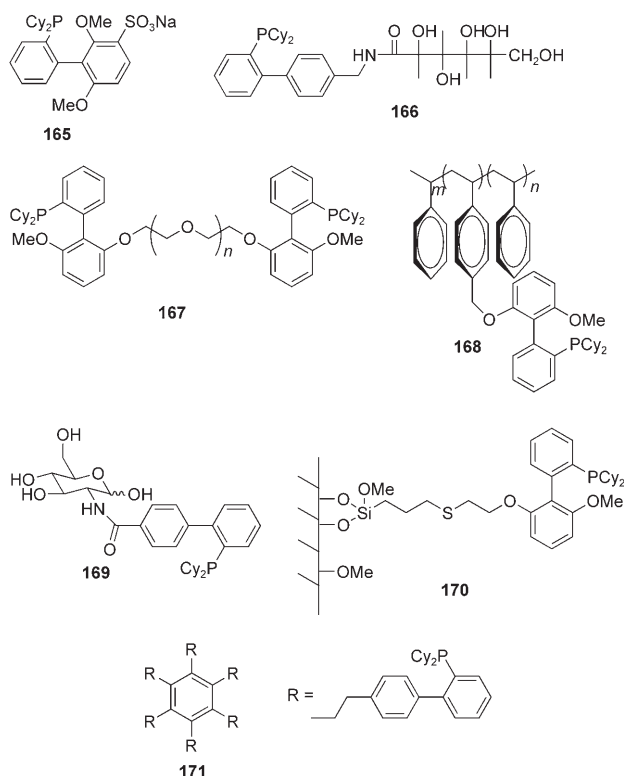
## 10. Immobilisierte Katalysatoren

Phosphanfunktionalisierte Polymere sind in der organischen Synthese immer häufiger anzutreffen.<sup>[247,248]</sup> Interessant ist eine solche Immobilisierung hinsichtlich der möglichen Wiedergewinnung des Katalysators und der Minimierung der Metallverunreinigungen im Produkt.<sup>[249]</sup> So beschrieben Buchwald und Mitarbeiter im Jahr 2001 an ein Merrifield-Harz gebundene Dialkylbiarylphosphanliganden für Suzuki-Kreuzkupplungen (Schema 72)<sup>[250]</sup> sowie für die ersten Aminierungen von Arylchloriden mit immobilisierten Liganden.



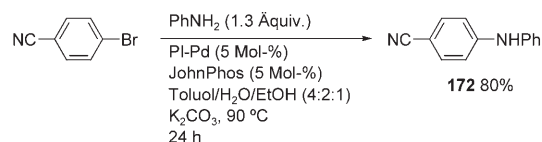
**Schema 72.** Buchwalds Anwendung eines immobilisierten Dialkylbiarylphosphans zur Aminierung von Arylchloriden.

García und Mitarbeiter untersuchten einen Dialkylbiarylphosphanliganden auf einem Siliciumdioxidträger mit großer Oberfläche, jedoch erwies sich dieses Material (170) in Aminierungen und Suzuki-Reaktionen als inaktiv. Dieselbe Gruppe verankerte SPhos auf löslichen Trägern wie nicht-vernetztem Polystyrol (in 168) und Polyethylenglycol (in 167). Diese Liganden zeigten sich aktiv bei Aminierungen von Arylchloriden.<sup>[251]</sup> Der PEG-SPhos-Ligand 167 konnte nach Beendigung der Reaktion ausgefällt und zurückgewonnen werden und behielt seine Aktivität über vier Läufe bei. Einen vergleichbaren Liganden setzten Plenio<sup>[252]</sup> sowie Framery und Sinou<sup>[253]</sup> (mit einem PEG-Polystyrol-Copolymer) für Suzuki-Reaktionen in Zweiphasensystemen ein. In ähnlicher Weise wurden wasserlösliche Dialkylbiarylphosphane von Miyaura<sup>[89]</sup> (166) und von Framery und Sinou<sup>[254]</sup> (169) durch Anknüpfen einer Kohlenhydratseitenkette sowie von Buchwald durch Sulfonierung erhalten.<sup>[255]</sup> Eine weitere Methode



von Heuzé und Astruc beruht auf Dendrimeren mit Phosphanfunktionen (**171**), die nach Abschluss der Reaktion ausgefällt und zurückgewonnen werden.<sup>[256]</sup>

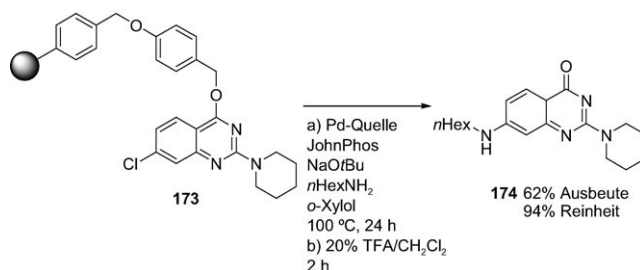
Ein alternatives Heterogenisierungsverfahren ist der Einschluss der Palladiumquelle in einem Polymer. Kobayashi und Mitarbeiter zeigten, dass die Aminierung von Arylhalogeniden mithilfe einer Reihe von Dialkylbiarylphosphanliganden gelingt; bei richtiger Wahl des Solvens war die Palladium-Auswaschung minimal (Schema 73).<sup>[257]</sup>



**Schema 73.** Kobayashis Anwendung von palladiumhaltigen Polymeren (PI-Pd) mit Dialkylbiarylphosphanliganden.

Wie Chemiker von Elan Pharmaceuticals zeigten, kann nichtmodifiziertes JohnPhos aus palladiumkatalysierten Reaktionen mithilfe von sulfoniertem vernetztem Polystyrol oder sulfoniertem Kieselgel (Silicycle) in vielen Solventien eingefangen werden.<sup>[258]</sup> Das Phosphan konnte nachfolgend aus dem festen Trägermaterial durch Behandlung mit Ammoniak in Methanol in reiner Form freigesetzt und zurückgewonnen werden.

Substituierte Chinazoline lassen sich aus Substraten synthetisieren, die an ein Wang-Harz gebunden sind (Schema 74).<sup>[259]</sup> Bei dieser Substratklasse gelingt die Kuppelung von Arylbromiden mithilfe von Binap als Ligand, während Arylchloride JohnPhos oder Tri-*tert*-butylphosphan er-



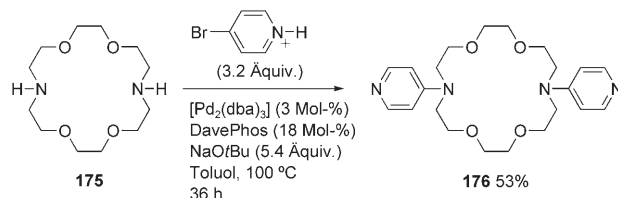
**Schema 74.** Aminierung von trägergebundenen Heteroarylchloriden. TFA = Trifluoressigsäure.

fordern. Der zuletzt genannte Ligand erwies sich insbesondere bei sekundären Aminen als effektiver, jedoch war JohnPhos bei primären Aminen günstiger, weil es in geringerem Ausmaß zur Diarylierung kommt.

## 11. Synthese von Liganden und Sensoren

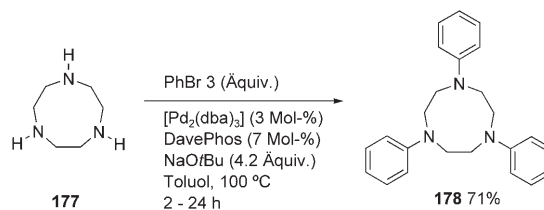
Die Aminierung von Arylhalogeniden mit Palladium-Dialkylbiarylphosphan-Katalysatoren erfuhr zudem Anwendung in der Synthese von Liganden für andere Metalle.

Mithilfe der palladiumkatalysierten Arylierung waren makrocyclische Amine<sup>[260–262]</sup> – eine Klasse von Ionophoren – erheblich besser zugänglich als über die bis dahin üblichen Synthesewege.<sup>[263]</sup> Die Arbeitsgruppe um Stang verwendete DavePhos als Ligand zur palladiumkatalysierten Arylierung von **175** in der Synthese von Vorstufen für supramolekulare Koordinationsverbindungen (Schema 75).<sup>[264]</sup>



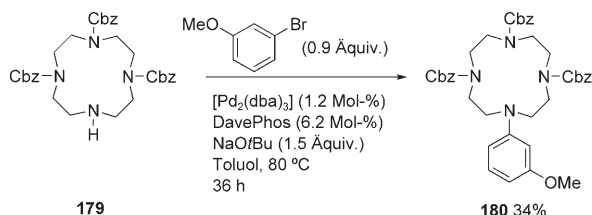
**Schema 75.** Stangs Synthese von Liganden für Selbstorganisationsprozesse.

Bolm und Mitarbeiter griffen bei der Arylierung von 1,4,7-Triazacyclononanen auf ähnliche Bedingungen zurück, um bioorganische Chelatliganden zu erhalten (Schema 76).<sup>[265]</sup> Chelatbildende Phosphanliganden waren bei diesen Reaktionen unwirksam.



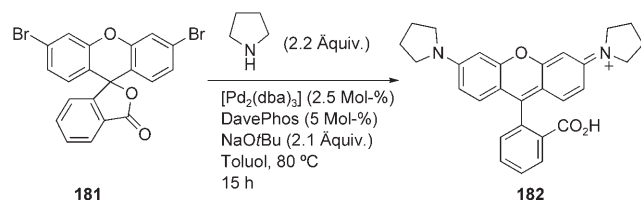
**Schema 76.** Bolms Synthese von Triazacyclononan-Derivaten.

Lippard et al. verwendeten diese Methode zur Synthese von Fluoreszenzsensoren für Zinkionen; erneut war das Dialkylbiarylphosphan DavePhos der Ligand der Wahl (Schema 77).<sup>[266]</sup> Dieselbe Gruppe nutzte eine palladiumka-



**Schema 77.** Lippards Synthese von Zink-Fluoreszenzsensoren.

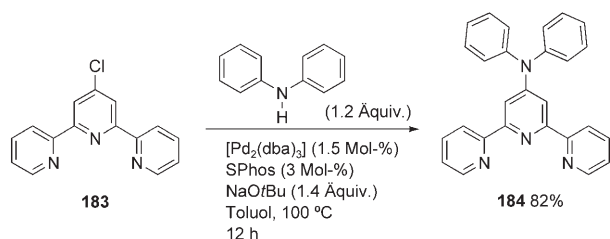
talierte Aminierung zum Aufbau eines Rhodamin-Fluorophors (Schema 78).<sup>[267]</sup> Der Syntheseweg führte selektiv zu einem isomerenreinen Produkt; derartige Farbstoffe sind wegen ihrer Biokompatibilität und ihrer großen Leuchtkraft und Quantenausbeute von Interesse.



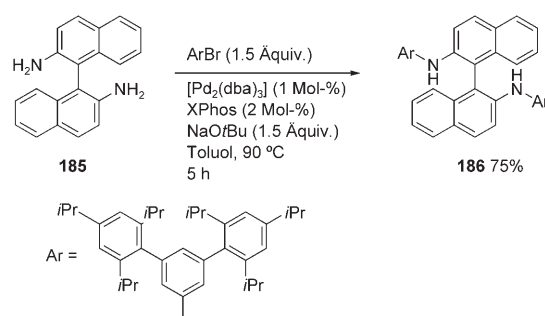
**Schema 78.** Lippards Synthese von substituierten Rhodamin-Fluorophoren.

In der Synthese von Terpyridinliganden für Ruthenium(II)-Komplexe zogen Johansson et al. eine palladiumkatalysierte Aminierung mit SPhos als Ligand heran (Schema 79).<sup>[268]</sup> Die Kupplungen einer Reihe von Aminen mit 4'-Chlor-tpy (**183**) gelangen ausnahmslos in hohen Ausbeuten, was in Anbetracht des starken Metallkoordinationsvermögens des Heteroarylchlorids ein wichtiges Resultat ist.

Um Liganden für mögliche Alken-Polymerisationskatalysatoren mit Gruppe-IV-Metallzentren zu synthetisieren, nutzten Schrock und Mitarbeiter im Jahr 2006 eine palladiumkatalysierte Aminierung von Binam (**185**, Schema 80).<sup>[269]</sup> Dieses Verfahren lieferte über 13 g des gereinigten Produkts.



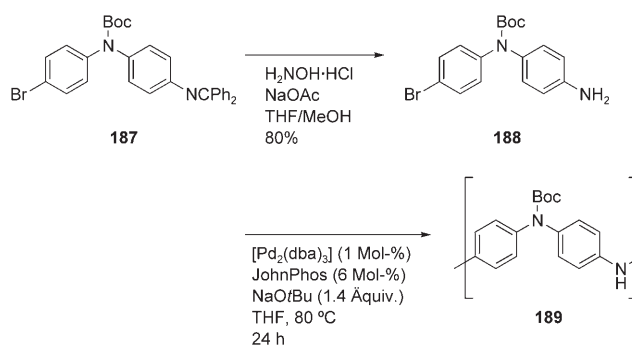
**Schema 79.** Johanssons Synthese von Liganden für Ruthenium(II)-Komplexe.



**Schema 80.** Schrocks Synthese von Alken-Polymerisationskatalysatoren.

## 12. Anwendungen in den Materialwissenschaften

Die palladiumkatalysierte Aminierung von Arylhalogeniden eignet sich auch für die Synthese von Polyanilin (PANI). *p*-Polyanilin hat eine abstimmbare elektrische Leitfähigkeit, und es ist sehr beständig gegenüber Umwelteinflüssen. Buchwald und Mitarbeiter synthetisierten mithilfe von Dialkylbiarylphosphanliganden das hochmolekulare Polyanilin **189** aus einem geeigneten Arylbromid (Schema 81).<sup>[270]</sup> Dieses geschützte Polymer ist in organischen Lösungsmitteln löslich und lässt sich daher in dünnen Schichten auftragen.



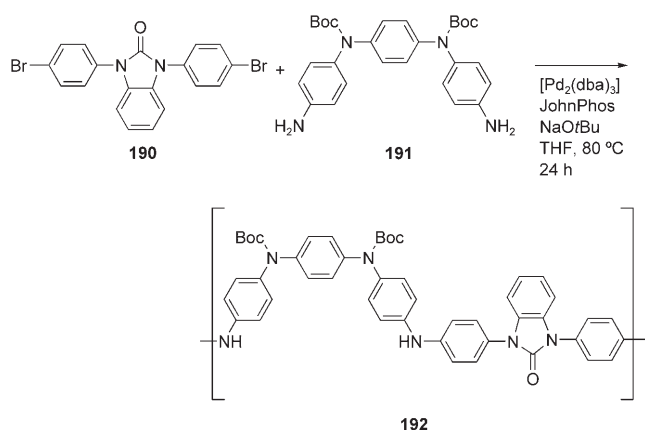
**Schema 81.** Buchwalds Polyanilinsynthese.

In ähnlicher Weise erzeugte Meyers Gruppe das Copolymer **192** aus den *ortho*- und *para*-substituierten Ausgangsverbindungen **190** bzw. **191** (Schema 82).<sup>[271]</sup> Dieses Material hat eine vergleichbare Leitfähigkeit und ähnliche Oxidationseigenschaften wie Polyanilin.

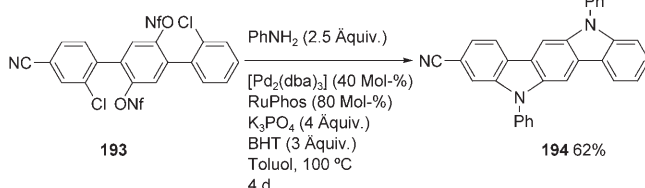
Die Gruppe von Nozaki nutzte die palladiumkatalysierte doppelte N-Arylierung von primären Aminen, um  $\pi$ -konjugierte Heteroacene mit Leiterstruktur als potenzielle organische Halbleiter für Feldeffekttransistoren zu synthetisieren (Schema 83).<sup>[272]</sup> Der Dialkylbiarylphosphanligand RuPhos erwies sich als unverzichtbar, um gute Ausbeuten zu erzielen.

Kawashima und Mitarbeiter funktionalisierten Azaborine durch eine palladiumkatalysierte Aminierung, da solchermaßen aminierte Verbindungen eine verstärkte Photolumineszenz aufweisen (Schema 84). Hexylamin und Diphenylamin konnten mit diesem Arylbromid in Gegenwart eines Palladium-Binap-Systems gekuppelt werden, für die Umset-

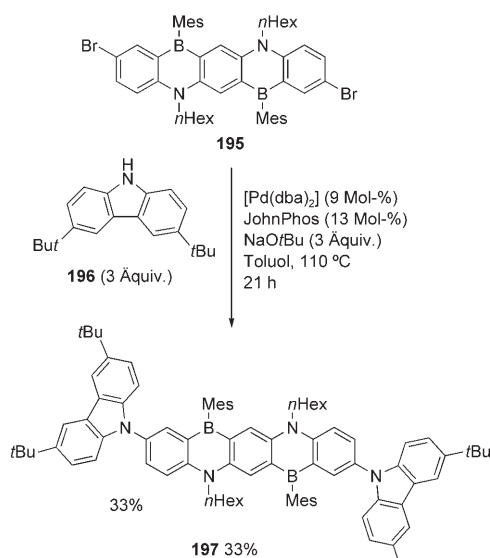




Schema 82. Meyers Synthese eines Polyanilin-Copolymers.



Schema 83. Nozakis Synthese von Heteroacenen. BHT = Butylhydroxytoluol.

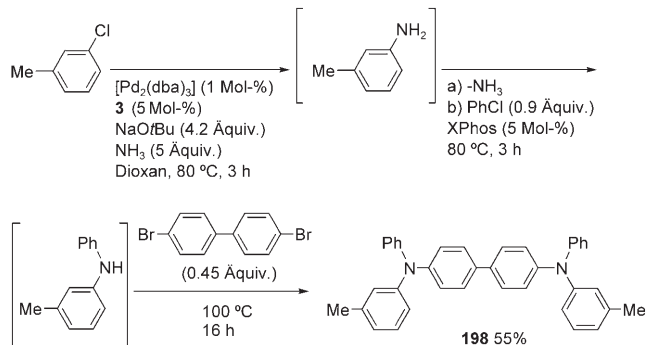


Schema 84. Kawashimas Synthese von Azaborinen.

zung mit dem Carbazol **196** war allerdings JohnPhos erforderlich.<sup>[273]</sup>

Aufgrund ihrer optoelektronischen Eigenschaften sind Triarylamine eingehend erforscht worden,<sup>[274,275]</sup> und es wurden zahlreiche Synthesewege über palladiumkatalysierte Arylierungen von Diarylaminen aufgezeigt. Buchwald et al. wiesen nach, dass es unter geeigneten Bedingungen mit Di-alkylbiarylphosphanliganden möglich ist, die gewünschten Verbindungen aus Anilinen, einem Arylchlorid und einem Arylbromid zu synthetisieren, wobei die unterschiedliche

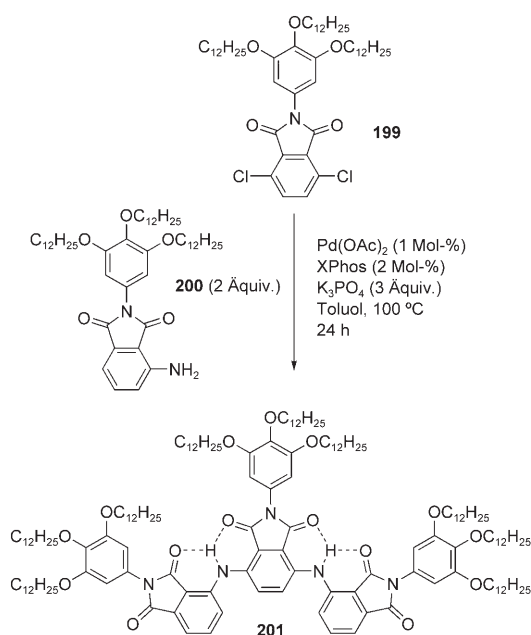
Reaktivität der beiden Halogenide genutzt werden kann.<sup>[276]</sup> Später gelang auch eine selektive Arylierung von Ammoniak<sup>[277]</sup> mit drei verschiedenen Arylhalogeniden durch sequenzielle Zugabe.<sup>[278]</sup> Ein solches Eintopfverfahren machte das Triarylamin *N,N'*-Bis(3-methylphenyl)-*N,N'*-diphenylbenzidin (TPD, **198**) aus drei Arylhalogeniden und Ammoniak zugänglich (Schema 85).



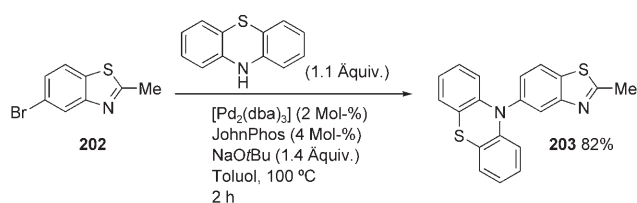
Schema 85. Synthese von TPD durch selektive Arylierung von Ammoniak.

Wie Meijer und Mitarbeiter zeigten, ist eine palladiumkatalysierte Aminierung zur Synthese von Aminophthalimid-Dimeren und -Trimeren geeignet (Schema 86).<sup>[279]</sup> Die Auswahl der Base und der Palladiumquelle war für eine optimale Produktausbeute wesentlich, und Kupplungen mit Arylchloriden ergaben die gewünschten Oligomere in höheren Ausbeuten als Reaktionen mit Arylbromiden oder -iodiden.

Burgess et al. beschrieben eine palladiumkatalysierte Aminierung mit JohnPhos in der Synthese von Energieübertragungssystemen auf Squarainbasis (Schema 87).<sup>[280]</sup>

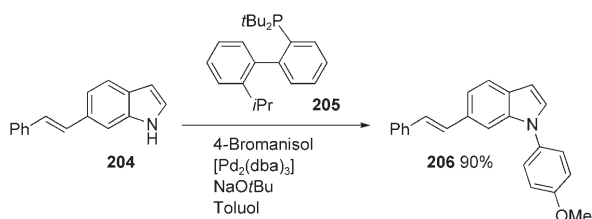


Schema 86. Meijers Synthese von Poly(aminophthalimid)-Oligomeren.



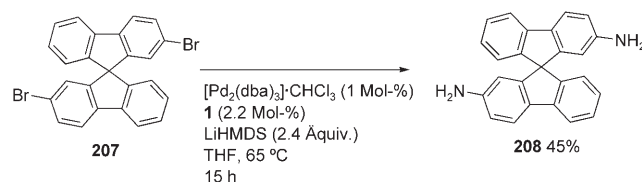
**Scheme 87.** Burgess' Synthese von Energieübertragungssystemen auf Squarainbasis.

Eine palladiumkatalysierte Arylierung eines Indols führte Yangs Gruppe zu Aminostilbenen, die sie zur Untersuchung der Torsionsbewegung während der photoinduzierten intramolekularen Ladungsübertragung nutzten (Schema 88).<sup>[281]</sup>



**Scheme 88.** Yangs Synthese von Aminostilbenen für Untersuchungen zur Ladungsübertragung.

Die palladiumkatalysierte Aminierung von 2,2'-Dibrom-9,9'-spirobifluoren (**207**) durch LiHMDS mit dem Ligand **1** wurde von Lützens et al. in der Synthese von 9,9'-Spirobifluoren-Derivaten eingesetzt, die im Hinblick auf Anwendungen in der makromolekularen Chemie interessant sein könnten (Schema 89).<sup>[282]</sup>



**Scheme 89.** Lützens Synthese von 9,9'-Spirobifluoren-Derivaten.

### 13. Zusammenfassung und Ausblick

Dialkylbiarylphosphanliganden erfuhren zahlreiche praktische Anwendungen bei palladiumkatalysierten Aminierungen von Aryl- und Vinylhalogeniden. Katalysatorsysteme mit anderen Liganden können zwar speziell in der Aminierung von Arylbromiden hoch reaktiv sein, jedoch ermöglichte keines so viele Anwendungen mit den billigeren Arylchloriden. Ein bemerkenswerter Trend auf diesem Gebiet ist der Einsatz von Mikrowellenstrahlung, um die Reaktionszeiten zu verkürzen. Als Herausforderung verbleibt insbesondere die Entwicklung von Liganden, die Substrate mit mehreren Heteroatomen schon in Gegenwart geringer Katalysatormengen umsetzen. Wichtig ist ein genaueres Verständnis der Effekte, die verschiedene Substituenten am Ligand ausüben, da gegenwärtig die Auswahl des Dial-

kylbiarylphosphans häufig noch empirisch erfolgt. Es ist zu hoffen, dass dieser Aufsatz weitere Anwendungen von Aminierungen mit diesen Liganden anregen und zu deren Verbesserung anspornen wird.

*Wir danken den National Institutes of Health für die Unterstützung dieser Arbeit. Unser Dank gilt Merck, Amgen und Boehringer Ingelheim für die uneingeschränkte Unterstützung. D.S.S. dankt der Royal Commission for the Exhibition of 1851 für ein Forschungsstipendium.*

Eingegangen am 30. Januar 2008

Online veröffentlicht am 28. Juli 2008

Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel

- [1] T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5096.
- [2] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722.
- [3] C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358.
- [4] C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105.
- [5] E. Herrero-Gómez, C. Nieto-Oberhuber, S. López, J. Benet-Buchholz, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5581; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455.
- [6] E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452.
- [7] C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.
- [8] C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, E. Jiménez-Núñez, E. Bunuel, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1694.
- [9] D. V. Partyka, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8368; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8188.
- [10] N. Cabello, C. Rodriguez, A. M. Echavarren, *Synlett* **2007**, 1753.
- [11] X. Q. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.
- [12] S. Porcel, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2672.
- [13] P. K. Dhondi, J. D. Chisholm, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 67.
- [14] P. K. Dhondi, P. Carberry, L. B. Choi, J. D. Chisholm, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9590.
- [15] J. W. Faller, D. G. D'Allesio, *Organometallics* **2003**, *22*, 2749.
- [16] M. Movassaghi, M. D. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254.
- [17] J. W. Faller, P. P. Fontaine, *Organometallics* **2005**, *24*, 4132.
- [18] J. Haider, K. Kunz, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 717.
- [19] D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6175; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993.
- [20] J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028.
- [21] A. K. Sahoo, T. Oda, Y. Nakao, T. Hiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1715.
- [22] S. E. Denmark, C. R. Butler, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 63.
- [23] M. E. Mowery, P. DeShong, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2137.
- [24] R. Martin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3844.
- [25] K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358.
- [26] K. L. Billingsley, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3484.
- [27] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.
- [28] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.

- [29] J. J. Yin, M. P. Rainka, X. X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1162.
- [30] J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.
- [31] K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7136.
- [32] J. P. Ebran, A. L. Hansen, T. M. Gogsig, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6931.
- [33] M. Cameron, B. S. Foster, J. E. Lynch, Y. J. Shi, U. H. Dolling, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 398.
- [34] H. N. Nguyen, X. H. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11818.
- [35] E. M. Vogl, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 106.
- [36] J. M. Fox, X. H. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1360.
- [37] R. Martín, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7236.
- [38] N. T. Patil, D. Song, Y. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4211.
- [39] B. L. Gray, S. L. Schreiber, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 1028.
- [40] K. W. Anderson, T. Ikawa, R. E. Tundel, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10694.
- [41] C. H. Burgos, T. E. Barder, X. H. Huang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4427; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4321.
- [42] A. V. Vorogushin, X. H. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8146.
- [43] K. E. Torracca, X. H. Huang, C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10770.
- [44] E. McNeill, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3785.
- [45] K. L. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5455; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5359.
- [46] J. F. Stadlwieser, M. E. Dambaur, *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 936.
- [47] L. J. Goossen, A. R. S. Ferwanah, *Synlett* **2000**, 1801.
- [48] H. R. Chobanian, B. P. Fors, L. S. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3303.
- [49] A. Littke, M. Soumeillant, R. F. Kaltenbach, R. J. Cherney, C. M. Tarby, S. Kiau, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1711.
- [50] T. Cooper, A. Novak, L. D. Humphreys, M. D. Walker, S. Woodward, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 686.
- [51] M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496.
- [52] M. E. Logan, M. E. Oinen, *Organometallics* **2006**, 25, 1052.
- [53] J. E. Ney, J. P. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8644.
- [54] J. S. Peng, D. H. Jiang, W. Q. Lin, Y. W. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1391.
- [55] M. Kienle, S. R. Dubbaka, K. Brade, P. Knochel, *Euro. J. Org. Chem.* **2007**, 4166.
- [56] J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046.
- [57] J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805.
- [58] B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599.
- [59] D. Prim, J. M. Campagne, D. Joseph, B. Andrioletti, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2041.
- [60] B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125.
- [61] J. F. Hartwig in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2002**, S. 1051.
- [62] J. F. Hartwig in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 107.
- [63] J. F. Hartwig in *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Bd. 9 (Hrsg.: M. D. Ward), Elsevier, Amsterdam, **2003**, S. 369.
- [64] J. F. Hartwig in *Modern Amination Methods* (Hrsg.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 195.
- [65] I. P. Beletskaya, A. D. Averin, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1605.
- [66] J. F. Hartwig, S. Shekar, Q. Shen, F. Barrios-Landeros in *The Chemistry of Anilines* (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley, New York, **2007**, S. 455.
- [67] J. M. Janey in *Name Reactions for Functional Group Transformations* (Hrsg.: J. J. Li, E. J. Corey), Wiley, New York, **2007**, S. 564.
- [68] S. L. Buchwald, L. Jiang in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 699.
- [69] A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131.
- [70] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609.
- [71] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1348.
- [72] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1133.
- [73] J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7215.
- [74] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7217.
- [75] A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *J. Mol. Catal. A* **2002**, 182, 515.
- [76] L. L. Hill, L. R. Moore, R. C. Huang, R. Craciun, A. J. Vincent, D. A. Dixon, J. Chou, C. J. Woltermann, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5117.
- [77] M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617.
- [78] X. H. Bei, T. Uno, J. Norris, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *Organometallics* **1999**, 18, 1840.
- [79] N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553.
- [80] B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7369.
- [81] Y. Guari, D. S. van Es, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. van Leeuwen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3789.
- [82] S. Ugaonkar, J. H. Xu, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8416.
- [83] L. Ackermann, *Synthesis* **2006**, 1557.
- [84] E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2768.
- [85] H. Tomori, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5334.
- [86] S. Kaye, J. M. Fox, F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 789.
- [87] S. L. Buchwald, C. Mauger, G. Mignani, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 23.
- [88] C. C. Mauger, G. A. Mignani, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 1065.
- [89] M. Nishimura, M. Ueda, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5779.
- [90] R. A. Singer, S. Caron, R. E. McDermott, P. Arpin, N. M. Do, *Synthesis* **2003**, 1727.
- [91] R. A. Singer, M. L. Dore, J. E. Sieser, M. A. Berliner, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3727.
- [92] F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2983.
- [93] T. Iwasawa, T. Komano, A. Tajima, M. Tokunaga, Y. Obora, T. Fujihara, Y. Tsuji, *Organometallics* **2006**, 25, 4665.
- [94] Q. Dai, W. Z. Gao, D. Liu, L. M. Kapes, X. M. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3928.
- [95] X. M. Xie, T. Y. Zhang, Z. G. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6522.
- [96] B. O. Ashburn, R. G. Carter, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6889; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6737.
- [97] C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2795.
- [98] N. Schwarz, A. Tillack, K. Alex, I. A. Sayyed, R. Jackstell, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2897.
- [99] F. X. Roca, C. J. Richards, *Chem. Commun.* **2003**, 3002.
- [100] O. M. Demchuk, B. Yoruk, T. Blackburn, V. Snieckus, *Synlett* **2006**, 2908.

- [101] J. F. Jensen, M. Johannsen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3025.
- [102] C. Baillie, J. L. Xiao, *Tetrahedron* **2004**, 60, 4159.
- [103] S. Ishikawa, K. Manabe, *Chem. Lett.* **2007**, 1302.
- [104] S. Ishikawa, K. Manabe, *Chem. Lett.* **2007**, 1304.
- [105] S. Ishikawa, K. Manabe, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5593.
- [106] B. O. Ashburn, R. G. Carter, L. N. Zakharov, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9109.
- [107] G. Nishida, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4025; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3951.
- [108] A. Kondoh, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6996.
- [109] S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3584.
- [110] J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 852.
- [111] J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1936.
- [112] J. F. Hartwig, *Synlett* **2006**, 1283.
- [113] J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329.
- [114] R. B. Jordan, *Organometallics* **2007**, 26, 4763.
- [115] T. Ikawa, T. E. Barder, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13001.
- [116] H. Christensen, S. Kiil, K. Dam-Johansen, O. Nielsen, M. B. Sommer, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 762.
- [117] U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 370; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 366.
- [118] E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13978.
- [119] E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 939; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 925.
- [120] J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2527.
- [121] P. Espinet, A. C. Albeniz in *Comprehensive Organometallic Chemistry III, Bd. 8* (Hrsg.: A. Canty), Elsevier, Oxford, **2007**, S. 315.
- [122] U. Christmann, R. Vilar, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **2004**, 1294.
- [123] U. Christmann, D. A. Pantazis, J. Benet-Buchholz, J. E. McGrady, F. Maseras, R. Vilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6376.
- [124] T. E. Barder, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 898.
- [125] S. M. Reid, R. C. Boyle, J. T. Mague, M. J. Fink, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7816.
- [126] M. Yamashita, I. Takamiya, K. Jin, K. Nozaki, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3189.
- [127] N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 609.
- [128] T. E. Barder, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *Organometallics* **2007**, 26, 2183.
- [129] T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12003.
- [130] J. R. Dehli, J. Legros, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2005**, 973.
- [131] J. Barluenga, C. Valdes, *Chem. Commun.* **2005**, 4891.
- [132] A. Y. Lebedev, V. V. Izmer, D. N. Kazyl'kin, I. P. Beletskaya, A. Z. Voskoboinikov, *Org. Lett.* **2002**, 4, 623.
- [133] M. Movassaghi, A. E. Ondrus, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8638.
- [134] M. C. Willis, G. N. Brace, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9085.
- [135] D. J. Wallace, D. J. Klauber, C. Y. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4749.
- [136] A. Klapars, K. R. Campos, C. Y. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1185.
- [137] M. C. Willis, G. N. Brace, I. P. Holmes, *Synthesis* **2005**, 3229.
- [138] J. Barluenga, M. A. Fernandez, F. Aznar, C. Valdes, *Chem. Commun.* **2002**, 2362.
- [139] J. Barluenga, M. A. Fernandez, F. Aznar, C. Valdes, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 494.
- [140] J. Barluenga, M. A. Fernandez, F. Aznar, C. Valdes, *Chem. Commun.* **2004**, 1400.
- [141] J. Barluenga, F. Aznar, P. Moriel, C. Valdes, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1697.
- [142] J. Barluenga, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdes, *Org. Lett.* **2007**, 9, 275.
- [143] J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdes, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 347; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 343.
- [144] J. P. Wolfe, J. S. Thomas, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 625.
- [145] I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127.
- [146] G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4644.
- [147] J. J. Li, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*, 2. Aufl., Elsevier, Amsterdam, **2007**.
- [148] D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1095.
- [149] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiani, E. Licandro, S. Maiorana, D. Perdicchia, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1497.
- [150] J. Barluenga, M. A. Fernandez, F. Aznar, C. Valdes, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2276.
- [151] S. D. Edmondson, A. Mastracchio, E. R. Parmee, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1109.
- [152] Y. X. Jia, J. P. Zhu, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7826.
- [153] J. Barluenga, A. Jimenez-Aquino, C. Valdes, F. Aznar, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1551; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1529.
- [154] M. C. Willis, G. N. Brace, T. J. K. Findlay, I. P. Holmes, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 851.
- [155] A. Fayol, Y. Q. Fang, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4203.
- [156] Y. Q. Fang, M. Lautens, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3549.
- [157] Y. Q. Fang, J. Yuen, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5152.
- [158] Y. Q. Fang, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 538.
- [159] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiani, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1301.
- [160] B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley, New York, **1982**.
- [161] S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6621.
- [162] G. Y. Y. Gao, Y. Chen, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6215.
- [163] J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1158.
- [164] C. Mauger, G. Mignani, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 773.
- [165] C. Mauger, G. Mignani, *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1123.
- [166] N. Haddad, A. Salvagno, C. Busacca, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5935.
- [167] N. Zheng, K. W. Anderson, X. H. Huang, H. N. Nguyen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7653; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7509.
- [168] N. Zheng, K. W. Anderson, X. H. Huang, H. N. Nguyen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7653; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7509.
- [169] A. Kuwahara, K. Nakano, K. Nozaki, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 413.
- [170] T. Kitawaki, Y. Hayashi, A. Ueno, N. Chida, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6792.
- [171] M. McLaughlin, M. Palucki, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3311.
- [172] J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337.
- [173] A. O. King, N. Yasuda, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 6, 205.
- [174] K. S. Gudmundsson, B. A. Johns, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1369.
- [175] D. H. Huang, S. F. Poon, D. F. Chapman, J. Chung, M. Cramer, T. S. Reger, J. R. Roppe, L. Tehrani, N. D. P. Cosford, N. D. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5473.
- [176] W. Q. Jiang, J. H. Guan, M. J. Macielag, S. Y. Zhang, Y. H. Qiu, P. Kraft, S. Bhattacharjee, T. M. John, D. Haynes-Johnson, S. Lundeen, Z. H. Sui, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2126.
- [177] E. Isabel, R. Aspiotis, W. C. Black, J. Colucci, R. Fortin, A. Giroux, E. L. Grimm, Y. X. Han, C. Mellon, D. W. Nicholson, D. M. Rasper, J. Renaud, S. Roy, J. Tam, P. Tawa, J. P. Vaillan-



- court, S. Xanthoudakis, R. J. Zamboni, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1671.
- [178] X. N. Li, R. Vince, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5742.
- [179] K. Ohshita, H. Ishiyama, K. Oyanagi, H. Nakata, J. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3235.
- [180] M. P. Wentland, X. F. Sun, Y. C. Ye, R. L. Lou, J. M. Bidlack, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1911.
- [181] K. Sondergaard, J. L. Kristensen, N. Gillings, M. Begtrup, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4428.
- [182] J. Renaud, S. F. Bischoff, T. Buhl, P. Floersheim, B. Fournier, M. Geiser, C. Halleux, J. Kallen, H. Keller, P. Ramage, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 364.
- [183] M. H. Sun, C. Zhao, G. A. Gfesser, C. Thiffault, T. R. Miller, K. Marsh, J. Wetter, M. Curtis, R. Faghih, T. A. Esbenshade, A. A. Hancock, M. Cowart, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6482.
- [184] Q. Tan, E. T. Birzin, W. Chan, Y. T. Yang, L. Y. Pai, E. C. Hayes, C. A. DaSilva, F. DiNinno, S. P. Rohrer, J. M. Schaeffer, M. L. Hammond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3747.
- [185] Y. Q. Fang, R. Karisch, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1341.
- [186] C. Thibault, A. L'Heureux, R. S. Bhide, R. Ruel, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5023.
- [187] X. H. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6653.
- [188] A. Ghosh, J. E. Sieser, S. Caron, T. J. N. Watson, *Chem. Commun.* **2002**, 1644.
- [189] B. M. Andresen, S. Caron, M. Couturier, K. M. DeVries, N. M. Do, K. Dupont-Gaudet, A. Ghosh, M. Girardin, J. M. Hawkins, T. M. Makowski, M. Riou, J. E. Sieser, J. L. Tucker, B. C. Vanderplas, T. J. N. Watson, *Chimia* **2006**, 60, 554.
- [190] A. Ghosh, J. E. Sieser, M. Riou, W. L. Cai, L. Rivera-Ruiz, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2207.
- [191] A. Baeza, C. Burgos, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2597.
- [192] K. Wakabayashi, H. Miyachi, Y. Hashimoto, A. Tanatani, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2837.
- [193] J. T. Anderson, A. E. Ting, S. Boozer, K. R. Brunden, C. Crumrine, J. Danzig, T. Dent, L. Faga, J. J. Harrington, W. F. Hodnick, S. M. Murphy, G. Pawlowski, R. Perry, A. Raber, S. E. Rundlett, A. Stricker-Krongrad, J. M. Wang, Y. L. Bennani, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7096.
- [194] D. Zim, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2413.
- [195] J. W. Lim, N. Stock, R. Pracitto, J. K. Boueres, B. Munoz, A. Chaudhary, A. M. Santini, K. Orr, H. Schaffhauser, R. E. Bezverkov, J. Aiyar, S. Venkatraman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1913.
- [196] M. E. Popkin, R. K. Bellingham, J. F. Hayes, *Synlett* **2006**, 2716.
- [197] W. J. Pitts, W. Vaccaro, T. Huynh, K. Leftheris, J. Y. Roberge, J. Barbosa, J. Q. Guo, B. Brown, A. Watson, K. Donaldson, G. C. Starling, P. A. Kiener, M. A. Poss, J. H. Dodd, J. C. Barrish, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2955.
- [198] K. L. Lee, M. A. Foley, L. R. Chen, M. L. Behnke, F. E. Lovering, S. J. Kirincich, W. H. Wang, J. Shim, S. Tam, M. W. H. Shen, S. P. Khor, X. Xu, D. G. Goodwin, M. K. Ramarao, C. Nickerson-Nutter, F. Donahue, M. S. Ku, J. D. Clark, J. C. McKew, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1380.
- [199] J. C. McKew, M. A. Foley, P. Thakker, M. L. Behnke, F. E. Lovering, F. W. Sum, S. Tam, K. Wu, M. W. H. Shen, W. Zhang, M. Gonzalez, S. H. Liu, A. Mahadevan, H. Sard, S. P. Khor, J. D. Clark, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 135.
- [200] K. Senten, P. Van der Veken, I. De Meester, A. M. Lambeir, S. Scharpe, A. Haemers, K. Augustyns, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2906.
- [201] F. R. Wust, T. Kniess, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, 48, 31.
- [202] M. H. Ali, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2560.
- [203] E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7371.
- [204] S. Tasler, J. Mies, M. Langa, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2286.
- [205] M. Movassaghi, A. E. Ondrus, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4423.
- [206] M. D. Ganton, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 574.
- [207] S. Hosokawa, T. Ogura, H. Togashi, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 333.
- [208] G. Bringmann, T. Guider, M. Reichert, F. Meyer, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1037.
- [209] M. R. Dobler, I. Bruce, F. Cederbaum, N. G. Cooke, L. J. Di-orazio, R. G. Hall, E. Irving, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8281.
- [210] S. Dandapani, P. Lan, A. B. Beeler, S. Beischel, A. Abbas, B. L. Roth, J. A. Porco, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8934.
- [211] O. J. Plante, S. L. Buchwald, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7148.
- [212] D. Crich, M. A. de La Mora, R. Cruz, *Tetrahedron* **2002**, 58, 35.
- [213] D. M. Ratner, O. J. Plante, P. H. Seeberger, *Euro. J. Org. Chem.* **2002**, 826.
- [214] M. K. Lakshman, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 234.
- [215] M. K. Lakshman, *Curr. Org. Synth.* **2005**, 2, 83.
- [216] M. K. Lakshman, J. C. Keeler, J. H. Hilmer, J. Q. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6090.
- [217] M. K. Lakshman, J. H. Hilmer, J. Q. Martin, J. C. Keeler, Y. Q. V. Dinh, F. N. Ngassa, L. M. Russon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7779.
- [218] P. Gunda, L. M. Russon, M. K. Lakshman, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1154.
- [219] Z. W. Wang, C. J. Rizzo, *Org. Lett.* **2001**, 3, 565.
- [220] M. Urban, R. Pohl, B. Klepetarova, M. Hocek, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7322.
- [221] N. Joubert, R. Pohl, B. Klepetarova, M. Hocek, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6797.
- [222] D. B. Damon, R. W. Dugger, S. E. Hubbs, J. M. Scott, R. W. Scott, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 472.
- [223] P. Nilsson, K. Olofsson, M. Larhed, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 266, 103.
- [224] B. U. W. Maes, K. T. J. Loones, G. L. F. Lemiere, R. A. Dom-misse, *Synlett* **2003**, 1822.
- [225] B. U. W. Maes, K. T. J. Loones, S. Hostyn, G. Diels, G. Rombouts, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11559.
- [226] K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, G. Rombouts, S. Hostyn, G. Diels, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10338.
- [227] K. W. Fried, C. M. Schneider, K. W. Schramm, A. Datta, N. Chahbane, C. Corsten, D. R. Powell, D. Lenoir, A. Kettrup, P. Terranova, G. I. Georg, K. K. Rozman, *ChemMedChem* **2007**, 2, 890.
- [228] T. A. Jensen, X. F. Liang, D. Tanner, N. Skjaerbaek, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4936.
- [229] J. N. Heo, Y. S. Song, B. T. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4621.
- [230] Y. H. Kim, Y. J. Kim, S. Y. Chang, B. T. Kim, J. N. Heo, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 777.
- [231] R. E. Tundel, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 430.
- [232] K. W. Anderson, M. Mendez-Perez, J. Priego, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9563.
- [233] R. R. Poondra, N. J. Turner, *Org. Lett.* **2005**, 7, 863.
- [234] B. H. Yang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **1999**, 1, 35.
- [235] A. van den Hoogenband, J. A. J. den Hartog, J. H. M. Lange, J. W. Terpstra, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8535.
- [236] A. van den Hoogenband, J. H. M. Lange, W. I. Iwema-Bakker, J. A. J. den Hartog, J. van Schaik, R. W. Feenstra, J. W. Terpstra, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4361.
- [237] F. Bonnaterre, M. Bois-Choussy, J. P. Zhu, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4351.
- [238] U. Schon, J. Messinger, M. Buchholz, U. Reinecker, H. Thole, M. K. S. Prabhu, A. Konda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7111.
- [239] G. Burton, P. Cao, G. Li, R. Rivero, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4373.



- [240] L. Alcaraz, C. Bennion, J. Morris, P. Meghani, S. M. Thom, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2705.
- [241] L. A. McAllister, R. A. McCormick, K. M. James, S. Brand, N. Willetts, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1032.
- [242] G. Gentile, R. Di Fabio, F. Pavone, F. M. Sabbatini, Y. St-Denis, M. G. Zampori, G. Vitulli, A. Worby, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5218.
- [243] V. K. Gore, V. V. Ma, R. Tamir, N. R. Gavva, J. J. S. Treanor, M. H. Norman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5825.
- [244] C. J. Smith, T. R. Early, A. B. Holmes, R. E. Shute, *Chem. Commun.* **2004**, 1976.
- [245] C. J. Smith, M. W. S. Tsang, A. B. Holmes, R. L. Danheiser, J. W. Tester, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3767.
- [246] C. Mauger, O. Buisine, S. Caravieilhès, G. Mignani, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3627.
- [247] M. Guino, K. K. M. Hii, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 608.
- [248] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3217.
- [249] N. End, K.-W. Schoning, *Top. Curr. Chem.* **2004**, 242, 241.
- [250] C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3820.
- [251] A. Leyva, H. Garcia, A. Corma, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7097.
- [252] M. an der Heiden, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1789.
- [253] K. Glegola, E. Framery, K. M. Pietrusiewicz, D. Sinou, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1728.
- [254] A. Konovets, A. Penciu, E. Framery, N. Percina, C. Goux-Henry, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3205.
- [255] K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6329; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6173.
- [256] J. Lemo, K. Heuze, D. Astruc, *Chem. Commun.* **2007**, 4351.
- [257] R. Nishio, S. Wessely, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 459.
- [258] J. L. Marugg, M. L. Neitzel, J. Tucker, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7537.
- [259] C. Weber, A. Demeter, G. I. Szendrei, I. Greiner, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7533.
- [260] X. X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8027.
- [261] M. Subat, B. König, *Synthesis* **2001**, 1818.
- [262] P. K. Sazonov, G. A. Artamkina, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 438.
- [263] K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, D. J. Zamecka-Krakowiak, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 929.
- [264] K. W. Chi, C. Addicott, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2910.
- [265] M. Nakanishi, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1823.
- [266] S. C. Burdette, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 6816.
- [267] C. C. Woodroffe, M. H. Lim, W. M. Bu, S. J. Lippard, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3097.
- [268] O. Johansson, *Synthesis* **2006**, 2585.
- [269] Z. J. Tonzetich, R. R. Schrock, *Polyhedron* **2006**, 25, 469.
- [270] X. X. Zhang, J. P. Sadighi, T. W. Mackewitz, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7606.
- [271] R. E. Ward, T. Y. Meyer, *Macromolecules* **2003**, 36, 4368.
- [272] K. Kawaguchi, K. Nakano, K. Nozaki, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5119.
- [273] T. Agou, J. Kobayashi, T. Kawashima, *Chem. Commun.* **2007**, 3204.
- [274] Y. Shiota, *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 1.
- [275] Y. Shiota, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 75.
- [276] M. C. Harris, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5327.
- [277] Q. L. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10028.
- [278] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10354.
- [279] H. Katayama, T. F. A. de Greef, H. Kooijman, A. L. Spek, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Tetrahedron* **2007**, 63, 6642.
- [280] G. S. Jiao, A. Loudet, H. B. Lee, S. Kalinin, L. B. A. Johansson, K. Burgess, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3109.
- [281] J. S. Yang, K. L. Liao, C. Y. Li, M. Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13183.
- [282] F. Thiemann, T. Piehler, D. Haase, W. Saak, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1991.