

Die C-C-Kreuzkupplung nach Liebeskind und Srogl

Hana Prokopcová und C. Oliver Kappe*

Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Kupfer ·

Organoschwefelverbindungen · Palladium

Um die Fülle an bereits bekannten hoch selektiven und zuverlässigen Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung zu ergänzen, besteht ein wachsendes Interesse an der Entwicklung neuer Verfahren mit einer veränderten oder orthogonalen Reaktivität. Liebeskind und Srogl beschrieben 2000 eine übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplung von Thioestern mit Boronsäuren zur Synthese von Ketonen unter neutralen Bedingungen. Diese desulfurierende Kreuzkupplung verläuft unter Palladium(0)-Katalyse mit stöchiometrischem Kupfer(I)-Zusatz, folgt einem beispiellosen Mechanismus und ist auf eine Reihe von Organoschwefellderivaten und nucleophilen Organometallreagentien anwendbar. Hier betrachten wir neuere Anwendungen dieser faszinierenden Reaktion in der organischen Synthese. Besondere Berücksichtigung finden Fälle, bei denen herkömmliche Methoden der C-C-Bindungsbildung versagt haben.

1. Einleitung

Übergangsmetallkatalysierte C-C-Kreuzkupplungen gehören zu den effektivsten Umwandlungen in der organischen Synthese.^[1] Die allgemein milden Reaktionsbedingungen, die hohe Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und die breite Verfügbarkeit der Reagentien sind einige der Gründe für den wachsenden Erfolg dieser C-C-Verknüpfungsmethoden. Bei den meisten Kreuzkupplungen wird ein elektrophiles Organohalogenid (oder ein ähnliches Substrat) mit einem nucleophilen Organometallreagens umgesetzt, doch es wurden auch Varianten mit Organoschwefelverbindungen als elektrophilen Reaktionspartnern beschrieben.^[2] In diese Gruppe fallen die vielfältigen palladium- und nickelkatalysierten desulfurierenden C-C-Kreuzkupplungen von Sulfonylchloriden, Sulfoxiden oder Sulfonen mit Organometallreagentien.^[2]

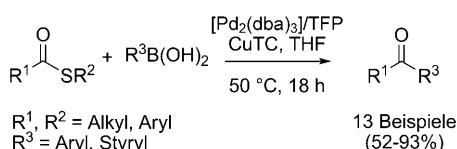
Organoschwefelverbindungen können oxidativ an niedervalente Übergangsmetallspezies addieren;^[3] daher sollte die Aktivierung der sehr stabilen Bindung, die zwischen dem Metallzentrum des Katalysators (Pd, Ni, Pt) und dem „weichen“ Schwefelatom gebildet wird, entscheidend für die ka-

cher Bedeutung.

talytische Umsetzung von Organoschwefelverbindungen sein. Die Wahl des nucleophilen Metallreagens (beispielsweise eine Organozinn-, Organobor-, Organosilicium-, Organozink- oder Organomagnesiumverbindung) für den anschließenden Transmetallierungsschritt ist von beträchtlicher Bedeutung. Kreuzkupplungsmethoden nutzen heutzutage zunehmend Boronsäuren als Kupplungspartner.^[4] Boronsäuren sind meist luft- und feuchtigkeitsstabil, vergleichsweise schwach toxisch und in vielen Fällen kommerziell erhältlich, was sie zu bevorzugten Kreuzkupplungsreagentien macht. Kupplungen von Organoschwefelverbindungen mit Boronsäuren wären in der Synthese von besonders großem Nutzen, da beide Reaktionspartner leicht zugänglich, stabil und wenig toxisch sind. Ein entscheidender Schritt eines solchen Kupplungsprozesses wäre die Transmetallierung der Boronsäure mit dem intermediär gebildeten Metallthiolat unter Abspaltung des Thiolatliganden. Jedoch machen die geringe Thiophilie von Bor und die geringe Nucleophilie von Organoborderivaten eine solche Transmetallierung unmöglich.

Liebeskind und Srogl berichteten 2000 über eine mechanistisch beispiellose palladiumkatalysierte C-C-Kreuzkupplung zur Synthese von Ketonen aus Thioestern und Boronsäuren unter neutralen Bedingungen (Schema 1).^[5,6] Eine Besonderheit dieses Verfahrens ist der Einsatz einer stöchiometrischen Menge eines Kupfer(I)-carboxylats, beispielsweise Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat (CuTC), als thiophiler Metallcofaktor. Seit ihrer Entdeckung wurde die Anwendungsbreite dieser faszinierenden C-C-Verknüpfungsmethode beträchtlich erweitert, sodass nun erfolgreiche Kreuzkupplungen zwischen verschiedenen Organoschwefel- und Organometallreagentien bekannt sind. Dieser Kurzaufsat verfolgt die Entwicklung auf diesem rasant wachsenden

[*] Dr. H. Prokopcová, Prof. Dr. C. O. Kappe
Institut für Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz
Heinrichstraße 28, 8010 Graz (Österreich)
Fax: (+43) 316-380-9840
E-Mail: oliver.kappe@uni-graz.at
Homepage: <http://www.maos.net>



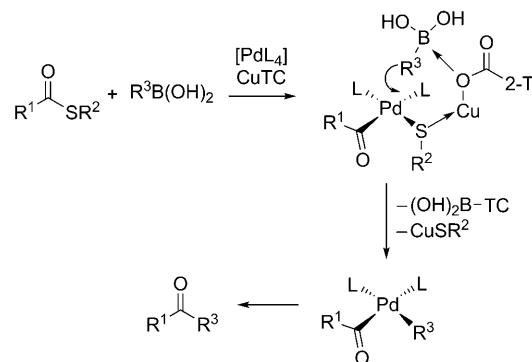
Schema 1. Palladiumkatalysierte, Kupfer(I)-vermittelte Liebeskind-Srogl-Ketonsynthese. CuTC = Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat, dba = Dibenzylidenaceton, TFP = Tri(2-furyl)phosphoran.

Gebiet unter besonderer Berücksichtigung mechanistischer Aspekte der Liebeskind-Srogl-Reaktion und ihrer Anwendungen in der Synthese.

2. Mechanismus

Die Palladium(0)-katalysierte, Kupfer(I)-vermittelte desulfurierende Kreuzkupplung kann mechanistisch als eine kombinierte thiophile und borophile Aktivierung (durch selektive Wechselwirkung des „weichen“ Schwefelatoms mit dem „weichen“ Kupferzentrum und des Carboxylat-Gegenions mit dem Borzentrum) verstanden werden. Bei Verwendung eines Kupfer(I)-Halogenids oder von CuCN anstelle des Kupfer(I)-Carboxylats wurde kein Kupplungsprodukt erhalten.^[5] Der Erfolg blieb auch bei Zugabe eines Zink(II)-Carboxylats aus, obwohl Zink(II)-Salze als Aktivatoren von Metallthiolaten in nickelkatalysierten Kreuzkupplungen von organischen Schwefelverbindungen mit Organozinkreagentien bekannt sind.^[7]

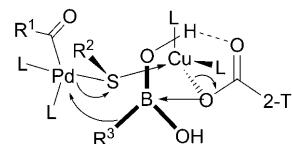
Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus für die Pd⁰-katalysierte, Cu^I-vermittelte Kupplung ist in Schema 2 dargestellt.^[5,8] Nach der oxidativen Addition des Thioesters an den Palladium(0)-Katalysator erfüllt das Kupfer(I)-Carboxylat eine doppelte Funktion: Polarisierung der Pd-S-Bindung durch Koordination des Schwefelzentrums an das Cu^I-Zentrum und gleichzeitige Aktivierung der dreiwertigen Borverbindung durch Koordination der Carboxylatgruppe zum Borzentrum. Dafür ist ein Äquivalent der Kupfer(I)-Verbindung notwendig, da das im Verlauf der Reaktion freigesetzte Thiolut abgefangen werden muss. Für diese Kupplungsreaktion kann ein beliebiges, leicht zugängliches Kupfer(I)-Carboxylat verwendet werden. Gründe für die Wahl von handelsüblichem CuCT oder, in nachfolgenden



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus der Liebeskind-Srogl-Reaktion. 2-T = 2-Thienyl, TC = Thiophen-2-carboxylat, L = Ligand.

Untersuchungen, Kupfer(I)-3-methylsalicylat (CuMeSal) oder Kupfer(I)-diphenylphosphinat (CuDPP) waren für Liebeskind und Srogl die geringen Kosten und die relativ hohe Stabilität an der Luft.^[5,7,8] Um eine unerwünschte Oxidation des Cofaktors zu einer Kupfer(II)-Spezies zu vermeiden, müssen die Reaktionen normalerweise in einer Inertatmosphäre ausgeführt werden.

Während für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Boronsäuren mit organischen Halogeniden eine Base notwendig ist,^[9] erwies sich eine Sauerstoffbase für die Liebeskind-Srogl-Reaktion als nachteilig.^[10] Auf der Grundlage dieser Beobachtung und der viel höheren Reaktivität von Boronsäuren gegenüber Boronaten wurde ein ternärer Komplex mit Wasserstoffbrücken als reaktives Intermediat angenommen (Schema 3).^[10] Ein Reaktionsweg geringer



Schema 3. Vorgeschlagene Bildung eines ternären Komplexes bei der Liebeskind-Srogl-Reaktion.

Energie über diesen ternären Komplex wäre höchstwahrscheinlich sterisch beeinflussbar und von Wasserstoffbrücken der Boronsäure zum Carboxylation abhängig.^[10]

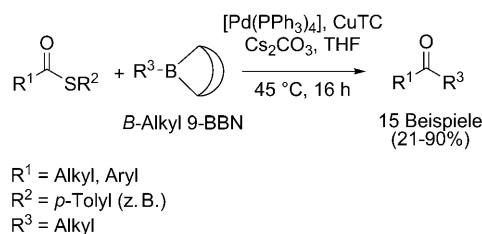


C. Oliver Kappe ist außerordentlicher Professor der Chemie an der Karl-Franzens-Universität Graz (Österreich), wo er 1992 bei Prof. Gert Kollenz in organischer Chemie promovierte. Nach Postdoktoraten bei Prof. Curt Wentrup an der University of Queensland in Brisbane (Australien) und Prof. Albert Padwa an der Emory University in Atlanta (USA) kehrte er 1996 an die Universität Graz zurück und begann die Arbeit an seiner Habilitation. 2003 ging er zu einem Forschungsaufenthalt in der Gruppe von Prof. K. Barry Sharpless an das Scripps Research Institute (La Jolla, USA).



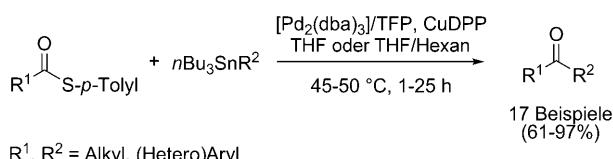
Hana Prokopcová wurde 1981 in Nové Zámky (Slowakei) geboren. Sie studierte organische Chemie an der Comenius-Universität in Bratislava (Slowakei). Nach dem Master-Abschluss begann sie 2004 ihre Doktorarbeit bei Prof. C. Oliver Kappe an der Karl-Franzens-Universität Graz (Österreich) über mikrowellenunterstützte übergangsmetallkatalysierte Reaktionen. Im Juli 2008 ging sie als Postdoktorandin zu Prof. Bert Maes an die Universität Antwerpen (Belgien).

Das intermediäre Auftreten eines solchen ternären Komplexes wurde im Verlauf der Entwicklung einer Pd-katalysierten Kupplung von Thioestern mit aliphatischen Bororeagentien bestätigt.^[10] In der Suzuki-Kreuzkupplung wurden mit Alkylboronsäuren vergleichsweise geringe Ausbeuten erzielt,^[9] und auch bei der Liebeskind-Srogl-Kupplung von organischen Schwefelverbindungen war mit Alkylboronsäuren nur eine geringe Reaktivität zu beobachten. Wie im Fall der Suzuki-Kupplung konnte dieses Problem durch die Verwendung von *B*-Alkyl-9-BBN beseitigt werden (9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan).^[10] Zunächst reagierten die *B*-Alkyl-9-BBN-Reagentien nur träge in der basenfreien Liebeskind-Srogl-Kupplung. Wie bereits für Boronate beobachtet wurde, verhinderten der Raumbedarf der *B*-Alkyl-9-BBN-Reagentien die doppelte Aktivierung durch das Kupfer(I)-Reagens und damit die Bildung des ternären Komplexes. Daher wurde in diesem Fall die Base Cs_2CO_3 eingesetzt, um das Borreagens zu aktivieren. Unter diesen veränderten Bedingungen gelang die Synthese von Arylalkyl- und Dialkylketonen mit verschiedenen funktionellen Gruppen in mäßigen bis ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 4).^[10]



Schema 4. Kupplung von Thioestern mit aliphatischen Organoborverbindungen.

Liebeskind et al. entwickelten auch einen alternativen Ansatz zur Synthese von Ketonen durch die Kupplung von Thioestern mit Organostannanen (Schema 5).^[11] Die Reak-

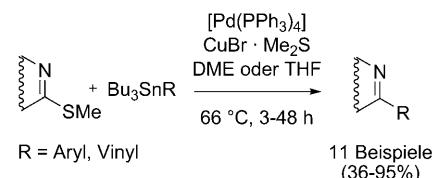


Schema 5. Kupplung von Thioestern mit Organostannanen. CuDPP = Kupfer(I)-diphenylphosphinat.

tion beruht auf der gleichen basenfreien Pd^0 -katalysierten, Cu^1 -vermittelten Methode. Die Variante mit Zinnreagentien ist in solchen Fällen bevorzugt, in denen Stannane leichter zugänglich sind als Boronsäuren. Während außerdem verschiedene Heteroarylboronsäuren mit einem Heteroatom in α -Stellung, beispielsweise 2-Pyridinboronsäure, in Kreuzkupplungen mit organischen Schwefelverbindungen schwierige Substrate sind, führten die entsprechenden Organostannane zu einer effizienten Kupplung.^[11] Die Behandlung von Thioestern mit Tri-*n*-butylorganostannanen unter Katalyse

durch $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{TFP}$ in Gegenwart eines Äquivalents an CuDPP führte in 61–97% Ausbeute zu den gewünschten Ketonen (Schema 5).

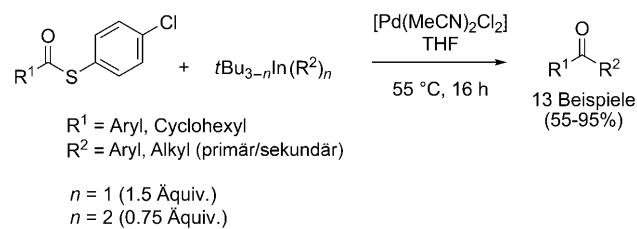
In unabhängigen Untersuchungen entwickelten Guillau met et al. ähnliche Pd-katalysierte Kreuzkupplungen von Vinyl- und Arylstannanen mit π -elektronenarmen Heteroarenen.^[12] Diese Reaktionen wurden mit Methylthioethern von Heteroarenen in Gegenwart von $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ ausgeführt (Schema 6). Die hohen Ausbeuten an isoliertem Produkt



Schema 6. Kupplung von heteroaromatischen Thioethern mit Organostannanen in Gegenwart von $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

lassen annehmen, dass das Carboxylat-Gegenion für die Transmetallierung vom Sn zum Pd nicht erforderlich ist (anders als bei der Verwendung von Organoborsubstraten; siehe Schema 2) und dass das Cu^1 -Reagens lediglich die Pd-S-Bindung aktiviert.

Somit sind Thioester ausgezeichnete Kupplungspartner für Boronsäuren und Organostannane unter milden und basenfreien Bedingungen. Nach Aufklärung der aktivierenden Wirkung von Cu^1 in der Liebeskind-Srogl-Reaktion (Schema 2 und Schema 3) wird vermutet, dass die Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit ausreichend thiophilen metallorganischen Kupplungspartnern auch ohne die stöchiometrische Menge eines Cu^1 -Aktivators direkt ablaufen könnte. Unter Berücksichtigung des Prinzips der harten und weichen Säuren und Basen von Pearson^[13] entwickelten Liebeskind et al. 2005 eine rein palladiumkatalysierte, kupferfreie Variante,^[14] bei der sowohl aryl- als auch mit primären und sekundären Alkylgruppen substituierte Organoindiumreagentien mit Thioestern in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$ (5 Mol-%) in THF ohne Base in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Ketonen gekuppelt wurden (Schema 7).

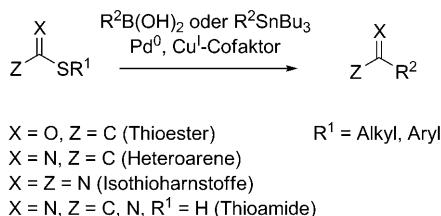


Schema 7. Palladiumkatalysierte Kupplung von Thioestern mit Organoindiumverbindungen.

3. Anwendungsbreite

Der Anwendungsbereich der ursprünglichen Pd^0 -katalysierten, Cu^1 -vermittelten C-C-Kreuzkupplung nach Liebes-

kind und Srogl zwischen Thioestern^[5,10,11,14,15] und Boronsäuren (Schema 1) wurde in den nachfolgenden Jahren beträchtlich erweitert. Heute sind beachtlich selektive C-C-Kreuzkupplungen zahlreicher Organoschwefelreagentien mit Boronsäuren und anderen Organometallsubstraten bekannt (Schema 8).

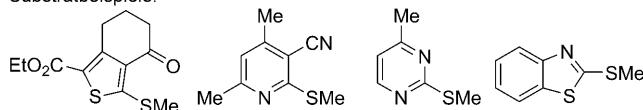


Schema 8. Anwendung verschiedener Substrate in der Liebeskind-Srogl-Reaktion.

Liebeskind und Srogl berichteten 2002 über die effiziente Kupplung von heteroaromatischen Thioethern mit Boronsäuren unter den für elektrophile Thioester entwickelten Bedingungen (Schema 9).^[8] Im Allgemeinen verliefen die



Substratbeispiele:

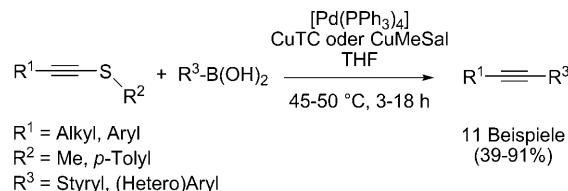


Schema 9. Kupplung von heteroaromatischen Thioethern mit Boronsäuren.

Kreuzkupplungen problemlos innerhalb von 18 h bei 50 °C in THF. In einigen Fällen, beispielsweise bei der Umsetzung von 2-(Methylthio)benzothiazol mit 3-Pyridinboronsäure, erwies sich die Zugabe von Zn(OAc)₂ als vorteilhaft. Vermutlich bindet Zn(OAc)₂ an das basische Stickstoffatom des Pyridinrings und verhindert dadurch die Deprotonierung der Boronsäure. Die gleiche Wirkung wurde bei der Kupplung anderer Reagentien mit einem basischen Stickstoffatom beobachtet.^[8] Einfache Arylthioether waren unter den Bedingungen von Liebeskind und Srogl nur eingeschränkt reaktiv. Nur Substrate mit elektronenziehenden Substituenten führten in geringen Ausbeuten zu den gewünschten C-C-Kupplungsprodukten.^[8] Die bessere Reaktivität von heterocyclischen Thioethern kann auf das π-elektronenarme heteroaromatische System zurückgeführt werden, das ein elektro-negatives Atom (N oder S) in α-Position zur Sulfidgruppe enthält (Schema 9).

Die C-C-Kupplungen von heterocyclischen Thioethern mit Aryl-, Heteroaryl- und Alkenylstannanen führten in guten Ausbeuten zu substituierten Heterocyclen (siehe auch Schema 6).^[16] Auf gleiche Weise fand die C-C-Kupplung von Thioethern Anwendung in der Synthese von geschützten Aryl- und Heteroarylaminen,^[17] bei der Funktionalisierung von chiralen Oxazolinen mit Organoboranen und -stannanen,^[18] in der Synthese von Diketopyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-Fluorophoren^[19] und bei der Bildung von unterschiedlich substituierten Triazinen^[20] und Tetrazinen.^[21]

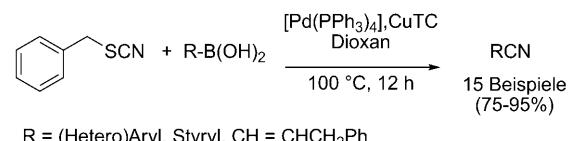
Als Ergänzung zur klassischen Sonogashira-Kreuzkupplung von terminalen Alkinen^[22] wurde die Pd⁰/Cu¹-vermittelte Liebeskind-Srogl-Reaktion für die Synthese von unsymmetrischen und symmetrischen Alkinen durch die milde und basenfreie Kreuzkupplung von Thioalkinen mit Boronsäuren genutzt (Schema 10).^[23] Die oxidative Addition der C-S-



Schema 10. Kupplung von Alkinylthioethern mit Boronsäuren zu internen Alkinen.

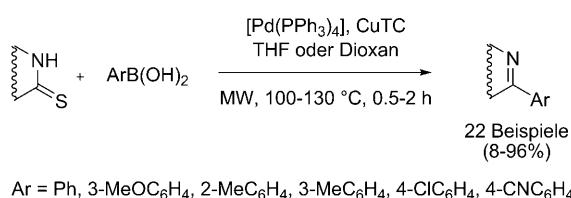
Bindung des Thioalkins an das Pd⁰-Zentrum konnte durch die Isolierung eines Alkinylpalladiumthiolats in 63 % Ausbeute bei der Umsetzung von [Pd(PPh₃)₄] mit Phenylethynyl-*p*-tolylsulfid in Benzol bei Raumtemperatur bestätigt werden.

Die wachsende Familie der desulfurierenden Kreuzkupplungen zwischen Organoschwefel- und Organometallverbindungen umfasst auch eine neue Synthesemethode für Nitrile, über die Zhang und Liebeskind zuerst 2006 berichteten.^[24] Mithilfe dieser ungewöhnlichen Cyanierung von Boronsäuren mit Thiocyanaten konnten Aryl- und Alkenyl-nitrile in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten werden (Schema 11), doch weder Boronatester noch Boroxine waren für diese Cyanierung geeignete Substrate.



Schema 11. Cyanierung von Boronsäuren mit Thiocyanaten zur Synthese von Nitrilen.

Kürzlich entwickelten wir eine direkte C-C-Kreuzkupplung von cyclischen Thioamiden und Thioharnstoffen mit Boronsäuren ohne Basezusatz nach Liebeskind und Srogl (Schema 12).^[25,26] Die desulfurierende Kupplung von Thio-



Schema 12. Kupplung von heterocyclischen Thioamiden mit Boronsäuren. MW = Mikrowellenbestrahlung.

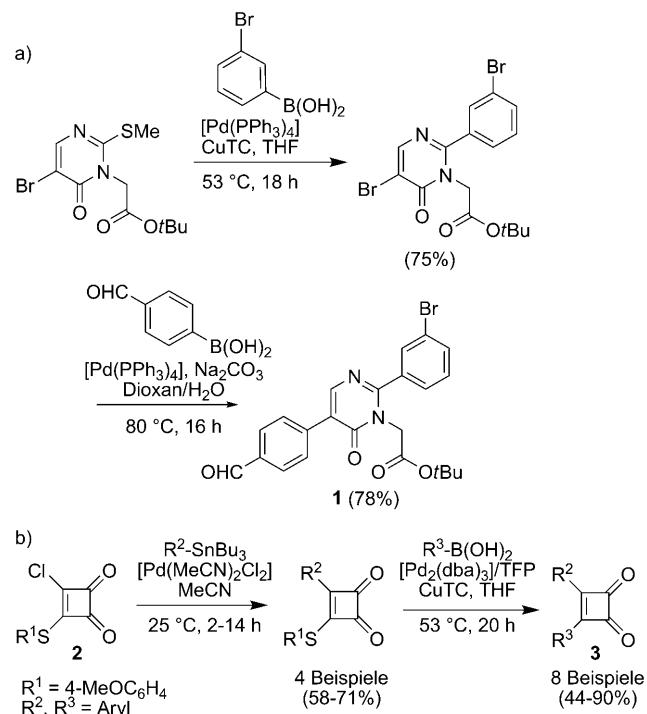
amidfragmenten mit einer latenten Thiolfunktion ist höchst ungewöhnlich, da die konkurrierende C-S-Kreuzkupplung bei solchen Substraten normalerweise begünstigt ist.^[27] Mit aromatischen und nichtaromatischen fünf- und sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein Thioamidfragment enthielten, wurden erfolgreiche Kreuzkupplungen beobachtet. Die meisten Reaktionen verliefen unter kontrollierter Mikrowellenbestrahlung bei 100 °C innerhalb von 2 h vollständig und in hohen Ausbeuten.^[26] Für höhere Umsätze ist eine größere Menge (2–3 Äquiv.) an CuTC-Cofaktor erforderlich als bei Kreuzkupplungen von N-heteroaromatischen Thioethern und Thioestern mit Boronsäuren (Schema 1 und 9). Der Grund dafür ist vermutlich die anfängliche Bildung eines Kupfer(I)-Thiolats aus dem Thioamid.

Die Verwendung von Thioamiden als Substrate für Reaktionen mit Boronsäuren hat den Vorteil, dass die Reaktivität eingestellt werden kann. Beim Austausch des anaeroben Pd⁰/Cu¹-Katalysesystems gegen ein aerobes Cu^{II}-System findet anstelle der C-C- eine C-S-Kreuzkupplung statt (Schema 13).^[26] Die direkte C-C-Kreuzkupplung von cyclischen Thioharnstoffen mit Boronsäuren wurde für die Synthese von Bibliotheken von 2-Aryl-1,4-dihydropyrimidinen als potenzielle nichtnukleosidische Inhibitoren der Replikation des Hepatitis-B-Virus^[25] und für die Synthese von 2H-2-Imidazolinen^[28] genutzt.

Die Liebeskind-Srogl-Kupplung ist für die Synthese von großem Nutzen, da die milden und basenfreien Bedingungen für Organoschwefelverbindungen sehr spezifisch sind. Die Pd⁰/Cu¹-Methode kann somit bezüglich herkömmlicher Pd⁰-katalysierter Suzuki-Miyaura- und Stille-Reaktionen als orthogonal betrachtet werden.^[29,30] Die desulfurierende Kupplung unterscheidet sich von der Suzuki-Reaktion, weil bei dieser eine Base oder ein Fluorid zugesetzt werden muss, um die Borverbindung für die Transmetallierung zu aktivieren.^[9] Auch mit Organostannanen, die gewöhnlich keinen Zusatz für die Transmetallierung erfordern, wurde eine sehr hohe Selektivität für die Kreuzkupplung am thiosubstituierten Kohlenstoffatom beobachtet.^[30] Diese Ergebnisse zeigen

deutlich, dass Kupfer(I)-carboxylate die Kupplung zur C-S-Gruppe lenken können.

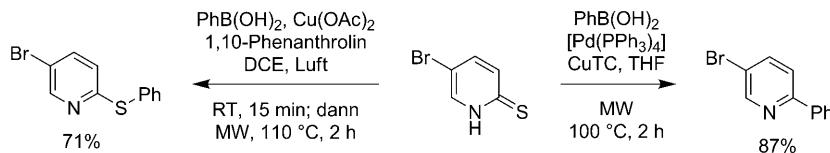
Die Synthesen des Pyrimidinons **1** und der zweifach funktionalisierten Cyclobutendione **3** stellen die Selektivität dieser C-C-Verknüpfungsmethode eindrucksvoll unter Beweis (Schema 14; siehe auch Schema 13). Liebeskind et al.



Schema 14. Orthogonale Reaktivität: a) Liebeskind-Srogl- und Suzuki-Miyaura-Kupplung; b) Stille- und Liebeskind-Srogl-Kupplung.

verwendeten ein Pyrimidinon in einer selektiven, durch Palladium(0) und Kupfer(I)-carboxylat katalysierten Kupplung zwischen 3-Brombenzolboronsäure und der C-SMe-Gruppe (Schema 14a).^[29] Bei der nachfolgenden Suzuki-Miyaura-Kupplung, die selektiv am reaktiveren Bromsubstituent in 5-Position des Heterocyclus abließ und das Produkt **1** in 78 % Ausbeute ergab, wurde anstelle von Kupfer(I)-carboxylat die Base Na₂CO₃ eingesetzt.

Das zweite Beispiel zeigt die Synthese von unsymmetrisch substituierten Diarylcyclobutendionen nach Peña-Cabrera und Aguilar-Aguilar (Schema 14b). Die 4-(Arylthio)-3-chlorcyclobuten-1,2-dione **2** wurden in einer Stille-Kreuzkupplung mit Organostannanen umgesetzt, wobei die Reaktion ohne Cu¹-Verbindung ausschließlich am Chlorsubstituenten stattfand und die Produkte in 58–71 % Ausbeute lie-



Schema 13. Variable Reaktivität eines bromierten Thioamids in der Kreuzkupplung mit Phenylboronsäure.

ferte.^[30] Im nachfolgenden Schritt wurde der Cyclobutadienonring am thiosubstituierten Kohlenstoffatom in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen eines Kupfer(I)-carboxylats mit Boronsäuren oder Organostannanen zu den Diarylcyclobutadienonen **3** gekuppelt (44–90% Ausbeute, Schema 14b).^[30,31]

4. Anwendung in der organischen Synthese

4.1. Peptidsynthese

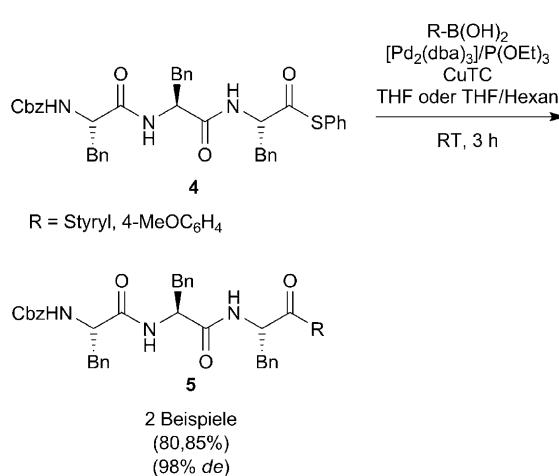
Die Entwicklung neuer Synthesewege für enantiomerenreine N-geschützte α -Aminoketone und Peptidylketone ist immer noch eine große Herausforderung. Kürzlich berichteten Liebeskind et al. über die erste Synthesemethode für pH-empfindliche Peptidylketone aus Mono-, Di- und Tripeptidylthioestern und Boronsäuren.^[32] Die N-geschützten Peptidylketone wurden hoch enantiomerenrein und in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten durch Pd^0 -katalysierte, Cu^I -vermittelte Kreuzkupplung von Aryl-, π -elektronenreichen Heteroaryl- oder Alkenylboronsäuren unter leicht abgewandelten Liebeskind-Srogl-Bedingungen synthetisiert. Dabei war die Wahl des Katalysesystems entscheidend, da eine Sequenz aus metallkatalysierter Decarbonylierung und β -Hydridelminierung leicht als Nebenreaktion auftreten kann.^[32] Ein kleiner, schwach elektronenschiebender $P(OEt)_3$ -Ligand erwies sich für die Kupplungen von N-Cbz- und N-Boc-geschützten α -Aminothioester als optimal. Der schwach basische $P(OEt)_3$ -Ligand besetzt die Koordinationsstellen am Pd -Zentrum, ohne die Elektrophilie des Katalysators zu beeinträchtigen, und erhöht dadurch die Geschwindigkeit der Transmetallierung und verlangsamt die Decarbonylierung als Nebenreaktion. Somit waren die hoch enantiomerenreinen N-Cbz-geschützten Peptidylketone **5** aus den Peptidylthioestern **4** und Boronsäuren (1.5–3 Äquiv.) unter Verwendung von $[Pd_2(dba)_3]$ (2.5 Mol-%) und $P(OEt)_3$ (20 Mol-%) in Gegenwart von CuTC (1.2 Äquiv.) in THF oder THF/Hexan bei Raumtemperatur zugänglich (Schema 15).^[32] Unter die-

sen Bedingungen wurden Boronsäuren mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften umgesetzt, wobei ungeschützte polare funktionelle Gruppen toleriert wurden. Bei diesen milden und flexiblen Kreuzkupplungen blieb die Konfiguration der stereogenen Zentren vollständig erhalten.

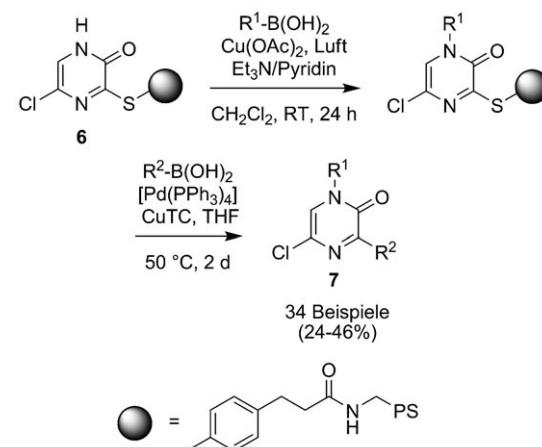
4.2. Festphasensynthese

Die Festphasensynthese ist eine weitverbreitete Strategie zur Herstellung von Verbindungsbibliotheken. Im Allgemeinen ist die Wahl des Linkers für eine erfolgreiche Synthese von ausschlaggebender Bedeutung.^[33] Linker, die Sulfidgruppen enthalten, sind unter den unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen stabil und werden vor dem abschließenden Abspaltungsschritt normalerweise zu einem Sulfon oxidiert („Safety-catch“-Linker).^[33] Die Verbindungen der Bibliothek werden dann durch Substitution mit Nucleophilen, beispielsweise Aminen oder Alkoholen, vom festen Träger abgespalten. Wahlweise können die Zielverbindungen in einigen Fällen durch Behandlung mit einem stark nucleophilen Amin direkt vom Sulfidlinker freigesetzt werden.^[34] Beide Methoden führen zu Produkten mit einer Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung.

Van der Eycken et al. berichteten kürzlich über eine neue Reaktion, bei der die Abspaltung von der Festphase über die C-C-Kreuzkupplung nach Liebeskind und Srogl abläuft.^[35] Bei dieser Festphasenmethode mit orthogonalen übergangsmetallkatalysierten Schritten geht ein harzgebundenes Pyrazinon **6** zunächst eine N-Arylierung nach Chan und Lam^[36] mit einer Boronsäure in Gegenwart einer Cu^{II} -Verbindung ein, bevor es durch eine Pd^0/Cu^I -vermittelte Liebeskind-Srogl-Reaktion mit einer weiteren Boronsäure vom Sulfidlinker abgespalten wird (Schema 16). Eine zweitägige Be-



Schema 15. Synthese von enantiomerenreinen Peptidylketonen **5**.
Bn = Benzyl, Cbz = Carbobenzyloxy.



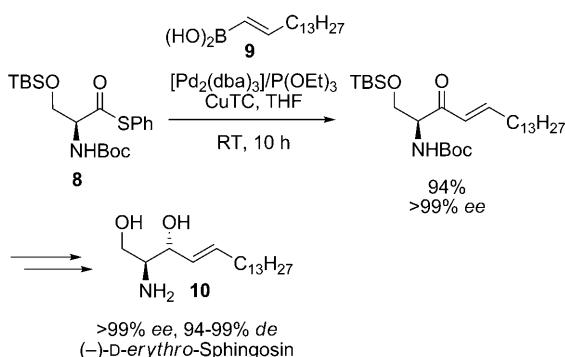
Schema 16. Festphasensynthese von Pyrazinonen unter Anwendung der Liebeskind-Srogl-Reaktion als Abspaltungsmethode. PS = Polystyrolharz.

handlung der harzgebundenen Pyrazinone mit einem Überschuss an Arylboronsäure (2 Äquiv.), $[Pd(PPh_3)_4]$ (6 Mol-%) und CuTC (3 Äquiv.) in THF bei 50°C führte als Abspal-

tungsschritt zu den besten Ergebnissen. Die erwarteten 1*H*-2-Pyrazinone **7** wurden in hoher Reinheit erhalten (Schema 16). Eine analoge Synthese der Pyrazinone **7** in Lösung wurde ebenfalls von der Forschungsgruppe beschrieben.^[37]

4.3. Naturstoffsynthese

Die desulfurierende Pd^0 -katalysierte, Cu^1 -vermittelte Liebeskind-Srogl-Reaktion kann wegen ihrer weiten Einsatzfähigkeit und großen Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen für Totalsynthesen von Vorteil sein.^[38-40] Yang und Liebeskind entwickelten beispielsweise eine sechsstufige Totalsynthese von hoch enantiomerenreinem $(-)$ -*d-erythro*-Sphingosin (**10**) aus *N*-Boc-*L*-Serin mit einer Thioester-Borronsäure-Kreuzkupplung als entscheidendem Verknüpfungsschritt (Schema 17).^[38] Die Behandlung des *N*-Boc- und *O*-



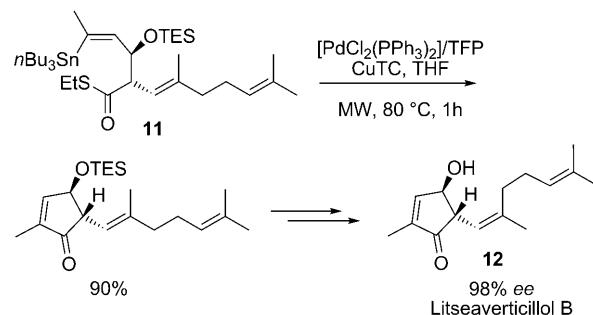
Schema 17. Totalsynthese von (–)-d-erythro-Sphingosin (10). Pd^0/Cu^1 -vermittelte Kupplung des Thioesters 8 mit der Alkenylboronsäure 9. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

TBS-geschützten Serinthiophenylestern **8** mit (*E*)-1-Penta-decenylborationäure (**9**) in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators und eines Kupfer(I)-Carboxylats führte in hoher Ausbeute (94 %) und Enantiomerenreinheit (> 99 % *ee*) zu (*-*)-*d*-*erythro*-Sphingosin (**10**). Im Verlauf der Reaktion und Aufarbeitung wurde keine *E/Z*-Isomerisierung des α,β -ungesättigten Ketons beobachtet. Die Anwendung zur Synthese anderer funktionalisierter Serinthioester bewies die große Toleranz der Methode gegenüber Phosphat- und Glycosid-Einheiten.^[38]

Die erste intramolekulare Variante der Pd^0/Cu^1 -vermittelten Kupplung wurde von Morita und Kuwahara beschrieben.^[39] In ihrer sechsstufigen enantioselektiven Totalsynthese des $1R,5S$ -Stereoisomers von Litseaverticillol B (**12**) stellte eine mikrowellenunterstützte Cyclisierung des stannylierten Thioesters **11** den entscheidenden C-C-Verknüpfungsschritt dar (Schema 18).

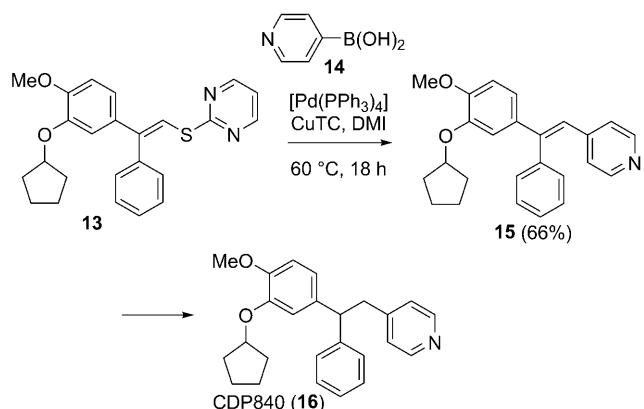
4.4. Modifizierung heterocyclischer Systeme

Itami, Yoshida et al. untersuchten eine ungewöhnliche Variante der Liebeskind-Srogl-Kupplung in der Synthese von CDP840 (**16**), einem potenziellen Asthmatherapeutikum.^[40]



Schema 18. Totalsynthese von Litseaverticillol B. Pd^0/Cu^1 -vermittelte intramolekulare Kupplung des stannylierten Thioesters **11**. TES = Triethylsilyl.

Nach einer stereoselektiven doppelten Mizoroki-Heck-Reaktion und der Bildung des β,β -diarylierten Vinylsulfids **13** war die Einführung der 4-Pyridylgruppe in der vicinalen Position zu den Arylsubstituenten an der C-C-Doppelbindung erforderlich (Schema 19). Eine desulfurierende Kupplung des

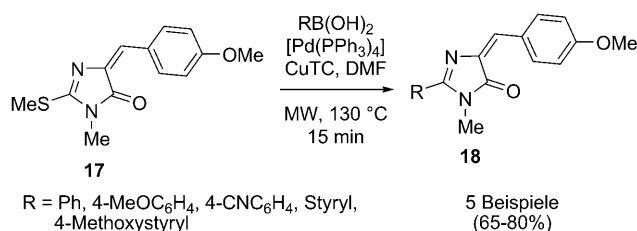


Schema 19. Totalsynthese von CDP840. Pd^0/Cu^I -vermittelte Kupplung des Alkenylsulfids **13** mit der Boronsäure **14**. DMI = 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon

Alkenyl-2-pyrimidylsulfids **13** mit 4-Pyridinboronsäure (**14**) führte in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und CuTC zum gewünschten Produkt **15**. Prinzipiell kann sowohl die Alkenyl- als auch die Pyrimidylgruppe am Schwefelatom übertragen werden, doch die Übertragung der Pyrimidylgruppe ist der schnellere Prozess. Der Erfolg einer Liebeskind-Srogl-Reaktion scheint daher wesentlich von der Art des Arylsubstituenten am Schwefelatom abzuhängen. Die besten Ergebnisse für die Übertragung der Alkenylgruppe unter Bildung von **15** wurden mit dem 2-Pyrimidyl-substituierten Alkenylsulfid **13** erzielt.

Zahlreiche der kürzlich beschriebenen Liebeskind-Srogl-Reaktionen dienten der Modifizierung heterocyclischer Gerüste, die geeignete schwefelhaltige funktionelle Gruppen trugen. Die Liebeskind-Srogl-Reaktion ist dabei besonders wertvoll, wenn andere Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen versagen oder eine orthogonale Reaktivität erforderlich ist. Die Struktur der Substrate setzt der Anwendung klassi-

scher Funktionalisierungsmethoden häufig Grenzen; beispielsweise kann sich die Synthese der Substrate als schwierig erweisen, oder die Substrate selbst sind nur wenig stabil oder reaktiv. Die Synthese der 2-Arylimidazolinone **18** durch Liebeskind-Srogl-Kupplungen des 2-Methylthioimidazolons **17** mit Aryl- und Alkenylboronsäuren ist dafür ein repräsentatives Beispiel:^[41] Da 2-Chlor- oder 2-(Trifluormethylsulfonyloxy)imidazolinone instabil sind und nicht nach einem der üblichen Kreuzkupplungsverfahren umgesetzt werden können, wurde die Liebeskind-Srogl-Reaktion mit dem sehr stabilen 2-Methylthioimidazolon **17** gewählt (Schema 20).



Schema 20. Funktionalisierung des Imidazolins **17**. DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

Ebenso beschrieben Dehaen et al. die Synthese verschiedenartig funktionalisierter Oxacalix[2]aren[2]pyrimidine **20** aus dem Bis(methylthio)-substituierten Oxacalix[4]aren **19** (Schema 21).^[42] Durch Liebeskind-Srogl-Reaktionen wurden verschiedene Arylgruppen an die Pyrimidinringe gekuppelt (68–78 % Ausbeute). Die einstufige Arylierung nach der Makrocyclisierung war effizienter als der

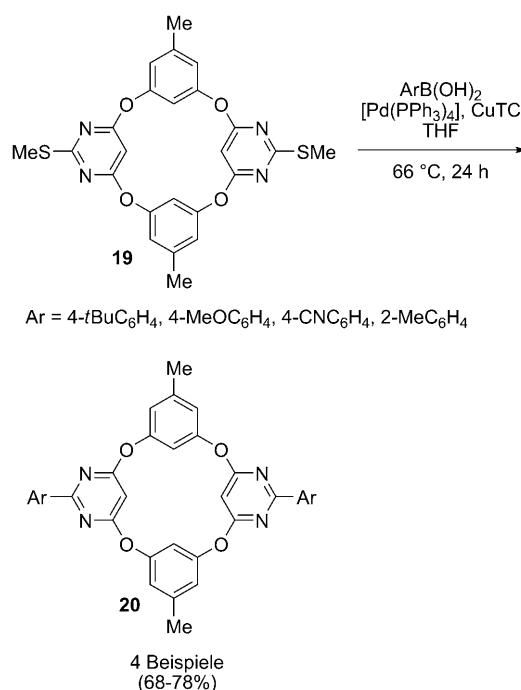
Aufbau des Makrocyclus aus den entsprechenden arylsubstituierten Dihalogenpyrimidin-Komponenten.^[42]

Da die starke Thiophilie des Cu^I-Reagens die selektive Umsetzung von Organoschwefelverbindungen in Liebeskind-Srogl-Reaktionen bewirkt, kann eine veränderte Reaktivität mit nucleophilen Kupplungspartnern beobachtet werden, wenn das Sulfidsubstrat ein zweites elektrophiles Zentrum enthält (gewöhnlich einen Halogensubstituenten). Eine solche orthogonale Reaktivität wurde zur Funktionalisierung der Pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **21**,^[43] der Pyrazine **22**^[44] und der Bodipy-Farbstoffe **23**^[45] mit mehreren reaktiven Zentren genutzt (Schema 22). Die Liebeskind-Srogl-Kreuzkupplung wurde auch erfolgreich zur Synthese von Ferrocenderivaten angewendet, beispielsweise bei der Herstellung von mono- und disubstituierten Arylferrocenylketonen wie **24**^[46] und des Squaroylferrocens **25**^[47] (Schema 23).

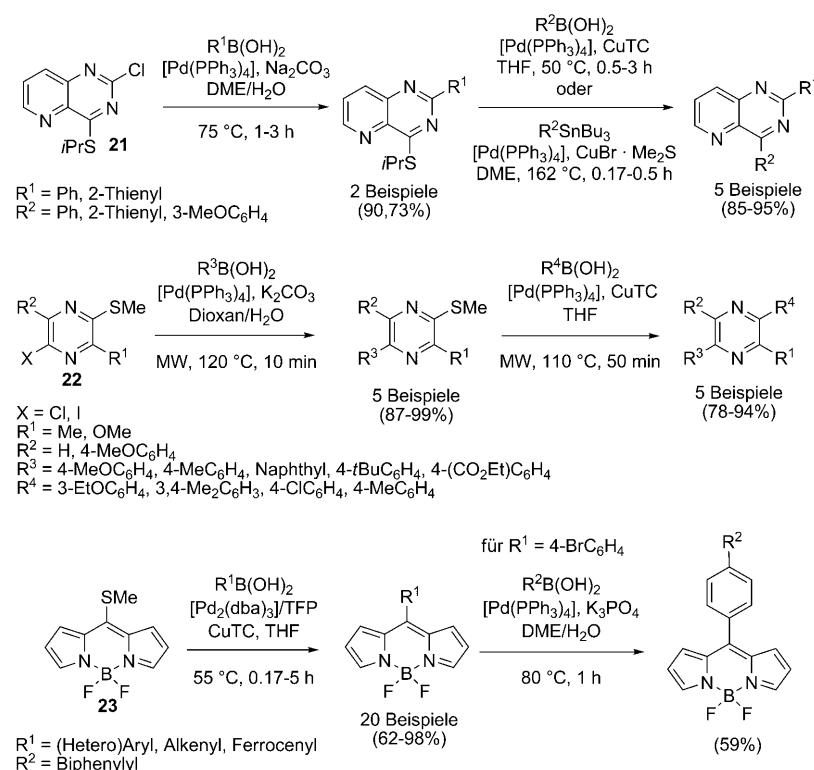
5. Verwandte Kreuzkupplungen

Zu den Nachteilen der Liebeskind-Srogl-Kupplung zählt, dass die Reaktion mit einer stöchiometrischen Menge an Cu^I-Cofaktor und, zur Vermeidung der Oxidation des Cofaktors zur Cu^{II}-Spezies, in einer Inertatmosphäre ausgeführt werden muss. Ein Kupplungsprozess, der lediglich katalytische Mengen des Kupfer-Cofaktors benötigt, würde den Anwendungsbereich daher wesentlich erweitern. Kürzlich berichteten Villalobos, Srogl und Liebeskind über eine kupferkatalysierte, palladiumfreie Kupplung von Thioestern mit Boronsäuren unter aeroben Bedingungen (Schema 24).^[48] Nach einer Untersuchung zur Anwendungsbreite dieser Reaktion kamen sie zu dem Ergebnis, dass nur bestimmte Thioester **26** mit entsprechend positionierten Bindungsgruppen eine effiziente kupferkatalysierte Kupplung zu den gewünschten Ketten **27** eingingen. Eine erfolgreiche C-C-Kupplung wurde für verschiedene S-Acylthiosalicylamide **26** mit Boronsäuren (2.5 Äquiv.) in Gegenwart von CuMeSal (5 Mol-%) in DMF bei 50 °C unter Luft erzielt. In allen Fällen wurden nahezu gleiche Mengen des gewünschten Ketons **27** und des unerwünschten S-arylierten Produkts **28** gebildet. Die Autoren erklärten diese Ergebnisse mit einer anfänglichen Oxidation des Cu^I-koordinierten Thioesters zu einem Cu^{II/III}-Intermediat, das durch im Überschuss vorhandene Boronsäure in situ erneut zur aktiven Cu^I-Spezies reduziert wird.^[48]

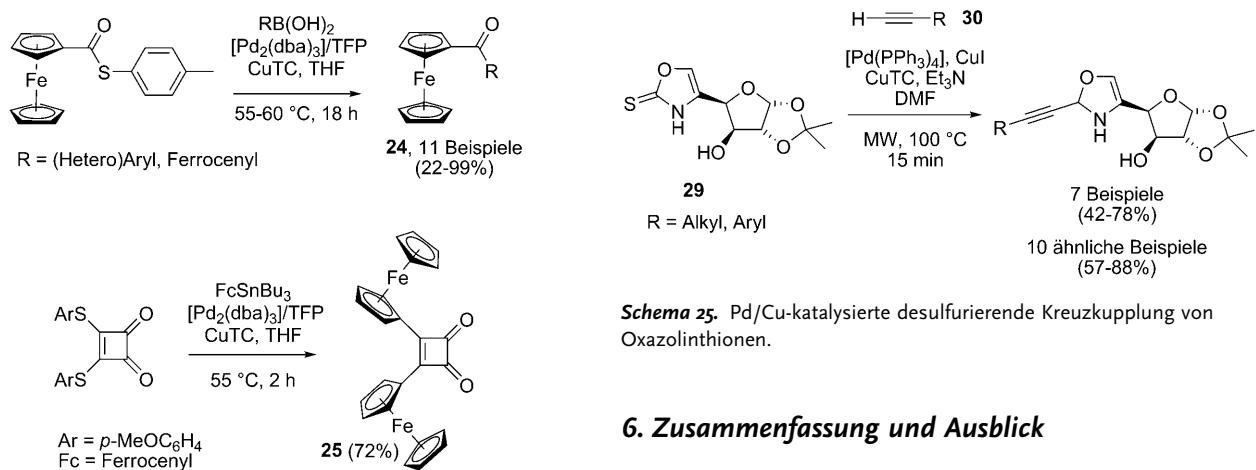
Tatibouët et al. entwickelten mit ihrer Cu^I-katalysierten desulfurierenden Sonogashira/Liebeskind-Kupplung eine weitere Variante der Liebeskind-Srogl-Reaktion (Schema 25).^[49] Die Kupplung der 1,3-Oxazolin-2-thione **29** mit verschiedenen terminalen Alkinen **30** verlief in DMF unter Katalyse mit [Pd(PPh₃)₄], CuI und CuTC in Gegenwart von Et₃N problemlos. Ein kooperativer Effekt der beiden Cu^I-Spezies CuI und CuTC spielt in dem vorgeschlagenen Mechanismus eine wesentliche Rolle. Eine katalytisch aktive Alkinylkupferverbindung ist an der Regenerierung von CuTC und der Bildung von CuSH beteiligt, das dann als Cu^I-Spezies weitere Alkinylkupferspezies bildet. Eine erfolgreiche Kupplung wurde auch für 1,3-Oxazolin-2-thione in verschiedenen Strukturen beobachtet.^[49]



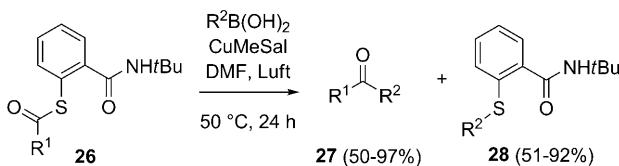
Schema 21. Funktionalisierung des Oxacalix[4]aren **19**.



Schema 22. Funktionalisierung von Pyrido[3,2-d]pyrimidinen **21**, Pyrazinen **22** und Bodipy-Farbstoffen **23**. Bodipy = 4,4-Difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen.



Schema 23. Synthese von Ferrocenderivaten.



$R^1 = \text{Ph, } p\text{-Tolyl, Me, } n\text{-Propyl, } \omega\text{-Decinyl, } E\text{-Propenyl}$
 $R^2 = \text{Alkyl, (Hetero)Aryl}$

Schema 24. Kupferkatalysierte Kreuzkupplung von Thioestern mit Boronsäuren an der Luft.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In den vergangenen Jahren gewann die Liebeskind-Srogl-Kreuzkupplung als wertvolle C-C-Verknüpfungsmethode wesentlich an Bedeutung, da sie viele andere Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsverfahren ergänzt, die seit den 1980er Jahren entwickelt wurden.^[1] Die im Jahr 2000 zunächst für die Synthese von Ketonen aus Thioestern und Boronsäuren beschriebene Umsetzung repräsentiert eine wesentliche Erweiterung von etablierten Methoden zur Ketonsynthese aus Carbonsäuren und ihren Derivaten.^[50] Einige dieser Verfahren erfordern stark nucleophile (stark basische) Organomagnesium- und Organolithiumreagentien und sind daher für die chemoselektive Synthese von funktionalisierten Ketonen ungeeignet. Alternative Methoden zur Ketonsynthese unter milden Bedingungen sind die palladiumkataly-

sierte Kupplung nach Fukuyama et al. zwischen Thioestern und Organozinkverbindungen^[51] und ähnliche übergangsmetallkatalysierte Reaktionen von Boronsäuren, beispielsweise die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung mit Carbonsäuren,^[52,53] Estern,^[54] Säurechloriden^[55,56] oder Anhydriden,^[55–57] sowie die $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ -katalysierte Kreuzkupplung von Estern^[58] mit Organoborverbindungen.

Die Liebeskind-Srogl-Methode wurde auch erfolgreich auf verschiedene andere Organoschwefelreagentien angewendet. Die wachsende Substratbreite dieser mechanistisch einzigartigen, basenfreien Kreuzkupplungsmethode hat bereits zu einer Reihe interessanter Anwendungen in der Heterocyclenchemie, der medizinischen Chemie, der Peptid- und Festphasensynthese und der Naturstoffsynthese geführt. In vielen Fällen brachte die Verwendung stabiler Organoschwefelsubstrate und neutraler Reaktionsbedingungen deutliche Vorteile gegenüber bewährten C-C-Kreuzkupplungsmethoden wie der Suzuki-Reaktion. Während der Einsatz einer stöchiometrischen Menge an Cu^1 -Cofaktor die Anwendbarkeit noch wesentlich einschränkt (insbesondere für Umsetzungen im großen Maßstab), lassen neuere Entwicklungen (Schema 24)^[48] auf zukünftige C-C-Kupplungsverfahren hoffen, in denen elektrophile Organoschwefelverbindungen in Gegenwart von katalytischen Mengen an Kupferreagens gekuppelt werden. Die Liebeskind-Srogl-Kreuzkupplung wird daher wahrscheinlich in einigen Jahren als Standardmethode zur C-C-Bindungsbildung eingesetzt werden.

Ein eingegangen am 15. Juni 2008

Online veröffentlicht am 9. Dezember 2008

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [1] a) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., VCH, Weinheim, 2004; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Band 1 und 2* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2004; c) M. Beller, A. Zapf in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Band 1* (Hrsg.: E.-I. Negishi, A. de Meijere), Wiley, New York, 2002, S. 1209–1222.
- [2] S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7848–7859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7674–7684.
- [3] a) E. Wenkert, M. Shepard, A. McPhail, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1390–1391; b) J. W. Gosselink, H. Bulthuis, G. Van Koten, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1981**, 1342–1348; c) H. Kuniyasu, A. Ogawa, S. I. Miyazaki, I. Ryu, N. Kambe, N. Sotoba, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9796–9803; d) G. Mann, D. Baranano, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9205–9219; e) T. Nakazono, M. Kinomoto, H. Kuroswa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2375–2376.
- [4] a) E. Tyrrell, P. Brookes, *Synthesis* **2003**, 469–483; b) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11–59; c) *Boronic Acids* (Hrsg.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [5] L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260–11261.
- [6] Übersichten: a) B. J. Myers, J. H. Rigby, *Chemtracts* **2001**, *14*, 509–512; b) P. Lory, S. R. Gilbertson, *Chemtracts* **2005**, *18*, 569–583.
- [7] a) J. Srogl, W. Liu, D. Marshall, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9449–9450; b) I. Ghosh, P. A. Jacobi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9304–9309; c) W. P. Roberts, I. Ghosh, P. A. Jacobi, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 279–284.
- [8] L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979–981.
- [9] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [10] Y. Yu, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3554–3557.
- [11] R. Wittenberg, J. Srogl, M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3033–3035.
- [12] F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803–805.
- [13] R. G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley-VCH, Weinheim, 1997.
- [14] B. W. Fausett, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4851–4853.
- [15] Weitere Anwendungen der Liebeskind-Srogl-Reaktion mit Thioestern: a) H. Prokopcová, L. Pisani, C. O. Kappe, *Synlett* **2007**, 43–46; b) L. Pisani, H. Prokopcová, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 415–421; c) H. D. King, D. J. Denhart, J. A. Deskus, J. L. Ditta, J. R. Epperson, M. A. Higgins, J. E. Kung, L. R. Marcin, C. P. Sloan, G. K. Mattson, T. F. Molski, R. G. Krause, R. L. Bertekap, Jr., N. J. Lodge, R. J. Mattson, J. E. Macor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5647–5651.
- [16] M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801–802.
- [17] a) C. L. Kusturin, L. S. Liebeskind, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 983–985; b) M. Anbazhagan, J. Y. Saulter, J. E. Hall, D. W. Boykin, *Heterocycles* **2003**, *60*, 1133–1145.
- [18] N. Leconte, L. Pellegatti, A. Tatobouët, F. Suzenet, P. Rollin, G. Guillaumet, *Synthesis* **2007**, 857–864.
- [19] B. Metten, K. Martinez, J. Thomas, W. Qin, M. Smet, N. Boens, W. Dehaen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2587–2591.
- [20] a) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Synlett* **2002**, 447–450; b) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Synlett* **2004**, 2893–2899.
- [21] N. Leconte, A. Keromnes-Wuillaume, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Synlett* **2007**, 204–210.
- [22] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- [23] C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 91–93.
- [24] Z. Zhang, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4331–4333.
- [25] A. Lengar, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 771–774.
- [26] a) H. Prokopcová, C. O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 448–452; b) H. Prokopcová, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4440–4448.
- [27] a) A. K. Bakkestuen, L.-L. Gundersen, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3359–3362; b) P. S. Herradura, K. A. Pendola, R. K. Guy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2019–2022; c) C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4309–4312; d) G. Y. Li, G. Zheng, A. F. Noonan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677–8681; e) F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517–3520; f) T. Itoh, T. Mase, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587–4590; g) M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180–2181.
- [28] R. S. Bon, N. E. Sprenkels, M. M. Koningstein, R. F. Schmitz, F. J. de Kanter, A. Dömling, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 130–137.
- [29] C. Kusturin, L. S. Liebeskind, H. Rahman, K. Sample, B. Schweitzer, J. Srogl, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349–4352.
- [30] A. Aguilar-Aguilar, E. Peña-Cabrera, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4163–4166.
- [31] A. Aguilar-Aguilar, L. S. Liebeskind, E. Peña-Cabrera, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8539–8542.
- [32] H. Yang, H. Li, R. Wittenberg, M. Egi, W. Huang, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1132–1140.
- [33] F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [34] I. Parrot, C.-G. Wermuth, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7975–7978.
- [35] N. Kaval, B. K. Singh, D. S. Ermolat'ev, S. Claerhout, V. S. Parmar, J. Van der Eycken, E. Van der Eycken, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 446–453.

- [36] S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558–5607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449.
- [37] B. K. Singh, V. P. Mehta, V. S. Parmar, E. Van der Eycken, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2962–2965.
- [38] H. Yang, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2993–2995.
- [39] a) A. Morita, S. Kuwahara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1613–1616; b) A. Morita, H. Kiyota, S. Kuwahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 2564–2566.
- [40] a) N. Muraoka, M. Mineno, K. Itami, J. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6933–6936.
- [41] S. Oumouch, M. Bourotte, M. Schmitt, J.-J. Bourguignon, *Synthesis* **2005**, 25–27.
- [42] W. Van Rossom, W. Maes, L. Kishore, M. Ovaere, L. Van Meervelt, W. Dehaen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 585–588.
- [43] a) A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, J.-M. Leger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4673–4676.
- [44] V. P. Mehta, A. Sharma, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, E. Van der Eycken, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2382–2388.
- [45] E. Peña-Cabrera, A. Aguilar-Aguilar, M. González-Domínguez, E. Lager, R. Zamudio-Vázquez, J. Godoy-Vargas, F. Villanueva-García, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985–3988.
- [46] C. G. Rodríguez-Cendejas, L. S. Liebeskind, E. Peña-Cabrera, *ARKIVOC* **2005**, (vi), 250–265.
- [47] A. Aguilar-Aguilar, E. Peña-Cabrera, L. S. Liebeskind, *ARKIVOC* **2004**, (i), 156–162.
- [48] a) J. M. Villalobos, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734–15735; b) siehe auch: H. Prokopcová, C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3732–3734; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3674–3676.
- [49] S. Silva, B. Sylla, F. Suzenet, A. Tatibouët, A. P. Rauter, P. Rollin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 853–856.
- [50] B. T. O'Neill in *Comprehensive Organic Synthesis, Band 1* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 397–458.
- [51] a) H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189–3192; b) T. Fukuyama, H. Tokuyama, *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 87–96.
- [52] L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084–2085.
- [53] L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3566–3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458–3460.
- [54] H. Tatamidani, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3597–3599.
- [55] a) N. A. Bumagin, D. N. Korolev, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3057–3060; b) M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109–3112; c) Y. Urawa, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 271–273.
- [56] B. Xin, Y. Zhang, K. Cheng, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5725–5731.
- [57] a) R. Kakino, S. Yasumi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 137–148.
- [58] H. Tatamidani, K. Yokota, F. Kakiuchi, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5615–5621.