

Sekundäre Alkylhalogenide in übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen

Alena Rudolph und Mark Lautens*

Alkylhalogenide · Cobalt · Eisen · Kreuzkupplungen · Nickel

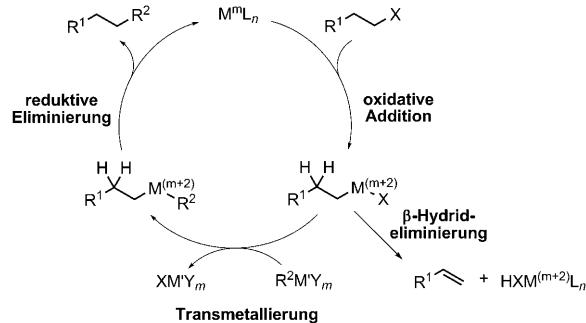
Es wurde viel Kraft in die Entwicklung von metallkatalysierten Kreuzkupplungen mit Alkylhalogeniden als elektrophile Reaktionspartner investiert. Während schon heute zahlreiche primäre Alkylhalogenide wirksam in Kreuzkupplungen verwendet werden können, stehen Umsetzungen mit sekundären Alkylhalogeniden gerade erst am Anfang. Hier werden ausgewählte Kreuzkupplungen vorgestellt, in denen sekundäre Alkylhalogenide als Elektrophile wirken. Dabei wird den verwendeten Übergangsmetallen, den Reaktionsmechanismen und dem stereochemischen Verlauf besondere Beachtung geschenkt.

1. Einleitung

Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen werden häufig zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen eingesetzt. In den letzten Jahrzehnten sind große Fortschritte bei Kupplungen von sp-, sp²- oder sp³-hybridisierten Kohlenstoffnucleophilen mit Aryl- oder Alkenylektrophilen (C-(sp²)-X mit X = I, Br, Cl, OMs, OTf, N₂; Ms = Methansulfonyl, Tf = Trifluormethansulfonyl) erzielt worden.^[1] Metalle wie Palladium und Nickel haben bei der Entwicklung dieser Kreuzkupplungen eine zentrale Rolle gespielt, und es hat sich gezeigt, dass sie bei der industriellen Synthese von Feinchemikalien, Pharmaka und Agrochemikalien^[2] sowie bei Naturstoffsynthesen vielseitig einsetzbar sind.^[3] Die Fortschritte bei der Verwendung von Palladium und Nickel gründen sich auf deren Vielseitigkeit und Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen sowie auf die Leichtigkeit und Selektivität, mit der Aryl- und Alkenylektrophile reagieren (glatte oxidative Addition und keine β-Hydrideliminierung).

Alkylektrophile mit β-Wasserstoffatomen wurden ursprünglich als ungeeignet für übergangsmetallkatalysierte Kupplungen angesehen. Die oxidative Addition von aliphatischen C-X-Verbindungen an ein Metallzentrum gestaltet sich erheblich schwieriger, weil die C(sp³)-X-Bindungen elektronenreicher sind als C(sp²)-X-Bindungen. Die resultierenden Alkylmetallspezies sind auch deutlich weniger

stabil als Aryl- oder Alkenylmetallspezies, weil keine π-Elektronen verfügbar sind, die mit den leeren d-Orbitalen des Metallzentrums wechselwirken könnten. Daher neigen Alkylmetallintermediate zu Nebenreaktionen wie β-Hydrideliminierung oder Hydrodehalogenierung, die sowohl die intermolekulare Transmetallierung als auch die reduktive Eliminierung verdrängen können (Schema 1).^[4,5]



Schema 1. Allgemeiner Katalysezyklus für die Kreuzkupplung von Alkylektrophilen.

Durch die bahnbrechenden Untersuchungen von Kochi und Tamura,^[6] Suzuki^[7] und Knochel,^[8] die neue Katalysatoren entdeckten, ist die Verwendung von Alkylhalogeniden in Kreuzkupplungen möglich geworden. Mit Übergangsmetallen wie Palladium, Nickel, Eisen, Cobalt und Kupfer können nun vielfältige primäre Alkylhalogenide leicht mit Organometallreagentien (Zink-, Bor-, Silicium-, Zinn- und Magnesiumverbindungen) gekuppelt werden.^[4b] Dagegen stellt die Kreuzkupplung von sekundären Alkylhalogeniden nach wie vor eine Herausforderung dar. Die größere sterische Hinderung eines sekundären Alkylhalogenids erhöht die Energiebarriere für eine oxidative Addition, wodurch etablierte übergangsmetallkatalysierte Reaktionen

[*] A. Rudolph, Prof. Dr. M. Lautens
Davenport Chemistry Laboratories
Department of Chemistry, University of Toronto
80 St. George Street, Toronto, ON, M5S 3H6 (Kanada)
Fax: (+1) 416-946-8185
E-Mail: mlautens@chem.utoronto.ca

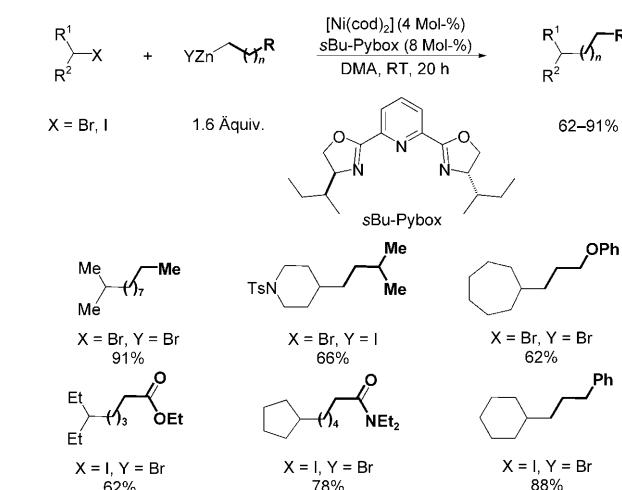
stark erschwert werden.^[9] Dennoch war bei Kreuzkupplungen mit sekundären Alkylhalogeniden gerade in den letzten fünf Jahren ein steiler Anstieg zu verzeichnen. Durch die Entwicklung neuer Methoden wurden die Möglichkeiten von Übergangsmetallkatalysierten Prozessen erheblich erweitert. Kürzlich ist der stereochemische Verlauf von Kreuzkupplungen untersucht worden, wodurch ein Einblick in die Reaktionsmechanismen gewonnen wurde, und es wurden asymmetrische Prozesse mit racemischen Ausgangsstoffen entwickelt. In diesem Kurzaufsatz haben wir jüngste Fortschritte auf diesem Gebiet zusammengefasst, wobei wir Umsetzungen mit aktivierten und nichtaktivierten Elektrophilen betrachten. Im Mittelpunkt stehen dabei katalytische Reaktionen mit den wirksamsten Übergangsmetallen: Nickel, Eisen, Cobalt und Palladium. In jedem Abschnitt werden dann die einzelnen Reaktionsarten nacheinander behandelt.

2. Nickelkatalysierte Reaktionen

Nickel ist hinsichtlich der Kreuzkupplung von Alkylhalogeniden bei weitem das vielseitigste Metall. Es ist in der Lage, sekundäre Alkylhalogenide mit verschiedenen Organometallreagentien – zum Beispiel Zink-, Bor-, Silicium-, Zinn- und Indiumverbindungen – zu kuppeln.^[4e] Unter Verwendung von Nickelkatalysatoren gelangen auch asymmetrische Umsetzungen mit racemischen Ausgangsstoffen.

2.1. Negishi-Kupplung

Die erste nickelkatalysierte Reaktion von sekundären Alkylbromiden und -iodiden wurde 2003 von Fu et al. beschrieben.^[10] Es wurde gezeigt, dass $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{sBu-Pybox}$ in DMA die Umsetzung vieler sekundärer Alkylektrophile mit Alkylzinkreagentien bei Raumtemperatur wirksam katalysiert (Schema 2). Die Verwendung von Nickel(II)-Quellen führte zu geringeren Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukt, und Palladium katalysierte die gewünschte Reaktion gar nicht. Die Umsetzung gelingt auch in Gegenwart funktioneller Gruppen, zum Beispiel mit Sulfonamiden, Ethern, Acetalen, Estern und Amiden. Fu und Mitarbeiter vermuteten, dass der chelatisierende Pybox-Ligand die β -Hydrideliminierung wirksam verhindert, für die eine freie Koordinationsstelle am Metallzentrum erforderlich wäre. Alkylchloride und -tosylate sowie tertiäre Alkylbromide konnten unter diesen Bedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden.



Schema 2. Nickel-sBu-Pybox-katalysierte Negishi-Reaktion.
DMA = *N,N*-Dimethylacetamid, cod = 1,5-Cyclooctadien.

Fu et al. berichteten später auch über asymmetrische Versionen der nickelkatalysierten Negishi-Reaktion von sekundären Alkylektrophilen. Die durch NiCl_2 und *iPr*-Pybox katalysierten Umsetzungen von racemischen α -Bromamiden führten mit guten Ausbeuten und hohen Enantiomerenüberschüssen (*ee*) zu zahlreichen funktionalisierten α -substituierten Amiden (Schema 3).^[11] Die Reaktionen erfordern keinerlei besondere Vorkehrungen und laufen an der Luft ab. An diesen Kupplungen nehmen sowohl nichtfunktionalisierte als auch funktionalisierte Organzinkreagentien teil, einschließlich jener mit Olefin-, Benzylether-, Acetal-, Imid- und Nitrileinheiten. Die Reaktion ist auch dann für das α -Bromamid selektiv, wenn ein nichtaktiviertes primäres Alkylbromid zugesetzt wird. Der Prozess verläuft zudem stereokonvergent, da racemische Substrate bevorzugt in ein Enantiomer überführt werden.

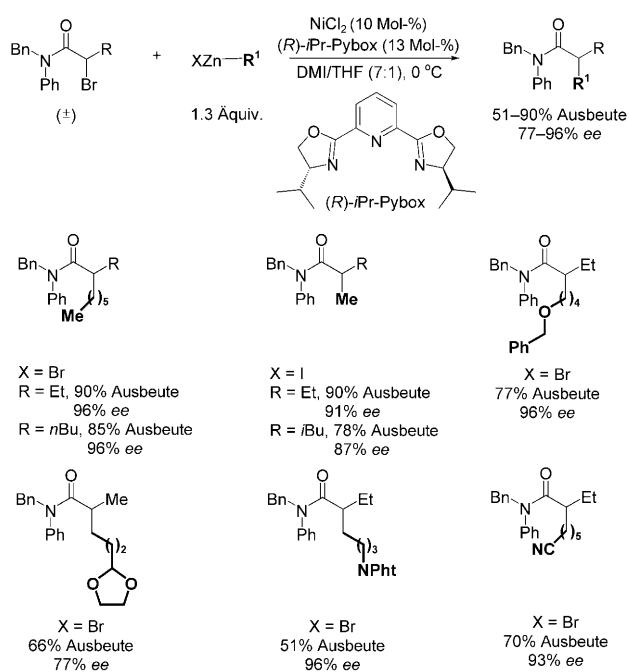
Eine zweite asymmetrische, stereokonvergente Variante der Negishi-Reaktion wurde für racemische sekundäre Benzylbromide entwickelt.^[12] Unter ähnlichen Bedingungen ($\text{NiBr}_2/\text{iPr-Pybox}$, Schema 4) wurden 1-Bromindane mit mäßigen bis sehr guten Ausbeuten und ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen gekuppelt. Auch acyclische Benzyl-



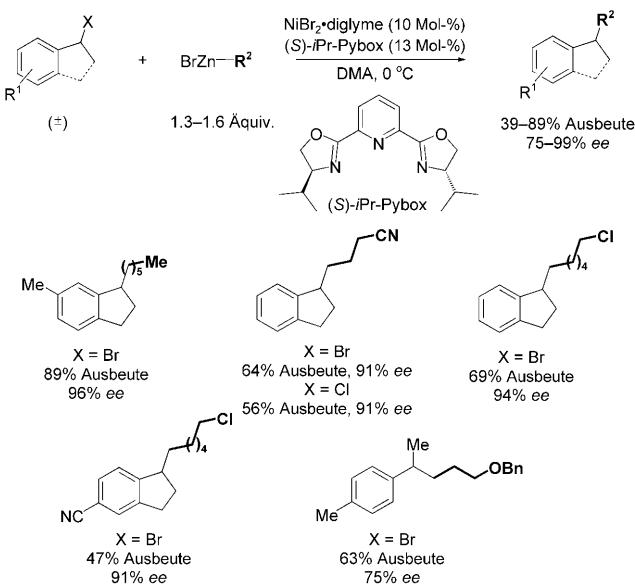
Alena Rudolph wurde 1978 in Ottawa (Kanada) geboren. Im Jahre 2002 machte sie an der University of Waterloo ihren Abschluss in Chemie. Sie war wissenschaftliche Mitarbeiterin am Abbott Bioresearch Center in Worcester (USA), bevor sie 2004 der Gruppe von Professor Mark Lautens an der University of Toronto beitrat. In ihrer Forschung konzentriert sie sich auf die Entwicklung von palladiumkatalysierten norbornenvermittelten Anellierungen.



Mark Lautens wurde 1959 in Hamilton (Kanada) geboren. Er studierte Chemie an der University of Guelph und promovierte an der University of Wisconsin—Madison unter der Anleitung von Barry M. Trost (1985). Bis 1987 arbeitete er dann als NSERC-Postdoktorand bei David A. Evans an der Harvard University. 1987 wechselte er an die University of Toronto und wurde 1995 zum Ordinarius ernannt. Derzeit ist er AstraZeneca-Professor an der University of Toronto und hat einen NSERC/Merck-Frosst-Lehrstuhl inne. Darüber hinaus ist er als Editor für *Synthesis* und *Synfacts* tätig.



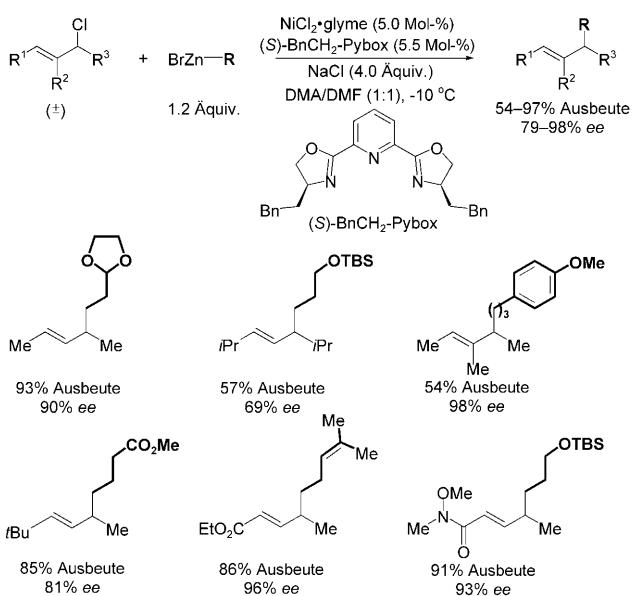
Schema 3. Asymmetrische nickelkatalysierte Negishi-Reaktion von sekundären α -Bromamiden. Bn = Benzyl, $\text{DMI} = 1,3\text{-Dimethyl-2-imidazolidinon}$, Pht = Phthalidimid.



Schema 4. Asymmetrische nickelkatalysierte Negishi-Reaktion von sekundären Benzylbromiden.

bromide konnten effizient umgesetzt werden, jedoch mit geringeren Enantiomerenüberschüssen. Die Methode war auch für sekundäre Benzylchloride geeignet und außerdem unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit und Luft.

Eine dritte asymmetrische Negishi-Reaktion wurde unter Verwendung von racemischen sekundären Allylchloriden mit einem Nickel(II)-Pybox-Katalysator realisiert (Schema 5).^[13] Zunächst wurde die Reaktion unter Verwendung von „symmetrischen“ Allylchloriden getestet, die ungeachtet der Re-



Schema 5. Asymmetrische nickelkatalysierte Negishi-Reaktion von sekundären Allylchloriden. $\text{DMF} = N,N\text{-Dimethylformamid}$, $\text{TBS} = \text{tert-Buylidimethylsilyl}$.

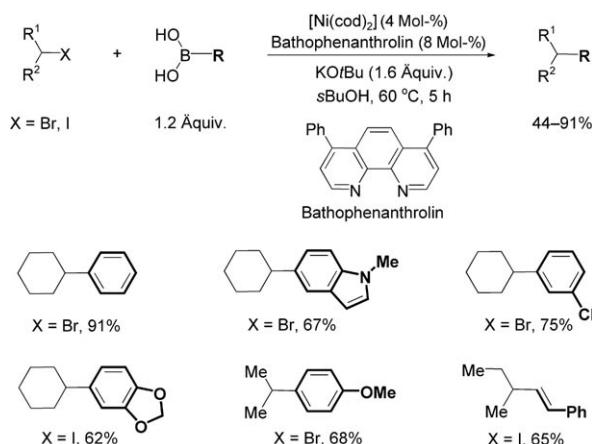
aktionsseite dasselbe Produkt liefern. Die Ausbeute und die Enantioselektivität sanken mit zunehmender Größe der Substituenten R^3 in α -Stellung zum Chloratom stark ab. „Unsymmetrische“ Allylchloride ergaben ungeachtet der Isomerenzusammensetzung des Substrats die Produkte der Reaktion an dem Kohlenstoffatom mit dem kleineren Substituenten (Regioselektivität $> 20:1$). Konjugierte Allylchloride reagierten vorzugsweise an der γ -Position.

2.2. Suzuki-Kupplung

Die Suzuki-Reaktion gehört zu den vielseitigsten und am häufigsten verwendeten Kreuzkupplungen. Die Gründe dafür liegen unter anderem in der kommerziellen Verfügbarkeit zahlreicher Boronsäuren, der leichten Handhabung und der hohen Kompatibilität mit funktionellen Gruppen. Nach dem bahnbrechenden Beitrag von Suzuki et al. aus dem Jahr 1992^[7] führten Untersuchungen der Gruppe um Fu seit 2001^[4c] schließlich zur katalytischen Kupplung von primären Alkylhalogeniden. In weiteren Forschungsarbeiten entwickelten Fu und Mitarbeiter 2004 die erste Suzuki-Kupplung von nichtaktivierten sekundären Alkylbromiden und -iodiden.^[14] Die Kreuzkupplung gelang mit $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ und dem zweizähnigen Pyridinliganden Bathophenanthrolin (Schema 6). Andere Metalle wie Pd zeigten keinerlei Aktivität. Eine Reihe von cyclischen und acyclischen sekundären Alkylbromiden und -iodiden wurde mit substituierten Aryl-, Heteroaryl-, und Alkenylboronsäuren gekuppelt. Primäre, tertiäre und funktionalisierte Alkylbromide, Alkychloride, Alkylboronsäuren und *ortho*-substituierte Arylborationen konnten unter den angegebenen Bedingungen nicht umgesetzt werden.

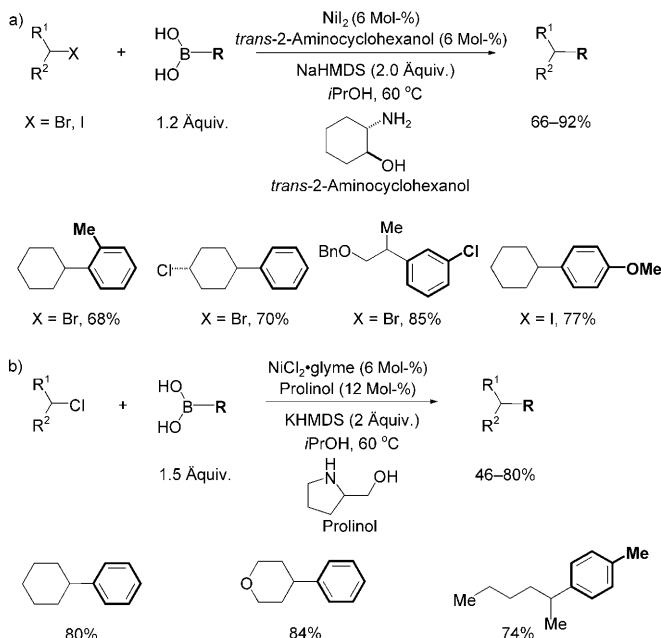
Fu et al. berichteten später über eine Variante, mit deren Hilfe sich die Suzuki-Kupplung unter robusteren Bedingun-

Kreuzkupplungen



Schema 6. Nickelkatalysierte Suzuki-Kupplung von sekundären Alkylbromiden und -iodiden.

gen ausführen ließ.^[15] Mit dem Katalysatorsystem NiI_2 /2-Aminocyclohexanol konnten nichtaktiviertes und funktionalierte cyclische und acyclische sekundäre Alkylbromide und -iodide gekuppelt werden; es waren auch *ortho*-Substituenten an der Boronsäure möglich (Schema 7a). Ein leicht verän-

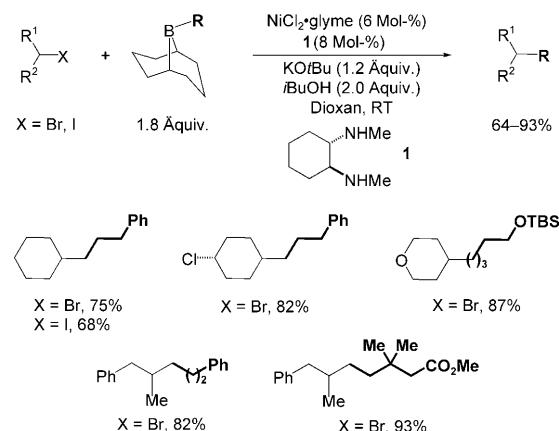


Schema 7. Nickel-Aminoalkohol-katalysierte Suzuki-Kupplung von sekundären Alkylbromiden, -iodiden und -chloriden.

derter Katalysator – aus NiCl_2 und Prolinol – ermöglichte die erste Suzuki-Kupplung von nichtaktivierten sekundären Alkylchloriden (Schema 7b). Duncon und Mitarbeiter nutzten diese Methode zur Kupplung von 3-Iodoxetanen und Azetidinen unter Bildung der entsprechenden Aryloxetane und Arylazetidine, die wichtige Bausteine in der medizinischen Chemie darstellen.^[16]

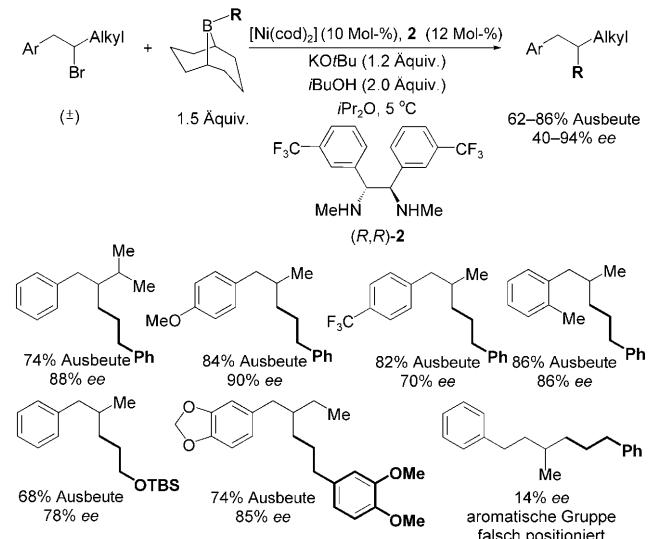
Der Anwendungsbereich der nickelkatalysierten Suzuki-Reaktion mit nichtaktivierten sekundären Alkylbromiden

wurde auf Alkylborane als Kupplungspartner ausgedehnt.^[17] Die Reaktionen laufen bei Raumtemperatur ab. Um eine effiziente Kupplung zu erreichen, wird *trans*-*N,N*'-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (**1**) als Ligand verwendet (Schema 8). Mit dieser Methode können zahlreiche cyclische und acyclische Alkylbromide und cyclische Alkyliodide erfolgreich gekuppelt werden. Sowohl das Alkylhalogenid als auch das Alkylboran können funktionelle Gruppen tragen.



Schema 8. Nickelkatalysierte Suzuki-Reaktion von sekundären Alkylbromiden mit Alkylboranen.

Unter Verwendung dieses Katalysatorsystems mit dem chiralen (*R,R*)-**1** kuppelten Fu und Mitarbeiter racemische sekundäre Alkylbromide mit Alkylboranen zu enantiomerenreichen Produkten.^[18] Die Optimierung der Nickelquelle, des Liganden (**2**), des Lösungsmittels ($i\text{Pr}_2\text{O}$) und der Temperatur (5°C) führte zu allgemeinen Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Suzuki-Kupplung von racemischen acyclischen sekundären Homobenzylbromiden mit Alkylboranen (Schema 9). Die richtige Stellung des aro-

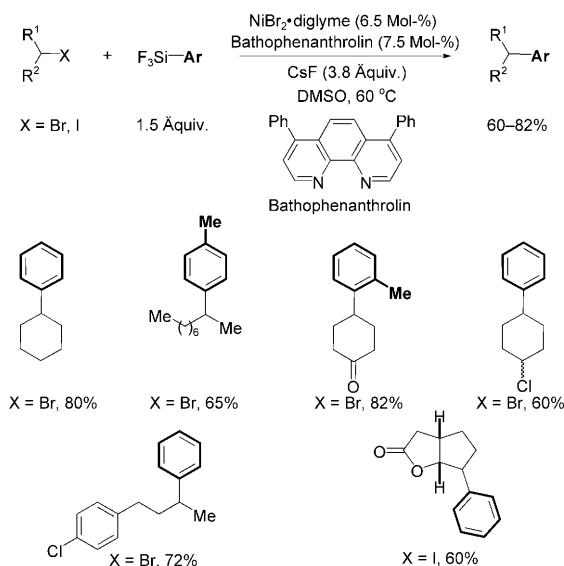


Schema 9. Asymmetrische nickelkatalysierte Suzuki-Reaktion von sekundären Homobenzylbromiden und Alkylboranen.

matischen Rings ist entscheidend für gute Enantiomerenüberschüsse, da der Katalysator zwischen der CH_2Ar - und der Alkylgruppe des Homobenzylbromids zu differenzieren scheint. Der Enantiomerenüberschuss wird etwas verringert, wenn die Arylgruppe einen elektronenziehenden Substituent trägt. Elektrophile mit Heteroatomen und Alkylborane sind gute Kupplungspartner, obwohl die Produkte im Allgemeinen mit geringeren Enantiomerenüberschüssen isoliert werden als bei nichtfunktionalisierten Substraten.

2.3. Hiyama-Kupplung

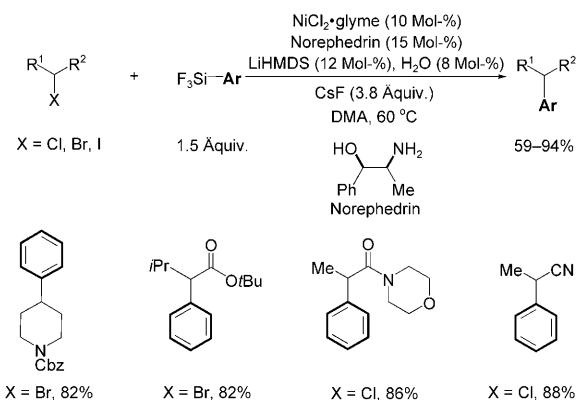
Auch Organosiliciumreagentien bieten einige der Vorteile von Organoborreagentien, zum Beispiel Verfügbarkeit, geringe Toxizität und Kompatibilität mit vielen funktionellen Gruppen. Beim weiteren Ausbau der Kreuzkupplungen mit sekundären Alkylektrophilen entwickelte Fus Gruppe eine nickelkatalysierte Kupplung von Trifluorarylsilanen.^[19] Die Methode nutzt einen Nickel(II)-Bathophenanthrolin-Katalysator in Gegenwart von CsF, um das Kreuzkupplungsprodukt zu erhalten (Schema 10). Wurde eine Nickel(0)-Quelle verwendet, so sank die Ausbeute, und mit Palladium lief die



Schema 10. Nickelkatalysierte Hiyama-Kupplung von sekundären Alkylbromiden und -iodiden mit Trifluorarylsilanen.

Reaktion gar nicht ab. Viele cyclische und acyclische sekundäre Alkylbromide und cyclische Alkyliodide waren geeignet, und die Substrate konnten Ether-, Imid-, Keto- und Carbamateinheiten enthalten.

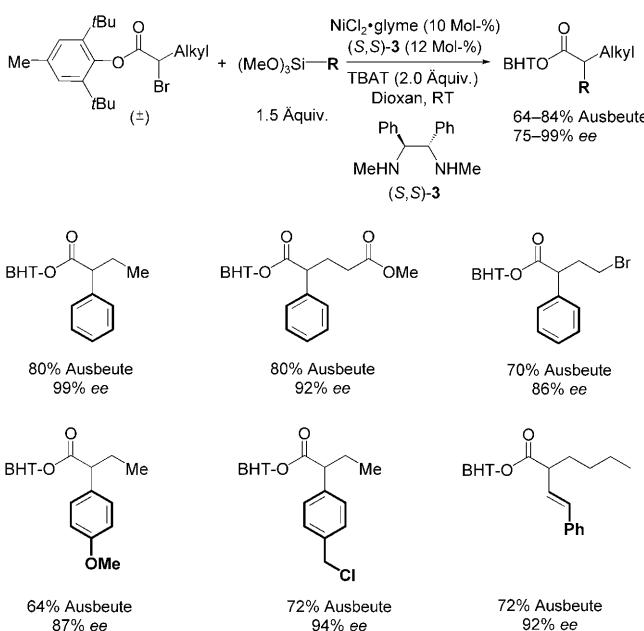
Später entwickelte die Arbeitsgruppe um Fu ein noch reaktiveres Katalysatorsystem.^[20] Bei Verwendung von Norephedrin als Ligand laufen die Kupplungen von nichtaktivierten sekundären Alkylbromiden und -iodiden mit viel höheren Ausbeuten ab als mit NiBr_2 /Bathophenanthrolin (Schema 11). Mit diesem System ließen sich auch Kreuzkupplungen von aktivierten sekundären Alkylbromiden ausführen. Ferner gelang die Umsetzung von aktivierten sekun-



Schema 11. Nickel-Aminoalkohol-katalysierte Hiyama-Kupplung von sekundären Alkylchloriden, -bromiden und -iodiden. LiHMDS = Lithium-hexamethyldisilazid.

dären Alkylchloriden, die den Anwendungsbereich der Hiyama-Kupplung erheblich erweiterte.

Eine asymmetrische Variante der nickelkatalysierten Hiyama-Kupplung gelang mit racemischen sekundären α -Bromestern in Gegenwart des chiralen Diaminliganden **3** (Schema 12).^[21] In dieser Reaktion entscheidet die Kombination aus Ligand, Organosilan und Fluorid (als Aktivator)



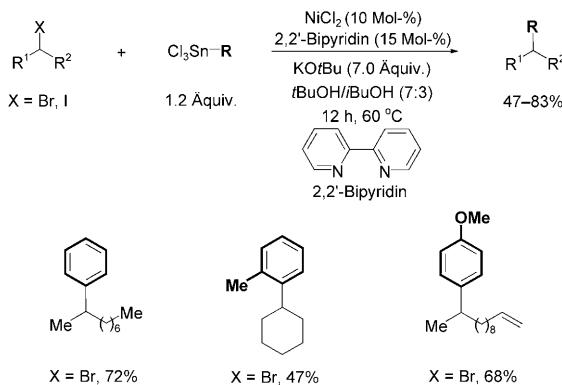
Schema 12. Asymmetrische Hiyama-Kupplung von racemischen sekundären α -Bromestern. TBAT = $[\text{F}_2\text{SiPh}_3]^-[\text{NBu}_4]^+$

über die Enantioselektivität. Unter den optimierten Bedingungen können zahlreiche funktionalierte α -Bromester, die weitere Ester-, Ether- und Olefineinheiten tragen, mit hohen Ausbeuten und ausgezeichneten Enantioselektivitäten gekuppelt werden. Interessanterweise führte die Verwendung von Norephedrin (siehe Schema 11) als chiraler Ligand unter diesen Bedingungen zu Produkten mit weniger als 5% ee. Es ist bemerkenswert, dass die Kupplung des aktivierten se-

kundären Alkylbromids auch dann vorzugsweise abläuft, wenn ein nichtaktiviertes primäres Alkylbromid zugesetzt wird. Die Reaktion ist hinsichtlich der Größe von Alkylgruppe und Esterfunktion empfindlich. Sowohl die Arylierungen als auch die Alkenylierungen der α -Bromester verlaufen hoch enantioselektiv.

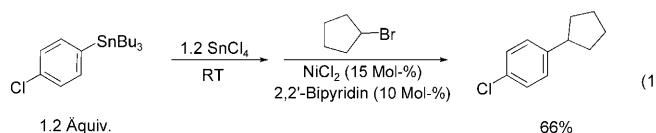
2.4. Stille-Kupplung

Die nickelkatalysierten Prozesse von sekundären Alkylektrophilen sind auch auf die Stille-Reaktion ausgeweitet worden, wobei Monoorganozinnreagentien zum Einsatz kamen.^[22] Monoorganozinnreagentien sind insbesondere deshalb zweckmäßig, weil sie nicht so toxisch sind wie Triorganozinnreagentien und auch keine vergleichbaren Probleme bei der Produktreinigung bereiten. Bei der Kupplung nichtaktivierter sekundärer Alkylbromide und -iodide mit Aryl-trichlorzinnreagentien wurde $\text{NiCl}_2/2,2'$ -Bipyridin als Katalysatorsystem in Gegenwart von $\text{KO}i\text{Bu}$ verwendet (Schema 13). Leicht verfügbare Aryl- und Alkenyltributylstannane selbst sind bei dieser Kupplung nicht wirksam, jedoch können



Schema 13. Nickelkatalysierte Stille-Kupplung von nichtaktivierten sekundären Alkylhalogeniden mit Monoorganozinnreagentien.

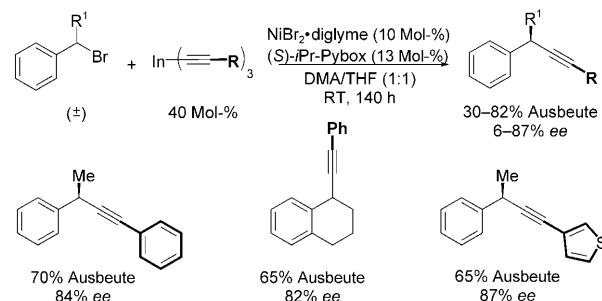
sie durch eine Umverteilungsreaktion mit SnCl_4 in die Aryl- und Alkenyltrichlorstannane umgewandelt werden, die dann unter den optimierten Kreuzkupplungsbedingungen reagieren [Gl. (1)].



2.5. Sonogashira-Kupplung

Die erste enantioselektive $\text{sp}-\text{sp}^3$ -Kreuzkupplung von Alkinylmetallverbindungen und racemischen sekundären Benzylbromiden wurde kürzlich von Sestelo und Sarandeses beschrieben.^[23] Bei der Reaktion wird eine substöchiometri-

sche Menge einer Trialkinylindiumverbindung als nucleophile Komponente verwendet, da dieses Reagens in der Lage ist, alle drei organischen Gruppen auf Elektrophile zu übertragen (Schema 14). Die Kupplungen werden durch $\text{NiBr}_2/i\text{Pr-Pybox}$

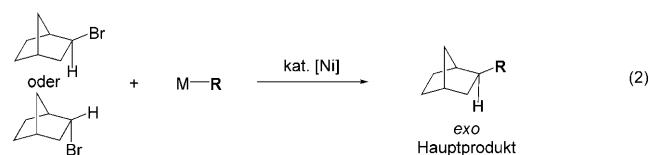


Schema 14. Asymmetrische nickelkatalysierte Kupplung von Trialkinylindiumreagentien und racemischen sekundären Benzylbromiden.

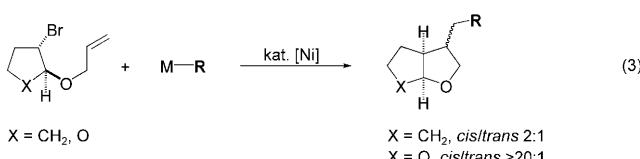
katalysiert, laufen bei Raumtemperatur ab und liefern die gewünschten Produkte in mäßigen bis guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Auch Palladium kann diese Umwandlung katalysieren, ergibt jedoch weniger als 10% ee. Die Reaktion ist stereokonvergent und ermöglicht die Kupplung von verschiedenen funktionalisierten Alkylgruppen.

2.6. Mechanistische Betrachtungen

Alkylhalogenide oxidieren bekanntermaßen niedervalente Übergangsmetallverbindungen durch Einelektronenprozesse, wobei ein Alkyradikal und X^- gebildet werden.^[24] Es wird angenommen, dass viele der bisher beschriebenen nickelkatalysierten Reaktionen über Radikalmechanismen ablaufen. Bei den Kreuzkupplungen von sowohl *exo*- als auch *endo*-2-Bromnorbornan mit verschiedenen Organometallreagentien entsteht hauptsächlich das *exo*-Produkt, was darauf schließen lässt, dass beide Substrate dasselbe planarierte (radikalische) Intermediat erzeugen [Gl. (2)].^[14, 15, 19]



Sekundäre Alkylhalogenide mit einer zusätzlichen Olefineinheit neigen dazu, vor der Kreuzkupplung eine intramolekulare Cyclisierung einzugehen [Gl. (3)].^[15, 22, 26] Diese Cyclisierungen verlaufen unabhängig vom metallorganischen Kupplungspartner und vom verwendeten Liganden mit derselben *cis/trans*-Selektivität, wie sie auch unter den bekannten radikalischen Bedingungen beobachtet wird.^[25] Die Gruppe um Cárdenas hat diese Cyclisierungs-Kreuzkupplungs-Sequenz mit Organozinkreagentien umfassend untersucht und fand deutliche Hinweise auf einen radikalischen Mechanismus unter Beteiligung eines Nickel(I)-Intermediats.^[26]

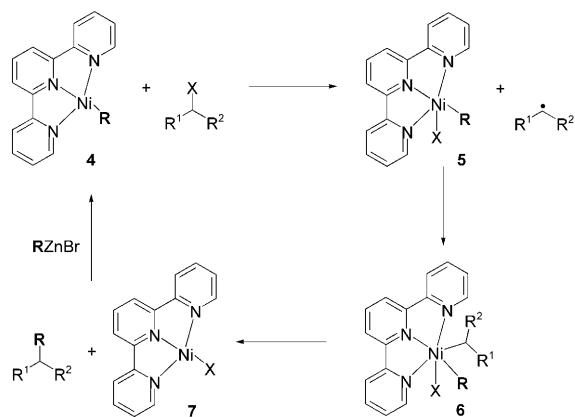


Die in diesem Abschnitt beschriebenen asymmetrischen Kreuzkupplungen von sekundären Alkylhalogeniden verlaufen stereokonvergent und nicht unter kinetischer Racematspaltung des Ausgangsstoffs. Dies lässt vermuten, dass beide Enantiomere des Substrats unter Bildung eines planarisierten radikalischen Intermediats reagieren. Die Stereoselektivität der Kupplung wird somit durch die Konfiguration des Katalysatorliganden bestimmt.

Vicic und Mitarbeiter untersuchten eingehend die elektronische Struktur und Reaktivität des (Terpyridin)nickel-Alkyl-Komplexes **4** (Schema 15), der an Alkyl-Alkyl-Negishi-

radikals an das Nickelzentrum zu einem chiralen Produkt führen.

Dichtefunktionalrechnungen von Lin und Phillips^[27] lieferten weitere Beweise für den von Vicic und Mitarbeitern vorgeschlagenen Mechanismus. Ihre Ergebnisse zeigen auch, dass ein herkömmlicher Zweielektronen-Redoxmechanismus energetisch ungünstig ist. Bei Rechnungen unter Verwendung von *n*-Propyliodid und Isopropyliodid stellte sich heraus, dass die Übertragung des Iodids auf den Katalysator (wie in **5**, Schema 15) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, obwohl die Energiedifferenz bei Isopropyliodid geringer sein könnte. Bei den sekundären Alkylhalogeniden ist der Zerfall des Nickel(III)-Intermediats **6** gegenüber der reduktiven Eliminierung kinetisch begünstigt, was zu geringeren Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukt führen kann. Die Untersuchungen zeigten auch, dass der Katalyzyklus plausibel ist, obwohl die Freie Energie für die Regenerierung von **4** aus **7** leicht ungünstig ist.



Schema 15. Möglicher Mechanismus für die nickelkatalysierten Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen mit Organozinkreagentien.

Kreuzkupplungen beteiligt ist.^[24] Sie schlossen, dass 1) ein (Terpyridin)nickel(0)-Komplex nicht über eine oxidative Addition (ein Zweielektronenprozess) des Alkylhalogenids und eine anschließende einfache Transmetallierung unter Bildung des Kreuzkupplungsprodukts reagiert. 2) Der Komplex **4** kann am besten als Nickel(II)-Alkyl-Kation beschrieben werden, das an einen reduzierten Terpyridinliganden mit einem ungepaarten Elektron gebunden ist. Das ungepaarte Elektron ist größtenteils auf dem Liganden lokalisiert. 3) Der Komplex **4** reduziert das Alkylhalogenid über einen Ein-Elektronentransfer vom Liganden, wobei der Komplex **5** und ein Alkylradikal gebildet werden. Dieses Alkylradikal verbleibt in unmittelbarer Nähe des Metallzentrums, sodass anschließend eine oxidative radikalische Addition unter Bildung des Nickel(III)-Dialkyl-Komplexes **6** stattfinden kann. Die schnelle reduktive Eliminierung der Alkylgruppen führt zum Kupplungsprodukt und zum Komplex **7**, der die Kreuzkupplung erwiesenermaßen katalysieren kann. Vicic et al. konstatierten, dass dieser Mechanismus die bei asymmetrischen Kupplungen beobachtete Stereokonvergenz erklären kann, wenn der Katalysator einen chiralen Liganden trägt. In diesem Fall kann die enantioselektive Addition des Alkylra-

3. Eisenkatalysierte Reaktionen

Kochi et al. haben in den 70er Jahren gezeigt, dass Eisenkatalysierte Kreuzkupplungen möglich sind.^[28] Eisenverbindungen bieten gegenüber populäreren Übergangsmetallkatalysatoren viele Vorteile, weil sie extrem preisgünstig, ungiftig und umweltfreundlich sind. Da Eisenkatalysatoren in den Kreuzkupplungen von Alkylelektronenphilen vielversprechende Ergebnisse geliefert haben, entwickeln sie sich schnell zu attraktiven Alternativen.^[4d]

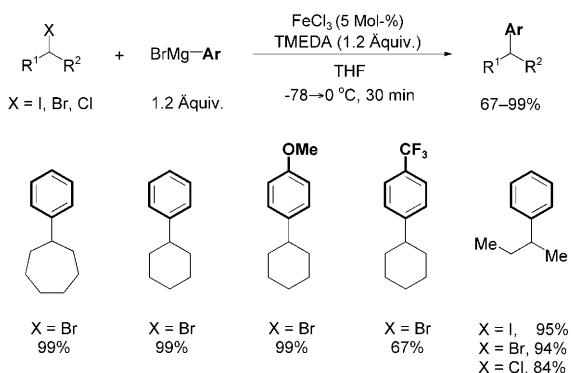
3.1. Kumada-Kupplung

Wegen der leichten Verfügbarkeit und der geringen Kosten von Grignard-Reagentien ist die Kumada-Kupplung eine wertvolle Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsreaktion. Eisenkatalysierte Kumada-Kupplungen mit sekundären Alkylhalogeniden decken durch die Bindungsbildung mit Aryl-, Alkenyl- und Alkyl-Grignard-Reagentien fast das gesamte Reaktionsspektrum ab.

Nakamura und Mitarbeiter haben sekundäre Alkylhalogenide unter Eisenkatalyse erfolgreich mit Aryl-Grignard-Verbindungen gekuppelt.^[29] Mit 5 Mol-% FeCl_3 , einem leichten Überschuss an Grignard-Reagens und TMEDA als Additiv erhielten sie hervorragende Ausbeuten (Schema 16). Um hohe Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukt zu erzielen, muss eine Lösung von Aryl-Grignard-Reagens und TMEDA mit einer Spritzenpumpe langsam bei -78°C zu einer Lösung von Alkylbromid und Katalysator hinzugefügt werden. Das Additiv TMEDA ist notwendig, um die Bildung von olefinischen Produkten durch formale HX -Abspaltung zu unterbinden. Tertiäre Monoamine waren nicht als Additive geeignet, und auch stärkere Basen wie DABCO waren weniger effektiv. Nakamura et al. berichteten auch, dass Phosphanliganden, Alkyl-Grignard-Reagentien und Organozinkreagentien mit dieser Methode nicht kompatibel sind.

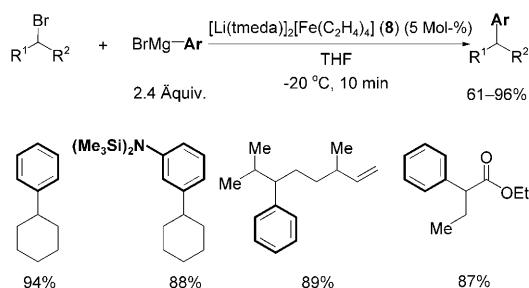
Zwar ist der Mechanismus von eisenkatalysierten Kreuzkupplungen noch lange nicht aufgeklärt (siehe Ab-

Kreuzkupplungen



Schema 16. Eisenkatalysierte Kumada-Kupplung von sekundären Alkylhalogeniden mit Aryl-Grignard-Verbindungen. TMEDA = Tetramethyl-ethylenediamin.

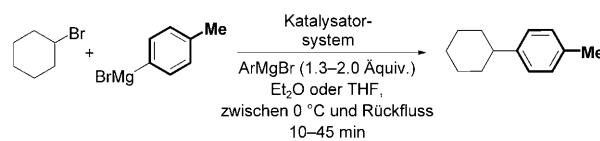
schnitt 3.3), es wurde jedoch postuliert, dass hochgradig reduzierte Eisen-Magnesium-Cluster mit einem Eisen(-II)-Zentrum, wie $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$, eine wichtige Rolle im Katalysezyklus spielen könnten. Fürstner und Mitarbeiter überprüften diese Theorie, indem sie den wohldefinierten Eisen(-II)-Komplex $[\text{Li}(\text{tmeda})_2\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_4]$ (**8**), der zuerst von Jonas et al. beschrieben wurde,^[30a,b] als Katalysator in derartigen Kreuzkupplungen testeten.^[30c] Der Komplex **8** erwies sich als ein sehr aktiver Katalysator für die Kupplung von Aryl-Grignard-Reagentien mit Alkylektrophilen einschließlich sekundärer Alkylbromide (Schema 17). Die



Schema 17. Durch $[\text{Li}(\text{tmeda})_2\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_4]$ katalysierte Kupplung von sekundären Alkylbromiden mit Aryl-Grignard-Reagentien.

Kupplungen laufen bei -20°C innerhalb von 10 min ab und sind bemerkenswert kompatibel mit funktionellen Gruppen. Diese Methode wird vor allem dadurch außerordentlich leistungsfähig, dass die eisenkatalysierte Aktivierung des Alkylbromids gegenüber dem nucleophilen Angriff der Grignard-Verbindung an Keto-, Ester- und Nitrilgruppen sowie Chlorsubstituenten bevorzugt ist.

Für die effiziente Kupplung von sekundären Alkylektrophilen mit Aryl-Grignard-Reagentien wurden verschiedene Katalysatorsysteme entwickelt (Schema 18 und Tabelle 1). Nagano und Hayashi zufolge ist $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ (5 Mol-%) in siedendem Diethylether schon ohne weitere Liganden oder Additive (Bedingungen A) ein wirksamer Katalysator.^[31] Bedford et al. haben in verschiedenen Untersuchungen gezeigt, dass viele Liganden für die Alkyl-Aryl-Kupplung geeignet sind, zum Beispiel Salen (Bedingungen B),^[32] ein-



Schema 18. Die eisenkatalysierte Kreuzkupplung von p-Tolylmagnesiumbromid mit Bromcyclohexan (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Zusammenfassung der für die eisenkatalysierte Kreuzkupplung von p-Tolylmagnesiumbromid mit Bromcyclohexan entwickelten Bedingungen (siehe Schema 18).^[a]

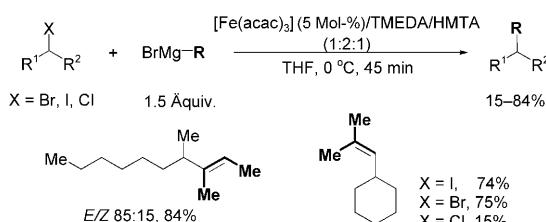
	Katalysatorsystem	Ausb. [%]	Lit.
A	$[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ (5 Mol-%)	69 ^{b]}	[31]
B		90	[32]
C	FeCl_3 (10 Mol-%), Et_3N (20 Mol-%) FeCl_3 (10 Mol-%), DABCO (10 Mol-%)	79 79	[33]
D	FeCl_3 (10 Mol-%), PCy_3 (20 Mol-%) FeCl_3 (10 Mol-%), dpph (10 Mol-%) FeCl_3 (10 Mol-%), $\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_3$ (20 Mol-%) FeCl_3 (10 Mol-%), AsPh_3 (20 Mol-%) FeCl_3 (10 Mol-%), $\text{N}(\text{iBu})_2\text{Cl}^-$ (20 Mol-%)	85 85 88 82 97	[34]
E		89 ^{b]}	[35]
F ^{c]}	$[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ (5 Mol-%), TMEDA (10 Mol-%), HMTA (5 Mol-%) $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmeda})_3]$ (5 Mol-%)	90 ^{b]} 91 ^{b]}	[36]
G		99	[37]

[a] acac = Acetylacetat, DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, HMTA = Hexamethylentetramin. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Ausbeuten für die Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid.

zweizähnige tertiäre Amine (Et_3N bzw. DABCO, Bedingungen C)^[33] sowie Phosphane, Phosphite, Arsane und Carbene (Bedingungen D).^[34] Bica und Gaertner fanden, dass auch die eisenhaltige ionische Flüssigkeit Butylmethylenimidazol-tetrachloroferrat ($[\text{bmim}]\text{FeCl}_4$) die Reaktionen von sekundären Alkylbromiden, -iodiden und -chloriden katalysieren kann (Bedingungen E).^[35] In dem Bestreben, diese Kreuzkupplungen für die Anwendung im großen Maßstab auszubauen, wies die Gruppe von Cahiez nach, dass $[\text{Fe}(\text{acac})_3]/\text{TMEDA}/\text{HMTA}$ (1:2:1) oder der Komplex $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmeda})_3]$ die Alkyl-Aryl-Kreuzkupplung des Alkylbromids im Gramm-Maßstab (10 mmol) wirksam katalysieren (Bedingungen F).^[36] Kozaks Gruppe hat zudem vor kurzem einen Eisen(III)-Aminbis(phenolat)-Katalysator entwickelt (Bedingungen G).^[37]

Auch die Kupplung von Alkenyl- und Alkyl-Grignard-Reagentien ist möglich. Cahiez et al. gelang es mithilfe des

Katalysatorsystems $\text{FeCl}_3/\text{TMEDA}/\text{HMTA}$, das für die Kupplung von Aryl-Grignard-Reagentien entwickelt worden war,^[36] die Kupplung von sekundären Alkylbromiden auf zahlreiche Alkenyl-Grignard-Verbindungen auszudehnen (Schema 19).^[38] Mit diesem System können auch sekundäre Alkyliodide gekuppelt werden, die entsprechenden Chloride reagieren jedoch nur langsam. In den Kupplungsprodukten wurde dasselbe *Z/E*-Verhältnis gefunden wie in den eingesetzten Alkenylmagnesiumbromiden.



Schema 19. Eisenkatalysierte Kupplung von sekundären Alkyhalogeniden und Alkenyl-Grignard-Reagentien.

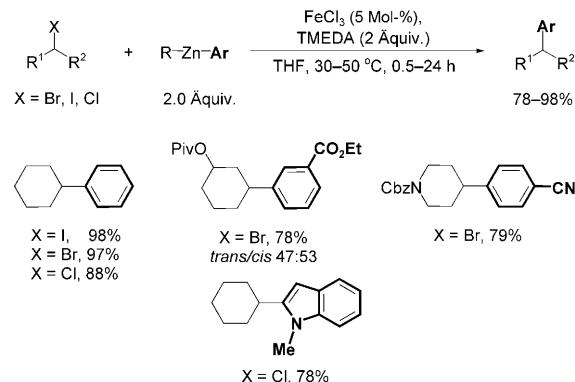
Cossy und Mitarbeiter gelang die Alkenylierung von sekundären Alkylbromiden mit einem $\text{FeCl}_3/\text{TMEDA}$ -System unter milden Bedingungen.^[39] Hierbei sind jedoch fast zwei Äquivalente TMEDA (bezogen auf das Alkylbromid) und eine langsame Zugabe der Grignard-Verbindung notwendig. Bislang ist nur ein Beispiel für die Kupplung eines sekundären Alkyhalogenids mit Alkyl-Grignard-Reagentien bekannt.^[40] Chai und Mitarbeiter verwendeten in diesem Fall ein Katalysatorsystem aus $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ und dem zweizähnigen Phosphanliganden Xantphos.

3.2. Negishi-Kupplung

Nakamuras Gruppe hat überdies eisenkatalysierte Kupplungen von sekundären Alkyhalogeniden mit Arylzinkreagentien als Nucleophile entwickelt.^[41] Interessanterweise ist es für eine erfolgreiche Kreuzkupplung erforderlich, das Diorganozinkreagens aus einem Grignard-Reagens herzustellen (Schema 20). Die Gegenwart eines Magnesiumsalzes, das bei der Erzeugung der Diorganozinkverbindung anfällt, scheint für die Umwandlung notwendig zu sein. Mit dieser Reaktion gelingt die Kupplung von sekundären Alkyliodiden, -bromiden und -chloriden, wobei Trimethylsilylgruppen sowie Alken-, Alkin-, Ester- und Nitrileinheiten vorliegen können. Sowohl funktionalisierte Arylzink- als auch Heteroarylzinkreagentien sind für diese Reaktion gut geeignet.

3.3. Mechanistische Betrachtungen

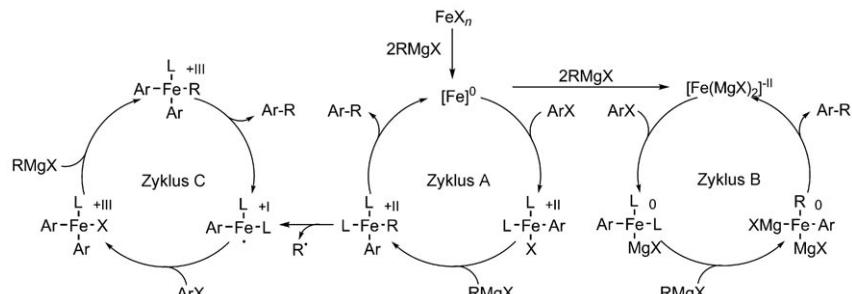
Bis vor kurzem war über den Mechanismus und die katalytisch aktiven Spezies von eisenkatalysierten Reaktionen nur wenig bekannt. Fürstner und



Schema 20. Eisenkatalysierte Negishi-Reaktion von sekundären Alkyhalogeniden. Piv = Pivalat, Cbz = Carbobenzoyloxy.

Mitarbeiter haben daher die eisenkatalysierten Kreuzkupplungen von Grignard-Reagentien mit verschiedenen Elektrophilen ausführlich untersucht.^[42] Ihre Ergebnisse lassen vermuten, dass die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung auf mehr als einen Mechanismus zurückgehen kann, weil Redoxpaare mit den formalen Oxidationsstufen $\text{Fe}^{\text{I}}/\text{Fe}^{\text{III}}$, $\text{Fe}^{\text{0}}/\text{Fe}^{\text{II}}$ und $\text{Fe}^{-\text{II}}/\text{Fe}^{\text{0}}$ denkbar sind. Es wird angenommen, dass diese verschiedenen Möglichkeiten miteinander in Verbindung stehen, wodurch es schwierig ist, den vorrangigen Redoxkreislauf für eine bestimmte Reaktion zu ermitteln. Gemäß Schema 21 könnte jede der drei angenommenen Redoxvarianten mit der Reduktion eines Fe^{II} - oder Fe^{III} -Salzes zur Fe^{0} -Spezies durch zwei Äquivalente an Grignard-Reagens beginnen. Die Fe^{0} -Spezies könnte dann in den $\text{Fe}^{\text{0}}/\text{Fe}^{\text{II}}$ -Redoxkreislauf eintreten (Zyklus A), oder sie könnte erst durch zwei weitere Äquivalente an Grignard-Reagens zur niedervalenten $\text{Fe}^{-\text{II}}$ -Spezies reduziert werden (Zyklus B). Es ist ebenso möglich, dass eine elektronenreiche niedervalente Eisenspezies im Zyklus A einen Enelektronentransfer ein geht und somit einen $\text{Fe}^{\text{I}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ -Redoxprozess anstößt (Zyklus C). Dies ist jedoch nur eines von mehreren möglichen Szenarien.

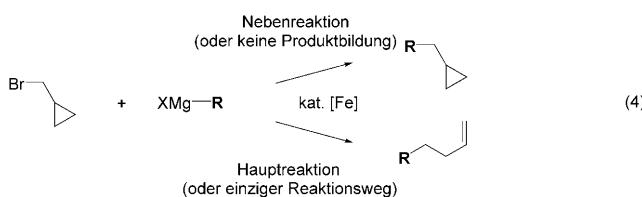
In ihren mechanistischen Untersuchungen zu Kreuzkupplungen von primären und sekundären Alkyhalogeniden mit Aryl-Grignard-Reagentien wiesen Fürstner und Mitarbeiter nach, dass wohldefinierte Eisenkomplexe der Oxidationsstufen +III, +II, +I, 0 und -II (zum Beispiel der oben erwähnte Katalysator **8**) zur Katalyse befähigt sind. Wie jedoch zuvor gezeigt wurde (Schema 17), handelt es sich beim



Schema 21. Miteinander verbundene Mechanismen in eisenkatalysierten Kreuzkupplungen.

Komplex **8** um einen außergewöhnlich aktiven Katalysator für die Kreuzkupplung von Alkylhalogeniden, der alle anderen Eisenkomplexe höherer Oxidationsstufen bezüglich Ausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit übertrifft.

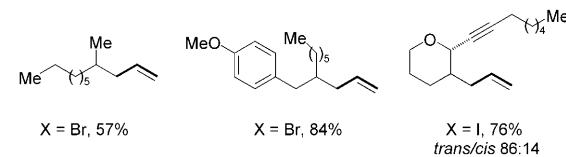
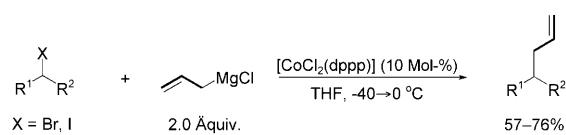
Weitere Daten lassen darauf schließen, dass Einelektrotransferprozesse in eisenkatalysierten Alkyl-Aryl-Kreuzkupplungen auftreten: 1) Die Reaktion von chiralen Substraten mit Aryl-Grignard-Reagentien und einem Eisenkatalysator führt zu einem racemischen Kupplungsprodukt, was auf die Beteiligung eines radikalischen Intermediats hinweist.^[29,30c,42] 2) Wie in Gleichung (2) in Abschnitt 2.6 beschrieben wurde, führen zwei Diastereomere eines Substrats zum gleichen Isomer des Kupplungsprodukts, was auch vermuten lässt, dass ein gemeinsames radikalisches Intermediat durchlaufen und das thermodynamisch günstigere Produkt gebildet wird.^[29] 3) Gemäß Gleichung (3) in Abschnitt 2.6 gehen Alkylhalogenide mit einer zusätzlichen Olefineinheit vor der Kupplung mit dem Grignard-Reagens bevorzugt eine Cyclisierung ein,^[30c,33,34,41,42] die vermutlich über ein radikalisches Intermediat verläuft. 4) In der eisenkatalysierten Reaktion von (Brommethyl)cyclopropan mit einem Grignard-Reagens wird nicht das Kupplungsprodukt erhalten, das nach einer oxidativen Addition erwartet würde, sondern das Ringöffnungsprodukt, was weiterhin für einen radikalischen Reaktionsweg spricht [Gl. (4)].^[33,34,39–42] Daher scheint es, dass stark reduzierte Eisenverbindungen (wie der Eisen(–II)-Komplex **8**) die wichtigsten katalytischen Spezies in der Kreuzkupplung von Alkylhalogeniden mit Aryl-Grignard-Reagentien darstellen, wobei andere Möglichkeiten, wie Fe⁰/Fe^{II}- und Fe^I/Fe^{III}-Redoxsysteme, nicht auszuschließen sind.



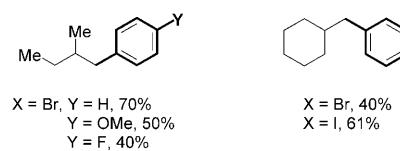
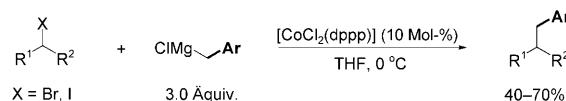
4. Cobaltkatalysierte Reaktionen

4.1. Kumada-Kupplung

Die Cobaltkatalyse verfügt hinsichtlich der Kreuzkupplung von Alkylhalogeniden über ein großes Potenzial. Arbeiten von Oshima et al. belegen die bemerkenswerte Aktivität, mit der die Kupplung von primären, sekundären und sogar tertiären Alkylektrophilen nun möglich ist. In einem bahnbrechenden Bericht zeigte die Arbeitsgruppe, dass sekundäre Alkylbromide Kupplungen mit Allyl-^[43] und sogar mit Benzyl-Grignard-Reagentien eingehen (Schema 22 bzw. 23).^[44] Die Reaktionen werden durch CoCl_2 und den zweizähnigen Phosphanliganden 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan (dppp) in THF bei -40°C bis Raumtemperatur katalysiert. Dabei ist ein Überschuss an Grignard-Reagens erforderlich, und im Unterschied zu eisenkatalysierten Verfahren werden Amid-, Ester- und Carbamateinheiten unter den Reaktionsbedingungen angegriffen.



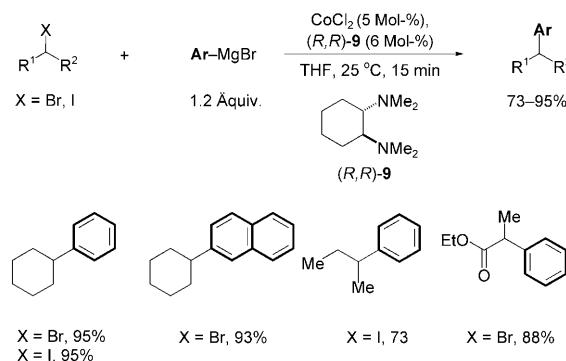
Schema 22. Cobaltkatalysierte Allylierung von sekundären Alkylbromiden und -iodiden. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.



Schema 23. Cobaltkatalysierte Benzylierung von sekundären Alkylbromiden und -iodiden.

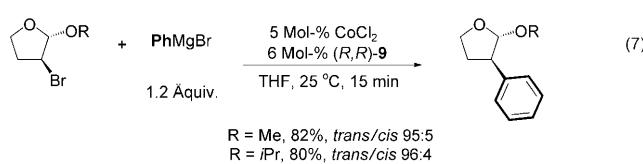
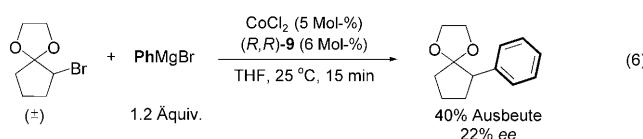
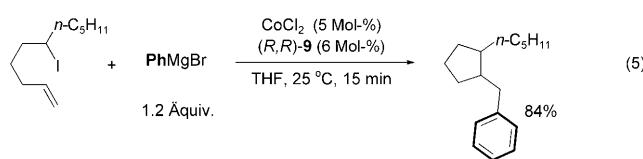
Der Anwendbarkeit der cobaltkatalysierten Kupplung von sekundären Alkylhalogeniden mit Aryl-Grignard-Reagentien ist bei Verwendung von Phosphanliganden begrenzt^[45] mit Diaminliganden^[46] ist die Reaktion jedoch ziemlich effizient (Schema 24). In Gegenwart von 5 Mol-% CoCl_2 , (*R,R*)-*trans*-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-cyclohexandi-amin (**9**) und mit einem leichten Überschuss an Aryl-Grignard-Reagens (1.2 Äquiv) waren die Reaktionen von sekundären Alkylbromiden und -iodiden innerhalb von 15 min bei Raumtemperatur abgeschlossen. Alkylchloride lieferten die gewünschten Produkte in nur geringen Ausbeuten. Alkenyl-Grignard-Reagentien und Estergruppen waren mit den Reaktionsbedingungen kompatibel.

Bei der Reaktion von 6-Iod-1-undecen mit Phenylmagnesiumbromid lief eine Sequenz aus intramolekularer Cyclisierung und intermolekularer Kupplung ab, die zu 1-Benzyl-2-



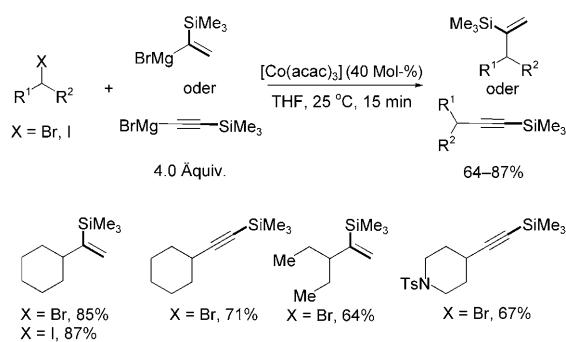
Schema 24. Cobalt-Diamin-katalysierte Arylierung von sekundären Alkylbromiden und -iodiden.

pentylcyclopentan führte [Gl. (5)]. In Gegenwart des chiralen Diaminliganden wurde beim 5-*exo*-trig-Cyclisierungsschritt keine Enantioselektivität beobachtet. Bei der Phenylierung von einigen cyclischen Halogeniden [Gl. (6)] zeigte sich eine mäßige Enantioselektivität, was den Weg für eine asymmetrische Umsetzung von racemischen Ausgangsstoffen ebnet. Bei der Kupplung von Ueno-Stork-Acetalen (mit einem stereogenen Zentrum neben dem halogenierten Kohlenstoffatom) war die Phenylierung von Tetrahydrofuranen hochgradig diastereoselektiv [Gl. (7)].



Oshima und Mitarbeiter entwickelten auch eine Alkenylierung und Alkinylierung von sekundären Alkylbromiden und -iodiden mit 1-(Trimethylsilyl)ethenylmagnesiumbromid bzw. 2-Trimethylsilylethynylmagnesiumbromid.^[47] Die Reaktionen sind relativ ineffizient, da 40 Mol-% Katalysator und 4 Äquivalente Grignard-Reagens in TMEDA als Lösungsmittel erforderlich sind (Schema 25). Es handelt sich hierbei jedoch um eine von wenigen Alkinylierungen von sekundären Alkylhalogeniden.

Dieselbe Gruppe entdeckte auch, dass Carbenliganden in cobaltkatalysierten Cyclisierungs-Kreuzkupplungs-Reaktionen von 6-Halogen-1-hexen-Derivaten mit Trialkylsilylmethylen- und 1-Alkinyl-Grignard-Reagentien wirksam sind.^[48]

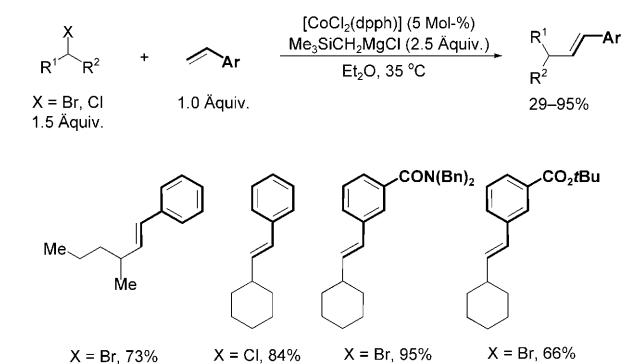


Schema 25. Cobaltkatalysierte Alkinylierung von sekundären Alkylhalogeniden mit Magnesiumreagentien.

Solche Grignard-Reagentien ließen sich mit Phosphan- und Aminliganden zuvor nicht umsetzen.

4.2. Heck-Reaktionen mit Organometallnucleophilen

Die Heck-Reaktion zählt zu den leistungsfähigsten Reaktionen zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung, Umsetzungen mit Alkylhalogeniden sind jedoch noch nicht ausreichend erforscht. Oshima's Gruppe entwickelte eine cobaltkatalysierte Variante, bei der sekundäre Alkylbromide mit Styrolderivaten gekuppelt werden.^[49] Hierzu sind der Einsatz von 1,6-Bis(diphenylphosphanyl)hexan (dpph) als Ligand sowie ein Überschuss an Alkylhalogenid (1.5 Äquiv) erforderlich. Die Zugabe von Trimethylsilylmethylmagnesiumbromid ist notwendig, jedoch wird dieses nicht ins Produkt eingebaut (Schema 26). Mit anderen Trialkylsilylmethyl-

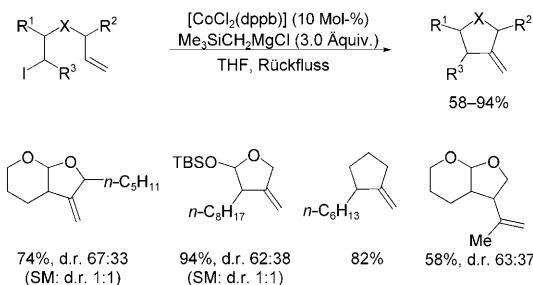


Schema 26. Cobaltkatalysierte Heck-Kupplung von sekundären Alkylhalogeniden mit Styrolderivaten. dpph = 1,6-Bis(diphenylphosphanyl)-hexan.

Grignard-Reagentien, zum Beispiel PhMe₂SiCH₂MgCl, gelingt die Umsetzung ebenfalls; Methyl-, Ethyl-, Neopentyl- und Phenyl-Grignard-Verbindungen lieferten das gewünschte Produkt jedoch nur in Spuren. Es wird angenommen, dass das Grignard-Reagens an den Katalysator koordiniert und diesen dadurch elektronenreicher macht. Sekundäre Alkylchloride können auch an der Kupplung teilnehmen, ebenso wie eine Reihe von Styrolderivaten. Wegen der geringen Reaktivität von Me₃SiCH₂MgBr werden *tert*-Butoxycarbonyl- und Carbamoyl-Gruppen toleriert.

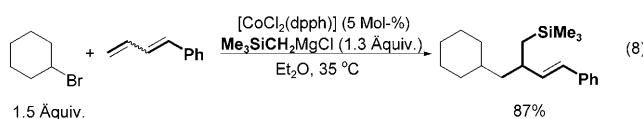
Die Methode wurde auch auf die intramolekularen Heck-Kupplungen von sekundären 6-Iod-1-hexen-Derivaten ausgedehnt, die zur Bildung von *exo*-Methylenyclopentanen führten (Schema 27).^[50] Die Autoren gehen nicht auf die unterschiedlichen Isomerenzusammensetzungen der Substrate und Produkte ein, doch es ist anzunehmen, dass ein planarisierter Intermediat an dem Mechanismus beteiligt ist.

Bei ihren Untersuchungen zur Kupplung von Styrolderivaten nach Heck (Schema 26)^[49] entdeckten Oshima und Mitarbeiter mit 1,3-Dienen eine unerwartete Dreikomponentenkupplung, bei der das Grignard-Reagens nun in das Produkt eingebunden wird.^[51] In Gegenwart von CoCl₂ und dpph und einem leichten Überschuss an Trimethylsilylmethylmagnesiumchlorid (1.3 Äquiv) wurde hoch selektiv das

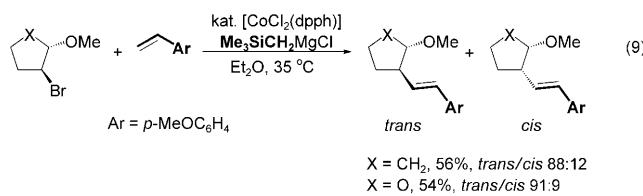


Schema 27. Cobaltkatalysierte intramolekulare Heck-Kupplung. dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan. SM = Startmaterial.

Kupplungsprodukt mit einer *E*-konfigurierten Doppelbindung erhalten [Gl. (8)].

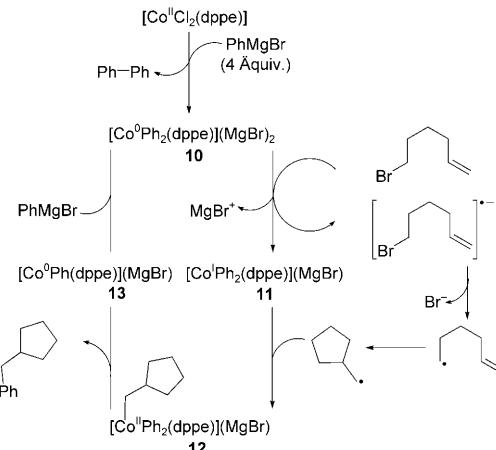


Auch das Verhalten von cyclischen sekundären Alkylbromiden mit einem Stereozentrum neben dem bromierten Kohlenstoffatom in der Kupplung nach Heck wurde untersucht [Gl. (9)].^[52] Fünfgliedrige Ringe zeigten die beste *trans*-/cis-Selektivität, und cyclische Acetale wiesen eine höhere Selektivität auf als Carbocyclen.



4.3. Mechanistische Betrachtungen

Es liegen Beweise dafür vor, dass cobaltkatalysierte Reaktionen von Alkylhalogeniden auch über radikalische Mechanismen ablaufen.^[44,45,52] Beispielsweise wurden bei den Reaktionen von Substraten mit einer Etherbindung in β -Position zum Halogensubstituenten keine Allylalkohole nachgewiesen [Gl. (7) und Schema 27], die aus einer Folge von oxidativer Addition und β -Alkoxyeliminierung resultieren würden.^[49] Auf der Grundlage von kristallographischen und spektroskopischen Daten haben Oshima et al. sowohl für die cobaltkatalysierte Kupplung von 6-Halogen-1-hexen-Derivaten mit Aryl-Grignard-Reagentien^[45] als auch für die cobaltkatalysierte Heck-Reaktion einen Mechanismus vorgeschlagen.^[52] Als Beispiel für einen cobaltkatalysierten radikalischen Mechanismus ist die Cyclisierungs-Phenylierung-Reaktion von 6-Brom-1-hexen dargestellt (Schema 28). Die Reaktion von $[\text{Co}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{dppe})]$ mit 4 Äquivalenten an Grignard-Reagens (bezogen auf Co) liefert die katalytisch aktive Spezies **10** und ein Äquivalent Biphenyl. Der 17-Elektronen- \cdot^+ -Komplex **10** bildet durch Einelektronentransfer auf ein Substrat das Radikal anion und den Cobalt(I)-Komplex **11**.



Schema 28. Mechanismus der cobaltkatalysierten Cyclisierung-Arylierung von 6-Brom-1-hexen. dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan.

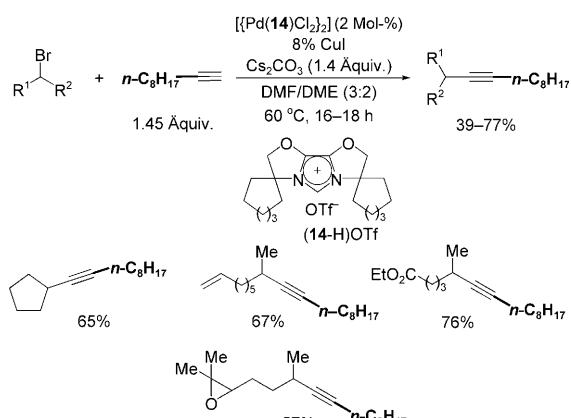
Durch Abgabe des Halogenidions entsteht ein 5-Hexenyl-Radikal, das zum Cyclopentylmethylradikal cyclisiert. Der Komplex **11** bindet dann das Cyclopentylmethylradikal unter Bildung des Cobalt(II)-Komplexes **12**. Eine reduktive Eliminierung ergibt das Produkt und die Cobalt(0)-Spezies **13**, die durch zusätzliches Grignard-Reagens wieder in die aktive Spezies **10** umgewandelt wird.

5. Palladiumkatalysierte Reaktionen

Die palladiumkatalysierten Reaktionen von sekundären Alkylhalogeniden stecken noch in den Kinderschuhen. In einer wegweisenden Veröffentlichung zeigten Sustmann et al. 1986, dass palladiumkatalysierte Stille-Kupplungen unter Verwendung eines sekundären Benzylbromids möglich sind.^[53] Zeitgleich veröffentlichten Castle und Widdowson ihre Ergebnisse zu einer palladiumkatalysierten Reaktion eines sekundären Alkyliodids mit Grignard-Reagentien,^[54] die später von Yuan und Scott angefochten wurden.^[55] Zwischen 1989 und 1991 wurden einige Carbonylierungen an sekundären Alkylektrophilen beschrieben.^[56] Es ist bemerkenswert, dass überhaupt Publikationen zu diesen Kreuzkupplungen erschienen, da in einigen jüngeren Untersuchungen gezeigt wurde, dass die Aktivierungsbarriere für die oxidative Addition von sekundären Alkylektrophilen an Palladium sehr hoch ist, wodurch ein solcher Prozess grundsätzlich stark erschwert sein sollte.^[9] Des Weiteren unterscheiden sich die Mechanismen der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen deutlich von denen, die hier für nickel-, eisen- und cobaltkatalysierten Reaktionen diskutiert werden.

5.1. Sonogashira-Kupplung

Im Jahr 2006 wurde über die erste Sonogashira-Kupplung von nichtaktivierten sekundären Alkylbromiden berichtet.^[57] Die Reaktion läuft in Gegenwart eines Palladiumkomplexes mit N-heterocyclischem Carbenliganden (NHC) beim Erhitzen in polaren Lösungsmitteln glatt ab (Schema 29). Der Li-

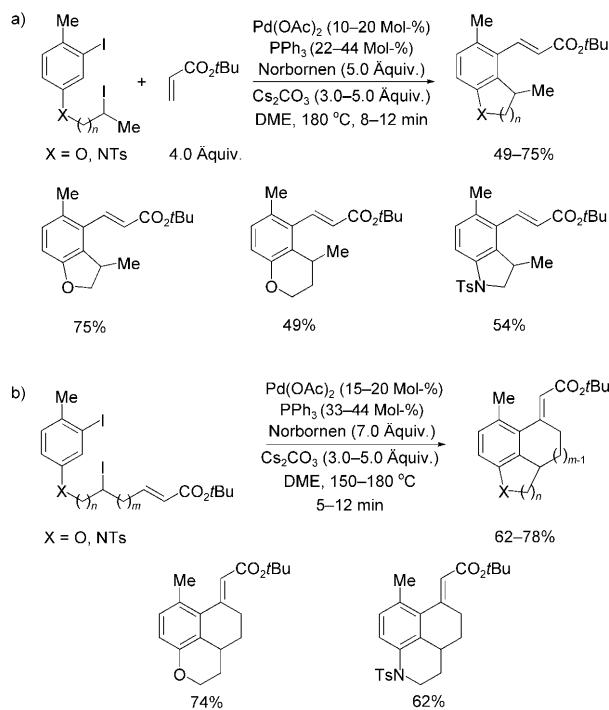


Schema 29. Palladiumkatalysierte Sonogashira-Kupplung von sekundären Alkylbromiden. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

gand **14**, ein von Bisoxazolin abgeleitetes NHC, ist elektro-
nenreich und sperrig, verfügt jedoch über einen gewissen
Grad an Flexibilität hinsichtlich der Konformation. Mit
Phosphanliganden kommt es zu keiner Reaktion. Verschie-
dene Alkyl- und Cycloalkylbromide wurden mit 1-Octin ge-
kuppelt, und in einigen Fällen erwies sich der Zusatz einer
katalytischen Menge an 1,2-Diaminocyclohexan als förde-
rlich. Die Verwendung von enantiomerenreinem (*R*)-2-
Bromoctan führte unter den angegebenen Bedingungen zum
racemischen Kupplungsprodukt.

5.2. Die Catellani-Reaktion

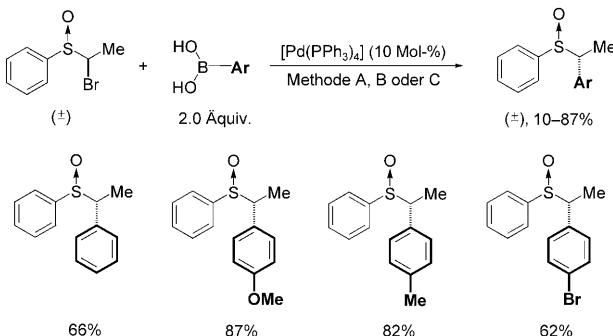
Die Catellani-Reaktion ist eine norbornenvermittelte palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zur *ortho*-Funktionali-
sierung von Arylhalogeniden durch Alkyl- oder Arylelekto-
phile. Norbornen ist für den Prozess erforderlich, wird aber
nicht in das Kupplungsprodukt eingebaut. Diese Dominore-
aktion liefert als Produkte funktionalisierte Arene.^[58] Catel-
lanis Gruppe konnte zuerst an zwei Beispielen nachweisen,
dass Isopropyliodid in eine intermolekulare *ortho*-Alkylierung
mit mäßigem bis gutem Umsatz einbezogen werden
kann.^[59] Die Gruppe von Lautens hat über eine intramole-
kulare Reaktion von sekundären Alkyliodiden berichtet,^[60] in
der das leicht zugängliche Katalysatorsystem Pd(OAc)₂/PPh₃
bei hohen Temperaturen (180 °C) verwendet wird, um bicy-
clische (Schema 30a) oder tricyclische Heterocyclen (Sche-
ma 30b) zu erhalten. Bei Verwendung von enantiomerenan-
gereicherten Substraten zeigte sich, dass die palladiumkata-
lysierte Anellierung mit einer Inversion der Konfiguration am
Stereozentrum verläuft und dass der Enantiomerenüber-
schuss minimal beeinträchtigt wird. Im vorgeschlagenen
Mechanismus führt die oxidative Addition des Alkyliodids an
den Palladium(II)-Komplex zu einem Palladium(IV)-Inter-
mediat. Anschließend entsteht durch schnelle Eliminierung
das in *ortho*-Stellung alkylierte Aren. Es wird angenommen,
dass bei der oxidativen Addition eine Konfigurationsum-
kehrung auftritt, während die Konfiguration bei der redukti-
ven Eliminierung erhalten bleibt.



Schema 30. Palladiumkatalysierte Anellierung von Aryliodiden mit sekundären Alkyliodiden.

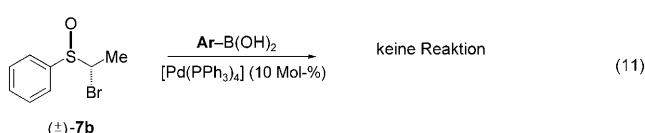
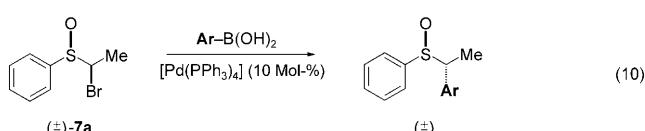
5.3. Suzuki-Kupplung

Asensio und Mitarbeiter berichteten über eine Suzuki-
Kupplung von aktivierten sekundären Bromsulfoxiden mit
Arylboronsäuren.^[61] Eine Reihe von Boronsäuren wurde
unter den Standardbedingungen für Suzuki-Reaktionen mit
Bromsulfoxiden gekuppelt (Schema 31). Die Reaktionen
verliefen stereospezifisch mit einer Umkehrung der Konfi-
guration am Stereozentrum. Die Autoren vermuten, dass die
Umkehrung der Konfiguration bei der oxidativen Addition
des Bromsulfoxids an das Palladium(0)-Zentrum auftritt und
dass die reduktive Eliminierung aus dem Palladium(II)-
Komplex unter Beibehaltung der Konfiguration abläuft. Bei
einem Experiment mit den Bromsulfoxiden **7a** und **7b** kup-
pelte nur das *cis*-Diastereomer **7a** mit verschiedenen Bo-
ronsäuren, wohingegen das andere Diastereomer **7b** nicht
umgesetzt wurde [Gl. (10) und (11)]. Dieses Ergebnis könnte



Schema 31. Palladiumkatalysierte Kupplung von sekundären Bromsulfoxiden mit Arylboronsäuren. Methoden: A) wässr. Na₂CO₃/MeOH; B) CsF/THF; C) CsF/*tert*-Amylalkohol.

den Weg für die Entwicklung eines asymmetrischen Prozesses unter kinetischer Racematspaltung ebnen.



5.3. Mechanistische Betrachtungen

Während die nickel-, eisen- und cobaltkatalysierten Kupplungen von sekundären Alkylhalogeniden über einen radikalischen Mechanismus abzulaufen scheinen, lässt die Stereospezifität von palladiumkatalysierten Reaktionen darauf schließen, dass ein Zweielektronenredoxprozess beteiligt ist (siehe Abschnitt 5.2 und 5.3). Die Konfigurationsumkehrung am Stereozentrum deutet an, dass die oxidative Addition des sekundären Alkylhalogenids an Pd (als Pd^0 oder Pd^{II}) über einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus abläuft.^[62] Da $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismen durch eine sterische Hinderung des Substrats beeinflusst werden, könnte dies eine Erklärung dafür liefern, warum sich in der Literatur viel weniger palladiumkatalysierte Umwandlungen von sekundären Alkylhalogeniden finden als von primären Alkylhalogeniden. Da die Entwicklung der Methoden noch am Anfang steht, kann eine Verallgemeinerung der Mechanismen jedoch gewagt sein: Man bedenke nur, dass die Sonogashira-Kupplung von chiralen Substraten ohne jegliche Stereospezifität verlief (siehe Abschnitt 5.1).

6. Zusammenfassung

In den letzten fünf Jahren wurden die übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen von sekundären Alkylhalogeniden erheblich weiterentwickelt. Nickel-, Eisen-, Cobalt- und neuerdings auch Palladiumkatalysatoren weisen eine außerordentliche Aktivität in Umsetzungen mit diesen sekundären Alkylektrophilen auf. Auch Zink-, Kupfer-, Silber-, Zirconium-, Chrom- und Vanadiumverbindungen, mit denen diese anspruchsvollen Umwandlungen realisiert werden können, halten mehr und mehr Einzug in die Literatur.^[63] Inzwischen ist eine Vielzahl von Reaktionen nach dem Vorbild der bekannten Kumada-, Negishi-, Stille-, Suzuki-, Sonogashira- und Hiyama-Kupplungen möglich. Dadurch hat sich die Anwendungsbreite von Kreuzkupplungen erheblich erweitert. Es wurden auch asymmetrische Prozesse mit racemischen Ausgangsstoffen sowie stereospezifische Reaktionen entworfen.

Die meisten der beschriebenen Kreuzkupplungen folgen einem radikalischen Mechanismus. Daher wäre es interessant zu sehen, ob noch mehr Zweielektronenredoxprozesse mit

sekundären Alkylektrophilen realisierbar sind. Es besteht nach wie vor die Notwendigkeit, noch reaktivere Katalysatoren zu entwickeln, um die derzeit erforderlichen Katalystarmengen zu reduzieren. Außerdem müsste die Bandbreite an nucleophilen Kupplungspartnern erweitert werden, um die Kompatibilität mit funktionellen Gruppen zu verbessern.

Die Erweiterung des Repertoires an asymmetrischen Umwandlungen mit sekundären Alkylhalogeniden hätte große Auswirkungen auf die organische Synthese. Derart leistungsstarke Umwandlungen wären besonders hilfreich bei der Synthese von komplexen Verbindungen oder Naturstoffen.

Wir danken dem Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), Merck Frosst (IRC) und der University of Toronto für die Unterstützung unserer Forschungsarbeiten. Wir danken ebenso Prof. Dr. Alois Fürstner (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung), Brian Mariampillai (University of Toronto) und Frederic Menard (University of Toronto) für ihre hilfreichen Kommentare und Ratschläge. A.R. dankt dem NSERC für ein Graduiertenstipendium.

Eingegangen am 24. Juli 2008

Online veröffentlicht am 28. Januar 2009

Übersetzt von Katrin Harder, Birkenstein

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. De Meijere, F. Diederich), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] a) A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101–109; b) A. Zapf, M. Beller in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Bd. 1* (Hrsg.: E. I. Negishi), Wiley, New York, **2002**, S. 1209.
- [3] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**, Kap. 31.
- [4] Neuere Veröffentlichungen über Kreuzkupplungen von Alkylektrophilen: a) J. Terao, N. Kambe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 663–672; b) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680–695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674–688; c) M. R. Netherton, G. C. Fu in *Topics in Organometallic Chemistry: Palladium in Organic Synthesis* (Hrsg.: J. Tsuji), Springer, New York, **2005**, S. 85–108; d) A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624–629; e) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525–1532; f) D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 398–401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384–387; g) T.-Y. Luh, M.-k. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187–3204; h) B. Liégault, J.-L. Renaud, C. Bruneau, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 290–299; i) B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500–1511.
- [5] A. Ariaifard, Z. Lin, *Organometallics* **2006**, *25*, 4030–4033.
- [6] a) J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1483–1485; b) J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1485–1487; c) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, 205–228.
- [7] T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 691–694.
- [8] A. Devasagayaraj, T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2952–2954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2723–2725.
- [9] Untersuchungen mit Palladium: I. D. Hills, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5927–5930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749–5752.

[10] J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726–14727.

[11] C. Fischer, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4594–4595.

[12] F. O. Arp, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10482–10483.

[13] S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756–2757.

[14] J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340–1341.

[15] F. González-Bobes, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360–5361.

[16] M. A. J. Duncton, M. A. Estiarte, D. Tan, C. Kaub, D. J. R. O'Mahony, R. J. Johnson, M. Cox, W. T. Edwards, M. Wan, J. Kincaid, M. G. Kelly, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3259–3262.

[17] B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602–9603.

[18] B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694–6695.

[19] D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788–7789.

[20] N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3626–3628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556–3558.

[21] X. Dai, N. A. Strotman, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302–3303.

[22] D. A. Powell, T. Maki, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 510–511.

[23] J. Caeiro, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741–746.

[24] G. D. Jones, J. L. Martin, C. McFarland, O. R. Allen, R. E. Hall, A. D. Haley, R. J. Brandon, T. Konovalova, P. J. Desrochers, P. Pulay, D. A. Vici, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175–13183.

[25] a) G. Pandey, K. S. S. P. Rao, D. K. Palit, J. P. Mittal, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3968–3978; b) C. Hackmann, H. J. Schäfer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4559–4574; c) S. Mayer, J. Prandi, T. Bamhaoud, S. Bakkas, O. Guillou, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8753–8770.

[26] V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8946–8951; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8790–8795.

[27] X. Lin, D. L. Phillips, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3680–3688.

[28] a) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487–1489; b) M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, *303*–305; c) S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599–606.

[29] M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686–3687.

[30] a) K. Jonas, L. Schieferstein, C. Krüger, Y.-H. Tsay, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 590–591; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 550–551; b) K. Jonas, L. Schieferstein, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 590; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 549–550; c) R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4045–4047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955–3957.

[31] T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297–1299.

[32] R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, J. W. Goodby, M. Hird, *Chem. Commun.* **2004**, 2822–2823.

[33] R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, M. Hird, *Chem. Commun.* **2005**, 4161–4163.

[34] R. B. Bedford, M. Betham, D. W. Bruce, A. A. Danopoulos, R. M. Frost, M. Hird, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1104–1110.

[35] K. Bica, P. Gaertner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 733–735.

[36] G. Cahiez, V. Habiak, C. Duplais, A. Moyeux, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4442–4444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364–4366.

[37] R. R. Chowdhury, A. K. Crane, C. Fowler, P. Kwong, C. M. Kozak, *Chem. Commun.* **2008**, 94–96.

[38] G. Cahiez, C. Duplais, A. Moyeux, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3253–3254. Über die eisenkatalysierte Kupplung eines Bromcyclobutans mit Vinylmagnesiumbromid wurde schon früher berichtet: U. H. Brinker, L. König, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 882–893.

[39] A. Guérinot, S. Reymond, J. Cossy, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6641–6644; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521–6524.

[40] K. G. Dongol, H. Koh, M. Sau, C. L. L. Chai, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1015–1018.

[41] M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, E. Nakamura, *Synlett* **2005**, 1794–1798.

[42] A. Fürstner, R. Martin, H. Krause, G. Seidel, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773–8787.

[43] T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4311–4313; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137–4139.

[44] H. Ohmiya, T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5640–5648.

[45] a) K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5374–5375; b) H. Ohmiya, K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2207–2213.

[46] H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1886–1889.

[47] H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3093–3096.

[48] a) H. Someya, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1565–1567; b) H. Someya, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8609–8618.

[49] a) Y. Ikeda, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6514–6515;.

[50] T. Fujioka, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2257–2259.

[51] K. Mizutani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3959–3961.

[52] W. Affo, H. Ohmiya, T. Fujioka, Y. Ikeda, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, Y. Imamura, T. Mizuta, K. Miyoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8068–8077.

[53] R. Sustmann, J. Lau, M. Zipp, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5207–5210.

[54] P. L. Castle, D. A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6013–6016.

[55] K. Yuan, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4779–4782.

[56] a) M. Imbeaux, H. Mestdagh, K. Moughamir, C. Roland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1678–1679; b) H. Urata, Y. Kinoshita, T. Asanuma, O. Kosukegawa, T. Fuchikami, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4996–4999; c) H. Urata, H. Maekawa, S. Takahashi, T. Fuchikami, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4320–4322; d) H. Urata, N.-X. Hu, H. Maekawa, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4733–4736; e) H. Urata, O. Kosukegawa, Y. Ishii, H. Yugari, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4403–4406; f) H. Urata, Y. Ishii, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4407–4410; g) T. Kondo, Y. Tsuji, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3833–3836.

[57] G. Altenhoff, S. Würtz, F. Glorius, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2925–2928.

[58] Siehe zum Beispiel: M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 142–145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 119–122.

[59] a) M. Catellani, F. Cugini, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6595–6602; b) M. Catellani, E. Motti, M. Minari, *Chem. Commun.* **2000**, 157–158.

[60] A. Rudolph, N. Rackelmann, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1507–1510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1485–1488.

[61] N. Rodríguez, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, M. Medio-Simón, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4223–4229.

[62] Ein Überblick zur oxidativen Addition und reduktiven Eliminierung: J. K. Stille, *The Chemistry of the Metal–Carbon Bond*, Bd. 2 (Hrsg.: F. R. Hartley, S. Patai), Wiley, New York, **1985**, Kap. 9.

[63] Zum Beispiel mit Zn: a) C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5531–5535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451–5455; mit Cu: b) M. Sai, H. Someya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2545–2547; mit Ag: c) H. Someya, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 969–971; mit Zr: d) J. Terao, S. A. Begum, A. Oda, N. Kambe, *Synlett* **2005**, 1783–1786; mit Cr: e) L. A. Wessjohann, G. Schmidt, H. S. Schrekker, *Synlett* **2007**, 2139–2141; mit V: f) S. Yasuda, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 287–290.