

# Palladiumkatalysierte Carbonylierungen von Arylhalogeniden und ähnlichen Substraten

Anne Brennführer, Helfried Neumann und Matthias Beller\*

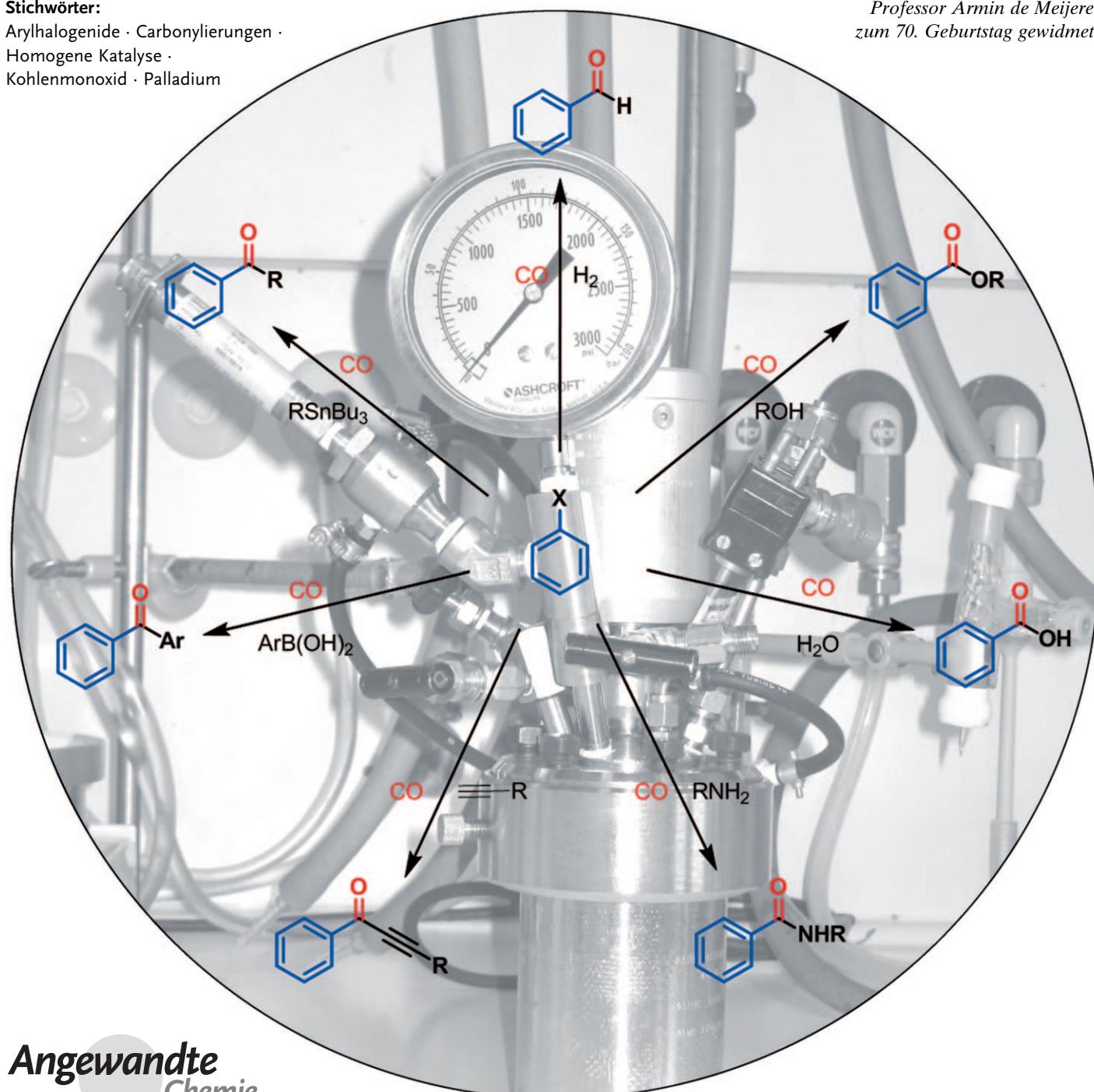
**Stichwörter:**

Arylhalogenide · Carbonylierungen ·

Homogene Katalyse ·

Kohlenmonoxid · Palladium

Professor Armin de Meijere  
zum 70. Geburtstag gewidmet



**P**alladiumkatalysierte Carbonylierungen von Arylhalogeniden in Gegenwart verschiedener Nucleophile haben sich seit ihrer Einführung durch Heck und Mitarbeiter im Jahr 1974 schnell weiterentwickelt, sodass heute eine Vielzahl von Palladiumkatalysatoren für unterschiedliche Carbonylierungsreaktionen verfügbar ist. Auf diesem Weg erhältliche Carbonsäurederivate, Aldehyde und Ketone sind wichtige Zwischenstufen bei der industriellen Herstellung von Farbstoffen, Pharmaka, Agrochemikalien und anderen Produkten. In diesem Aufsatz werden aktuelle Ergebnisse aus der akademischen Forschung und erste industrielle Prozesse zusammengefasst.

## 1. Einleitung

Die Entwicklung umweltverträglicher und effizienterer Synthesemethoden ist nach wie vor eines der wichtigsten Ziele der chemischen Forschung. Der Katalyse und der metallorganischen Chemie fällt eine wichtige Rolle zu, wenn es darum geht, dieses Ziel zu erreichen und einer „grünen Chemie“ den Weg zu bereiten. Unter den katalytischen Reaktionen sind solche hervorzuheben, die leicht zugängliche Ausgangsmaterialien in höher funktionalisierte Produkte überführen. Ein Musterbeispiel für diese Art von Transformationen sind Carbonylierungen, bei denen Kohlenmonoxid, der derzeit wichtigste C<sub>1</sub>-Baustein, in das Produkt eingebaut wird. Die Carbonylierung ist ein maßgeblicher industrieller Prozess für die Umwandlung verschiedenartiger Ausgangsverbindungen in eine Vielfalt nützlicher Produkte des täglichen Lebens. So werden aus Olefinen, dem vorrangigen Rohstoff der chemischen Industrie, durch Carbonylierungen wertvolle Aldehyde, Alkohole oder Carbonsäurederivate erhalten. Während diese Prozesse industriell im Großmaßstab ausgeführt werden, sind Reaktionen mit Kohlenmonoxid bei komplizierteren organischen Synthesen dagegen nur selten anzutreffen, was mit dem nur widerstrebenden Einsatz gasförmiger Reagentien zu erklären ist. Außerdem erfordern viele Umsetzungen hohe Drücke (und somit eine entsprechende Ausrüstung). Doch obwohl eine Reihe katalytischer Carbonylierungen schon bei Umgebungsdruck oder leichten Überdrücken (< 5 bar) abläuft, finden solche Verfahren in der akademischen Forschung kaum Beachtung.

Weil Arene und Heteroarene äußerst wichtige Zwischenstufen bei der industriellen Herstellung von Agrochemikalien, Farbstoffen, Pharmaka und anderen Produkten sind, ist man stets auf der Suche nach einfacheren und kostengünstigeren Syntheseverfahren. In den vergangenen Jahrzehnten sind übergangsmetallkatalysierte Kupplungen von Arylhalogeniden mit Nucleophilen aller Art die wichtigste Route zu substituierten Arenen geworden.<sup>[1]</sup> In diesem Aufsatz fassen wir aktuelle Ergebnisse zu palladiumkatalysierten Carbonylierungen von Arylhalogeniden und ähnlichen Verbindungen zusammen. Im Besonderen beschreiben wir Kupplungen von Aryl-X-Verbindungen, die zu Carbonsäurederivaten, Aldehyden und Ketonen führen. Seit Heck und Mitarbeiter Mitte der 1970er Jahre die Grundlagen für diese Umwandlungen schufen, hat sich das Gebiet bemerkenswert weiterentwickelt. Dieser Aufsatz stellt die wichtigsten Ver-

## *Aus dem Inhalt*

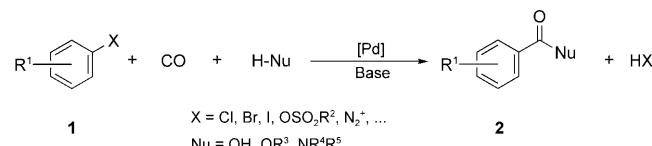
<b>1. Einleitung</b>	4177
<b>2. Carbonylierungen von Aryl(pseudo)halogeniden zu Carbonsäurederivaten</b>	4177
<b>3. Reduktive Carbonylierungen</b>	4184
<b>4. Carbonylierende Kreuzkupplungen</b>	4187
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick</b>	4191

öffentlichtungen vor, die zwischen 2000 und 2008 zu diesem Thema erschienen sind. Frühere Arbeiten wurden bereits zuvor zusammengefasst,<sup>[2]</sup> eine umfassende aktuelle Übersicht zu palladiumkatalysierten Carbonylierungen von Arylhalogeniden ist jedoch nicht verfügbar.<sup>[3,12]</sup>

## 2. Carbonylierungen von Aryl(pseudo)halogeniden zu Carbonsäurederivaten

Die palladiumkatalysierte Carbonylierung von Aryl-X-Verbindungen unter Bildung von Carbonsäurederivaten hat sich zu einem wichtigen Verfahren für die organische Synthese entwickelt. Bei der industriellen Herstellung einfacher Benzoesäurederivate, zum Beispiel von Terephthalsäure als Monomer für Polyester, können Toluolderivate als Ausgangsverbindungen eingesetzt werden, doch wenn es darum geht, hochwertige Feinchemikalien und komplexe Synthesezwischenstufen aufzubauen, bieten sich organische Halogenverbindungen als Vorstufen an.

Der Begriff Carbonylierung umfasst eine große Zahl ähnlicher Reaktionen, die ein gemeinsames Merkmal aufweisen: Kohlenmonoxid wird in ein Substrat eingebaut, indem CO in Gegenwart eines Nucleophils an einen Aryl-, Benzyl- oder Vinylpalladiumkomplex addiert (Schema 1). Im Allgemeinen reagieren Arylhalogenide mit geeigneten Nu-



**Schema 1.** Allgemeine Reaktionsgleichung für die Carbonylierung von Aryl-X-Verbindungen.

[\*] A. Brennführer, Dr. H. Neumann, Prof. Dr. M. Beller  
Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock  
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)  
Fax: (+49) 381-1281-5000  
E-Mail: matthias.beller@catalysis.de

cleophilen in einer Kohlenmonoxid-Atmosphäre in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Palladiumkomplexes. Die Abgangsgruppe X wird dabei formal durch das Nucleophil ersetzt, nachdem ein oder zwei Moleküle Kohlenmonoxid eingeschoben wurden. Die Reaktionen finden gewöhnlich bei 60–140°C unter 5–60 bar Kohlenmonoxid statt; um den Katalysator zu regenerieren, muss eine stöchiometrische Menge an Base zugesetzt werden. Dem Verlauf der C-X-Bindungsenergien folgend, sinkt die Geschwindigkeit der oxidativen Addition von organischen Halogenverbindungen an einen elektronisch ungesättigten Metallkomplex in der Reihe  $\text{C}-\text{I} > \text{C}-\text{OTf} \geq \text{C}-\text{Br} \geq \text{C}-\text{Cl} \geq \text{C}-\text{F}$ .<sup>[2b]</sup> Über (Hetero-)Arylhalogenide hinaus wurden auch Alkenyl-X-Verbindungen<sup>[4]</sup> sowie Steroid-Derivate<sup>[5]</sup> umgesetzt.

Durch Carbonylierungen sind nicht nur Carbonsäuren sowie deren Ester und Amide leicht zugänglich, sondern auch Anhydride, Säurefluoride, Aldehyde und Ketone. Welches Produkt entsteht, hängt vom eingesetzten Nucleophil ab: Bei der Synthese der aufgezählten Produkte kommen Wasser (Hydroxycarbonylierung), Alkohole (Alkoxy carbonylierung), Amine (Aminocarbonylierung), Carboxylatsalze, Fluoride, Hydride oder metallorganische Reagentien zur Anwendung. Durch einfache Variation des Nucleophils gelangt man ausgehend von ein und demselben aromatischen Substrat folglich zu vielfältigen Carbonylierungsprodukten, was etwa beim Aufbau von Bibliotheken biologisch aktiver Verbindungen von Vorteil sein kann. Kommerziell sind bereits Apparaturen erhältlich, in denen solche Reaktionen unter Druck effizient parallel ausgeführt werden können.

Nicht nur intermolekulare Carbonylierungen sind möglich, sondern auch intramolekulare Varianten, die sich für die Synthese von Heterocyclen anbieten. Ein wichtiges Beispiel ist die intramolekulare Alkoxy- oder Aminocarbonylierung

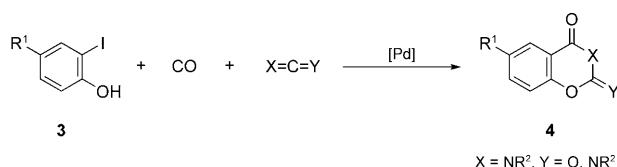


Anne Brennführer studierte Chemie an der Universität Rostock (Diplom 2005). Sie arbeitet derzeit in der Arbeitsgruppe von Prof. M. Beller an ihrer Doktorarbeit über palladiumkatalysierte Carbonylierungen.



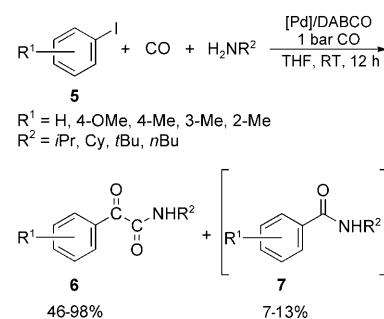
Helfried Neumann studierte Chemie an der Universität Würzburg. Für seine Doktorarbeit wechselte er in die Gruppe von Priv.-Doz. Dr. Herges/Prof. Schleyer an der Universität Erlangen-Nürnberg. Er promovierte 1995 über die Synthese von Tetradehydronaphthalen. 1996 nahm er eine Stelle am Institut für Organische Katalyse (IfOK) an. Seit 1998 ist er Projektleiter in der Gruppe von Prof. M. Beller. Seine Forschungsinteressen umfassen Mehrkomponentenreaktionen, Carbonylierungen und die übergangsmetallkatalysierte Synthese von Feinchemikalien.

von Aryl- oder Vinylhalogeniden mit Hydroxy- oder Aminosubstituenten (Cyclocarbonylierung), die zu Lactonen, Lactamen, Oxazolen, Thiazolen, Imidazolen und anderen Heterocyclen führt.<sup>[6]</sup> Die palladiumkatalysierte Cyclocarbonylierung von *o*-Iodanilinen und *o*-Iodphenolen mit ungesättigten Halogeniden oder Triflaten oder Heterocumulen (wie Isocyanaten, Carbodiimiden und Keteniminen) diente z. B. zur Synthese von Benzoxazinonen (Schema 2).<sup>[7]</sup>



**Schema 2.** Palladiumkatalysierte Cyclocarbonylierung von *o*-Iodphenolen mit Heterocumulen zu Benzoxazinonen.<sup>[7d]</sup>

Ein Sonderfall ist die palladiumkatalysierte Doppelcarbonylierung, die häufig bei hohen Kohlenmonoxid-Drücken abläuft und mit der einfachen Carbonylierung konkurrieren kann. Durch Einführung von zwei CO-Molekülen entstehen  $\alpha$ -Ketosäuren, -ester oder -amide ausgehend von (Hetero-)Aryl-, Alkenyl- und Alkylhalogeniden.<sup>[7a,8]</sup> Uozumi und Mitarbeitern gelang es 2001, die bestehenden Reaktionsvorschriften deutlich zu verbessern. Sie identifizierten 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) als leistungsfähige Base für die hoch selektive Doppelcarbonylierung von Aryliodiden mit primären Aminen als Nucleophilen (Schema 3).<sup>[9]</sup> Die



**Schema 3.** Palladiumkatalysierte Doppelcarbonylierung von Aryliodiden bei der Umsetzung mit primären Aminen nach Uozumi et al.<sup>[9]</sup>



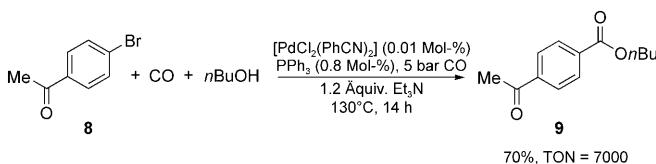
Matthias Beller studierte Chemie in Göttingen und promovierte 1989 bei Prof. L. Tietze über die Entwicklung und Anwendung neuer Methoden zur Synthese von Antitumormitteln und antiviralen Wirkstoffen. Anschließend forschte er als Liebig-Stipendiat bei Prof. K. B. Sharpless am MIT. Von 1991 bis 1995 arbeitete er bei der Hoechst AG, am Ende als Leiter des Forschungsprojekts „Homogene Katalyse“. 1996 wurde er auf eine C3-Professur an die TU München berufen, und 1998 übernahm er die Leitung des IfOK in Rostock. Seit 2006 ist er Direktor des Leibniz-Instituts für Katalyse. Er ist Träger des Bundesverdienstkreuzes und Vorsitzender der GDCh-Arbeitsgruppe „Nachhaltige Chemie“.

gewünschten  $\alpha$ -Ketoamide **6** wurden unter sehr milden Bedingungen (1 bar CO, 25 °C) in Gegenwart eines einfachen Palladium-Triphenylphosphan-Komplexes erhalten.

### 2.1. Synthese von Carbonsäurederivaten aus Arylbromiden oder -iodiden

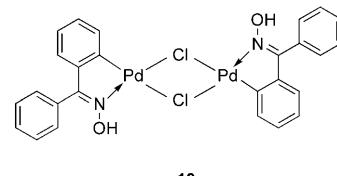
Bis vor kurzem fanden bei intermolekularen Alkoxy-carbonylierungen,<sup>[10,11]</sup> Aminocarbonylierungen<sup>[11,12]</sup> und Hydroxycarbonylierungen<sup>[13]</sup> vor allem (Hetero-)Arylbromide und -iodide Verwendung als Ausgangsverbindungen. Die erste palladiumkatalysierte Alkoxy carbonylierung wurde von Heck und Mitarbeitern 1974 beschrieben.<sup>[14]</sup> Um die *n*-Butylester der entsprechenden Carbonsäuren zu erhalten, wurden Aryl- und Vinyliodide sowie Aryl- und Vinylbromide unter Kohlenmonoxid (1 bar) in *n*-Butanol auf 100 °C erhitzt. Beim Versetzen mit 1.5 Mol-% [PdX<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] oder mit dem entsprechenden Halogen(aryl)bis(triphenylphosphan)palladium(II)-Komplex und einem geringen Überschuss an *Tri-n*-butylamin als Base lieferten die Reaktionen im Allgemeinen gute Ausbeuten. Wenn darüber hinaus kein weiterer Phosphanligand zugegeben wurde, blieb die Reaktion allerdings auf Aryliodide beschränkt. Seit dieser bahnbrechenden Arbeit wurden das Lösungsmittel, die Base und das Katalysatorsystem – insbesondere die Liganden – ständig verbessert, wodurch der Anwendungsbereich der Methode deutlich erweitert werden konnte.

Auch bei der Katalysatorproduktivität wurden bedeutende Fortschritte erzielt. In einer ausführlichen Studie über die palladiumkatalysierte Butoxycarbonylierung von 4-Bromacetophenon (**8**) wurden Reaktionsparameter wie Temperatur, Kohlenmonoxid-Druck, Lösungsmittel, Base, Katalysatorvorstufe und Ligand/Palladium-Verhältnis untersucht.<sup>[15]</sup> Nahezu quantitative Ausbeuten an Butylester **9** wurden bei niedrigem CO-Druck (5 bar) und 100 °C in Gegenwart von 0.3 Mol-% [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] und drei Äquivalenten an Et<sub>3</sub>N in *n*-Butanol erzielt. Die weitere Optimierung resultierte in der höchsten Umsatzzahl (turnover number, TON: bis 7000), die bis dahin für eine Alkoxy carbonylierung von Arylhalogeniden bestimmt wurde (Schema 4).



**Schema 4.** Optimierte Reaktionsbedingungen für die palladiumkatalysierte Butoxycarbonylierung von 4-Bromacetophenon.<sup>[15]</sup>

Eine weitere Möglichkeit, die Katalysatorproduktivität bei Kupplungen zu erhöhen, besteht im Einsatz stabiler Vorstufen, die eine katalytisch hoch aktive Spezies nur langsam freisetzen. Zu diesem Zweck synthetisierten Ramesh et al. den dimeren Oxim-Palladacyclus **10** mit kovalenter Pd<sup>II</sup>-C-Bindung (Abbildung 1).<sup>[16]</sup> In Gegenwart von **10** verliefen die Reaktionen von Aryliodiden mit aliphatischen Alkoholen



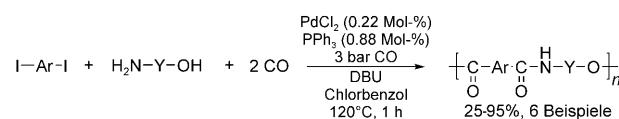
**Abbildung 1.** Der dimere Oxim-Palladium(II)-Katalysator **10**.<sup>[16]</sup>

und mit Phenolen hoch selektiv und mit ausgezeichneten Ausbeuten. Offenbar wurden keine Nebenprodukte beobachtet, und der Komplex war auch bei 120 °C unter 10 bar Kohlenmonoxid noch stabil.

Auf der Suche nach effizienten und anwenderfreundlichen Katalysatoren für die Alkoxy carbonylierung von Aryliodiden wurden auch gemischte Ruthenium-Palladium-Katalysatoren<sup>[17]</sup> und immobilisierte Palladiumsysteme geprüft.<sup>[18]</sup> Die immobilisierten Katalysatoren ließen sich einfach durch Filtration aus dem Reaktionsgemisch abtrennen und bei nur geringem Aktivitätsverlust mehrmals wiederverwenden.

Die Methoxycarbonylierung von Bromanisolen und ungeschützten Bromanilinen, die anspruchsvollere Substrate darstellen, wurde durch Albaneze-Walker und Mitarbeiter verbessert.<sup>[19]</sup> Mit Ausnahme von *p*-Bromanilin (50%) ergaben alle getesteten Substrate mit 3 Mol-% PdCl<sub>2</sub>/rac-2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (Binap) bei niedrigem CO-Druck (4.5 bar) und 100 °C hohe Ausbeuten (mehr als 91%).

Bei den meisten Untersuchungen standen bislang Mono-carbonylierungen im Mittelpunkt, doch auch Oligomerisierungen und Polykondensationen sind möglich. So beschrieben Chaudhari et al. eine palladiumkatalysierte carbonylierende Polykondensation von Diiodarenen mit Aminohydroxyverbindungen (Schema 5).<sup>[20]</sup> Alternierende Polyesteramide wurden bei 120 °C in Chlorbenzol mit 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Base unter 3 bar Kohlenmonoxid gebildet.

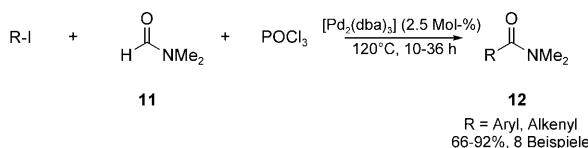


**Schema 5.** Polyesteramid-Synthese durch katalytische Carbonylierung und Polykondensation; Y = organischer Rest.<sup>[20]</sup>

Auch die ersten palladiumkatalysierten Amidierungen von Aryl-X-Verbindungen gehen auf Heck und Mitarbeiter zurück, die zeigten, dass sekundäre und tertiäre Amide bequem durch Carbonylierung zugänglich sind.<sup>[21]</sup> (Hetero-)Arylbromide und Vinyliodide wurden mit primären oder sekundären Aminen in Gegenwart von 1.5 Mol-% [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>] bei 60–100 °C unter 1 bar CO umgesetzt. Dienten schwach basische Amine als Nucleophile, so mussten stöchiometrische Mengen eines tertiären Amins zugesetzt werden, um die entstehende Säure zu neutralisieren.

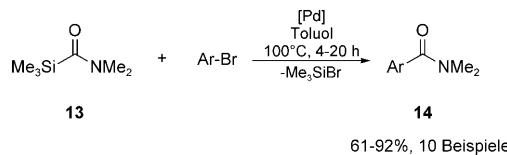
Aminocarbonylierungen ohne Kohlenmonoxid<sup>[22]</sup> und Base gelangen 2002 durch Reaktion von Aryliodiden mit

*N,N*-Dimethylformamid (**11**) und Phosphorylchlorid. In Toluol wurden bei 120°C mit 2.5 Mol-% [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone) als Katalysator hohe Ausbeuten erhalten (Schema 6).<sup>[23]</sup> Die Bildung des Vilsmeier-



**Schema 6.** Aminocarbonylierung von Aryliodiden ohne Einsatz von CO-Gas.<sup>[23]</sup>

Reagens wurde als entscheidend für diese Reaktion angesehen. Eine weitere palladiumkatalysierte Carbonylierung ohne CO wurde von Cunico und Maity vorgestellt.<sup>[24]</sup> Je nach Substrat wurden 2 Mol-% an [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] oder [Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] eingesetzt, um die Reaktion von (Hetero-)Arylbromiden mit *N,N*-Dimethylcarbamoyl(trimethyl)silan (**13**) zu katalysieren (Schema 7). Diese direkte Carbamoylierung liefert tertiäre

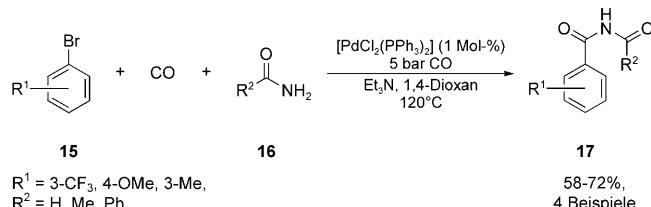


**Schema 7.** Direkte Carbamoylierung von Arylbromiden.<sup>[24]</sup>

Amide in guten Ausbeuten. Chlorbenzol, 1-Chlor-4-methoxybenzol und Iodbenzol ergaben die gewünschten Produkte **14** in 74, 78 bzw. 60 % Ausbeute. Auch eine palladiumkatalysierte Aminocarbonylierung von Arylbromiden oder -iodiden an der Festphase mit [Mo(CO)<sub>6</sub>] als CO-Quelle wurde entwickelt.<sup>[25]</sup> Diese Reaktion verlief bei milderen Bedingungen als zuvor beschriebene Carbonylierungen mit Metallcarbonylen und ohne Mikrowellenbestrahlung.

Einige Forschergruppen haben versucht, die Anwendungsmöglichkeiten von Aminocarbonylierungen zu erweitern. Skoda-Földes et al. untersuchten etwa Carbonylierungen von Ferrocenderivaten in Gegenwart von Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>.<sup>[26]</sup> Sie synthetisierten Ferrocenamide und Ferrocen- $\alpha$ -ketoamide in guten Ausbeuten durch palladiumkatalysierte Aminocarbonylierung bzw. Doppelcarbonylierung von Iodferrocen unter 40–50 bar CO. Die Selektivität der Reaktion von sterisch weniger gehinderten, sekundären Aminen hängt stark von der Temperatur ab: So waren bei 40–60°C die Produkte der Doppelcarbonylierung begünstigt, bei 100°C wurden hingegen fast ausschließlich die einfachen Amide erhalten.<sup>[26b,c]</sup> Analoge Aminocarbonylierungen überführten 1,1'-Diodferrocen in 1'-Iodferrocencarboxamide und 1'-Iodferrocenylglyoxylamide.<sup>[26a]</sup> Schnyder und Indolese nutzten die Aminocarbonylierung zur Synthese unsymmetrischer Aroylacylimide **17**, indem sie Arylbromide mit primären Amiden oder Sulfonamiden unter milden Bedingungen um-

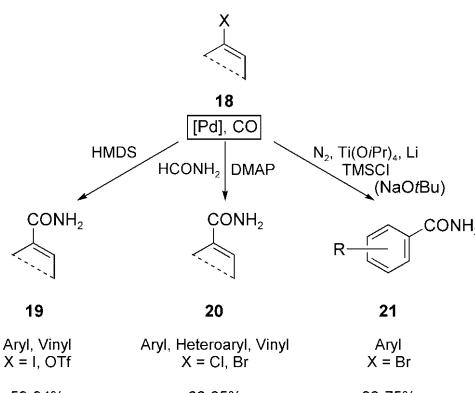
setzten (Schema 8).<sup>[27]</sup> Die besten Ergebnisse wurden mit Et<sub>3</sub>N als Base erzielt (58–72 % Ausbeute).



**Schema 8.** Synthese von Aroylacylimiden durch Aminocarbonylierung von Arylbromiden.<sup>[27]</sup>

Erstmals wurden durch eine palladiumkatalysierte Carbonylierung auch ungeschützte Bromindole direkt in die entsprechenden Indolcarboxamide umgewandelt.<sup>[28]</sup> Unter 25 bar CO und bei 130°C wurden mit [PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>], 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen (dppf) und Et<sub>3</sub>N die besten Ausbeuten (> 90 %) bei den Reaktionen der Indole mit Piperazin- und Morpholinderivaten, *n*-Butylamin und Ethanol erhalten. Auch die freie Carbonsäure war direkt in 67 % Ausbeute zugänglich. Das optimierte Protokoll lieferte zudem potenziell biologisch aktive Amphetamin-Analoga in hohen Ausbeuten.

Bislang sind nur wenige Syntheserouten für primäre Amide verfügbar (Schema 9). Morera und Ortar nutzten

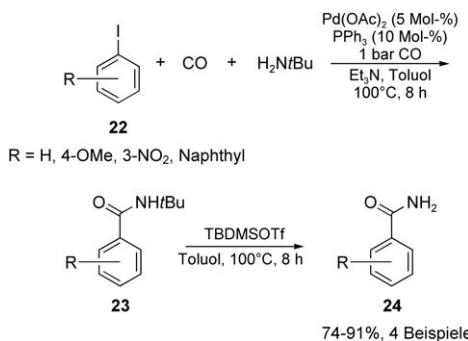


**Schema 9.** Carbonylierungsverfahren zur Synthese von primären Amiden; TMS = Trimethylsilyl.<sup>[29-31]</sup>

Hexamethyldisilazan (HMDS) als Ammoniakquelle für die Carbonylierung von Aryliodiden und -triflaten.<sup>[29]</sup> Nach der Hydrolyse wurden die gewünschten Produkte **19** in hohen Ausbeuten isoliert. Ferner berichteten Indolese et al. über die effiziente Aminocarbonylierung von Arylbromiden mit Formamid unter 5 bar Kohlenmonoxid. Für den Erfolg dieser Umsetzung war der Einsatz von 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) als Base entscheidend.<sup>[30]</sup> Primäre Benzamide **21** wurden auch aus Arylbromiden und CO mit einem Titan-Stickstoff-Komplex und NaOtBu oder in Abwesenheit der Base hergestellt.<sup>[31]</sup>

Die primären Amide **24** und entsprechende Ketoamide wurden in guten Ausbeuten nach einer klassischen Car-

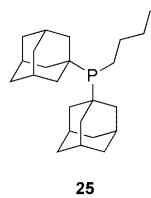
bonylierungs-Entschüttungs-Sequenz in Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2\text{PPh}_3$  synthetisiert (Schema 10).<sup>[32]</sup> Zunächst wurden die Aryliodide mit *tert*-Butylamin unter 1 bar CO zur



**Schema 10.** Synthese primärer Amide durch palladiumkatalysierte Aminocarbonylierung und anschließende Entschüttung.<sup>[32]</sup>

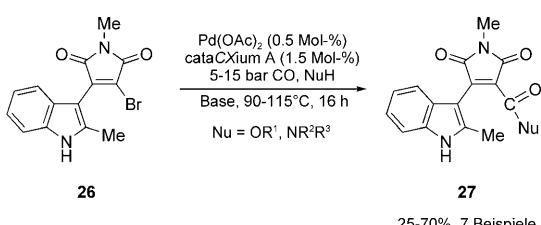
Reaktion gebracht. Bei einer Temperatur von 60°C waren die Ketoamide als Produkte der Doppelcarbonylierung bevorzugt, wohingegen bei 100°C überwiegend die sekundären Amide **23** gebildet wurden. Nach der Isolierung wurden die Produkte dann zur Bildung der primären Amide **24** mit einem Äquivalent *tert*-Butyldimethylsilyl triflat (TBDMsOTf) in Toluol auf 100°C erhitzt.

Zur Synthese (hetero)aromatischer Ester, Amide und Carbonsäuren aus den Brom(hetero)arenen nutzten wir ein Katalysatorsystem aus  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und dem käuflichen Liganden Di-1-adamantyl-*n*-butylphosphoran<sup>[33]</sup> (cataCXium A, **25**; Abbildung 2).<sup>[34]</sup> Anders als bei den meisten Carbonylierungsverfahren genügten schon vergleichsweise geringe Katalysatormengen (< 0.5 Mol-% Pd), um die gewünschten



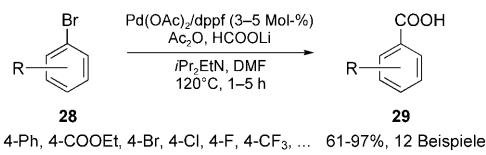
**Abbildung 2.** cataCXium A (**25**).

Für die Hydroxycarbonylierung von Aryl- und Vinylhalogeniden oder -triflaten setzten Cacchi und Mitarbeiter auf eine Kombination aus Acetanhydrid und Lithiumformiat als Kohlenmonoxidquel-



**Schema 11.** Carbonylierungen des 3-Bromindolylmaleimids **26**.<sup>[35]</sup>

le.<sup>[36]</sup> Das Verfahren war für zahlreiche funktionelle Gruppen geeignet (einschließlich Ether-, Keton-, Ester- und Nitrofunktionen). 2006 wurde dieselbe Carbonylquelle auch bei der palladiumkatalysierten Hydroxycarbonylierung von Arylbromiden genutzt (Schema 12).<sup>[37]</sup> In Gegenwart von 3-



**Schema 12.** Hydroxycarbonylierung von Arylbromiden mit Acetanhydrid/Lithiumformiat als Carbonylquelle.<sup>[37]</sup>

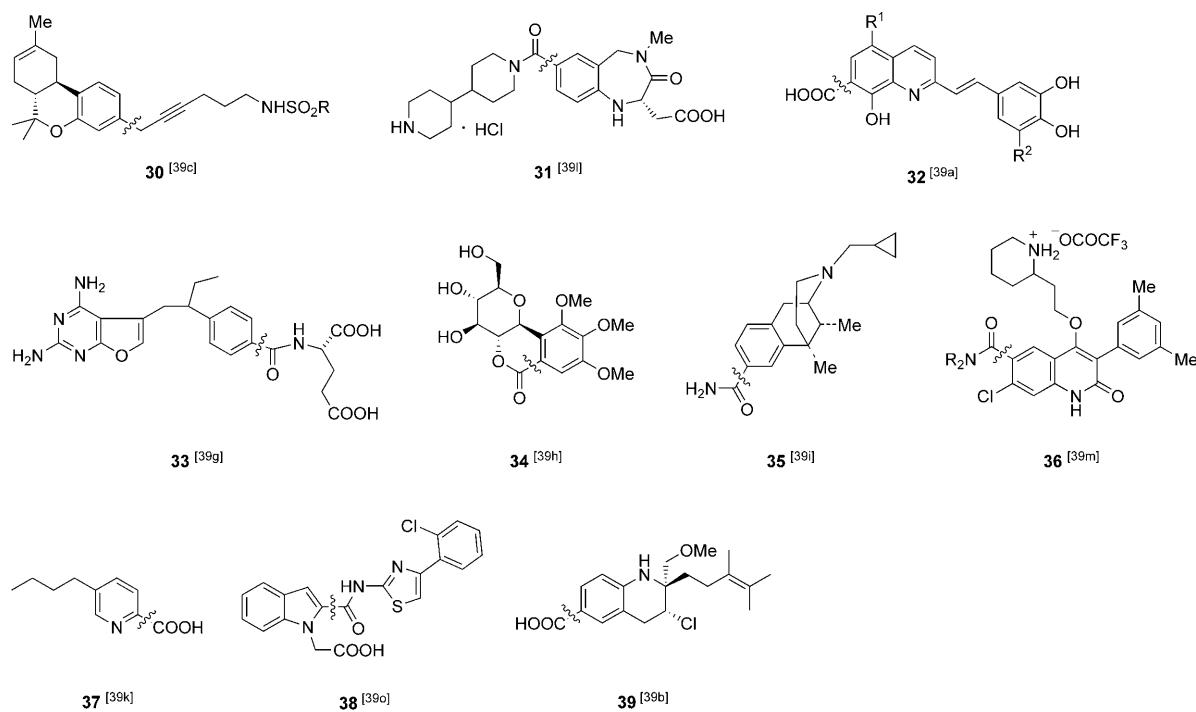
5 Mol-%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und dppf (Ligand/Pd = 1:1) reagierten die Bromarene mit Acetanhydrid und Lithiumformiat in DMF bei 120°C glatt und in guten Ausbeuten zu den Carbonsäuren **29**. Nach derselben Vorschrift wurde auch Terephthalsäure in 75% Ausbeute aus 1,4-Dibrombenzol synthetisiert.

Später präsentierte Cacchi et al. eine effiziente Hydroxycarbonylierung von Aryliodiden, die durch mit Palladium-nanopartikeln dotierte Kohlenstoff-Aerogele katalysiert wurde.<sup>[38]</sup> Hervorragende Ausbeuten wurden in DMF bei 100°C mit Acetanhydrid/Lithiumformiat unter Zusatz von Lithiumchlorid und der Base *N,N*-Diisopropylethylamin erreicht. Bei der Reaktion von *p*-Iodtoluol ließ sich der Katalysator 12-mal ohne deutlichen Aktivitätsverlust wiederverwenden.

Intermolekulare Carbonylierungen von Aryliodiden, -bromiden und -triflaten wurden zahlreich zur Synthese von biologisch aktiven Verbindungen und Naturstoffen eingesetzt.<sup>[39]</sup> Einige Beispiele sind in Abbildung 3 gezeigt. Die durch Carbonylierungsschritte aufgebauten Bindungen sind jeweils markiert.

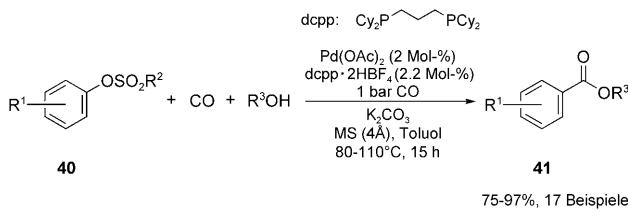
Weniger verbreitet sind palladiumkatalysierte Carbonylierungen von Arendiazoniumsalzen<sup>[40]</sup> und Diaryliodoniumsalzen.<sup>[41]</sup> Während Aryltriflate oft als Substrate dienen,<sup>[42]</sup> sind interessanterweise gerade einmal drei palladiumkatalysierte Carbonylierungen von Aryl-*p*-toluolsulfonaten (Tosylaten) bekannt.<sup>[43-45]</sup> Kubota et al. beschrieben 1998 die erste Alkoxy carbonylierung von 4-substituierten Aryltosylaten.<sup>[43]</sup> Die Reaktionen wurden in Methanol oder Ethanol in Gegenwart von  $\text{PdCl}_2$  und 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan (dppp) unter 1 bar CO bei 150°C ausgeführt, doch lediglich 4-Acetylphenyltosylat ergab den gewünschten Ethylester in einer befriedigenden Ausbeute (81%). Elektronenreiche oder elektronisch neutrale Substrate resultierten in geringen Umsätzen. 2006 nutzten Cai und Mitarbeiter ein Katalysatorsystem aus  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4 Mol-%) und einem Josiphos-Liganden (4.4 Mol-%) zur Synthese von Benzoesäureethylester aus Arylarensulfonaten unter 6 bar CO.<sup>[44]</sup> Die meisten Aryl-*p*-fluorbenzolsulfonate ergaben Ausbeuten über 90%, ausgehend von weniger reaktiven Aryltosylaten wurden Benzoesäureethylester, 4-Methyl-, 4-Acetyl- und 4-Cyanmethylbenzoesäureethylester in 92, 61, 96 bzw. 93% erhalten.

Die Gruppe um Buchwald hat erst vor kurzem einen aktiven und effizienten Katalysator für die Alkoxy carbonylierung von Aryltosylaten vorgestellt.<sup>[45]</sup> Schon bei 80–110°C



**Abbildung 3.** Beispiele für biologisch aktive Verbindungen, die mithilfe von palladiumkatalysierten Alkoxy- und Aminocarbonylierungen synthetisiert wurden. (Die durch Carbonylierung gebildeten Bindungen sind jeweils markiert.)

unter 1 bar CO reagierten elektronenreiche und elektronenarme Tosylate **40** ebenso wie heterocyclische Substrate mit primären Alkoholen in Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und dem elektronenreichen Chelatliganden 1,3-Bis(dicyclohexylphosphanyl)propan (dcpp; Schema 13). Eine quantitative Umsetzung ohne die Bildung von Ethern als Nebenprodukten

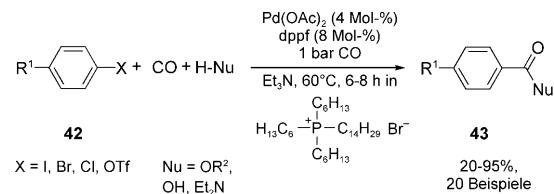


**Schema 13.** Palladiumkatalysierte Alkoxy carbonylierung von Aryltosylaten und -mesylaten durch Buchwald et al.<sup>[45]</sup>

wurde beobachtet, wenn Molekularsieb zugesetzt wurde. Aldehyd-, Keton-, Ester- und Cyanfunktionen störten nicht. Darüber hinaus gelang die erste Alkoxy carbonylierung von Arylmethansulfonaten (Mesylaten) in 75–97 % Ausbeute.

Tanaka et al. führten erstmals palladiumkatalysierte Carbonylierungen in nichtflüchtigen ionischen Flüssigkeiten (ILs) aus.<sup>[46]</sup> Mit 1-Butyl-3-methylimidazoliumtetrafluoroborat ( $[\text{bmim}] \text{BF}_4$ ) als Reaktionsmedium wurden bei der Alkoxy carbonylierung von Brombenzol höhere Ausbeuten erhalten als unter Standardbedingungen.  $[\text{bmim}] \text{BF}_4$  erhöhte auch deutlich die Selektivität für die Monocarbonylierung von Iodbenzol bei der Umsetzung mit  $i\text{PrOH}$  oder  $\text{Et}_2\text{NH}$ . Nach Abtrennung der Produkte konnte das Solvens-Kataly-

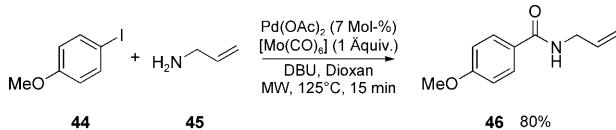
sator-Gemisch siebenmal wiederverwendet werden. Seit diesem Bericht werden anstelle von herkömmlichen Lösungsmitteln immer häufiger quartäre Ammoniumhalogenide, Imidazolium- oder Pyridinium-ILs eingesetzt.<sup>[47]</sup> Die IL Trihexyl(tetradecyl)phosphoniumbromid hat sich kürzlich auch als effektives Reaktionsmedium erwiesen, in dem Carbonylierungen von Aryl- und Vinylverbindungen unter milden Bedingungen ablaufen (Schema 14).<sup>[48]</sup>



**Schema 14.** Palladiumkatalysierte Carbonylierungen mit einem flüssigen Phosphoniumsalz als Lösungsmittel.<sup>[48]</sup>

Palladiumkatalysierte Carbonylierungen von Aryl-X-Verbindungen unter Mikrowellenbestrahlung gehen größtenteils auf Arbeiten von Larhed et al. zurück.<sup>[49]</sup> Diese Reaktionen werden gewöhnlich ingeschlossenen Gefäßen ausgeführt; als CO-Quelle dienen dazu entweder  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$  oder Ameisensäurederivate. Alkoxy- und Hydroxycarbonylierungen von Aryliodiden mit gasförmigem Kohlenmonoxid gelangen auch durch Mikrowellenbestrahlung in Druckgefäß.<sup>[50]</sup> Mikrowellenbestrahlung kam jüngst auch bei einer palladiumkatalysierten Aminocarbonylierung von (Hetero-)Arylhalogeniden ( $\text{X}=\text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$ ) mit  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$  und Allylamin (**45**) als Nucleophil zur Anwendung,<sup>[51]</sup> erstaunlicher-

weise waren keinerlei Nebenprodukte der konkurrierenden Heck-Reaktion nachweisbar. Außerdem wurde ausgehend von 4-Iodanisol (**44**) erstmals eine Aminocarbonylierung im größeren Labormaßstab ausgeführt (25 mmol; Schema 15). Mikrowellenverfahren wurden ebenfalls zur Synthese biologisch aktiver Verbindungen angewendet.<sup>[52]</sup>



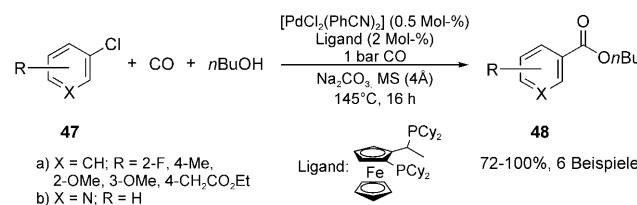
**Schema 15.** Eine Aminocarbonylierung unter Mikrowellen (MW)-Bestrahlung, die im 25-mmol-Maßstab ausgeführt wurde.<sup>[51]</sup>

## 2.2. Synthese von Carbonsäurederivaten aus Arylchloriden

Da Arylchloride oft billig, vergleichsweise inert und im Großmaßstab verfügbar sind, versucht man, Arylbromide oder -iodide durch entsprechende Arylchloride zu ersetzen. Wegen der starken C-Cl-Bindung sind die Arylchloride allerdings deutlich weniger reaktiv. Daher sind effizientere Katalysatorsysteme und harschere Reaktionsbedingungen notwendig, um sie für die oxidative Addition und damit für eine Carbonylierung zu aktivieren.<sup>[53]</sup> So wurden z. B. Chloraren(tricarbonyl)chrom-Komplexe mit geringer  $\pi$ -Elektronendichte eingesetzt, um Arylchloride in Gegenwart von Alkoholen oder Aminen unter hohen Drücken zu carbonylieren.<sup>[54]</sup> Milstein und Mitarbeiter führten Palladiumkomplexe des sperrigen und elektronenreichen zweizähnigen Liganden 1,3-Bis(diisopropylphosphanyl)propan (dipp) ein, um Carbonsäuren sowie ihre Ester und Amide unter 5 bar CO in hohen Ausbeuten zu synthetisieren.<sup>[55]</sup> Dennoch waren für diese Reaktionen vergleichsweise hohe Temperaturen (150°C) und ein vorsichtiger Umgang mit dem pyrophoren Liganden erforderlich.

PCy<sub>3</sub> und ähnliche Liganden wurden zugesetzt, um die Bildung von Palladiumclustern zu verhindern.<sup>[56]</sup> Eine Kombination aus Palladium auf Kohle und K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> führte bei der Carbonylierung einiger Arylchloride in Methanol bei 200°C nach 50 h nur zu geringen Ausbeuten (20%).<sup>[57]</sup> Es wurde weiterhin eine palladiumkatalysierte Aminocarbonylierung von elektronenarmen Arylchloriden unter milder Bedingungen beschrieben, bei der 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan (dppe) und ein leichter Überschuss an Natriumiodid zum Einsatz kamen.<sup>[58]</sup>

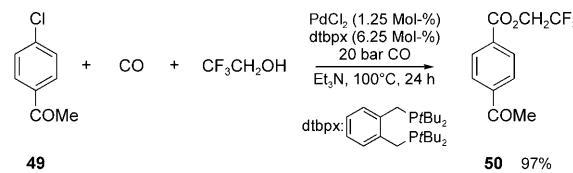
In unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass Carbonylierungen von elektronenarmen, elektronisch neutralen und elektronenreichen Arylchloriden **47** auch bei niedrigeren Kohlenmonoxid-Drücken möglich sind (Schema 16).<sup>[59]</sup> Bei der Untersuchung der Reaktionsparameter und verschiedener Katalysatorsysteme erwiesen sich cyclohexylsubstituierte zweizähnige Ferrocenylphosphoran-Liganden als vorteilhaft. Der käufliche und luftstabile Ligand 1-[2-(Dicyclohexylphosphanyl)ferrocenyl]ethyldicyclohexylphosphoran führte zu quantitativen Umsätzen und guten Ausbeuten für die Reaktionen mit *n*-Butanol, Wasser oder Di-*n*-propylamin als Nucleophil und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base.<sup>[59b]</sup> Aller-



**Schema 16.** Butoxycarbonylierung von Arylchloriden.<sup>[59]</sup>

dings musste der Ligand bezüglich des Metalls im Überschuss eingesetzt werden (P/Pd = 8:1), und eine relativ hohe Temperatur von 145°C war notwendig. Nichtsdestoweniger wurde für die Umwandlung von Chlorbenzol in Benzoesäure-*n*-butylester mit nur 0.05 Mol-% [PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>] eine Umsatzzahl von beinahe 1600 erhalten, was für die hohe Produktivität dieses Katalysatorsystems spricht.

Die Alkoxy carbonylierung von Arylchloriden in Gegenwart eines Palladiumkomplexes von 1,2-Bis(di-*tert*-butylphosphanyl)-*o*-xylol (dtbpx) wurde von Cole-Hamilton und Mitarbeitern ausführlich untersucht.<sup>[60]</sup> Mit Methanol als Nucleophil ergaben die stark aktivierten Substrate 4-Chlorbenzoësäuremethylester und 4-Chlorbenzonitril moderate Ausbeuten. Allerdings entstanden bei diesen Umsetzungen Nebenprodukte durch nucleophile aromatische Substitution, Reduktion, Dehalogenierung oder Umesterung. Durch den Einsatz von 2,2,2-Trifluorethanol als Nucleophil ließ sich die Selektivität bei der Umsetzung von 4-Chloracetophenon (**49**) aber deutlich verbessern (Schema 17).

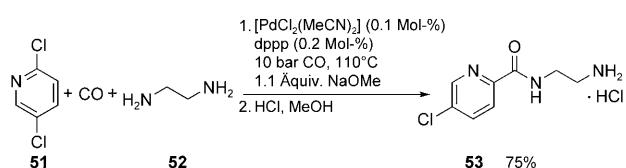


**Schema 17.** Alkoxy carbonylierung von 4-Chloracetophenon nach Cole-Hamilton et al.<sup>[60]</sup>

Verschiedene aktivierte und deaktivierte Arylchloride wurden mit [Mo(CO)<sub>6</sub>] als feste CO-Quelle unter Mikrowellenbestrahlung bei 170°C zu Benzamiden umgesetzt.<sup>[61]</sup> In Gegenwart eines Katalysatorsystems aus Herrmanns Pallacyclus<sup>[62]</sup> und [tBu<sub>3</sub>PH]BF<sub>4</sub> entstanden die Produkte schon nach 15–25 min in 51–91% Ausbeute, ohne dass unter Inertbedingungen gearbeitet werden musste.

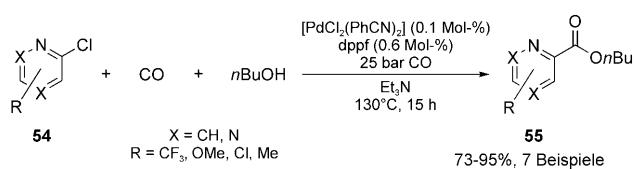
Aus industrieller Sicht ist die Carbonylierung von Heteroarylchloriden,<sup>[63]</sup> insbesondere von Pyridinderivaten, von besonderem Interesse, weil sie wichtige Zwischenstufen für die Synthese biologisch aktiver Verbindungen wie Herbizide oder Pharmaka liefert.<sup>[64,65]</sup> So nutzt Hoffmann-La Roche die Aminocarbonylierung von 2,5-Dichlorpyridin (**51**) mit Ethylenediamin (**52**) in 2-Stellung für die industrielle Produktion des Monoaminoxidase-B-Hemmers Lazabemid-Hydrochlorid (**53**; Schema 18).<sup>[66]</sup>

2001 entdeckten wir, dass Heteroarylchloride durch Zusatz von 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan (dppb) oder



**Schema 18.** Synthese von Lazabemid-Hydrochlorid durch Aminocarbonylierung von 2,5-Dichlorpyridin.<sup>[66]</sup>

dppf als Ligand sowie  $\text{Et}_3\text{N}$  für die Alkoxycarbonylierung aktiviert werden können.<sup>[59c, 65]</sup> Die Umwandlung von 2- und 4-Chlorpyridin-, Chlorpyrazin- und Chlorchinolin-Derivaten unter 25 bar CO bei  $130^\circ\text{C}$  benötigte nur geringe Katalysatormengen (0.1 Mol-%  $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ , 0.6 Mol-% dppf) und führte in 73–95% Ausbeute zu den Butylestern **55** (Schema 19). Schwach aktivierte 3-Chlorpyridine wurden



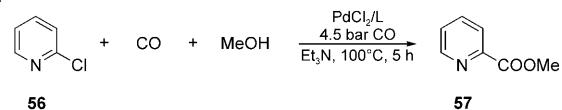
**Schema 19.** Butoxycarbonylierung von Heteroarylchloriden.<sup>[59c, 65]</sup>

unter denselben Bedingungen mit 1,4-Bis(dicyclohexylphosphanyl)butan und  $\text{NaOAc}$  als Base carbonyliert. Bei der Reaktion von 2-Chlorpyridin mit *n*-Butanol in Gegenwart von 0.005 Mol-%  $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$  und dppb ( $\text{P/Pd} = 240$ ) wurde eine Umsatzzahl von 13000 erreicht.

Bessard et al. stellten eine Ethoxycarbonylierung zur Herstellung von Pyridinmono- und Pyridindicarbonsäureester aus 2,3-Dichlor-5-(trifluormethyl)pyridin vor.<sup>[67]</sup> Die Synthese von 3-Chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäureethylester wurde sogar im 0.5-mol-Maßstab ausgeführt. Bei der Umsetzung wurden 0.5 Mol-%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und 3 Mol-% dppf sowie ein CO-Druck von 15 bar eingesetzt. Nach 5 h Erhitzen auf  $80^\circ\text{C}$  wurde der Monoester in 94% Ausbeute isoliert. Eine Erhöhung der Temperatur auf  $150^\circ\text{C}$  führte selektiv zum Diester, der im 10-mmol-Maßstab hergestellt werden konnte. 2-Chlorpyridin diente Blaser und Mitarbeitern als Modellsubstrat bei der Entwicklung eines einfachen Verfahrens zur parallelen Carbonylierung von Arylhalogeniden mit Alkoholen und CO in Standardautoklaven.<sup>[68]</sup>

Die Methoxycarbonylierung von heterocyclischen Chloriden wurde mit  $\text{PdCl}_2(\text{rac-Binap})$  unter 4.5 bar CO bei  $100^\circ\text{C}$  verwirklicht.<sup>[19]</sup> Da ein sehr stabiler Katalysatorkomplex eingesetzt wurde, kam es nicht zu Nebenreaktionen, und die entsprechenden Methylester konnten in 60–99% Ausbeute isoliert werden. Es war aber nicht möglich, Chlorbenzol und 3-Chlorpyridin zu carbonylieren. Ein Screening von zweizähnigen Liganden bei der Reaktion von 2-Chlorpyridin (**56**) belegte einen Einfluss des Bisswinkels auf die Geschwindigkeit der Umsetzung (Tabelle 1). Phospane mit einem natürlichen Bisswinkel um  $90^\circ$  sowie 4,5-Bis(diphenylphosphanyl)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos, Tabelle 1, Nr. 9) lieferten Umsätze über 85%. Kürzlich wurden auch

**Tabelle 1:** Einfluss des Bisswinkels auf die Umsetzung von 2-Chlorpyridin.<sup>[19]</sup>

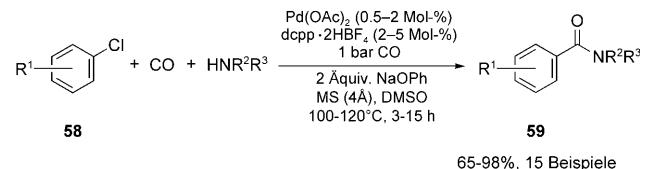


Nr.	Ligand L <sup>[a]</sup>	natürlicher Bisswinkel	Umsatz [%] <sup>[b]</sup>
1	dppm	72	3
2	dppe	78	6
3	dppp	91	86
4	Tol-Binap	91	98
5	rac-Binap	92	94
6	dppb	99	35
7	DPEphos	102	13
8	Phanephos	104	13
9	Xantphos	110	99
10	Norphos	123	1

[a] DPEphos = Bis(2-(2-diphenylphosphanyl)phenyl)ether; dppm = 1,1-Bis(diphenylphosphanyl)methan; Norphos = 2,3-Bis(diphenylphosphanyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en; Phanephos = 4,12-Bis(diphenylphosphanyl)-[2.2]-paracyclophan; Tol-Binap = (R)-2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl. [b] Reaktionsbedingungen: 0.1 Mol-%  $\text{PdCl}_2/\text{L}$ , 4.5 bar CO, 1.3 Äquiv.  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH,  $100^\circ\text{C}$ , 5 h.

polychlorierte Pyridinderivate in 2-Ethyl-1-hexanol unter 1 bar CO carbonyliert.<sup>[69]</sup>

Ein allgemeines Verfahren für die Aminocarbonylierung von (Hetero-)Arylchloriden wurde 2007 von Buchwald und Mitarbeitern eingeführt.<sup>[70]</sup> Auf der Grundlage ihrer Studien zu Alkoxycarbonylierungen zeigten sie, dass substituierte Aryl- und Heteroarylchloride in Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und dcpp glatt mit primären, in  $\alpha$ -Stellung verzweigten primären, cyclischen und acyclischen sekundären Alkylaminen sowie mit Arylaminen reagieren (Schema 20). Die entspre-



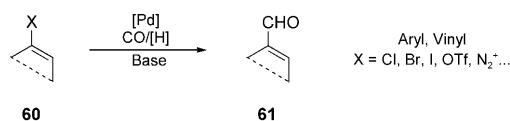
**Schema 20.** Palladiumkatalysierte Aminocarbonylierung von Arylchloriden nach Buchwald et al.<sup>[70]</sup>

chenden Amide **59** wurden in 65–98% Ausbeute erhalten, wenn wasserfreies Natriumphenoxid als Base diente. Ein Vorteil dieser Reaktion ist, dass sie schon unter 1 bar Kohlenmonoxid abläuft. Dass nur milde Bedingungen erforderlich sind, erklären die Autoren damit, dass die Base NaOPh als nucleophiler Katalysator wirkt. Dadurch entsteht zunächst der 3-Methoxybenzoësäurephenylester, der anschließend in das gewünschte Amid umgewandelt wird.

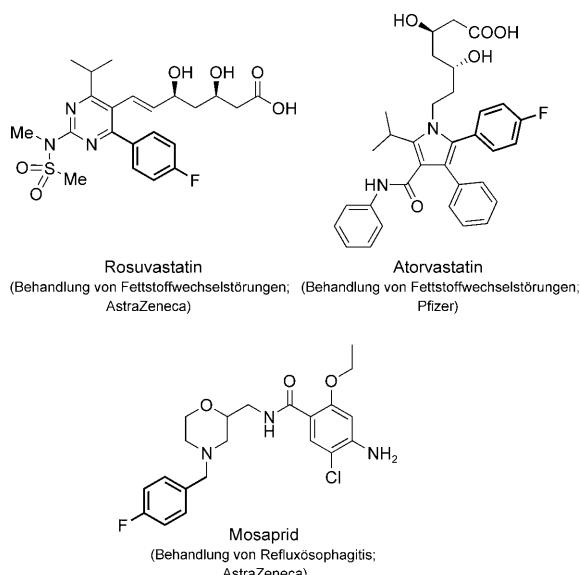
### 3. Reduktive Carbonylierungen

Eines der nützlichsten Carbonylierungsverfahren ist die reduktive Carbonylierung (Formylierung) von Aryl-X- oder

Vinyl-X-Verbindungen zur Synthese von aromatischen oder  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyden (Schema 21), die als Bestandteile von biologisch aktiven Verbindungen oder deren Zwischenstufen für die akademische und industrielle Forschung gleichsam wichtig sind. Von besonderem Interesse ist, dass Formylgruppen zahlreiche Umwandlungen eingehen können, z. B. C-C- und C-N-Kupplungen oder Reduktionen. Abbildung 4 zeigt einige Wirkstoffe, die aus 4-Fluorbenzaldehyd hergestellt werden.



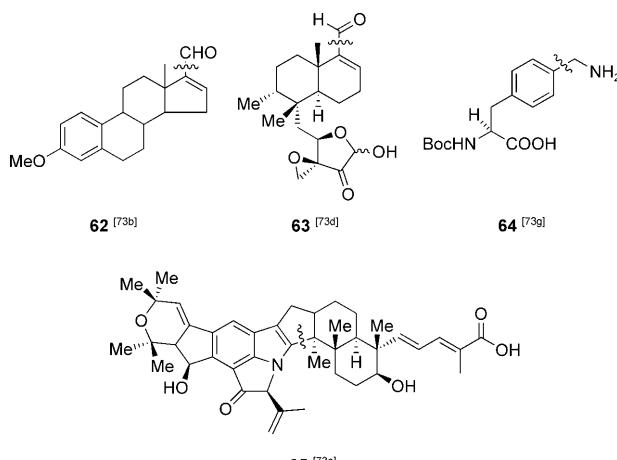
**Schema 21.** Allgemeine Reaktionsgleichung für palladiumkatalysierte reduktive Carbonylierungen.



**Abbildung 4.** 4-Fluorbenzaldehyd als Baustein in der Wirkstoffsynthese

Während heutzutage eine Vielzahl an Katalysatoren für die Alkoxy- und Aminocarbonylierung von Aryl- und Vinylhalogeniden verfügbar ist (siehe Abschnitt 2), stehen für die aus Sicht der Synthese wichtigere Formylierung dieser Substrate vergleichsweise wenige allgemeingültige Verfahren zur Auswahl. Schoenberg und Heck erforschten 1974 erstmals die palladiumkatalysierte reduktive Carbonylierung;<sup>[71]</sup> für die Umsetzung von Aryl- und Vinylbromiden oder Iodiden unter Synthesegas zu den entsprechenden Aldehyden waren aber hohe Drücke (80–100 bar), Temperaturen von 80–150°C und relative große Mengen an  $[Pd(PPh_3)_2X_2]$  erforderlich, um gute Ausbeuten zu erzielen. Knapp zehn Jahre später verbesserten Baillargeon und Stille<sup>[72]</sup> diese Formylierungsmethode, indem sie Metallhydride als Reduktionsmittel einsetzten. Mit Tributylzinnhydrid ( $Bu_3SnH$ ) wurden Aryliodide, Benzylhalogenide, Vinyliodide und -triflate sowie Allylhalogenide unter milden Bedingungen (50°C, 1–3 bar CO) in-

nerhalb von 2.5–3.5 h carbonyliert. Seither kommt die reduktive Carbonylierung mit Zinnhydriden auch bei Naturstoffsynthesen zur Anwendung (Abbildung 5).<sup>[73]</sup>

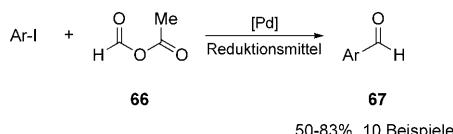


**Abbildung 5.** Beispiele für Produkte reduktiver Carbonylierungen in der Naturstoffsynthese. (Die durch Carbonylierung gebildeten Bindungen sind jeweils markiert).  $\text{Boc} = \text{tert-Butyloxycarbonyl}$

Heute bieten Organosilane<sup>[74,75]</sup> eine Alternative zu den Zinnhydriden, die giftig sind und Beiprodukte ergeben, weshalb ihr Einsatz möglichst vermieden werden sollte. Ashfield<sup>[76]</sup> und Barnard<sup>[56a]</sup> testeten verschiedene Kombinationen von Silanen  $R_3SiH$  und Palladiumkatalysatoren. Bevor (Hetero-)Arylbromide und -iodide befriedigend umgesetzt werden konnten, waren aber zahlreiche Experimente erforderlich, um Katalysator, Base, Lösungsmittel, Temperatur, Druck und Konzentration aufeinander abzustimmen und zu optimieren. Beim Einsatz von  $Et_3SiH$  ergab ein System aus  $[PdCl_2(dppp)]$ , DMF und  $Na_2CO_3$  unter milden Bedingungen (3 bar CO, 60–120 °C) gute Resultate für die meisten Substrate. Die gewünschten Aldehyde wurden üblicherweise in 79–100% Ausbeute erhalten. Das Katalysatorsystem war aber ungeeignet für Arylchloride<sup>[77]</sup> und sterisch gehinderte Arylbromide und -iodide.

Eine andere Variante der palladiumkatalysierten reduktiven Carbonylierung nutzt leicht zugängliche und billige Formiatsalze.<sup>[74c, 77a, 78]</sup> Cai et al. setzten beispielsweise einen an Kieselgel immobilisierten Palladium-Phosphan-Komplex („Si“-P-Pd) zur Formylierung von Arylbromiden und -iodiden mit Natriumformiat ein (1 bar CO, 90–110 °C).<sup>[79]</sup> Der trägergebundene Katalysator konnte zurückgewonnen werden und ergab in einfachen Modellreaktionen ähnliche Aktivitäten wie gelöstes  $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ .

Cacchi et al. stellten zwei allgemeine Methoden zur Synthese substituierter Benzaldehyde **67** aus Aryliodiden vor (Schema 22).<sup>[80]</sup> Die Reaktionsbedingungen mussten dabei auf die elektronischen Eigenschaften des Substrats abgestimmt werden. Elektronisch neutrale, elektronenreiche und schwach elektronenarme Aryliodide wurden in  $\text{CH}_3\text{CN}$  in Gegenwart von  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , dppe,  $i\text{Pr}_2\text{EtN}$  und  $\text{Et}_3\text{SiH}$  mit dem gemischten Anhydrid von Essig- und Ameisensäure als  $\text{CO}$ -Quelle carbonyliert. Elektronenarme Aryliodide wurden



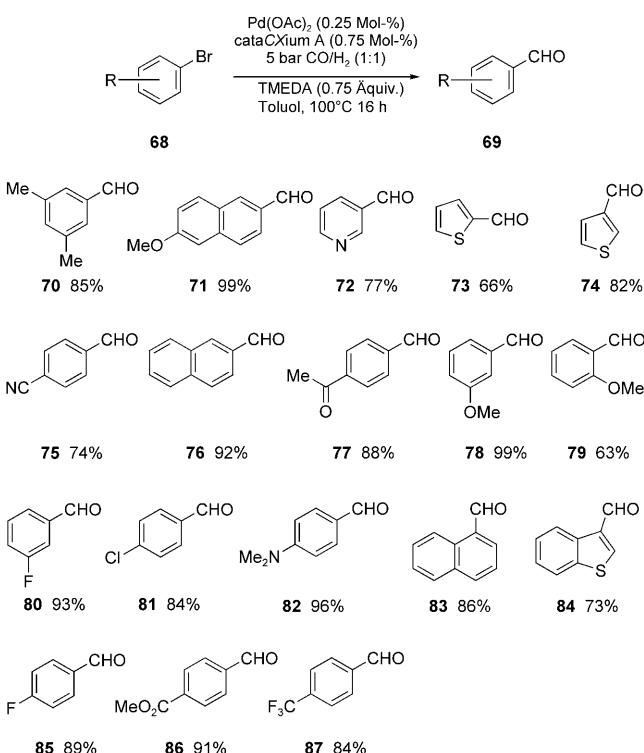
**Schema 22.** Palladiumkatalysierte Synthese von Benzaldehyden aus Aryliodiden mit **66**, dem gemischten Anhydrid von Essig- und Ameisensäure.<sup>[80]</sup>

analog in DMF umgesetzt, allerdings mussten drei Äquivalente an LiCl zugegeben werden. Zahlreiche funktionelle Gruppen wurden toleriert, und die meisten Ausgangsverbindungen reagierten bei 60°C in guten Ausbeuten zu den Produkten.

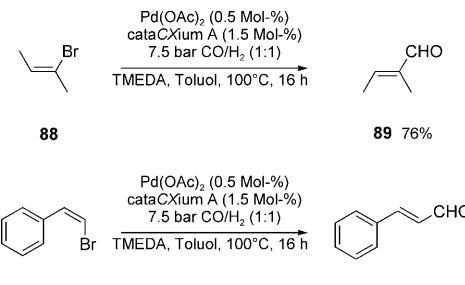
Ein gänzlich anderer, elektrochemischer Syntheseansatz für Aryl- und Heteroarylaldehyde wurde von Chiarotto und Mitarbeitern vorgestellt.<sup>[81]</sup> Auf der Grundlage früherer Untersuchungen<sup>[82]</sup> gelang ihnen die Formylierung von Aryliodiden mithilfe von Ameisensäure unter 1 bar Kohlenmonoxid.<sup>[81b]</sup> Unter elektrolytischen Bedingungen (-1.2 V gegen SCE) entstehen aus HCOOH in Gegenwart von Palladium-Phosphan-Komplexen (10 Mol-%) die für eine effiziente Formylierung benötigten Formiat-Ionen. Diese Methode ergab für die meisten Produkte gute Ausbeuten. Die analoge elektrochemische Carbonylierung von Iodthiophenen, -furanen und -pyridinen mit dem phosphanfreien Katalysatorsystem  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DABCO}$  lieferte mäßige bis gute Ausbeuten.<sup>[81a]</sup>

Holzapfel et al. beschrieben eine alternative Synthese von Pyridin- und Chinolincarbaldehyden durch reduktive Carbonylierung von (Hetero-)Arylbromiden und -triflaten.<sup>[83]</sup> Verschiedene Wasserstoffdonoren, unter anderem  $Bu_3SnH$  und Polymethylhydrosiloxan (PMHS), lieferten schlechte Resultate oder erzeugten durch reduktive Dehalogenierung beträchtliche Mengen an Nebenprodukten, doch die Carbonylierung in Gegenwart von  $Pd(OAc)_2/PPh_3$  unter 30–40 bar Synthesegas ( $CO/H_2 = 1:1$ ) ergab die Aldehyde in 30–88 % Ausbeute. Dieses Verfahren war allerdings nur auf einige wenige Substrate beschränkt.

Kürzlich haben wir die bisher effizienteste und allgemeingültigste Methode zur Synthese von Aryl- und Heteroarylaldehyden durch palladiumkatalysierte Formylierung entwickelt (Schema 23).<sup>[84]</sup> Zahlreiche (Hetero-)Arylbromide wurden mit dem billigen und umweltverträglichen Formylie rungsmittel Synthesegas in Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{cataCXium A}$ <sup>[85]</sup> und *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEA DA) bei 100°C umgesetzt. Das Katalysatorsystem war schon in niedrigen Konzentrationen aktiv (0.25 Mol-%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 0.75 Mol-% *cataCXium A*) und benötigte deutlich geringere Drücke (5 bar) als zuvor beschriebene Katalysatoren. Auch Vinylhalogenide konnten unter ähnlichen Bedingungen mit 41–98% Ausbeute in die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde überführt werden.<sup>[86]</sup> Erstaunlicherweise führten die Formylie rungen von (*Z*)-2-Brom-2-buten (**88**) und *cis*- $\beta$ -Bromstyrol (**90**) selektiv zu den entsprechenden *trans*-Aldehyden (Schema 24). Dieses effiziente, luft- und feuchtigkeitsbeständige Katalysatorsystem wird mittlerweile bei der ersten industriellen palladiumkatalysierten reduktiven Carbony-



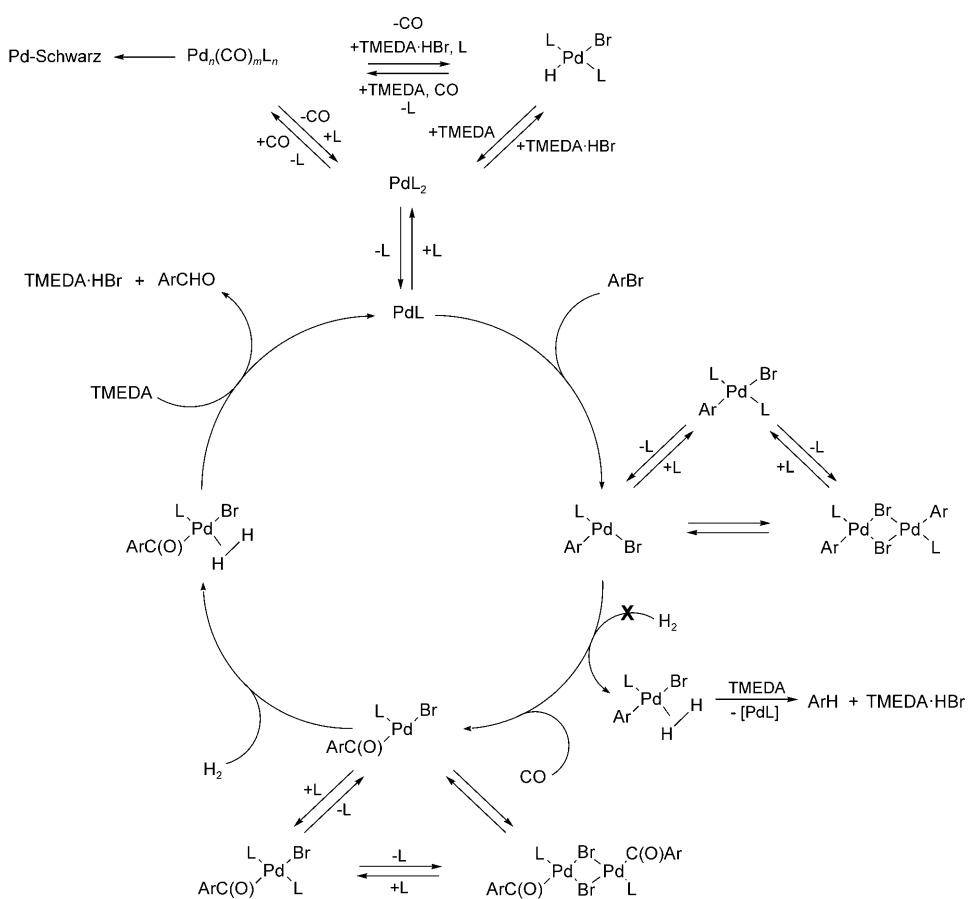
**Schema 23.** Anwendungsbreite der reduktiven Carbonylierung unter Verwendung von cataCXium A.<sup>[84a]</sup>



**Schema 24** Reduktive Carbonylierung von Vinylhalogeniden.<sup>[86]</sup>

lierung von Arylhalogeniden im Tonnenmaßstab eingesetzt.

Die Anwendung homogenkatalytischer Verfahren profitiert stark von Fortschritten in der metallorganischen Chemie. Die Aufklärung der Elementarschritte von Mechanismen und die Synthese neuer metallorganischer Verbindungen liefern wichtige Anregungen für die Katalysatorentwicklung. Der in Hinblick auf industrielle Anwendungen bedeutsame Mechanismus der reduktiven Carbonylierung von Arylbromiden mit Synthesegas wurde im Detail untersucht (Abbildung 6).<sup>[87]</sup> Die Formylierung verlief effizient in Gegenwart von Palladium und  $PR_2nBu$  ( $R = 1\text{-Ad}$ ,  $t\text{Bu}$ ;  $1\text{-Ad} = 1\text{-Adamantyl}$ ), nicht aber mit  $PrBu_3$  als Ligand. Ein Vergleich der stöchiometrischen und katalytischen Reaktionen mit  $P(1\text{-Ad})_2nBu$  (cataCXium A) lieferte zwei wichtige Erkenntnisse: 1) Die Carbonylpalladium(0)-Komplexe  $[Pd_n(CO)_mL_n]$  und der Bromo(hydrido)-Komplex  $[Pd(Br)(H)L_2]$  sind Ruhezustände



**Abbildung 6.** Vorgeschlagener Katalysezyklus für die Formylierung von Arylbromiden mit dem System Pd/P(1-Ad)<sub>2</sub>nBu in Gegenwart von TMEDA.<sup>[87]</sup>

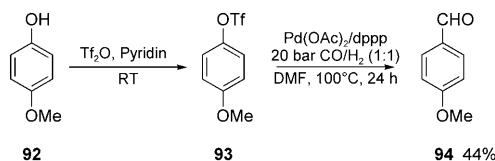
des aktiven Katalysators und als solche nicht direkt am Katalysezyklus beteiligt. Diese Komplexe erhalten eine niedrige Konzentration der aktivsten PdL-Spezies während des Reaktionsverlaufs aufrecht. Als Folge daraus wird die oxidative Addition zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, und die Lebensdauer des Katalysators wird verlängert. 2) Das Produkt entsteht durch die basenvermittelte Hydrogenolyse eines Acylkomplexes, z.B.  $[\{Pd(Br)(p-CF_3C_6H_4CO)[P(1-Ad)_2nBu]\}_2]$ , unter milden Bedingungen (25–50°C, 5 bar). Es ist bemerkenswert, dass es in Gegenwart von P(1-Ad)<sub>2</sub>nBu und TMEDA nicht zur reduktiven Dehalogenierung der Ausgangsverbindung kommt, die ansonsten die wichtigste Nebenreaktion bei der reduktiven Carbonylierung darstellt. Stöchiometrische Reaktionen mit dem weniger effizienten Pd-PtBu<sub>3</sub>-Katalysatorsystem führen zur Isolierung und Charakterisierung des ersten stabilen dreifach koordinierten Acylpalladium-Neutralkomplexes,  $[Pd(Br)(p-CF_3C_6H_4CO)(PrBu_3)]$ . Die Hydrogenolyse dieses Komplexes erforderte deutlich harschere Bedingungen als für den entsprechenden dimeren Komplex. Der Pd-PtBu<sub>3</sub>-Katalysator schneidet bei der Formylierung von Arylbromiden deshalb schlecht ab, weil in Gegenwart von TMEDA ein inaktiver Diamin-Acyl-Komplex entsteht.

2007 wurde die erste allgemeine palladiumkatalysierte Carbonylierung von Aryl triflaten mit Synthesegas beschrie-

ben.<sup>[88]</sup> Anders als bei den Arylbromiden vermittelten nur Katalysatorsysteme mit den zweizähnigen Liganden dppe und dppp die Bildung der Aldehyde in signifikantem Ausmaß. In Gegenwart von 1.5 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2.25 Mol-% dppp und Pyridin wurden in DMF unter milden Bedingungen Arylaldehyde in 50–92 % Ausbeute erhalten. 4-Methoxybenzaldehyd (**94**) war durch Sulfonylierung von **92** und anschließende Carbonylierung direkt in einem Eintopfverfahren zugänglich (Schema 25).

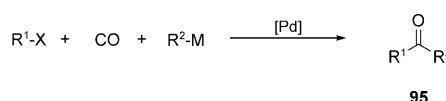
#### 4. Carbonylierende Kreuzkupplungen

Während bei reduktiven Carbonylierungen Wasserstoff oder hydridische Nucleophile zum Einsatz kommen, setzt man in carbonylierenden Kreuzkupplungen metallorganische Reagenzien wie Organoborane oder -borate,<sup>[89]</sup> Organoaluminiumverbindun-



**Schema 25.** Eintopfsequenz aus Sulfonylierung und Carbonylierung zur Synthese von 4-Methoxybenzaldehyd (**94**).<sup>[88]</sup>

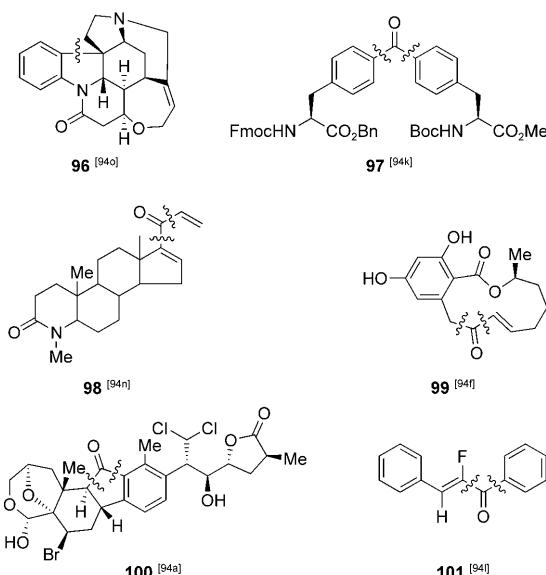
gen,<sup>[90]</sup> Organosilane<sup>[91]</sup> sowie Organoantimon<sup>[92]</sup>- und Organozinkreagentien<sup>[93]</sup> ein. Die palladiumkatalysierten Mehrkomponentenreaktionen von organischen Elektrophilen mit Kohlenmonoxid und metallorganischen Reagenzien sind besonders für die Synthese symmetrischer und unsymmetrischer Ketone von Bedeutung (Schema 26).



**Schema 26.** Allgemeine Reaktionsgleichung für carbonylierende Kreuzkupplungen.

## 4.1. Carbonylierende Stille-Kupplungen

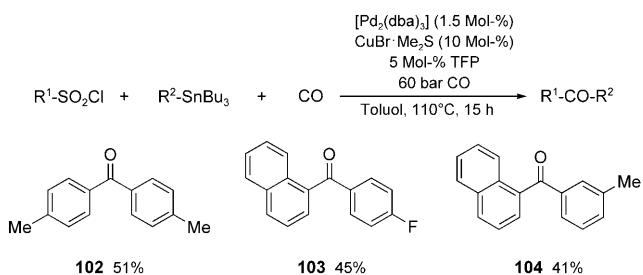
Die carbonylierende Stille-Reaktion von organischen Halogen- oder Pseudohalogen-Verbindungen mit Kohlenmonoxid und Stannanen wurde in den zurückliegenden 20 Jahren intensiv untersucht.<sup>[94]</sup> Weil die Stille-Carbonylierung vielseitig und mit vielen funktionellen Gruppen kompatibel ist, fand sie – trotz der Giftigkeit der Zinnverbindungen – Anwendung bei zahlreichen Synthesen (Abbildung 7).



**Abbildung 7.** Beispiele für Produkte carbonylierender Stille-Kupplungen in der organischen Synthese. (Die durch Carbonylierung gebildeten Bindungen sind jeweils markiert.)

Eine inverse carbonylierende Dreikomponenten-Stille-Kupplung an der Festphase wurde von Yun et al. vorgestellt.<sup>[95a]</sup> Leicht erhältliche Arylbromide und -iodide wurden simultan mit einem Arylstannan gekuppelt, das an einem Rink-Amidharz immobilisiert war. Diarylketone mit vielfältigen funktionellen Gruppen wurden nach 18–72 h in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten, ohne dass Produkte einer direkten Kreuzkupplung nachweisbar waren. Erst kürzlich wurde auch eine kombinatorische Synthese von konjugierten Arenensystemen durch aufeinanderfolgende palladiumkatalysierte Kupplungen an der Festphase beschrieben, wobei auch die Stille-Carbonylierung zum Einsatz kam.<sup>[95b]</sup>

Die ersten palladiumkatalysierten desulfurierenden Kupplungen von Arensulfonylchloriden mit Organostannanen unter 60 bar CO stammen von Dubbaka und Vogel (Schema 27).<sup>[96]</sup> Die Umsetzungen wurden in Toluol mit CuBr-Me<sub>2</sub>S als Cokatalysator ausgeführt, erzielten aber nur mäßige Ausbeuten, weil eine carbonylierende Homokupplung der Organostannane als Nebenreaktion auftrat. Interessanterweise wurden Thioester ( $R^1-S-CO-R^2$ ) erhalten, wenn THF als Lösungsmittel und Tri(2-furyl)phosphan (TFP) als Ligand eingesetzt wurden.



**Schema 27.** Carbonylierende Stille-Kupplungen mit Sulfonylchloriden.<sup>[96]</sup>

Auch die carbonylierende Kupplung von Tributyl(1-fluorvinyl)stannan mit 1-Iod-2,4-dimethylbenzol unter 1 bar CO wurde studiert.<sup>[97]</sup> Unter optimierten Bedingungen (2.5 Mol-% [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], 80°C, 2 h) entstand das gewünschte Aryl(1-fluorvinyl)keton in quantitativer Ausbeute. Auch nach den carbonylierenden Stille-Reaktionen von anderen 2-, 3- oder 4-substituierten Aryliodiden wurden die fluorierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone in guten Ausbeuten isoliert. Anders als beim Verfahren von Chen et al.<sup>[94f]</sup> konnte auf den Zusatz von Kupfer(I)-iodid oder Lithiumchlorid verzichtet werden. In Gegenwart von Tetrabutylammoniumiodid ließen sich auch einige elektronenarme Aryl triflate kuppln.

## 4.2. Carbonylierende Suzuki-Kupplungen

1993 berichteten Suzuki und Mitarbeiter über die Synthese unsymmetrischer Diarylketone durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Arylboronsäuren mit Iodarenen unter 1 bar CO (carbonylierende Suzuki-Reaktion).<sup>[98]</sup> Seitdem haben sich die ungiftigen sowie hitze-, luft- und feuchtigkeitsbeständigen Boronsäuren als Alternative zu den Zinnverbindungen etabliert. Etliche Weiterentwicklungen und Anwendungen wurden seitdem beschrieben,<sup>[94a, 99]</sup> doch viele Reaktionen lassen noch Raum für Verbesserungen (bezüglich der Bildung von (Biaryl-)Nebenprodukten, der Zugabe von Additiven oder einer beschränkten Substratpalette).

Andrus et al. haben den Anwendungsbereich der Suzuki-Carbonylierung durch den Einsatz von Aryldiazoniumtetrafluoroboraten als Kupplungspartner erweitert.<sup>[100]</sup> Die Reaktionen von Aryl- und Vinylboronsäuren mit elektronenreichen oder -armen Substraten dieser Art unter 1 bar CO bei 100°C in Dioxan lieferten nach 5 h die gewünschten Arylketone in 76–90% Ausbeute; die Produkte der Biarylkkupplung wurden in 2–12% Ausbeute isoliert. Als neuartig katalytisch aktive Spezies diente der Palladiumkomplex eines N-heterocyclischen Carbens (NHC), der aus 2 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub> und 2 Mol-% *N,N'*-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-dihydroimidazoliumchlorid (**105**, Abbildung 8) *in situ* hergestellt wurde. Später wurde ein weiterer phosphanfreier Palladiumkatalysator für die carbonylierende Suzuki-Reaktion mit Diazoniumsalzen eingeführt.<sup>[101]</sup> Der *C<sub>2</sub>*-symmetrische, sperrige Thioharnstoffligand **106** (Abbildung 8) ermöglichte es, die Reaktion schon bei 20 oder 50°C auszuführen. In einigen Fällen, etwa mit Nitrophenyldiazonium-Verbindungen,

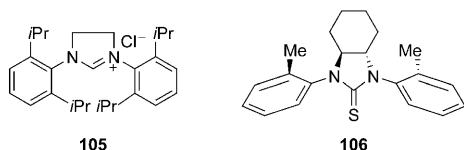
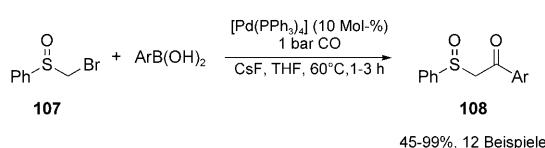


Abbildung 8. Liganden für die carbonylierende Suzuki-Kreuzkupplung von Diazoniumsalzen.<sup>[100–101]</sup>

waren die Ausbeuten aber geringer als nach der Methode von Andrus et al.<sup>[100]</sup> Der Palladium-Thioharnstoff-Katalysator eignete sich auch zur Kupplung von (Hetero-)Aryliodiden (mehr als 70% Ausbeute).

Die  $\beta$ -Ketosulfoxide **108** wurden zum ersten Mal aus  $\alpha$ -Bromsulfoxid **107** und (Hetero-)Arylboronsäuren unter 1 bar CO synthetisiert (Schema 28).<sup>[102]</sup> Es wurde keine Bildung



45-99%, 12 Beispiele

Schema 28. Die erste Synthese von  $\beta$ -Ketosulfoxiden durch eine palladiumkatalysierte carbonylierende Suzuki-Reaktion.<sup>[102]</sup>

signifikanter Mengen an Nebenprodukten (durch die entsprechende Homo- oder Kreuzkupplung oder durch Dehalogenierung zu den Sulfoxiden) beobachtet. Unter milden Bedingungen waren Arylboronsäuren mit elektronenziehenden Substituenten kaum reaktiv, und mit Alkylboronsäuren blieb die Umsetzung ganz aus. Für die Suzuki-Carbonylierung von  $\alpha$ -Bromsulfoxiden wurde schließlich ein modifizierter Reaktionsmechanismus vorgeschlagen.<sup>[102]</sup>

Castanet et al. verwendeten  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ <sup>[103,104]</sup> als effizienten Katalysator für carbonylierende Suzuki-Kreuzkupplungen von 2- oder 4-Iodpyridinen und -Brompyridinen. Unter 5 bar CO wurden die Phenylpyridylketone selektiv und in hohen Ausbeuten erhalten. In Gegenwart von  $[\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$  ergaben Dibrompyridine die entsprechenden Dibenzoylpyridine.<sup>[103,104]</sup> Bald darauf gelangen den Autoren auch Reaktionen mit Chlorpyridinen und Chlorchinolin.<sup>[105]</sup> Ein *in situ* aus  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und dem Imidazoliumsalz **109** (Abbildung 9) erzeugter Palladiumkomplex überführte aktivierte Arylchloride erstmals direkt in die gewünschten Benzoylpyridine. Um die Reaktivität zu verbessern, wurden die Umsetzungen mit  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in Dioxan unter 50 bar CO bei 140°C ausgeführt. Eine detaillierte Analyse zum Einfluss von Katalysatorvorstufe, Lösungsmittel, Temperatur, Reaktions-

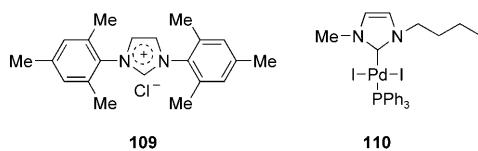
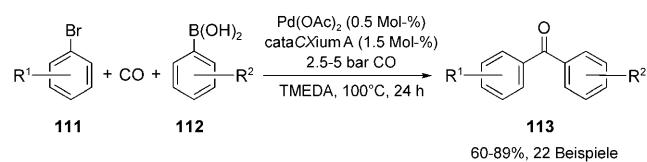


Abbildung 9. Imidazoliumsalz **109** und ein Palladium-Carben-Komplex (**110**), die in Suzuki-Carbonylierungen zur Anwendung kamen.<sup>[105,107]</sup>

dauer und CO-Druck auf die Pd-NHC-katalysierte Suzuki-Carbonylierung von Pyridylhalogeniden wurde 2007 veröffentlicht.<sup>[106]</sup> Der Pd-NHC-Phosphan-Komplex **110** (Abbildung 9) katalysierte die carbonylierende Kupplung elektronenreicher und -ärmer Aryliodide mit Phenylboronsäure oder  $\text{NaBPh}_4$  als Phenylierungsmittel.<sup>[107]</sup> Bei Zusatz von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Base wurden schon nach 5 h bei 100°C unter 1 bar CO ausgezeichnete Ausbeuten erhalten.

Unsere Gruppe hat eine allgemeine Synthese von Diaryl- und Aryl(heteroaryl)ketonen durch palladiumkatalysierte Suzuki-Carbonylierung entwickelt (Schema 29).<sup>[108]</sup> In Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{cataCXium A}$  ließ sich eine große Auswahl an Aryl- und Heteroarylboriden unter einem geringem CO-Überdruck mit verschiedenen Arylboronsäuren hoch selektiv zu den Ketonen **113** kuppeln.

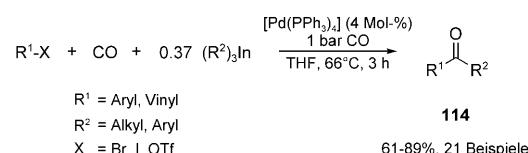


60-89%, 22 Beispiele

Schema 29. Allgemeine Synthese von Diarylketonen in Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und cataCXium A.<sup>[108]</sup>

#### 4.3. Carbonylierende Kreuzkupplungen mit Organooindiumreagentien

2003 beschrieben Lee et al.<sup>[109]</sup> (Schema 30) und Sarandes et al.<sup>[110]</sup> unabhängig voneinander die ersten palladiumkatalysierten carbonylierenden Kreuzkupplungen von organischen Elektrophilen und Triorganooindiumverbindungen



61-89%, 21 Beispiele

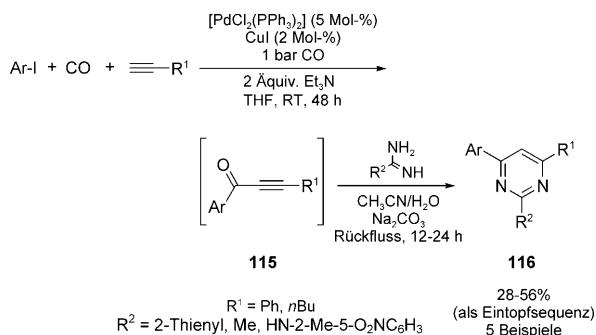
Schema 30. Carbonylierende Kreuzkupplungen mit Triorganooindiumreagentien nach Lee et al.<sup>[109]</sup>

unter Kohlenmonoxid. Die unsymmetrischen Ketone **114** wurden in guten Ausbeuten synthetisiert. Diese Umsetzungen sind vergleichsweise atomeffizient, weil alle organischen Gruppen vom Metallzentrum auf das Elektrophil übertragen werden. Durch zwei carbonylierende Kupplungen an einem Substrat entstanden 1,4-Diacylbenzole in 54–68% Ausbeute. Später wurden auch Tetraorganooindate als Nucleophile in Kreuzkupplungen getestet. Aryl- und Vinylhalogenide, Aryl triflate, Benzylbromid und Benzoylchlorid reagierten erfolgreich mit CO und verschiedenen Organooindaten.<sup>[111]</sup> Indiumverbindungen, die nicht nur reaktiv und selektiv, sondern auch relativ leicht zugänglich, kaum giftig und einfach zu handhaben sind, bieten somit eine ernstzunehmende Alternative zu anderen metallorganischen Reagentien.<sup>[112]</sup>

#### 4.4. Carbonylierende Sonogashira-Kupplungen

Die Dreikomponentenkupplung von Arylhalogeniden mit endständigen Alkinen und Kohlenmonoxid zu Alkinylketonen in Gegenwart eines Amins als Base ist als carbonylierende Sonogashira-Reaktion bekannt.<sup>[113]</sup> Derartige Umsetzungen erfordern für gewöhnlich den Ausschluss von Wasser und Luft, relativ hohe CO-Drücke und den Zusatz eines Kupfer(I)-Cokatalysators. Daher wurden in den vergangenen Jahren viele Abwandlungen und neue Verfahren entwickelt. Ein erwähnenswertes Beispiel stammt aus dem Jahr 2003: Mohamed Ahmed und Mori berichteten über die direkte carbonylierende Kupplung zwischen Phenylacetylen und Aryliodiden mit 1 Mol-%  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  und 0.5 M wässrigem Ammoniak in THF.<sup>[114]</sup> Die Reaktionen wurden unter milden Bedingungen (25 °C, 1 bar CO) und ohne Zusatz von Kupferadditiv durchgeführt, und die  $\alpha,\beta$ -Alkinylketone wurden in 50–81 % Ausbeute isoliert; es wurden keine Produkte der nichtcarbonylierenden Kupplung beobachtet. Weil Alkylalkine langsamer reagierten, mussten in diesen Fällen größere Mengen an Katalysator sowie CuI zugegeben werden.

Carbonylierende Sonogashira-Reaktionen haben sich auch in der Naturstoffsynthese bewährt. Die 2,4,6-trisubstituierten Pyrimidine **116** wurden aus den vier Komponenten (Hetero-)Aryliodid, Alkin, Kohlenmonoxid und Amidin durch eine Folge aus carbonylierender Alkinierung und Cyclokondensation in einem Eintopfverfahren aufgebaut (Schema 31).<sup>[115]</sup> Um bei Raumtemperatur zumindest mäßige

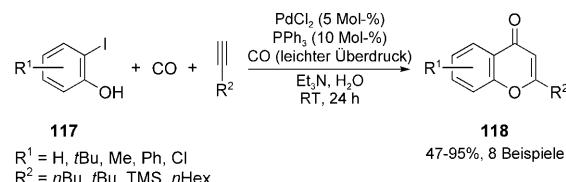


Schema 31. Eintopfverfahren zur Synthese von Pyrimidinen durch carbonylierende Kupplung und Cyclokondensation.<sup>[115]</sup>

Ausbeuten zu erzielen, musste CuI zugesetzt werden. Die Autoren stellten auch eine zweistufige Synthese für pharmazeutisch interessante Meridianine und deren Derivate vor. Die carbonylierende Kupplung von Boc-geschützten 3-Indol-Derivaten mit Trimethylsilylacetylen führte zu Trimethylsilylalkinonen, die anschließend durch Reaktion mit Guanidin in die gewünschten Indolalkaloide umgewandelt wurden.

Die erste kupferfreie  $\text{PdCl}_2/\text{PPh}_3$ -katalysierte carbonylierende Sonogashira-Reaktion von Aryliodiden in Wasser wurde von Yang et al. entwickelt.<sup>[116]</sup> Mit  $\text{Et}_3\text{N}$  als Base wurden unter 1 bar CO sowohl Arylalkinyl- als auch Alkylalkinyl(aryl)ketone in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten

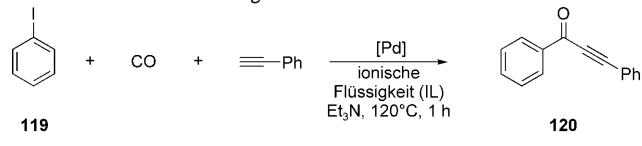
erhalten. Die besondere Leistungsfähigkeit des Systems Wasser/ $\text{Et}_3\text{N}$  wurde dadurch erklärt, dass  $\text{Et}_3\text{N}$  nicht nur als Base, sondern auch noch als Lösungsmittel wirkt. Dieses Verfahren kam bei der Synthese der natürlichen Flavone **118** zur Anwendung. Die carbonylierende Kupplung eines Iodophens mit einem endständigen Alkylalkin und eine anschließende intramolekulare Cyclisierung ergaben die Naturstoffe in 47–95 % Ausbeute (Schema 32).



Schema 32. Synthese von Flavonen mithilfe einer Sonogashira-Carbonylierung.<sup>[116]</sup>

Einen alternativen kupferfreien Zugang zu Alkinylketonen bietet die palladiumkatalysierte carbonylierende Alkinierung von Aryliodiden in ionischen Flüssigkeiten.<sup>[117]</sup> In  $[\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$  reagierte Iodbenzol glatt mit Phenylacetylen und CO (Tabelle 2); so wurde das Alkinylketon **120** unter 20 bar

Tabelle 2: Palladiumkatalysierte carbonylierende Sonogashira-Kupplung von Iodbenzol in ionischen Flüssigkeiten.<sup>[117][a]</sup>



Nr.	[Pd]	Lauf	CO [bar]	Et <sub>3</sub> N [Äquiv.]	IL	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
1	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	1	20	3.6	$[\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$	82
2		2	20	3.6	$[\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$	68
3		3	20	3.6	$[\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$	61
4 <sup>[c]</sup>	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	1	20	2.0	$[\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$	48
5	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	1	10	3.6	$[\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$	52 (21)
6	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	1	20	3.6	$[\text{bmim}]^+\text{TF}_2\text{N}^-$	58 (24)
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	1	20	3.6	$[\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$	60

[a] Reaktionsbedingungen: 1 mmol Iodbenzol, 1.2 mmol Phenylacetylen, 1 Mol-% [Pd], 3 mL IL, 120 °C, 1 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt; die Ausbeute an Diphenylacetylen ist in Klammern angegeben. [c] Reaktionsdauer 2 h.

Kohlenmonoxid in 82 % Ausbeute gebildet (Tabelle 2, Nr. 1). Geringere Drücke oder eine verringerte Menge an Base sowie ein Wechsel der Palladiumquelle oder der ionischen Flüssigkeit ergaben niedrigere Ausbeuten (Tabelle 2, Nr. 4–7). Der Katalysator und das Lösungsmittel konnten mit geringem Effizienzverlust wiederverwendet werden (Tabelle 2, Nr. 1–3). Schon bei niedrigen CO-Drücken ergaben Sonogashira-Carbonylierungen in ionischen Flüssigkeiten höhere Selektivitäten und Ausbeuten, wenn die Reaktionen in einem kontinuierlich betriebenen Mikroreaktor anstelle eines Chargenreaktors ausgeführt wurden.<sup>[118]</sup>

Vor kurzem wurden auch phosphanfreie Systeme für heterogenkatalysierte carbonylierende Sonogashira-Reaktio-

nen untersucht.<sup>[119]</sup> Pd/C-Et<sub>3</sub>N<sup>[119a]</sup> katalysierte die Kupplung verschiedener Arylhalogenide mit endständigen Alkinen effizient und ließ sich ohne deutlichen Aktivitätsverlust dreimal wiederverwenden. Die Produkte der konkurrierenden nicht-carbonylierenden Sonogashira-Kupplung waren nur in geringen Mengen (<1%) nachweisbar. Der magnetisch abtrennbare Palladiumkatalysator Pd/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>[119b]</sup> wurde siebenmal mit ähnlichen Selektivitäten und Aktivitäten wiederverwendet. Die Umsatzzahl für die Umsetzung von Iodbenzol mit Phenylacetylen in Gegenwart von CO lag bei ungefähr 500. Die erste palladiumfreie, kupferkatalysierte carbonylierende Sonogashira-Kupplung von aliphatischen und aromatischen Alkinen mit Aryliodiden wurde kürzlich von Tam-bade et al. entwickelt.<sup>[120]</sup>

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben in diesem Aufsatz aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Carbonylierung von Arylhalogeniden und ähnlichen Substraten zusammengefasst. Angeregt durch die Arbeiten von Heck und Mitarbeitern sind in den vergangenen Jahrzehnten zahlreiche katalytische Carbonylierungsverfahren entwickelt worden. Daher steht heutzutage für diese Umsetzungen eine Vielzahl an Palladiumkatalysatoren zur Auswahl. Einige carbonylierende Kreuzkupplungen von Arylhalogeniden sind mittlerweile sogar so effizient, dass diese Substrate industriell im Tonnenmaßstab umgesetzt werden.

Während sich Kreuzkupplungen inzwischen als zuverlässige Methoden für komplexe Naturstoffsynthesen etabliert haben, trifft das für katalytische Carbonylierungen nur bedingt zu. Der Einsatz von gasförmigem Kohlenmonoxid stößt bei Synthesechemikern immer noch auf Skepsis, auch wenn carbonylierende Kupplungen schon bei Umgebungsdruck oder geringem Überdruck möglich sind (1–5 bar). Oft ist es sogar vorteilhaft, unter solchen milden Bedingungen zu arbeiten, denn ein großer CO-Überdruck kann die oxidative Addition einer Aryl-X-Verbindung an das Palladiumzentrum verlangsamen. Es sollte auch darauf hingewiesen werden, dass mittlerweile Apparaturen vermarktet werden, die es ermöglichen, 6 bis 16 Carbonylierungen parallel auszuführen.

Was sind die Ziele für die nächsten Jahre? Die Katalysatoreffizienz (Aktivität und Produktivität) ist in carbonylierenden Kupplungen verglichen mit Suzuki- oder Heck-Reaktionen noch relativ gering. Auch stellen Substrate wie (Stickstoff-)Heteroarene und hoch funktionalisierte Kupplungspartner nach wie vor eine Herausforderung dar. Um diese Aufgaben zu meistern, müssen vor allem bessere Liganden entwickelt werden. Neue Katalysatorsysteme sollten natürlich zuerst in einfachen Modellreaktionen geprüft werden, ein solcher Test sollte mittlerweile aber nicht mehr am Ende der Entwicklung eines Katalysators, sondern an deren Anfang stehen!

Unter dem Aspekt der Nachhaltigkeit sollten katalytische Carbonylierungen entwickelt werden, die nicht mehr von Arylhalogeniden, sondern direkt von den Arenen ausgehen. Die Vorteile solcher Methoden sind offenkundig: billigere Substrate und geringere Abfallmengen. Derartige Prozesse

wären besonders wünschenswert für die Produktion im großen Maßstab, beispielsweise für die Synthese von Terephthalsäure-Derivaten.

*Einige unserer eigenen, in diesem Aufsatz erwähnten Untersuchungen wurden von der Degussa AG (jetzt Evonik) und Solvias gefördert. Zusätzliche Unterstützung erhielten wir von der DFG, dem BMBF und dem Bundesland Mecklenburg-Vorpommern.*

Eingegangen am 2. Januar 2009  
Online veröffentlicht am 8. Mai 2009  
Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Mannheim

- [1] a) E.-i. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2002**; b) *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] a) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1097–1119; b) M. Beller in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 1 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 148–159; c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**; d) M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A* **1995**, 104, 17–85; e) H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonylation, Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, Plenum, New York, **1991**.
- [3] Einige spezielle Übersichten zu Carbonylierungen: a) A. S. Veige, *Polyhedron* **2008**, 27, 3177–3189; b) T. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2328–2336; c) D. Strübing, M. Beller, *Top. Organomet. Chem.* **2006**, 18, 165–178; d) A. M. Trzeciak, J. Ziolkowski, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 2308–2322; e) B. El Ali, H. Alper, *Synlett* **2000**, 161–171.
- [4] Beispiele: a) P. B. Silveira, A. L. Monteiro, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 247, 1–6; b) J. Xu, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4346–4353; c) J.-H. Li, S. Tang, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 105–113; d) R. F. Cunico, B. C. Maity, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4947–4949; e) J. Xu, D. J. Burton, *Org. Lett.* **2002**, 4, 831–833; f) C. A. Wesolowski, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2243–2246; g) S. Hara, K. Yamamoto, M. Yoshida, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7815–7818; h) C. W. Kohlpaintner, M. Beller, *J. Mol. Catal.* **1997**, 116, 259–267; i) T. Hiyama, N. Wakasa, T. Ueda, T. Kusumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 640–642; j) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1109–1112.
- [5] a) J. Balogh, V. Zsoldos-Mády, D. Frigyes, A. C. Bényei, R. Skoda-Földes, P. Sohár, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1614–1618; b) P. Ács, E. Müller, G. Czira, S. Mahó, M. Perreira, L. Kollár, *Steroids* **2006**, 71, 875–879; c) Z. Szarka, R. Skoda-Földes, J. Horváth, Z. Tuba, L. Kollár, *Steroids* **2002**, 67, 581–586; d) R. Skoda-Földes, Z. Szarka, L. Kollár, Z. Dinya, J. Horváth, Z. Tuba, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2134–2136; e) M. S. Yu, N. H. Baine, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3123–3124; f) M. A. McGuire, E. Sorenson, D. N. Klein, N. H. Baine, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1611–1615; g) R. Skoda-Földes, Z. Csákai, L. Kollár, G. Szalontai, J. Horváth, Z. Tuba, *Steroids* **1995**, 60, 786–790.
- [6] Beispiele: a) N.-W. Jan, H.-J. Liu, *Org. Lett.* **2006**, 8, 151–153; b) T. Yao, D. Yue, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9985–9989; c) A. Pommier, P. J. Kocieński, *Chem. Commun.* **1997**, 1139–1140; d) C. Zhang, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4831–4834; e) R. Grigg, V. Sridharan, S. Suganthan, A. W.

- Bridge, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 295–306; f) I. Shimoyama, Y. Zhang, G. Wu, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2841–2844; g) S. Torii, H. Okumoto, L. H. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7175–7178; h) E. Negishi, Y. Zhang, I. Shimoyama, G. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8018–8020; i) M. Ishikura, M. Mori, M. Terashima, Y. Ban, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 741–742; j) A. Cowell, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193–4198; k) M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1684–1687.
- [7] a) P. Ács, E. Müller, G. Rangits, T. Lóránd, L. Kollár, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12051–12056; b) C. Larksarp, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2773–2777; c) A. Arcadi, C. Asti, L. Brandozini, G. Caselli, F. Marinelli, V. Ruggieri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1291–1294; d) C. Larksarp, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9194–9200; e) S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Synlett* **1996**, 997–998.
- [8] Beispiele: a) N. Tsukada, Y. Ohba, Y. Inoue, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 436–443; b) T. Zhou, Z.-C. Chen, *J. Chem. Res.* **2001**, 116–117; c) Y.-S. Lin, H. Alper, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 801–803; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 779–781; d) S. Couve-Bonnaire, J.-F. Carpentier, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3717–3718; e) L. Huang, F. Ozawa, A. Yamamoto, *Organometallics* **1990**, *9*, 2603–2611; f) H. Urata, Y. Ishii, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4407–4410; g) T. Son, H. Yanagihara, F. Ozawa, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1251–1258; h) H. Yamashita, T. Sakakura, T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Mol. Catal.* **1988**, *48*, 69–79; i) T. Sakakura, H. Yamashita, T. Kobayashi, T. Hayashi, M. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5733–5740; j) F. Ozawa, N. Kawasaki, H. Okamoto, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* **1987**, *6*, 1640–1651; k) B. Morin, A. Hirschauer, F. Hugues, D. Commereuc, Y. Chauvin, *J. Mol. Catal.* **1986**, *34*, 317–319; l) F. Ozawa, H. Yanagihara, A. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 415–417; m) M. Tanaka, T. Kobayashi, T. Sakakura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 837–838; n) F. Ozawa, N. Kawasaki, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1985**, 567–570; o) F. Ozawa, H. Soyama, H. Yanagihara, I. Aoyama, H. Takino, K. Izawa, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3235–3245; p) M. Tanaka, T. Kobayashi, T. Sakakura, H. Itatani, S. Danno, K. Zushi, *J. Mol. Catal.* **1985**, *32*, 115–118; q) F. Ozawa, T. Sugimoto, Y. Yuasa, M. Santra, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* **1984**, *3*, 683–692; r) F. Ozawa, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1982**, 865–868; s) T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, C64–C66; t) F. Ozawa, H. Soyama, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3383–3386.
- [9] Y. Uozumi, T. Arii, T. Watanabe, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5272–5274.
- [10] a) S. A. Vinogradov, D. F. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8935–8938; b) R. J. Chambers, A. Marfat, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 515–520; c) M.-Z. Cai, C.-S. Song, X. Huang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2273–2274; d) Y. Kubota, T. Hanaoka, K. Takeuchi, Y. Sugi, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *111*, L187–L192; e) T. Satoh, M. Ikeda, M. Miura, M. Nomura, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *111*, 25–31; f) Y. Kubota, K. Takeuchi, T. Hanaoka, Y. Sugi, *Catal. Today* **1996**, *31*, 27–43; g) Y. Kubota, T. Hanaoka, K. Takeuchi, Y. Sugi, *Synlett* **1994**, 515–517; h) Y. Kubota, T. Hanaoka, K. Takeuchi, Y. Sugi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1553–1554; i) W. R. Moser, A. W. Wang, N. K. Kildahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2816–2820; j) J. K. Stille, P. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 532–534; k) M. Hidai, T. Hikita, Y. Wada, Y. Fujikura, Y. Uchida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2075–2077.
- [11] a) A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. Moro, *Synlett* **1999**, 1432–1434; b) T. Takahashi, H. Inoue, S. Tomida, T. Doi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7843–7846; c) T. Ito, K. Mori, T. Mizoroki, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2091–2094.
- [12] a) G. G. Wu, Y. Wong, M. Poirier, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 745–747; b) T. Kihlberg, B. Långström, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9201–9205; c) M.-Z. Cai, C.-S. Song, X. Huang, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 361–366; d) H. Horino, H. Sakaba, M. Arai, *Synthesis* **1989**, 715–718; e) T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *231*, C12–C14.
- [13] a) C. S. Elmore, D. C. Dean, D. G. Melillo, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, *43*, 1135–1144; b) Y. Uozumi, T. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6921–6923; c) A. V. Cheprakov, N. V. Ponomareva, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 297–300; d) V. V. Grushin, H. Alper, *Organometallics* **1993**, *12*, 3846–3850; e) N. A. Bumagin, K. V. Niitin, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 563–565.
- [14] A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318–3326.
- [15] W. Mägerlein, M. Beller, A. F. Indolese, *J. Mol. Catal. A* **2000**, *156*, 213–221.
- [16] C. Ramesh, Y. Kubota, M. Miwa, Y. Sugi, *Synthesis* **2002**, 2171–2173.
- [17] S. Ko, C. Lee, M.-G. Choi, Y. Na, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1607–1610.
- [18] a) C. Ramesh, R. Nakamura, Y. Kubota, M. Miwa, Y. Sugi, *Synthesis* **2003**, 501–504; b) S. V. Ley, C. Ramarao, R. S. Gordon, A. B. Holmes, A. J. Morrison, I. F. McConvey, I. M. Shirley, S. C. Smith, M. D. Smith, *Chem. Commun.* **2002**, 1134–1135.
- [19] J. Albaneze-Walker, C. Bazaral, T. Leavay, P. G. Dormer, J. A. Murry, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2097–2100.
- [20] S. M. Kulkarni, A. A. Kelkar, R. V. Chaudhari, *Chem. Commun.* **2001**, 1276–1277.
- [21] A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327–3331.
- [22] Eine Übersicht zu Carbonylierungen mit Kohlenmonoxid-Äquivalenten: T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5698–5706; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580–5588.
- [23] K. Hosoi, K. Nozaki, T. Hiyama, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2849–2851.
- [24] R. F. Cunico, B. C. Maity, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4357–4359.
- [25] K. Yamazaki, Y. Kondo, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 121–125.
- [26] a) Z. Szarka, A. Kuik, R. Skoda-Földes, L. Kollár, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2770–2775; b) Z. Szarka, R. Skoda-Földes, Á. Kuik, Z. Berente, L. Kollár, *Synthesis* **2003**, 545–550; c) Z. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 739–741.
- [27] A. Schnyder, A. F. Indolese, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 594–597.
- [28] K. Kumar, A. Zapf, D. Michalik, A. Tillack, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Arlt, M. Beller, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 7–10.
- [29] E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2835–2838.
- [30] A. Schnyder, M. Beller, G. Mehltretter, T. Nsenda, M. Studer, A. F. Indolese, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4311–4315.
- [31] K. Ueda, Y. Sato, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10722–10723.
- [32] E. Takács, C. Varga, R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2453–2456.
- [33] Beispiele für die Anwendung von Adamantylphosphanen in der Katalyse: a) A. Pews-Davtyan, A. Tillack, S. Ortinau, A. Rolfs, M. Beller, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 992–997; b) H. Neumann, A. Brennführer, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3645–3652; c) T. Schareina, A. Zapf, W. Mägerlein, N. Müller, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1087–1090; d) A. Tillack, D. Hollmann, D. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8881–8885; e) A. Tewari, M. Hein, A. Zapf, M. Beller, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9705–9709; f) A. C. Frisch, A. Zapf, O. Briel, B. Kayser, N. Shaik, M. Beller, *J. Mol. Catal.* **2004**, *214*, 231–239; g) A. Tewari, M. Hein, A. Zapf, M. Beller, *Synthesis* **2004**, 935–941; h) A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 209–217; i) A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *182–183*, 515–523; j) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315–4317;

- Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153–4155; k) A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *Synlett* **2000**, 1589–1592.
- [34] H. Neumann, A. Brennführer, P. Groß, T. Riermeier, J. Almena, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1255–1261.
- [35] A. Brennführer, H. Neumann, A. Pews-Davtyan, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 38–42.
- [36] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4269–4272.
- [37] P. Berger, A. Bessmernykh, J.-C. Caille, S. Mignonac, *Synthesis* **2006**, 3106–3110.
- [38] S. Cacchi, C. L. Cotet, G. Fabrizi, G. Forte, A. Goggiamani, L. Martín, S. Martínez, E. Molins, M. Moreno-Mañas, F. Petrucci, A. Roig, A. Vallribera, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2519–2523.
- [39] Beispiele: a) F. Zouhiri, M. Danet, C. Bénard, M. Normand-Bayle, J.-F. Moussacret, H. Leh, C. M. Thomas, G. Mbemba, J. d'Angelo, D. Desmaële, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2201–2205; b) M. Ori, N. Toda, K. Takami, K. Tago, H. Kogen, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2075–2104; c) H. Sun, A. Mahadevan, R. K. Razdan, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 615–617; d) M. Hashimoto, A. Mori, H. Inoue, H. Nagamiya, T. Doi, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1251–1254; e) S. Gemma, S. Butini, C. Fattorusso, I. Fiorini, V. Nacci, K. Bellebaum, D. McKissic, A. Saxenac, G. Campiani, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 87–93; f) H. Makabe, S. Miyazaki, T. Kamo, M. Hirota, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 2038–2041; g) A. Gangjee, Y. Zeng, J. J. McGuire, R. L. Kisliuk, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1942–1948; h) H. Herzner, E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2965–2967; i) M. P. Wentland, R. Lou, Y. Ye, D. J. Cohen, G. P. Richardson, J. M. Bidlack, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 623–626; j) M. P. Wentland, R. Lou, C. M. Dehnhardt, W. Duan, D. J. Cohen, J. M. Bidlack, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1717–1721; k) J. J. Song, N. K. Yee, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 605–608; l) I. P. Andrews, R. J. Atkins, N. F. Badham, R. K. Bellingham, G. F. Breen, J. S. Carey, S. K. Etridge, J. F. Hayes, N. Hussain, D. O. Morgan, A. C. Share, S. A. C. Smith, T. C. Walsgrove, A. S. Wells, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4915–4917; m) T. F. Walsh, R. B. Toupence, J. R. Young, S. X. Huang, F. Ujjainwalla, R. J. DeVita, M. T. Goulet, M. J. Wyvratt, Jr., M. H. Fisher, J.-L. Lo, N. Ren, J. B. Yudkovitz, Y. T. Yang, K. Cheng, R. G. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 443–447; n) E. Hammarberg, G. Nordvall, R. Leideborg, M. Nylöf, S. Hanson, L. Johansson, S.-O. Thorberg, B.-R. Tolf, E. Jerning, G. T. Svantesson, N. Mohell, C. Ahlgren, A. Westlind-Danielsson, I. Csöregi, R. Johansson, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2837–2850; o) J. M. Herbert, A. H. McNeil, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2421–2424; p) B. Ye, T. R. Burke, Jr., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9963–9970; q) D. Ma, H. Tian, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1567–1570; r) Y. Uozumi, N. Suzuki, A. Ogiwara, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4293–4302; s) J. Wrobel, A. Dietrich, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3543–3546; t) T. Ohta, M. Ito, K. Inagaki, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1615–1616; u) P. Prince, R. D. Gandour, *Synlett* **1991**, 405–406.
- [40] a) U. Siegrist, T. Rapold, H.-U. Blaser, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 429–431; b) S. Sengupta, S. K. Sadhukhan, S. Bhattacharyya, J. Guha, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 407–410; c) K. Kikukawa, K. Kono, K. Nagira, F. Wada, T. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4413–4416; d) K. Kikukawa, K. Kono, K. Nagira, F. Wada, T. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2877–2878; e) K. Nagira, K. Kikukawa, F. Wada, T. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2365–2368.
- [41] a) T. Zhou, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 887–891; b) L. Wang, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1633–1637; c) T. Zhou, Z.-C. Chen, *J. Chem. Res.* **2001**, 235–237; d) L. Wang, Z.-C. Chen, *J. Chem. Res.* **2000**, 372–373; e) M. Xia, Z.-C. Chen, *J. Chem. Res. Synop.* **1999**, 328–329; f) S.-K. Kang, T. Yamaguchi, P.-S. Ho, W.-Y. Kim, H.-C. Ryu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 841–842.
- [42] a) R. Lou, M. VanAlstine, X. Sun, M. P. Wentland, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2477–2480; b) O. Rahman, T. Kihlberg, B. Långström, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3558–3562; c) O. Rahman, T. Kihlberg, B. Långström, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2699–2703; d) U. Gerlach, T. Wollmann, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5499–5502; e) S. Cacchi, A. Lupi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3939–3942; f) R. E. Dolle, S. J. Schmidt, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 904–905; g) S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3931–3934.
- [43] Y. Kubota, S. Nakada, Y. Sugi, *Synlett* **1998**, 183–185.
- [44] C. Cai, N. R. Rivera, J. Balsells, R. R. Sidler, J. C. McWilliams, C. S. Shultz, Y. Sun, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5161–5164.
- [45] R. H. Munday, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2754–2755.
- [46] E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Green Chem.* **2001**, *3*, 76–79.
- [47] a) T. Fukuyama, T. Inouye, I. Ryu, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 685–690; b) X. Zhao, H. Alper, Z. Yu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3988–3990; c) W. Zawartka, A. M. Trzeciak, J. J. Ziolkowski, T. Lis, Z. Ciunik, J. Pernak, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1689–1698; d) V. Calò, A. Nacci, A. Monopoli, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *3791*–3802; e) E. Müller, G. Péczely, R. Skoda-Földes, E. Takács, G. Kokots, E. Bellis, L. Kollár, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 797–802; f) W. Wojtków, A. M. Trzeciak, R. Choukroun, J. L. Pellegratta, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *224*, 81–86; g) E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Top. Catal.* **2004**, *29*, 163–166; h) R. Skoda-Földes, E. Takács, J. Horváth, Z. Tuba, L. Kollár, *Green Chem.* **2003**, *5*, 643–645; i) A. M. Trzeciak, W. Wojtków, J. J. Ziolkowski, *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 823–826; j) V. Calò, P. Giannoccaro, A. Nacci, A. Monopoli, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 152–157.
- [48] J. McNulty, J. J. Nair, A. Robertson, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4575–4578.
- [49] a) M. A. Letavic, K. S. Ly, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2339–2343; b) M. Lesma, A. Sacchetti, A. Silvani, *Synthesis* **2006**, 594–596; c) X. Wu, J. Wannberg, M. Larhed, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4665–4670; d) X. Wu, J. K. Ekegren, M. Larhed, *Organometallics* **2006**, *25*, 1434–1439; e) X. Wu, M. Larhed, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3327–3329; f) X. Wu, R. Rönn, T. Gossas, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3094–3098; g) M. A. Herrero, J. Wannberg, M. Larhed, *Synlett* **2004**, 2335–2338; h) J. Georgsson, A. Hallberg, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 350–352; i) Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 82–84; j) J. Wannberg, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5750–5753; k) Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6232–6235; l) N.-F. K. Kaiser, A. Hallberg, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 109–111.
- [50] a) C. M. Kormos, N. E. Leadbeater, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 65–68; b) C. M. Kormos, N. E. Leadbeater, *Synlett* **2007**, 2006–2010; c) C. M. Kormos, N. E. Leadbeater, *Synlett* **2006**, 1663–1666.
- [51] P. Appukuttan, L. Axelsson, E. Van der Eycken, M. Larhed, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5625–5628.
- [52] a) H. Gold, A. Ax, L. Vrang, B. Samuelsson, A. Karlén, A. Hallberg, M. Larhed, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4671–4675; b) J. T. Gupton, E. J. Banner, A. B. Scharf, B. K. Norwood, R. P. F. Kanter, R. N. Dominey, J. E. Hempel, A. Kharlamova, I. Bluhm-Chertudi, C. R. Hickenboth, B. A. Little, M. D. Sartin, M. B. Coppock, K. E. Krumpe, B. S. Burnham, H. Holt, K. X. Du, K. M. Keertikar, A. Diebes, S. Ghassemi, J. A. Sikorski, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8243–8255; c) T. N. Glasnov, W. Stadlbauer, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3864–3870; d) J. Wannberg, D. Dallinger, C. O. Kappe, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 574–583; e) J. Wannberg, N.-F. K. Kaiser, L. Vrang, B. Samuelsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 611–617; f) X. Wu, P. Nilsson, M. Larhed, *J. Org.*

- Chem.* **2005**, *70*, 346–349; g) J. Georgsson, C. Sköld, B. Plouffe, G. Lindeberg, M. Botros, M. Larhed, F. Nyberg, N. Gallo-Payet, A. Gogoll, A. Karlén, A. Hallberg, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6620–6631; h) X. Wu, A. K. Mahalingam, Y. Wan, M. Alterman, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4635–4638.
- [53] P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287–291.
- [54] a) J.-F. Carpentier, L. Pamart, L. Maciewjeski, Y. Castanet, J. Brocard, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 167–170; b) J. F. Carpentier, F. Petit, A. Mortreux, V. Dufaud, J.-M. Basset, J. Thivolle-Cazat, *J. Mol. Catal.* **1993**, *81*, 1–15; c) V. Dufaud, J. Thivolle-Cazat, J.-M. Basset, R. Mathieu, J. Jaud, J. Waissermann, *Organometallics* **1991**, *10*, 4005–4015; d) J.-F. Carpentier, Y. Castanet, J. Brocard, A. Mortreux, F. Petit, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4705–4708; e) F. Dany, R. Mutin, C. Lucas, V. Dufaud, J. Thivolle-Cazat, J.-M. Basset, *J. Mol. Catal.* **1989**, *51*, L15 L20; f) R. Mutin, C. Lucas, J. Thivolle-Cazat, V. Dufaud, F. Dany, J.-M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 896–898.
- [55] a) M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, *12*, 1655–1664; b) M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, *12*, 1665–1673; c) Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8742–8744.
- [56] a) C. F. J. Barnard, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 566–574; b) T. Miyawaki, K. Nomura, M. Hazama, G. Suzukamo, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *120*, L9–L11; c) V. V. Grushin, H. Alper, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 611–612; d) M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1427–1430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1386–1388.
- [57] V. Dufaud, J. Thivolle-Cazat, J.-M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 426–427.
- [58] R. J. Perry, B. D. J. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7482–7485.
- [59] a) W. Mägerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *641*, 30–40; b) W. Mägerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2940–2943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2856–2859; c) M. Beller, A. F. Indolese, *Chimia* **2001**, *55*, 684–687.
- [60] C. Jimenez-Rodriguez, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Dalton Trans.* **2005**, 1826–1830.
- [61] O. Lagerlund, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 4–6.
- [62] a) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C. P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1848; b) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992–1993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848–1849; c) W. A. Herrmann, C. Broßmer, C.-P. Reisinger, K. Öfele, M. Beller, T. H. Riermeier, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357–1364.
- [63] Beispiele: a) J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, A. Soheili, S. Ceglia, S. A. Springfield, C. Bazaral, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6330–6336; b) A. El-ghayoury, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7757–7763; c) D. Najiba, J.-F. Carpentier, Y. Castanet, C. Biot, J. Brocard, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3719–3722; d) Y. Bessard, R. Crettaz, *Heterocycles* **1999**, *51*, 2589–2602; e) Y. Bessard, J. P. Roduit, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 393–404; f) A. El-ghayoury, R. Ziessel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4473–4476; g) K. E. Heneagar, S. W. Ashford, T. A. Baughman, J. C. Sih, R.-L. Gu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6588–6597; h) M. A. Ciufolini, J. W. Mitchell, F. Rosehangar, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8281–8284; i) R. Takeuchi, K. Suzuki, N. Sato, *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 277–288; j) R. Takeuchi, K. Suzuki, N. Sato, *Synthesis* **1990**, 923–924; k) R. A. Head, A. Ibbotson, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5939–5942.
- [64] Gemäß einer Studie der Bayer AG enthalten 75 % aller zugelassenen Pharmaka Benzolringe und/oder Heteroarene als Struktureinheit: J. Stetter, F. Lieb, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1792–1812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1724–1744.
- [65] Eine Übersicht zu Carbonylierungen von Halogenpyridinen und ähnlichen Substraten: M. Beller, W. Mägerlein, A. F. Indolese, C. Fischer, *Synthesis* **2001**, 1098–1109.
- [66] M. Scalone, P. Vogt (Hoffmann-La Roche, Schweiz), EP 0385210, **1990**, A2.
- [67] R. Crettaz, J. Waser, Y. Bessard, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 572–574.
- [68] H.-U. Blaser, M. Diggelmann, H. Meier, F. Naud, E. Schepach, A. Schnyder, M. Studer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3725–3728.
- [69] J. W. Hull, Jr., C. Wang, *Heterocycles* **2004**, *63*, 411–417.
- [70] J. R. Martinelli, T. P. Clark, D. A. Watson, R. H. Munday, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8612–8615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8460–8463.
- [71] A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7761–7764.
- [72] a) V. P. Baillargeon, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 452–461; b) V. P. Baillargeon, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7175–7176.
- [73] Beispiele: a) A. B. Smith III, L. Kürti, A. H. Davulcu, Y. S. Cho, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 19–24; b) A. Petz, J. Horváth, Z. Tuba, Z. Pintér, L. Kollár, *Steroids* **2002**, *67*, 777–781; c) A. B. Smith III, Y. S. Cho, H. Ishiyama, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3971–3974; d) A. X. Xiang, D. A. Watson, T. Ling, E. A. Theodorakis, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6774–6775; e) J.-I. K. Almstead, T. P. Demuth, Jr., B. Ledoussal, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3179–3183; f) R. W. Bates, C. J. Gabel, J. Ji, T. Rama-Devi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8199–8212; g) G. D. Hartman, W. Halzenko, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2103–2107.
- [74] a) H. Kotsuki, P. K. Datta, H. Suenaga, *Synthesis* **1996**, 470–472; b) K. Kikukawa, T. Totoki, F. Wada, T. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 283–287; c) I. Pri-Bar, O. Buchman, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4009–4011.
- [75] Formylierungen unter Anwendung von Silanen in der Naturstoffsynthese: a) D. C. Behenna, J. L. Stockdill, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4155–4158; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4077–4080; b) A. Hashimoto, Y. Shi, K. Drake, J. T. Koh, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3627–3639; c) T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6889–6897; d) R. J. Herr, D. J. Fairfax, H. Meckler, J. D. Wilson, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 677–681; e) E. Morera, G. Ortar, A. Varani, *Synth. Commun.* **1998**, 4279–4285.
- [76] L. Ashfield, C. F. J. Barnard, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 39–43.
- [77] Formylierungen von Arylchloriden: a) Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1816–1817; b) siehe Lit. [54f].
- [78] a) T. Okano, N. Harada, J. Kiji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2329–2332; b) I. Pri-Bar, O. Buchman, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 624–626.
- [79] M.-Z. Cai, H. Zhao, J. Zhou, C.-S. Song, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 923–926.
- [80] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 692–694.
- [81] a) I. Chiarotto, M. Feroci, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2589–2592; b) I. Chiarotto, I. Carelli, S. Cacchi, P. Pace, C. Amatore, A. Jutand, G. Meyer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1471–1473.
- [82] a) C. Amatore, A. Jutand, G. Meyer, I. Carelli, I. Chiarotto, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1855–1859; b) C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, H. Tanaka, S. Torii, I. Chiarotto, I. Carelli, *Electrochim. Acta* **1997**, *42*, 2143–2152; c) I. Chiarotto, I. Carelli, V. Carnicelli, F. Marinelli, A. Arcadi, *Electrochim. Acta* **1996**, *41*, 2503–2509.
- [83] C. W. Holzapfel, A. C. Ferreira, W. Marais, *J. Chem. Res. Synop.* **2002**, *5*, 218–220.

- [84] a) S. Klaus, H. Neumann, A. Zapf, D. Strübing, S. Hübner, J. Almena, T. Riermeier, P. Groß, M. Sarich, W.-R. Krahnert, K. Rossen, M. Beller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 161–165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 154–158; b) J. J. Almena Perea, A. Monsees, R. Kadyrov, T. Riermeier, K. Rossen, W.-R. Krahnert, M. Beller, S. Klaus, A. Zapf (Degussa AG, Deutschland), PCT Int. Appl. WO 2006/103148, **2006**, A1.
- [85] Synthese und Charakterisierung von Palladium(0)- und Aryl(bromo)palladium(II)-Komplexen von cataCXium A: A. G. Sergeev, A. Zapf, A. Spannenberg, M. Beller, *Organometallics* **2008**, *27*, 297–300.
- [86] A. Brennführer, H. Neumann, S. Klaus, T. Riermeier, J. Almena, M. Beller, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6252–6258.
- [87] A. G. Sergeev, A. Spannenberg, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15549–15563.
- [88] A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, *Synlett* **2007**, 2537–2540.
- [89] a) M. Ishikura, N. Takahashi, K. Yamada, R. Yanada, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11580–11591; b) R. Skoda-Földes, Z. Székelyvölgyi, L. Kollár, Z. Berente, J. Horváth, Z. Tuba, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3415–3418; c) M. Ishikura, K. Imaizumi, N. Katagiri, *Heterocycles* **2000**, *53*, 2201–2220; d) T. Ishiyama, M. Murata, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *3*, 295–296; e) M. Ishikura, M. Terashima, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2634–2637; f) T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6923–6926; g) T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1999–2001; h) Y. Wakita, T. Yasunaga, M. Akita, M. Kojima, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C17–C20.
- [90] a) N. A. Bumagin, A. B. Ponomaryov, I. P. Beletskaia, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4819–4822; b) Y. Wakita, T. Yasunaga, M. Kojima, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *288*, 261–268; c) H. Alper, S. Antebi, J. B. Woell, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 710–711; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 732–733.
- [91] a) Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2113–2126; b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 845–853; c) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 2049–2052.
- [92] a) W. Qin, S. Yasuike, N. Kakusawa, J. Kurita, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2949–2953; b) N. Kakusawa, J. Kurita, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 699–702; c) S.-K. Kang, H.-C. Ryu, Y.-T. Hong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 736–739; d) S.-K. Kang, H.-C. Ryu, S.-W. Lee, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *610*, 38–41.
- [93] R. F. W. Jackson, D. Turner, M. H. Block, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 865–870.
- [94] a) S. Gao, Q. Wang, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1410–1412; b) S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7848–7859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7674–7684; c) F. Karimi, J. Barletta, B. Långström, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2374–2378; d) P. Steunenberg, V. Jeanneret, Y.-H. Zhu, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 337–346; e) S. R. Dubbaka, P. Steunenberg, P. Vogel, *Synlett* **2004**, 1235–1238; f) E. A. Couladouros, A. P. Mihou, E. A. Bouzas, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 977–980; g) R. Shimizu, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6891–6894; h) S. M. Ceccarelli, U. Piarulli, J. Telsner, C. Gennaria, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7421–7425; i) F. Garrido, S. Raeppe, A. Manna, M. Lautens, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 265–266; j) S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. Gennari, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6254–6256; k) E. Morera, G. Ortari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1815–1818; l) C. Chen, K. Wilcoxon, Y.-F. Zhu, K. Kim, J. R. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3476–3482; m) R. Shimizu, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8405–8408; n) R. Skoda-Földes, Z. Csákai, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba, *Steroids* **1995**, *60*, 812–816; o) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Paireau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294; p) J. K. Stille, H. Su, D. H. Hill, P. Schneider, M. Tanaka, D. L. Morrison, L. S. Hegedus, *Organometallics* **1991**, *10*, 1993–2000; q) H. Boong Kwon, B. H. McKee, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3114–3118; r) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557–1565; s) K. Kikukawa, T. Idemoto, A. Katayama, K. Kono, F. Wada, T. Matsuda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1511–1514; t) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524; u) J. K. Stille, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771–1780; v) F. K. Sheffy, J. P. Godschalx, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4833–4840; w) W. F. Goure, M. E. Wright, P. D. Davis, S. S. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6417–6422; x) G. T. Crisp, W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500–7506; y) K. Kikukawa, K. Kono, F. Wada, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1982**, *35*–36; z) M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2601–2602.
- [95] a) W. Yun, S. Li, B. Wang, L. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 175–177; b) T. Doi, H. Inoue, M. Tokita, J. Watanabe, T. Takahashi, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 135–141.
- [96] S. R. Dubbaka, P. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15292–15293.
- [97] T. Hanamoto, K. Handa, T. Mido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2497–2502.
- [98] T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595–7598.
- [99] Beispiele: a) L. Bartali, A. Guarino, P. Larini, E. G. Occhiato, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2152–2163; b) A. Petz, G. Péczely, Z. Pintér, L. Kollár, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *255*, 97–102; c) O. Rahman, T. Kihlberg, B. Långström, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 474–478; d) T. Saeki, E.-C. Son, K. Tamao, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 617–619; e) B. Gotov, J. Kaufmann, H. Schumann, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2002**, 1161–1163; f) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633–9695; g) T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726–4731; h) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [100] M. B. Andrus, Y. Ma, Y. Zang, C. Song, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9137–9140.
- [101] D. Mingji, B. Liang, C. Wang, Z. You, J. Xiang, G. Dong, J. Chen, Z. Yanga, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1669–1673.
- [102] M. Medio-Simón, C. Mollar, N. Rodríguez, G. Asensio, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4669–4672.
- [103] S. Couve-Bonnaire, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3689–3691.
- [104] S. Couve-Bonnaire, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2793–2799.
- [105] E. Maerten, F. Hassouna, S. Couve-Bonnaire, A. Mortreux, J.-F. Carpentier, Y. Castanet, *Synlett* **2003**, 1874–1876.
- [106] E. Maerten, M. Sauthier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 682–689.
- [107] S. Zheng, L. Xu, C. Xia, *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 772–776.
- [108] H. Neumann, A. Brennführer, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3645–3652.
- [109] P. H. Lee, S. W. Lee, K. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1103–1106.
- [110] M. A. Pena, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2003**, 780–784.
- [111] S. W. Lee, K. Lee, D. Seoomoon, S. Kim, H. Kim, H. Kim, E. Shim, M. Lee, S. Lee, M. Kim, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4852–4855.
- [112] Anwendung von Organoindiumverbindungen bei (carbonylierenden) Kreuzkupplungen: M. A. Pena, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2005**, 485–492.
- [113] a) T. Fukuyama, M. T. Rahman, M. Sato, I. Ryu, *Synlett* **2008**, 151–163; b) V. Sans, A. M. Trzeciak, S. Luis, J. J. Ziolkowski, *Catal. Lett.* **2006**, *109*, 37–41; c) N. Haddad, J. Tan, V. Farina, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5031–5034; d) W. Ma, X. Li, J. Yang, Z. Liu, B. Chen, X. Pana, *Synthesis* **2006**, 2489–2492; e) B. C.

- Bishop, K. M. J. Brands, A. D. Gibb, D. J. Kennedy, *Synthesis* **2004**, 43–52; f) H. Miao, Z. Yang, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1765–1768; g) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, P. Pace, G. Sanzi, *Synlett* **1995**, 823–824; h) L. Delaude, A. M. Masdeu, H. Alper, *Synthesis* **1994**, 1149–1151; i) S. Torii, H. Okumoto, L. He Xu, M. Sadakane, M. V. Shostakovskiy, A. B. Ponomaryov, V. N. Kalinin, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6773–6784; j) V. N. Kalinin, M. V. Shostakovskiy, A. B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 373–376; k) T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 333–334.
- [114] M. S. Mohamed Ahmed, A. Mori, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3057–3060.
- [115] A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7112–7117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6951–6956.
- 
- [116] B. Liang, M. Huang, Z. You, Z. Xiong, K. Lu, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6097–6100.
- [117] T. Fukuyama, R. Yamaura, I. Ryu, *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 711–715.
- [118] M. T. Rahman, T. Fukuyama, N. Kamata, M. Sato, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2006**, 2236–2238.
- [119] a) J. Liu, J. Chen, C. Xia, *J. Catal.* **2008**, 253, 50–56; b) J. Liu, X. Peng, W. Sun, Y. Zhao, C. Xia, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3933–3936.
- [120] P. J. Tambade, Y. P. Patil, N. S. Nandurkar, B. M. Bhanage, *Synlett* **2008**, 886–888.
- [121] Während dieser Aufsatz erstellt wurde, ist eine ähnliche Übersicht erschienen: C. F. J. Barnard, *Organometallics* **2008**, 27, 5402–5422.