

Palladium(II)-katalysierte C-H-Aktivierung/C-C-Kreuzkupplung: Vielseitigkeit und Anwendbarkeit

Xiao Chen, Keary M. Engle, Dong-Hui Wang und Jin-Quan Yu*

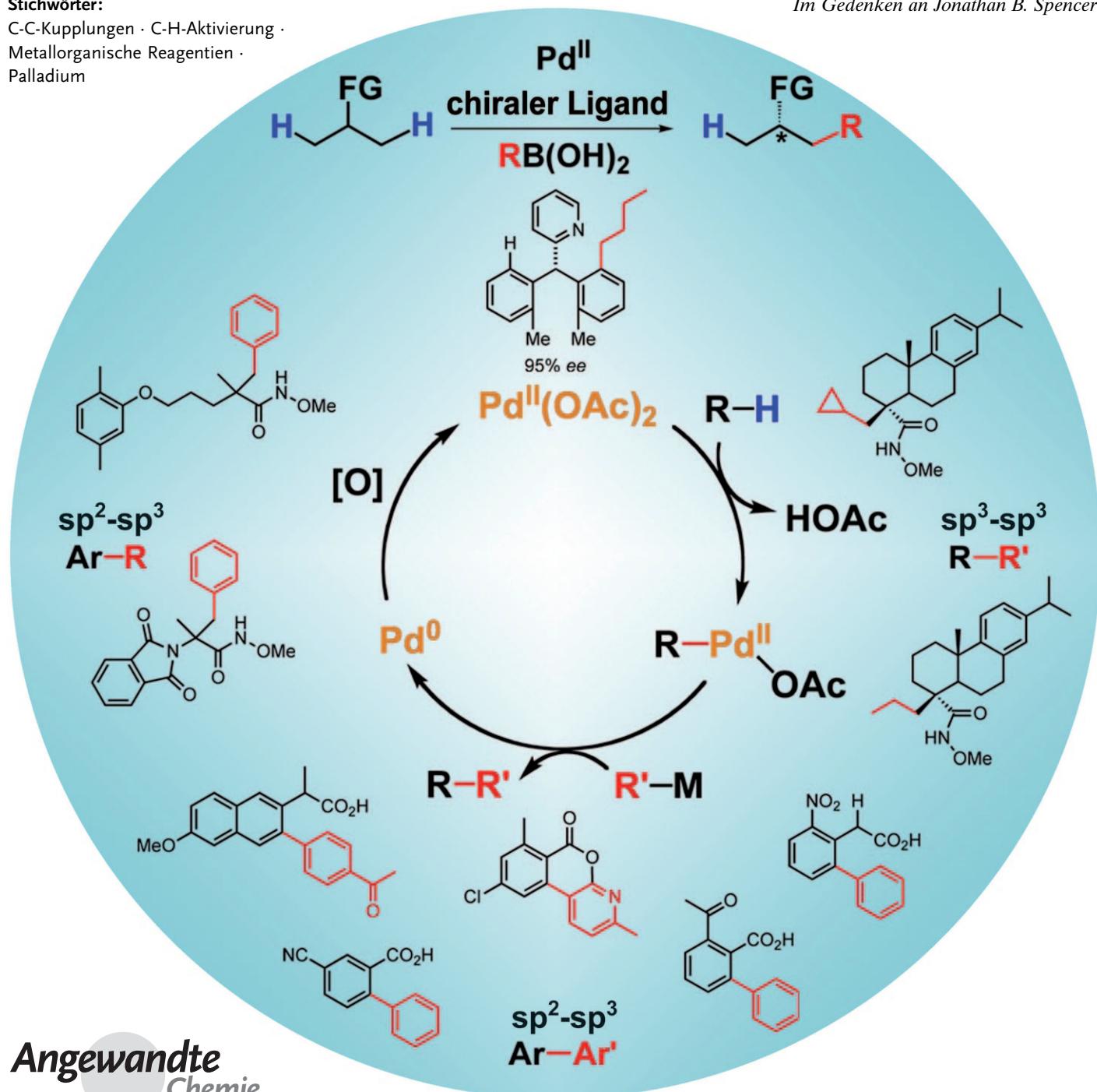
Stichwörter:

C-C-Kupplungen · C-H-Aktivierung ·

Metallorganische Reagentien ·

Palladium

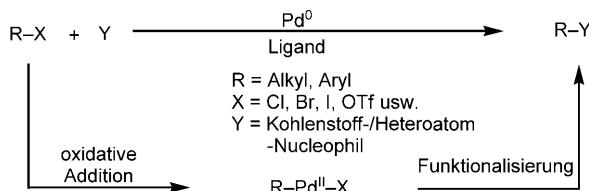
Im Gedenken an Jonathan B. Spencer



In den letzten zehn Jahren wurde die palladiumkatalysierte C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung zu einer vielversprechenden katalytischen Umwandlung entwickelt. Allerdings sind die Möglichkeiten auf diesem Gebiet bisher noch nicht so umfangreich wie bei den Kreuzkupplungen, bei denen Aryl- und Alkylhalogenide eingesetzt werden. Dieser Aufsatz stellt vier ausführlich untersuchte Katalysemethoden zur C-C-Bindungsbildung ausgehend von C-H-Bindungen vor: Pd^{II}/Pd^0 -, Pd^{II}/Pd^{IV} -, $Pd^0/Pd^{II}/Pd^{IV}$ - und Pd^0/Pd^{II} -Katalyse. Außerdem werden neuere Entwicklungen bei der Pd^{II} -katalysierten Kupplung von C-H-Bindungen mit metallorganischen Reagentien durch einen Pd^{II}/Pd^0 -Katalysezyklus vorgestellt. Ungeachtet aller bisherigen Fortschritte verbleibt es eine wichtige Aufgabe, die Vielseitigkeit und Anwendbarkeit dieser Reaktionen auf eine breitere Grundlage zu stellen.

1. Einleitung

Unter den unzähligen übergangsmetallkatalysierten Reaktionen sind die palladiumkatalysierte Heck-Kupplung, die Kreuzkupplung (Kumada, Stille, Negishi, Suzuki-Miyaura, Hiyama), die Tsuji-Trost-Alkylierung und die Buchwald-Hartwig-Aminierung, bei denen Organohalogenide und ähnliche Reagentien zum Einsatz kommen, besonders nützlich.^[1,2] Ein gemeinsames, wesentliches Merkmal dieser katalytischen Verfahren ist die Bildung von Aryl- oder Alkyl-Pd^{II}-Intermediaten, die anschließend Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen bilden können (Schema 1).



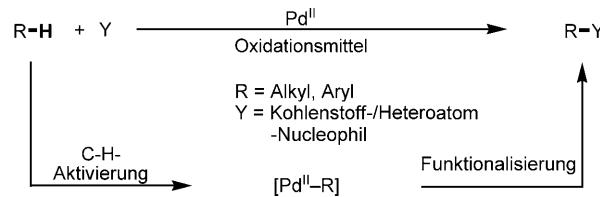
Schema 1. Pd^0 -katalysierte Reaktionen von Aryl- oder Alkylhalogeniden.

Die Vielseitigkeit dieser C-C- und C-Heteroatom-Bindungsbildungsprozesse lässt sich auf die Reaktivität der entsprechenden Aryl- und Alkyl-Pd^{II}-Spezies zurückführen. Daher wäre die Entwicklung möglichst einfacher und wirtschaftlicher Reaktionsfolgen zur Herstellung derartiger Intermediate wünschenswert, insbesondere da es nahezu unbegrenzt viele Möglichkeiten für den Einsatz nichtaktivierter C-H-Bindungen,^[3] die leicht durch Pd^{II}-Katalysatoren gespalten werden können, als Reaktionspartner gibt (Schema 2). Aus Sicht der Syntheseplanung bieten solche Reaktionen nicht nur eine komplementäre Reaktivität, sondern auch neue Retrosynthesemöglichkeiten, wenn die regioselektive Einführung von Halogenatomen in Moleküle für einen bestimmten Syntheseplan schwierig ist.

Die Cyclopalladierung von Molekülen mit $C(sp^2)$ -H- und $C(sp^3)$ -H-Bindungen wurde ausführlich beschrieben^[4–6] und verläuft auf verschiedenen Reaktionswegen (Schema 3).^[7]

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5197
2. Olefinierung von $C(sp^2)$ -H-Bindungen: Pd^{II}/Pd^0 -Katalyse	5198
3. Arylierung von $C(sp^2)$ -H- und $C(sp^3)$ -H-Bindungen: Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalyse	5201
4. Sequentielle ortho-Alkylierung und Olefinierung von Aryliodiden: $Pd^0/Pd^{II}/Pd^{IV}$ -Katalyse	5202
5. Arylierung und Alkylierung von $C(sp^2)$ - und $C(sp^3)$ -H-Bindungen: Pd^0/Pd^{II} -Katalyse	5203
6. Arylierung und Alkylierung von $C(sp^2)$ - und $C(sp^3)$ -H-Bindungen mit metallorganischen Reagentien: Pd^{II}/Pd^0 -Katalyse	5205
7. Schlussfolgerungen und Ausblick	5214



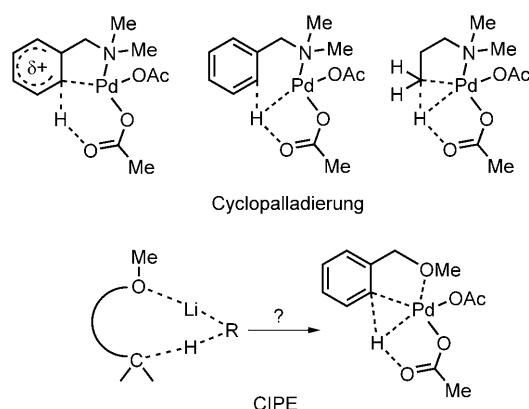
Schema 2. Pd^{II} -katalysierte Funktionalisierung von C-H-Bindungen.

Aufbauend auf diesen Untersuchungen begannen wir mit der Entwicklung katalytischer Umsetzungen, die eine C-H-Aktivierung mit anschließender Kreuzkupplung mit metallorganischen Reagentien umfassen. Wie sich später herausstellte, schränkt die Tatsache, dass eine stark koordinierende dirigierende Stickstoffgruppe für eine leichte Cyclopalladierung erforderlich ist, das Substratspektrum stark ein; dennoch diente uns eine solche Substratkasse als Ausgangspunkt für die Entdeckung und Optimierung dieser neuartigen Katalysemethode.

Unser Plan war, diese Reaktionen auf nützlichere sauerstoffhaltige dirigierende Gruppen auszudehnen (z.B. Carbonsäuren, Ketone, Ester, Alkohole). Als Anhaltspunkt dienten Studien, in denen weniger koordinative oxyfunktio-

[*] K. M. Engle, D.-H. Wang, Prof. Dr. J.-Q. Yu
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Rd., La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2409
E-Mail: yu200@scripps.edu

Dr. X. Chen
Chemical Development Department, Albany Molecular Research, Inc., 21 Corporate Circle, Albany, NY 12203 (USA)



Schema 3. C-H-Aktivierung durch Cyclopalladierung oder den CIPE.

nelle Gruppen, wie *tert*-Butoxycarbonyl (Boc) und OMe, zur gezielten Lithiierung durch den Komplex-induzierten Nähe rungseffekt (CIPE; ursprünglich ein von Beak und Snieckus geprägter Begriff) verwendet worden waren (Schema 3).^[8] Der CIPE-Mechanismus unterscheidet sich von der gezielten Cyclopalladierung darin, dass die thermodynamische Stabilität der entstehenden Intermediate im CIPE-Fall im Allgemeinen viel geringer ist. Diese (aus präparativer Sicht ausgesprochen interessanten) Komplexe sind in der Regel nicht isolierbar. Tatsächlich wurde über ein bahnbrechendes Beispiel einer *ortho*-C-H-Funktionalisierung von Acetophenon mithilfe eines Ru⁰-Katalysators berichtet.^[9] Dies veranlasste uns, an der Entwicklung neuer Bedingungen und Reagenzien zu arbeiten, die die C-H-Insertion nicht nur bei der klassi-

schen Cyclopalladierung, sondern auch durch den CIPE begünstigen.

Nach einer kurzen Übersicht über verschiedene Ansätze für die Pd-katalysierte C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung beschreiben wir in diesem Aufsatz die frühen Arbeiten ebenso wie neuere Entwicklungen bei der Pd-katalysierten Kupplung von C-H-Bindungen mit metallorganischen Reagentien zur Bildung von C(sp²)-C(sp²)-, C(sp²)-C(sp³)- und C(sp³)-C(sp³)-Bindungen. Die Vielseitigkeit und Nützlichkeit dieser Reaktionen werden im Hinblick auf Katalyseeffizienz, Substrat breite und Kosten beurteilt. Wesentliche Probleme und ihre möglichen Lösungen werden gleichfalls diskutiert.

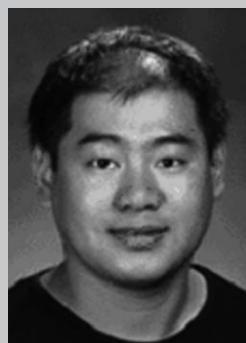
2. Olefinierung von C(sp²)-H-Bindungen: Pd^{II}/Pd⁰-Katalyse

In den letzten fünfzig Jahren wurden bemerkenswerte Fortschritte bei der Pd-katalysierten C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung erzielt. Die Forschung auf diesem Gebiet hat sich im Wesentlichen auf die Entdeckung neuer Katalysemethoden und die Erweiterung des Substratspektrums konzentriert. Eines der frühesten Beispiele ist die C-H-Aktivierung von Benzol durch Pd(OAc)₂ mit anschließender Carbopalladi erung und β -Hydrideliminierung unter Bildung olefinierter Arene (Schema 4).^[10]

Dieser frühe Bericht von Fujiwara und Moritani zeigte die beeindruckende Reaktivität von Pd^{II} bei der Aktivierung von Aryl-C-H-Bindungen. Allerdings erschweren zwei Nachteile die Anwendung dieser katalytischen Reaktion:^[11] Erstens war



Xiao Chen wurde in Qingdao (China) geboren. 2002 promovierte er in organischer Chemie an der Peking University bei Prof. W. T. Hua. Anschließend ging er als Postdoktorand zu Prof. Jin-Quan Yu an die Brandeis University (2004–2006), wo er sich mit der C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung beschäftigte. Zurzeit arbeitet er bei Albany Molecular Research als Prozesschemiker im Chemical Development Department.



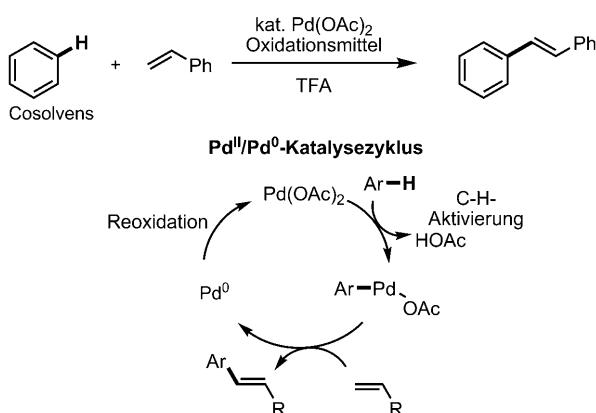
Dong-Hui Wang erhielt 2000 seinen BSc von der Lanzhou University und wechselte dann an das Shanghai Institute of Organic Chemistry zu Prof. Zhaoguo Zhang, wo er an palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen von Organozinkreagentien mit Carbonsäureanhydriden forschte. 2004 erwarb er seinen MSc bei Prof. Jin-Quan Yu an der Brandeis University. Anschließend ging er an das Scripps Research Institute, wo er derzeit als Doktorand die C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung unter Verwendung von dirigierenden Carbonsäuregruppen untersucht.



Keary Mark Engle erwarb seinen BSc an der University of Michigan, wo er sich bei Prof. Adam Matzger mit selbstorganisierten Monoschichten befasste. Nach seinem Abschluss erhielt er ein Fulbright-Stipendium zum Forschungsaufenthalt bei Prof. Manfred Reetz am MPI für Kohlenforschung und ein Stipendium vom IDECAT-Programm der EU zum Studium bei Prof. Jan Bäckvall an der Stockholm University (Schweden). 2008 begann er seine Forschungen am Scripps Research Institute bei Prof. Jin-Quan Yu als NSF und NDSEG Predoctoral Fellow.

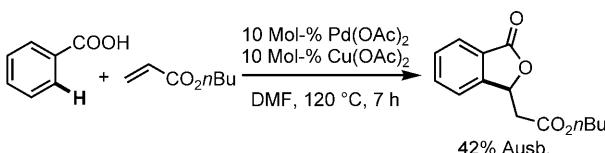


Jin-Quan Yu erhielt seinen BSc in Chemie an der East China Normal University und seinen MSc am Guangzhou Institute of Chemistry. 2000 promovierte er an der University of Cambridge bei Prof. J. B. Spencer. Nach einer Forschungszeit als Junior Research Fellow in Cambridge arbeitete er als Postdoktorand in der Gruppe von Prof. E. J. Corey an der Harvard University. Er verfolgte dann seine unabhängige Laufbahn in Cambridge (2003–2004), die er an der Brandeis University (2004–2007) und schließlich am Scripps Research Institute fortsetzte, wo er derzeit Associate Professor für Chemie ist.



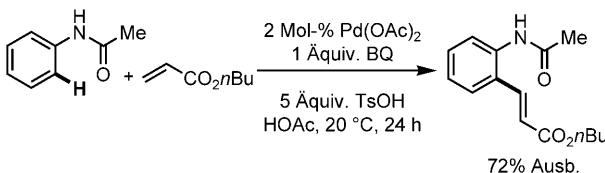
Schema 4. Pd^{II}-katalysierte Olefinierung von Arenen: Pd^{II}/Pd⁰-Katalyse (Moritani und Fujiwara, 1967).^[10]

ein großer Überschuss an Aren erforderlich (das oft als Lösungsmittel eingesetzt wurde). Zweitens konnte bei Verwendung von monosubstituiertem Benzol als Substrat die Regioselektivität nicht kontrolliert werden. Ein früher Versuch zur Überwindung des zweiten Nachteils bestand in der Verwendung von Benzoesäure für die *ortho*-selektive Reaktion (Schema 5).^[12] de Vries et al. entwickelten eine Methode zur



Schema 5. Gezielte *ortho*-Olefinierung von Benzoesäure (Miura et al., 1998).^[12]

Kontrolle der Regioselektivität, bei der eine dirigierende Gruppe zum Einsatz kommt (Schema 6).^[13] Bei Verwendung eines Anilids als Substrat wurde eine hohe *ortho*-Selektivität



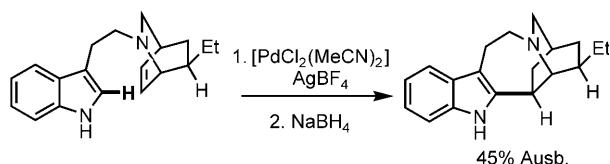
Schema 6. *ortho*-Selektive Olefinierung von Arenen (de Vries et al., 2002).^[13]

erzielt, wobei das Aren gleichzeitig als limitierendes Reagens fungierte. Bei dieser Reaktion wird Benzochinon als entscheidend für den Schritt der C-C-Bindungsbildung angenommen, und auch die Verwendung von Toluol-4-sulfonsäure (TsOH) wirkte sich positiv auf den Reaktionsverlauf aus.

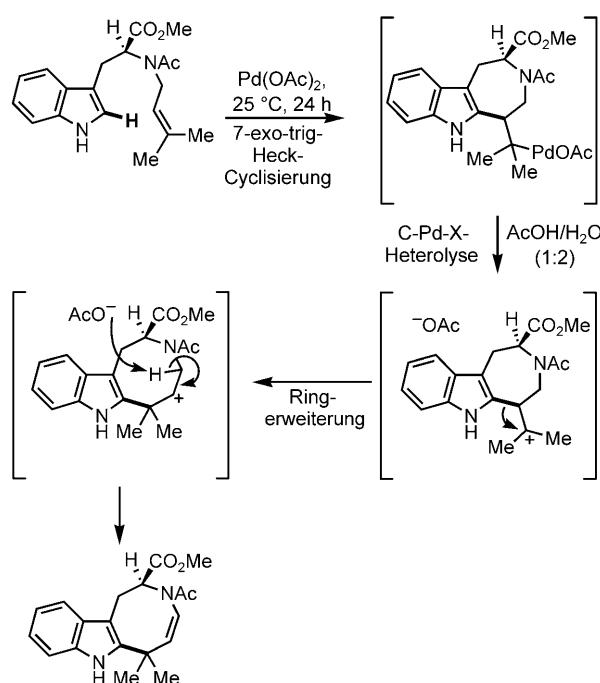
Der Mechanismus der C-H-Bindungsspaltung für dieses elektronenreiche Aren unterscheidet sich wohl von dem der Reaktion mit Benzol. Unter den drei bekannten Reaktionsmechanismen^[7] verläuft die Spaltung der C-H-Bindungen im Anilidsubstrat vermutlich über eine elektrophile Palladierung

des elektronenreichen Arens und die anschließende Abspaltung des *ortho*-ständigen Protons (S_{Ar}E). Dieser Mechanismus ist im Einklang mit dem verhältnismäßig elektronenreichen Charakter dieses Substrats und wird außerdem durch kinetische Daten aus Versuchen mit einer Reihe substituierter Anilide bestätigt.^[13,14]

Diese Studie sowie Fujiwaras frühe Arbeiten haben in den letzten Jahren Untersuchungen zur C-H-Aktivierung/Heck-Kupplung angeregt, in denen Arene mit hoher Elektronendichte oder dirigierenden Gruppen verwendet wurden.^[15] Zwei elegante Syntheseanwendungen, die auf eine Indololefinierung setzten, lieferten die Motivation für eine weitere Verbesserung dieser Reaktion (Schema 7 und 8).^[16] Bei der Synthese von Ibogamin wurde die C-Pd-Bindung durch NaBH₄ reduziert, um das gewünschte Produkt zu erhalten. Eine unerwartete Ringerweiterung des Alkylpalladiumintermediats war von großem Vorteil für die Synthese von (+)-Austamid.

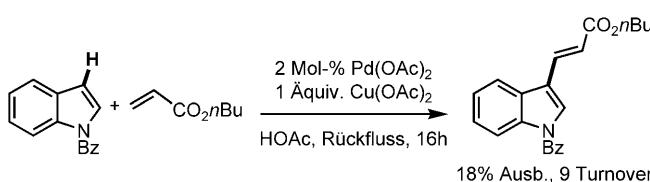


Schema 7. Synthese von Ibogamin (Trost et al., 1978).^[16a]



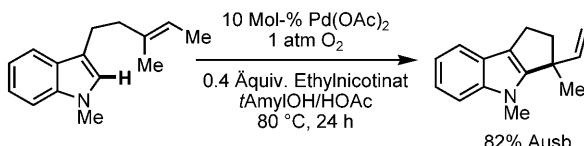
Schema 8. Synthese von (+)-Austamid (Baran und Corey, 2002).^[16b]

Bereits 1983 hatten Itahara et al. über die katalytische Olefinierung von Indolen unter Verwendung von Pd(OAc)₂ sowie Ag^I- und Cu^{II}-Salzen als Reoxidantien berichtet (Schema 9),^[17] und in mehreren neueren Studien wurde diese Methode mittlerweile erheblich weiterentwickelt. Bemerkenswert war die Arbeit von Stoltz und Ferreira zur intra-



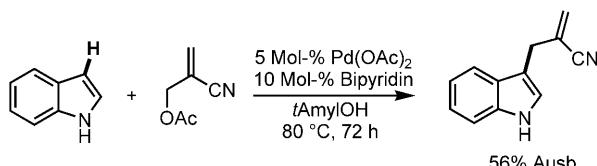
Schema 9. Katalytische Olefinierung von Indolen durch elektrophile Palladierung (Itahara et al., 1983).^[17b]

molekularen Olefinierung von Indolen unter Verwendung von molekularem Sauerstoff als Reoxidationsmittel (Schema 10).^[18] Unter Verwendung von Allylacetaten als



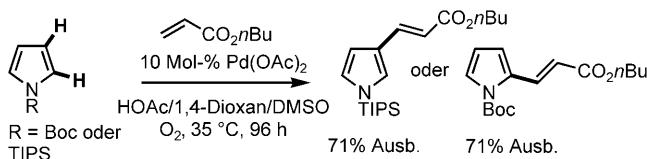
Schema 10. Intramolekulare Olefinierung von Indolen mit O_2 als Oxidationsmittel (Stoltz und Ferreira, 2003).^[18] tAmylOH = 2-Methylbutan-2-ol.

Olefinpartnern gelang es Ma und Yu, ohne ein Oxidationsmittel auszukommen (Schema 11).^[19] Die Autoren postulierten einen Mechanismus mit einer Pd^{II} -katalysierten C-H-Aktivierung im ersten Schritt und einer intermolekularen Carbopalladierung des Allylacetats im nächsten. Eine β -Acetateliminierung regeneriert anschließend den aktiven Katalysator, $Pd(OAc)_2$, ohne eine formale Reduktion zu Pd^0 im Katalyzyzyklus.



Schema 11. Olefinierung von Indolen ohne Oxidationsmittel (Ma und Yu, 2004).^[19]

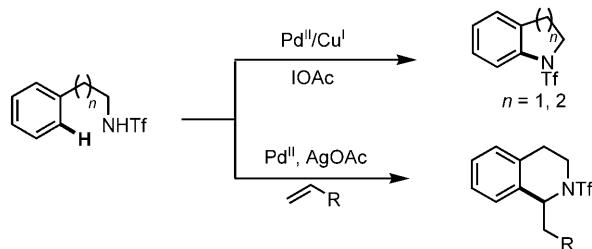
Die regioselektive Funktionalisierung an der 2- oder 3-Position von Pyrrolen mithilfe verschiedener Schutzgruppen ist ebenfalls von Interesse für die Synthese (Schema 12).^[20] In diesem Fall liefert die Übereinstimmung der beobachteten Regioselektivität mit jener der elektrophilen Bromierung von geschützten Pyrrolen^[21] einen wichtigen Hinweis darauf, dass



Schema 12. Regioselektive Olefinierung von Pyrrolen (Gaunt et al., 2006).^[20b] TIPS = Triisopropylsilyl.

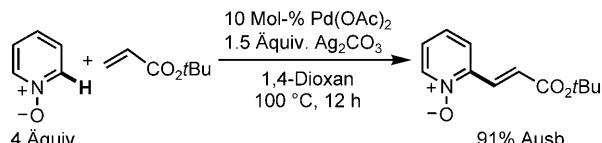
an diesen Olefinierungsreaktionen ein elektrophiler Palladierungsprozess beteiligt ist.

Eine Vergrößerung der Anwendungsbreite der gesteuerten C-H-Aktivierung/Olefinition gelang durch die kürzlich entwickelte kurze und allgemeine Route zu heterocyclischen Verbindungen aus Triflat-geschützten Arylalkylaminen, bei der stark saure Triflamidgruppen zur gezielten C-H-Aktivierung genutzt wurden (Schema 13).^[22] In einem neueren Be-



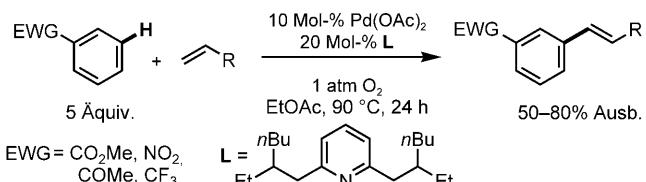
Schema 13. Synthese von Heterocyclen durch Olefinierung von Arenen (Yu et al., 2008).^[22] Tf = Triflat.

richt beschreiben Chang et al. eine nützliche Olefinierung von Pyridin-N-oxiden (Schema 14).^[23] Die Reaktivität von Pd -Katalysatoren gegenüber Pyridin-N-oxiden war zuvor auch von Fagnou et al. bei Arylierungen beobachtet worden.^[24]



Schema 14. Olefinierung von Pyridin-N-oxiden (Chang et al., 2008).^[23]

Schließlich wurde durch die Entwicklung einer *meta*-C-H-Aktivierung/Olefinition eine neuartige Reaktivität erzielt (Schema 15).^[25] Die Verwendung eines rational entworfenen



Schema 15. *meta*-Selektive Olefinierung von elektronenarmen Arenen (Yu et al., 2009).^[25] EWG = Elektronenziehende Gruppe.

Liganden war entscheidend für die C-H-Aktivierung von elektronenarmen Arenen, die zuvor unreaktiv gewesen waren. Wegen des elektronenarmen Substrats und der beobachteten Produktverteilung der Isomere (*meta/para* ca. 4:1) kann eine elektrophile Palladierung^[15] in diesem Fall ausgeschlossen werden. Die Reaktivität der verschiedenen Positionen scheint das Ergebnis einer Kombination aus C-H-Acidität und sterischer Hinderung zu sein, was einen konzertierten Mechanismus vermuten lässt, bei dem Acetat als

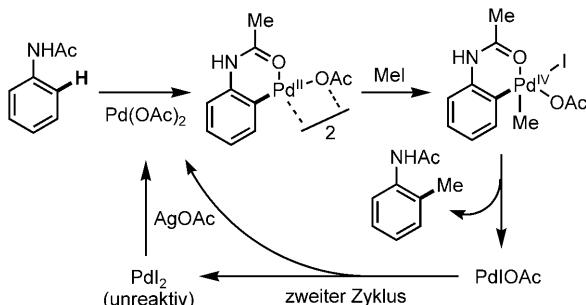
interne Base fungiert (Schema 3). Mit diesem neuen Liganden war auch der Einsatz von O_2 (1 atm) als einzigem Oxidationsmittel möglich, was vielversprechend für die Entwicklung von praktisch nutzbaren C-H-Funktionalisierungen ist.

3. Arylierung von $C(sp^2)$ -H- und $C(sp^3)$ -H-Bindungen: Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalyse

Bei der Entwicklung von Katalysereaktionen wurde häufig auf die besonders vielseitigen Pd^0/Pd^{II} - und Pd^{II}/Pd^0 -Katalysen zurückgegriffen. Über die Redoxchemie bei Beteiligung von Pd^{IV} -Spezies ist hingegen sehr viel weniger bekannt, obwohl das Auftreten eines solchen Oxidationszustands bereits früh angenommen^[26,27] und später auch eindeutig nachgewiesen wurde.^[28] Tremont und Rahman berichteten über die erste Methylierung von *ortho*-C-H-Bindungen in einem Anilid (Schema 16). In dieser Arbeit wurde nachgewiesen, dass das cyclopalladierte Intermediat mit MeI reagieren kann, und ein plausibler Pd^{II}/Pd^{IV} -Mechanismus wurde aufgestellt (Schema 17).^[29]



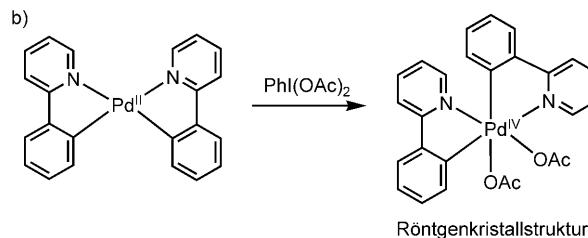
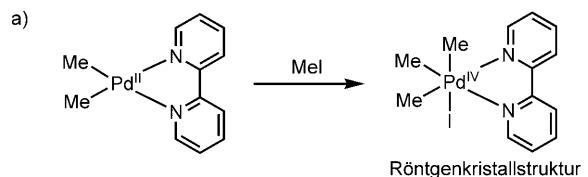
Schema 16. *ortho*-Methylierung von Aniliden (Tremont und Rahman, 1984).^[29]



Schema 17. Vorgeschlagener Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalysezyklus.

Der eindeutige Nachweis der angenommenen Oxidation von Pd^{II} zu Pd^{IV} durch MeI wurde durch Röntgenkristallographie erbracht, wobei die erste Kristallstruktur von Canty et al. erhalten wurde (Schema 18a).^[28] Später untermauerten Sanford et al. dieses Ergebnis durch röntgenkristallographische Untersuchungen von Pd^{IV} -Intermediaten, die bei einer Acetoxylierung auftreten (Schema 18b).^[30] Das Vorliegen von Pd^{II}/Pd^{IV} -Mechanismen wird auch durch die Isolierung quantitativer Mengen an PdI_2 nach Beendigung der asymmetrischen katalytischen Iodierung^[31] und durch ein früheres Beispiel einer Azo-dirigierten Iodierung^[32] gestützt.

Dieses frühe Beispiel einer Alkylierung über einen Pd^{II}/Pd^{IV} -Zyklus wurde auch zur Entwicklung von katalytischen



Schema 18. Röntgenkristallstrukturen von Pd^{IV} -Komplexen. a) Canty et al., 1986;^[28a] b) Sanford et al., 2005.^[30c]

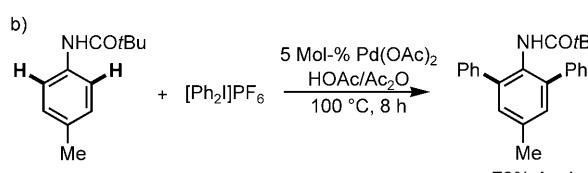
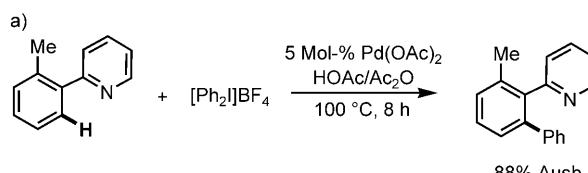
Arylierungsreaktionen genutzt. Chen beschrieb 2000 eine Pd -katalysierte Arylierung von Aldehyd-C-H-Bindungen unter Verwendung des hypervalenten Iodreagens $[Ph_2I]Br$ (Schema 19).^[33] Zur Erklärung der beobachteten Reaktivität



Schema 19. Pd-katalysierte Arylierung von Aldehyd-C-H-Bindungen (Xia und Chen, 2000).^[33]

schlugen die Autoren einen Pd^0/Pd^{II} -Katalysezyklus vor. Da jedoch $[Ph_2I]Br$ ein starkes Oxidationsmittel ist, kann ein Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalysezyklus nicht endgültig ausgeschlossen werden, vor allem auch in Anbetracht neuerer Literatur zur C-H-Aktivierung mit hypervalenten Iodreagentien.

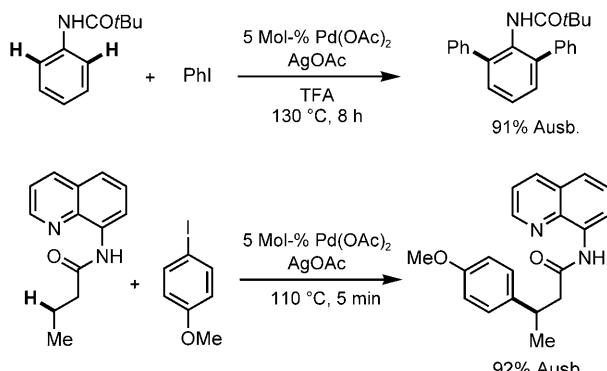
Sanford und Daugulis entwickelten unabhängig voneinander einen allgemeineren Ansatz für die gezielte C-H-Aktivierung mit $[Ph_2I]PF_6$ bzw. $[Ph_2I]BF_4$ zur Arylierung von C-H-Bindungen (Schema 20).^[34] Es wird angenommen, dass



Schema 20. Arylierung von C-H-Bindungen durch Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalyse. a) Sanford et al., 2005;^[34a] b) Daugulis und Zaitsev, 2005.^[34b]

diese Reaktion einem $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Mechanismus folgt, wobei $[\text{Ph}_2\text{I}] \text{PF}_6$ und $[\text{Ph}_2\text{I}] \text{BF}_4$ eine ähnliche Rolle spielen wie MeI in früheren Untersuchungen. Darauf aufbauend gelang es Sanford außerdem, diese Chemie auf die Arylierung von Indolen bei Raumtemperatur anzuwenden.^[35]

Bemerkenswert ist die Entdeckung von Daugulis, dass die Arylierung von C-H-Bindungen mit preiswertem und leicht handhabbarem ArI in Reinsubstanz oder mit CF_3COOH (TFA) als Lösungsmittel durchgeführt werden kann (Schema 21).^[34b] Diese Methode stellt bisher die effizienteste



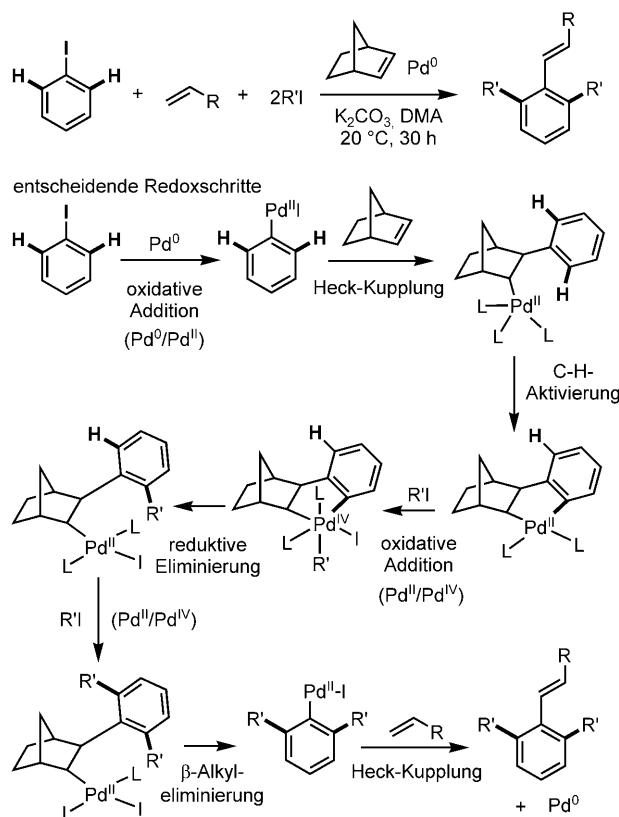
Schema 21. Arylierung von C-H-Bindungen unter Verwendung von ArI (Daugulis et al., 2005).^[36a] TFA = Trifluoressigsäure.

Arylierung durch $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Katalyse dar. Die gleichen Bedingungen wurden auch auf die Arylierung von $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen angewendet, wobei eine Pyridylgruppe mit Carbonsäuren über eine Amidbindung verknüpft wurde (Schema 21).^[36]

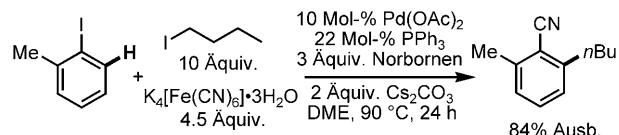
4. Sequentielle ortho-Alkylierung und Olefinierung von Aryliodiden: $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Katalyse

Eine sehr komplexe, doch effiziente Katalysereaktion, bei der Pd^0 -, Pd^{II} - und Pd^{IV} -Spezies auftreten, wurde 1997 von Catellani entwickelt. Die Arbeiten bauten auf früheren Studien an Pd^{IV} -Komplexen auf (Schema 22).^[37] Das wichtigste Merkmal dieser Reaktion ist die Dialkylierung beider *ortho*-C-H-Bindungen des Aryliodids. Die Heck-Kupplung des Aryl-Pd^{II}-Intermediats mit einem Olefin schließt den Katalyzyklus. Der größte Vorteil dieses Katalyzyklus ist, dass kein Oxidationsmittel von außen zugeführt werden muss.

Trotz etlicher Vorzüge dieser Umwandlung ist die Reaktion insgesamt recht komplex (aufgrund der Bildung von Mehrfachbindungen, von denen einige im Syntheseverlauf unerwünscht sein können), was ihre praktische Anwendung deutlich einschränkt. Arbeiten von Lautens und anderen zur Entwicklung einer praxistauglicheren Umwandlung führten hier zu wesentlichen Verbesserungen.^[38] Beispielsweise kann die frühe Sequenz aus Alkylierung und Olefinierung durch das Abfangen des Arylpalladium-Intermediats über eine Cyanierung ersetzt werden (Schema 23).^[39]

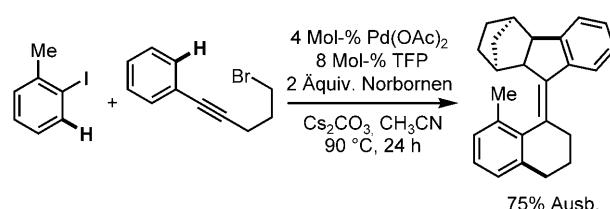


Schema 22. *ortho*-Alkylierung von C-H-Bindungen durch $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Katalyse (Catellani et al., 1997).^[37c] DMA = *N,N*-Dimethylacetamid.

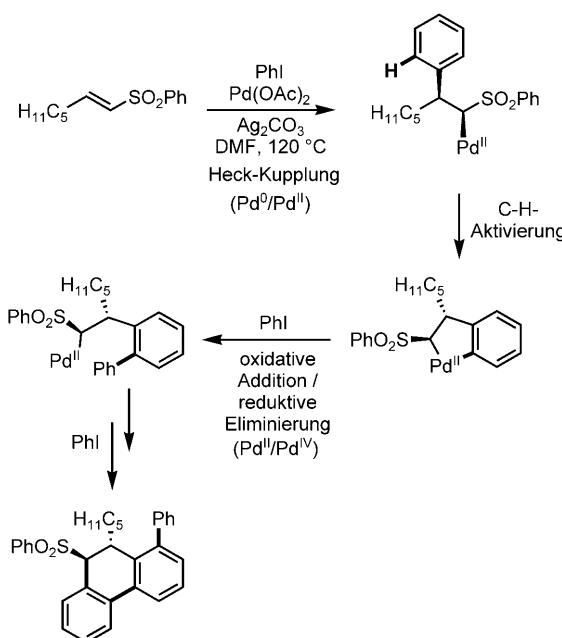


Schema 23. *ortho*-Alkylierung und Cyanierung von Arenen (Lautens et al., 2007).^[39] DME = Dimethoxyethan.

Auch die Verwendung eines Alkylhalogenids, das eine Acetylenegruppe enthält, führte zu einer beeindruckenden Synthese vierfach substituierter helicaler Alkene (Schema 24).^[40] Interessanterweise gelang Carretero und Mitarbeitern auch eine analoge Form der „Kaskadenkatalyse“ zur Arylierung, die ohne Verwendung von Norbornen auskommt (Schema 25).^[41]



Schema 24. Synthese von vierfach substituierten helicalen Alknen (Lautens et al., 2009).^[40] TFP = Tris(2-furyl)phosphan.



Schema 25. Frühe Arylierung von C-H-Bindungen unter Beteiligung von $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Katalyse (Carretero et al., 2001).^[41]

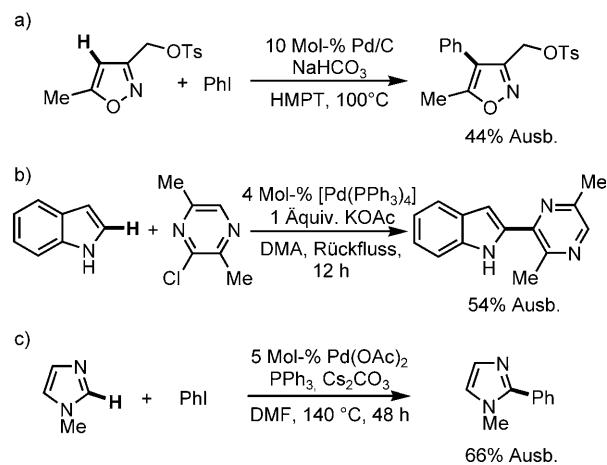
5. Arylierung und Alkylierung von $\text{C}(\text{sp}^2)$ - und $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Bindungen: $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ -Katalyse

Die oxidative Addition von Arylhalogeniden an Pd^0 ist eine der wichtigsten modernen Palladiumreaktionen, da sie als erster Schritt in der Heck-Kupplung, Kreuzkupplung und Buchwald-Hartwig-Aminierung auftritt. Diese Reaktivität wurde in den letzten dreißig Jahren auch in großem Umfang zur Entwicklung von C-H-Aktivierungs-/Arylierungsreaktionen genutzt. Der erste Machbarkeitsnachweis wurde mithilfe elektronenreicher (reaktiver) Heterocyclen als Substraten erbracht (Schema 26).^[42]

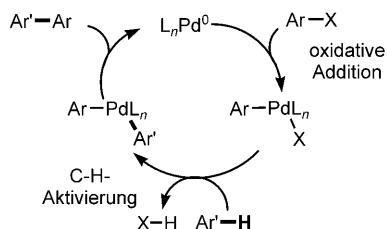
Bei den zahlreichen Beispielen für die Arylierung von Heterocyclen^[43] wurde eine geringfügige Abhängigkeit der Reaktivität und Selektivität von der Wahl des Katalysators, des Arylhalogenids und der N-Schutzgruppen beobachtet.^[44] Das Verständnis dieser Einflüsse ist für Syntheseanwendungen von großer Bedeutung (Schema 27).

Die Arylierung und Alkylierung carbocyclischer Arene blieb zunächst auf intramolekulare Reaktionen beschränkt.^[45] Eine elegante und nützliche Weiterentwicklung dieser Reaktion ist die Synthese von Oxindolen, die mit einer oxidativen Addition von Alkylhalogeniden an Pd^0 beginnt (Schema 28).^[46]

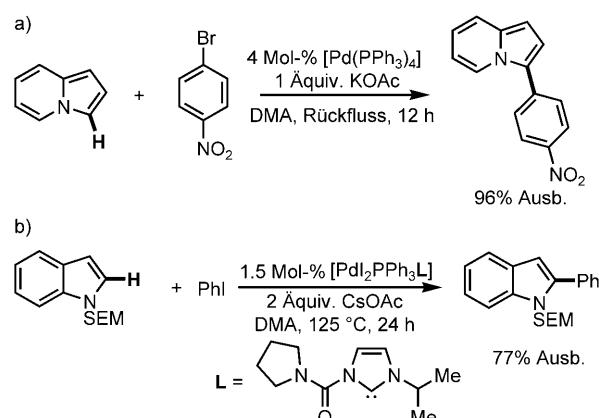
Rawal und Mitarbeiter fanden, dass phenolische Hydroxygruppen die *ortho*-Arylierung eines Arylbromidethers begünstigen (Schema 29).^[47] Dies scheint das erste Beispiel einer Arylierung carbocyclischer Arene seit der Entdeckung durch Sakai und Ohta 1982 zu sein.^[42a,b] Im gleichen Jahr wurde über die intermolekulare Arylierung von 2-Phenylphenol berichtet.^[48] Beide Ergebnisse sind wichtige Beiträge zur Entwicklung intermolekularer Arylierungen mit carbocyclischen Arenen unter Anwendung der $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ -Katalyse. Später wurde über die eindrucksvolle *ortho*-Kupplung von



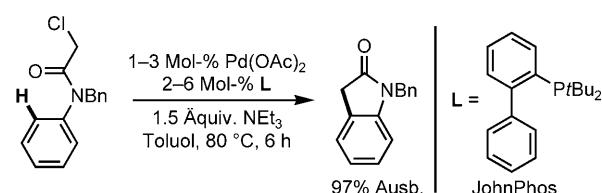
Pd⁰/PdⅡ-Katalysezyklus



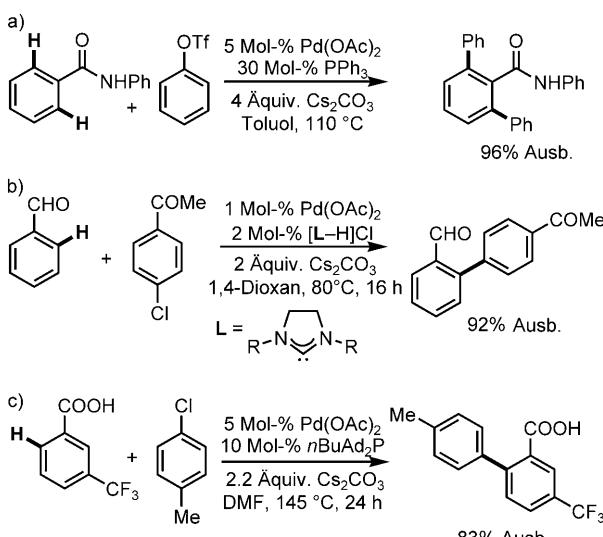
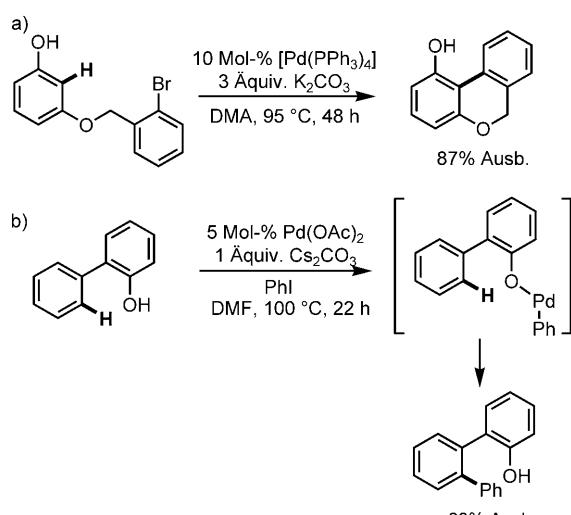
Schema 26. Arylierung von elektronenreichen Heterocyclen durch $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ -Katalyse. a) Sakai et al., 1982;^[42a] b) Ohta und Akita, 1982;^[42b] c) Miura et al., 1998.^[42c] HMPT = Hexamethylphosphoratriamid.



Schema 27. Regioselektive Arylierung von Heterocyclen. a) Gevorgyan et al., 2004;^[44a] b) Sames et al., 2006.^[44b] SEM = 2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethyl.



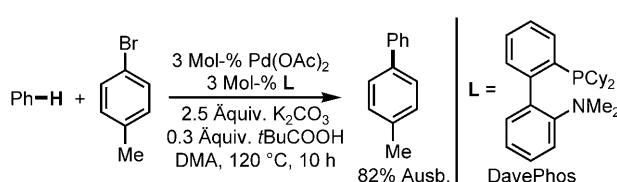
Schema 28. Alkylierung von Arenen durch Alkylhalogenide (Buchwald und Hennessy, 2003).^[46] Bn = Benzyl.



wertvollen Substraten, einschließlich Benzaniliden, Benzaldehyden und Benzoësäuren, berichtet (Schema 30).^[49]

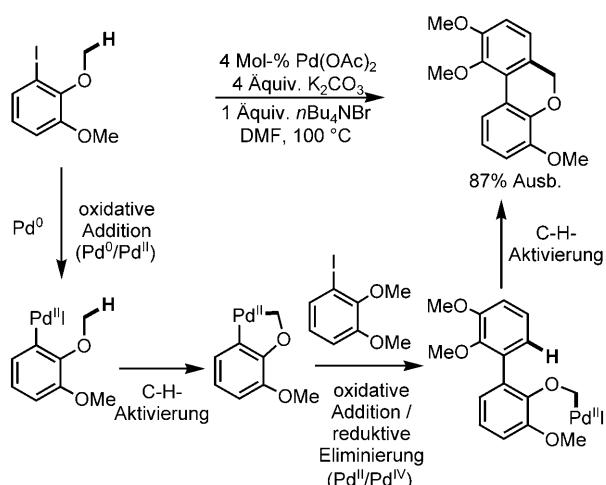
Bei der Aktivierung von Benzol durch Pd^{II} wurde ein wichtiger Fortschritt durch die Einführung von Pivalinsäure als Additiv erzielt,^[10] wodurch die Kupplung von Benzol mit Arylbromiden gelang (Schema 31).^[7] Jedoch bleiben in diesem Fall die alten Probleme der nicht-dirigierten Aren-C-H-Aktivierung (Abschnitt 2) bestehen: Das Aren wird als Cosolvans eingesetzt, und monosubstituierte Arene gehen keine regioselektiven Reaktionen ein.

Auch bei der intramolekularen Arylierung von C(sp³)-H-Bindungen ist man in den letzten fünfzehn Jahren weiter vorangekommen, wenn auch deutlich weniger Fälle beschrieben wurden. Das erste Beispiel, über das Dyker be-



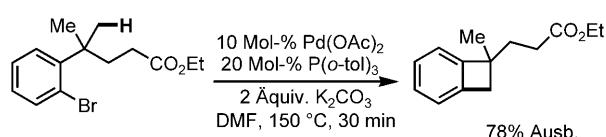
Schema 31. Arylierung von Benzol mit Arylbromiden (Fagnou und Lafraunce, 2006).^[7] Cy = Cyclohexyl.

richtete, umfasste auf eindrucksvolle Weise die Redoxchemie von sowohl Pd⁰/Pd^{II} als auch Pd^{II}/Pd^{IV} (Schema 32).^[50]



Schema 32. Intramolekulare Arylierung von C(sp³)-H-Bindungen (Dyker, 1992).^[50]

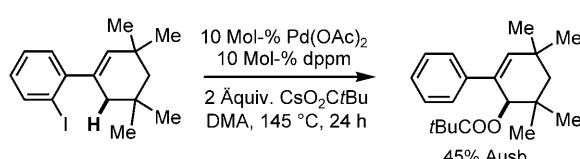
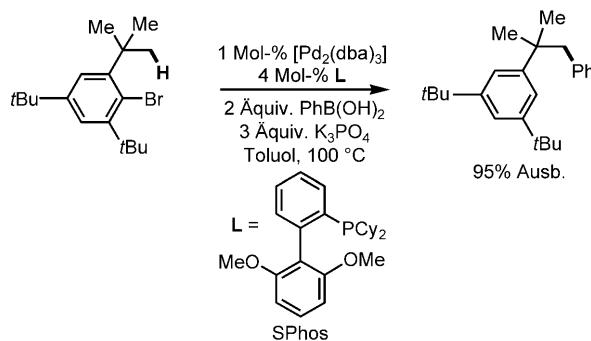
Baudoin et al. nutzten diese Reaktivität für eine interessante und wertvolle Carbocyclisierungsreaktion zur Bildung eines gespannten Benzocyclobutens (Schema 33). Diese Chemie wurde von derselben Arbeitsgruppe kürzlich auch in der Synthese von komplizierten Naturstoffen angewendet.^[51]



Schema 33. Carbocyclisierung durch Arylierung von C-H-Bindungen (Baudoin et al., 2003).^[51]

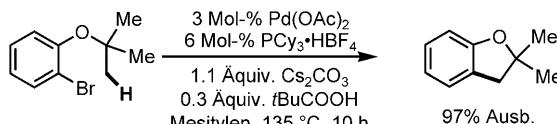
In einem anderen Fall wurde diese Pd⁰/Pd^{II}-Chemie elegant mit einer Suzuki-Miyaura-Kupplung kombiniert, um die Arylierung von C(sp³)-H-Bindungen unter Zugabe von Phenylboronsäuren zu ermöglichen (Schema 34).^[52] Ermutigt durch dieses Ergebnis begannen wir Untersuchungen der direkten Kupplung von C-H-Bindungen mit Organoborreatgentien, was auch das Hauptthema dieses Aufsatzes ist (Abschnitt 6).

In einer aufschlussreichen mechanistischen Studie eines ähnlichen Prozesses wurden intramolekulare C(sp³)-H-Bindungen in Gegenwart von Cs₂O₂CtBu zu einem Pivalat der-



vatisiert (Schema 35).^[53] Es wurde angenommen, dass eine sperrige Carboxylatgruppe wie das Pivalat die Reaktion begünstigt. Ein solches Ergebnis bestätigt, dass das Pd „durch den Raum“ von einem Aryl- zu einem Allylkohlenstoffatom wandert. Jedoch kann in Ermangelung weiterer Beweise die Aktivierung der allylischen $C(sp^3)$ -H-Bindung durch die ArPdI-Spezies nicht unbedingt ausgeschlossen werden.

Kürzlich nutzten Fagnou et al. diese Reaktivität auf elegante Weise zur Entwicklung einer allgemeinen Synthesemethode für Dihydrobenzofurane (Schema 36).^[54] Auch hier wurde beobachtet, dass die Gegenwart eines sperrigen Carboxylatanions die Ausbeute der Reaktion entscheidend verbessert.

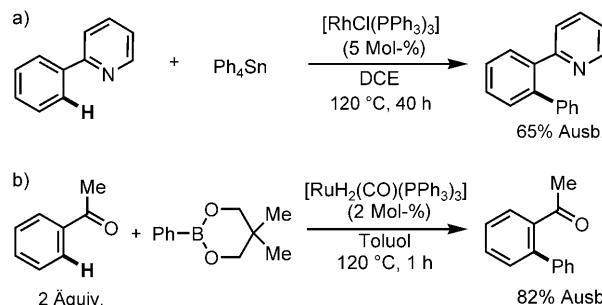


Bezüglich Einfachheit und Kosten kommt das für die intermolekulare Arylierung verwendete $Pd^0/ArI/Ligand$ -System den für die üblichen Heck-Kupplungen und Kreuzkupplungen verwendeten Systemen nahe. Als wesentliche Herausforderung verbleiben somit die relativ begrenzte Anwendbarkeit und Vielseitigkeit dieses Katalysetyps.

6. Arylierung und Alkylierung von $C(sp^2)$ - und $C(sp^3)$ -H-Bindungen mit metallorganischen Reagentien: Pd^{II}/Pd^0 -Katalyse

6.1. Rh^I - und Ru^{II} -katalysierte Arylierung von $C(sp^2)$ -H-Bindungen

Obwohl C-H-Aktivierungen/C-C-Kupplungen mit anderen Metallen als Pd in diesem Aufsatz nicht behandelt werden können,^[55–57] wollen wir zumindest zwei Kupplungsreaktionen mit metallorganischen Rh^I - und Ru^{II} -Katalysatoren erwähnen (Schema 37), um die bedeutenden Fortschritte auf diesem Gebiet hervorzuheben.^[58]



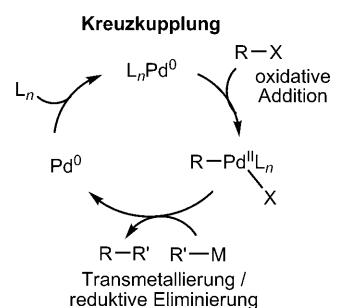
Die in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Pd^{II} -katalysierten C-H-Aktivierungen/C-C-Kupplungen unterscheiden sich konzeptionell grundlegend von dieser Chemie. Durch die Verwendung von Pd anstelle anderer Übergangsmetalle machten wir uns die bekannte Reaktivität von Aryl- oder Alkylhalogeniden mit Pd^0 zunutze. Unser Ansatz bestand also darin, neue Zugangsstellen in bekannte Pd-Katalysezyklen zu finden – und nicht etwa, die vielseitigen Redoxzustände anderer Übergangsmetalle zu nutzen.

6.2. Entwicklung des ersten Katalysezyklus für eine Pd^{II} -katalysierte C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung

Nach der ersten Entwicklung der diastereoselektiven Iodierung und Acetoxylierung von C-H-Bindungen in Oxazolinsubstraten durch Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalyse^[31] beabsichtigten wir, die ausgezeichnete Reaktivität der dirigierenden Oxazolin-Gruppe für einen neuen Kupplungsprozess durch Pd^{II}/Pd^0 -Katalyse zu nutzen. Die Wahl der Organozinnreagentien als Kupplungspartner basierte auf Hartwigs früherer Beobachtung eines Transmetallierungsprozesses zwischen einem cyclopalladierten Komplex und Me_3SnPh .^[59]

Ein kurzer Vergleich der vorgeschlagenen C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung mit den Pd^0 -katalysierten Kreuzkupplungen^[60] von Aryl- und Alkylhalogeniden war für die Ermittlung möglicher Probleme in unseren frühen Versuchen hilfreich (Schema 38).

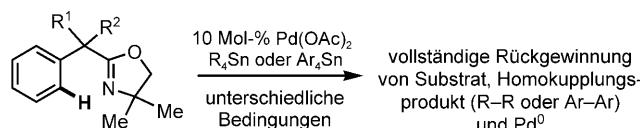
Dieser vorgeschlagene Katalysezyklus unterscheidet sich von dem der Kreuzkupplung durch zwei wesentliche Punkte: a) für die Reoxidation von Pd^0 ist ein Oxidationssystem er-



Schema 38. Vergleich der konventionellen Kreuzkupplung mit der C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung.

forderlich; b) Liganden, die die Transmetallierung und reduktive Eliminierung begünstigen, sind mit dem C-H-Aktivierungsschritt nicht vereinbar.

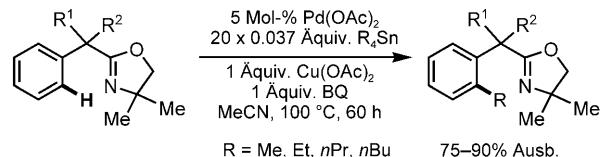
Das größte Problem bei der Entwicklung dieses neuen Katalysezyklus war jedoch die Tendenz von Pd^{II} -Spezies, bereitwilliger mit metallorganischen Reagentien als mit den inerteren C-H-Bindungen zu reagieren, was eine schnelle Ausfällung von Pd^0 zur Folge hatte. Tatsächlich führten Reaktionen von Oxazolinsubstraten mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Organozinnreagentien unter verschiedenen Bedingungen beständig zum vollständigen Niederschlag von Pd^0 , obgleich jeder einzelne Schritt des möglichen Katalysezyklus bekanntmaßen durchführbar war (Schema 39).



Schema 39. Problematische Homokupplung von metallorganischen Reagentien in Gegenwart von Pd^{II} (Chen und Yu, 2004–2006).

Die Ergebnisse dieser anfänglichen Studien waren frustrierend, da wir keinerlei Informationen erhielten, die wir zur weiteren Orientierung hätten verwenden können. Für das weitere Projekt entschieden wir uns für eine schrittweise Zugabe der Organozinnreagentien, was deren Reaktion von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ verlangsamen sollte. Durch diese leicht veränderte Bedingung gelang die Bildung der gewünschten Kupplungsprodukte, und die erhaltenen Daten ermöglichen eine gezieltere Ausführung des Screening-Verfahrens. Es wurde schließlich ermittelt, dass die Kombination aus $\text{Cu}(\text{OAc})_2$,

Benzochinon und CH_3CN die besten Ergebnisse für diese neue Kupplungsreaktion lieferte (Schema 40).^[61]

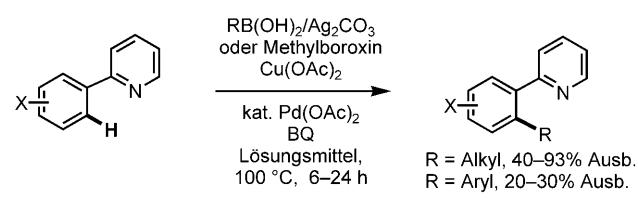


Schema 40. C-H-Kupplung mit Organozinnreagentien (Yu et al., 2006).^[61]

Es war bekannt, dass Benzochinon ein Oxidationsmittel für Pd^0 ist und die C-C-Bindungsbildung in verschiedenen Pd-katalysierten Reaktionen begünstigt.^[62] Unsere Untersuchungen zur Bildung von cyclopalladierten Intermediaten und ihrer Folgereaktion mit Organozinnreagentien ließen jedoch eine zusätzliche Rolle für Benzochinon erkennen: die Begünstigung der C-H-Aktivierung. Insbesondere die Tatsache, dass Benzochinon die C-C-Bindungsbildung in einer Aren-C-H-Aktivierung/Olefinierung unterstützt,^[13] war für unsere Forschung überaus wichtig (Schema 6).

6.3. Erweiterung der Anwendungsbreite von Kupplungspartnern: Vielseitigkeit

Nachdem wir das Reaktionsprinzip bestätigt hatten, begannen wir zu prüfen, ob Organoboronsäuren – die am häufigsten eingesetzten Kupplungspartner^[1] – für diese Reaktion geeignet waren. Als besonders vielversprechend betrachteten wir die von Buchwald beschriebene C-H-Kupplung mit Phenylboronsäuren in Gegenwart von Pd^0/ArI .^[52] Über ein einziges Beispiel für eine stöchiometrische Kupplung eines cyclopalladierten Komplexes mit Vinylboronsäure wurde zuvor auch von Sames et al. berichtet.^[63] Unsere ersten Ergebnisse zeigten, dass die Kupplung von Oxazolinsubstraten mit Organoboronsäuren etwa 10 % Ausbeute ergab. Bei der Untersuchung anderer dirigierender Gruppen gelang uns auch die Kupplung von Pyridinsubstraten mit Alkylboronsäuren (Schema 41).^[64] Die Verwendung von Ag^{I} -Oxidationsmitteln war für die Transmetallierung und für den katalytischen Turnover in diesem Fall entscheidend. Außerdem zeigten wir, dass auch Arylboronsäuren in dieser Reaktion verwendet

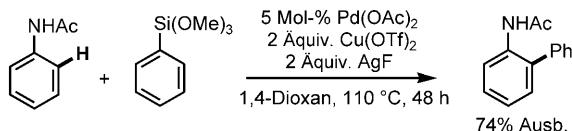


R = Me, Et, nBu, nHex, $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$, Cyclopropyl, Aryl

Schema 41. C-H-Kupplung mit Organoborreagentien (Yu et al., 2006).^[64]

werden können (20–30 % Ausbeuten). Wir unternahmen keine Versuche, dieses Kupplungsprotokoll (mit 2-Phenylpyridinen) zu optimieren, sondern suchten gleich nach Anwendungen für präparativ wertvollere Substrate und konzentrierten uns daher auf die Verwendung einer dirigierenden Carbonsäuregruppe (Abschnitt 6.4).

Die mögliche Allgemeingültigkeit der Pd^{II}-katalysierten C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung mit metallorganischen Reagentien wurde außerdem von Shi et al. durch die Kupplung von Aniliden mit Arylsilanen gezeigt (Schema 42).^[65] Diese hochreaktiven Anilidsubstrate können auch in *ortho*-Position mit Arylboronsäuren gekuppelt werden.^[66] Wie bereits in Abschnitt 2 erläutert wurde, schlugen de Vries et al. in einer frühen Untersuchung vor,^[13] dass die Reaktion dieses Anilids mit Pd(OAc)₂ über eine elektrophile Palladierung verläuft.

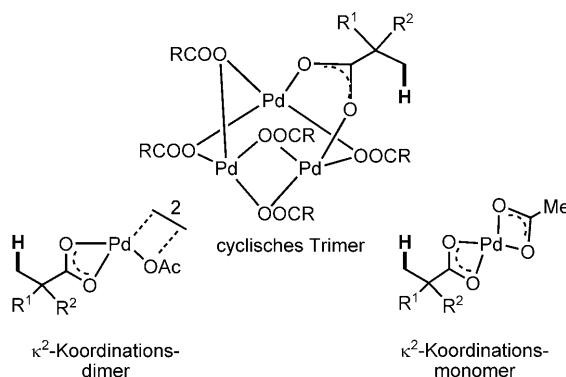


Schema 42. C-H-Kupplung mit Organosilanreagentien (Shi et al., 2007).^[65]

6.4. Erweiterung der Substratbreite: Eine besondere Herausforderung

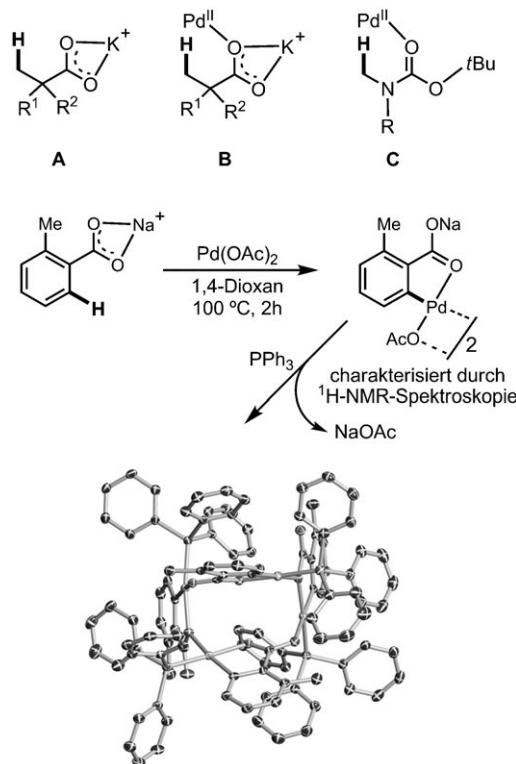
Wie bereits im Abschnitt 6.2 angemerkt wurde, besteht ein Hauptproblem dieser Kupplungsreaktionen darin, dass eine unerwünschte Reaktion zwischen den Pd^{II}-Katalysatoren und den metallorganischen Reagentien auftritt. Diese Nebenreaktion überwiegt, wenn die C-H-Aktivierung der Substrate nicht schnell genug abläuft. Erheblich verbessert wurden die Kupplungsreaktionen durch Verwendung elektronenreicher Arylringe oder starker Koordinationsgruppen, die eine schnelle Bindung des Substrats mit den Pd^{II}-Katalysatoren gewährleisten. Normalerweise unterstützen stickstoffhaltige dirigierende Gruppen die Koordination; jedoch schränkt die Gegenwart solcher Gruppen die Substratbreite erheblich ein, was wiederum die präparativen Anwendungen begrenzt. Daher stellte die Ausdehnung der Substratbreite auf einfache Substrate wie Carbonsäuren und Alkohole die größte Herausforderung für eine allgemeine Anwendbarkeit dar. Im Vergleich zu klassischen Stickstoffatom-dirigierten Cyclopalladierungen ist eine durch Sauerstoffatom-Koordination vermittelte Pd^{II}-Insertion in C-H-Bindungen (über CIPE)^[8] eher selten.

Besondere Schwierigkeiten traten bei der Pd^{II}-Insertion in inerte C-H-Bindungen von Alkyl- und Arylcacbonsäuren auf. Wir nahmen an, dass die mangelnde Reaktivität der Carbonsäuren mit Pd^{II}-Katalysatoren anhand der bekannten Koordinationsstrukturen erklärt werden kann (Schema 43). In diesen Komplexen tritt kein CIPE auf, da das Pd-Zentrum durch κ^2 -Koordination von den β -C-H-Bindungen abgeschirmt ist.



Schema 43. Koordinationsstrukturen von Pd^{II} mit Carbonsäuren.

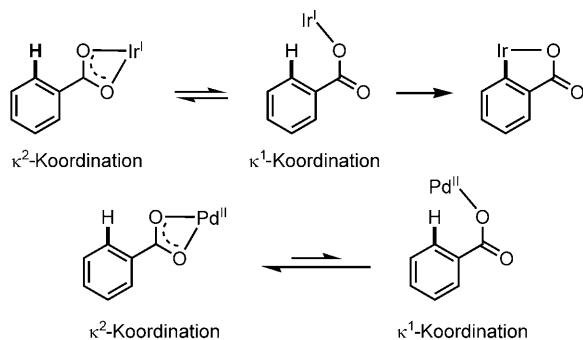
Wir entdeckten dann, dass die Gegenwart verschiedener kationischer Gegenionen, einschließlich Na⁺, die Pd^{II}-Insertion in C-H-Bindungen von Carbonsäuresubstraten begünstigte. In unserem Modell tritt zwischen dem Natriumkation und der Carboxylatgruppe eine κ^2 -Koordination auf, wodurch Pd^{II} nur mit dem einsamen Elektronenpaar des ungehinderten Sauerstoffs koordinieren kann (Schema 44). Es wird angenommen, dass die Anordnung dieses Präübergangszustands die C-H-Insertion durch den CIPE auslöst. Anschließende Strukturuntersuchungen durch Röntgenkristallographie und ¹H-NMR-Spektroskopie lieferten ebenfalls Nachweise für die Bildung einer solchen Struktur aus Toluylsäure.^[67] Der drastische Einfluss von Na⁺ oder K⁺ auf die Reaktivität von Carbonsäuren wurde später auch in anderen Reaktionen dieser Substrate beobachtet. Bemerkenswerter-



Schema 44. Ein Modell für die NaCl-vermittelte C-H-Insertion.^[67]

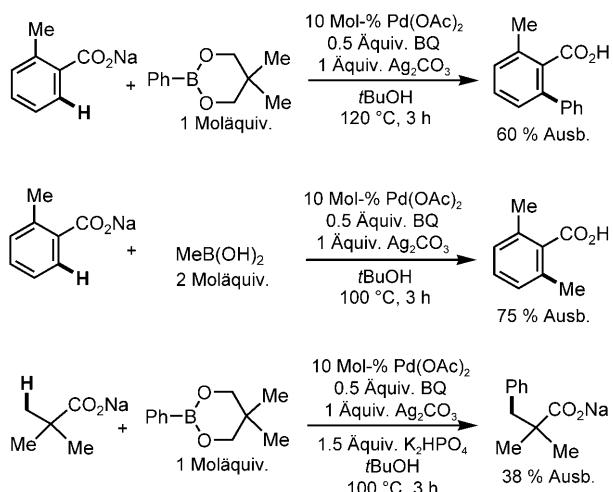
weise wurde die C-H-Insertion bereits durch die Anwendung von Kochsalz begünstigt.

Es wird allgemein angenommen, dass eine Verschiebung von einem κ^2 - zu einem κ^1 -Metallcarboxylat^[68] wie für die stöchiometrischen Rh^I- und Ir^I-Insertionen^[69] in die *ortho*-C-H-Bindungen von Benzoesäuren beobachtet wurde, der wirksame Mechanismus für späte Übergangsmetalle ist. Jedoch bevorzugt Pd den energetischen Zustand einer κ^2 -Acetat-gebundenen Konfiguration, sodass eine Verschiebung zu einem κ^1 -Pd^{II}-Carboxylat ungünstig wird (Schema 45).^[67]



Schema 45. Vergleich von Iridiumcarboxylaten und Palladiumcarboxylaten.

Diese neu entdeckte Reaktivität ermöglichte die Anwendung unseres Kupplungsprotokolls auf Substrate, die keine starken dirigierenden Gruppen enthalten (Schema 46).^[70] In diesem ersten Bericht waren die Ausbeuten allgemein unbefriedigend, und die Substratbreite beschränkte sich nur auf einige Benzoesäuren. Als sp³-Boronsäure konnte lediglich MeB(OH)₂ verwendet werden, da bei diesem Reagens eine β -Hydrideliminierung, wie sie mit anderen Alkylboronsäuren nach dem Transmetallierungsschritt stattfindet, nicht möglich war. Ein weiterer praktischer Nachteil war die Verwendung von Ag₂CO₃ als stöchiometrisches Oxidationsmittel. Dennoch war der positive Effekt einer einfachen funktionellen Gruppe auf die C-H-Insertion durch Pd^{II} vielversprechend. Außerdem unterscheiden sich



Schema 46. Kupplung von C-H-Bindungen mit Substraten ohne eine stickstoffhaltige dirigierende Gruppe (Yu et al., 2007).^[70]

die Intermediate der C-H-Insertion von den häufig auftretenden cyclopalladierten Komplexen, die eine ungewöhnlich hohe thermodynamische Stabilität aufweisen. Die hohe thermodynamische Stabilität ist für den C-H-Aktivierungsschritt vorteilhaft, kann aber auch Schwierigkeiten bei der weitere Funktionalisierung bereiten. Diese durch Kationen begünstigte Reaktivität wurde außerdem zur Arylierung von C(sp³)-H-Bindungen unter Pd^{II}/Pd^{IV}-Katalyse genutzt. Die von Daugulis und Mitarbeitern^[36] entwickelten Bedingungen wurden durch die Zugabe eines Überschusses an NaOAc modifiziert, um die Ausbeuten zu verbessern.

Die Vielseitigkeit und Anwendbarkeit dieser Kupplungsreaktion wurde durch Verwendung von Kaliumaryltrifluorboraten als Kupplungspartner wesentlich verbessert (Tabelle 1).^[71,72] Unter diesen neuen Bedingungen konnte

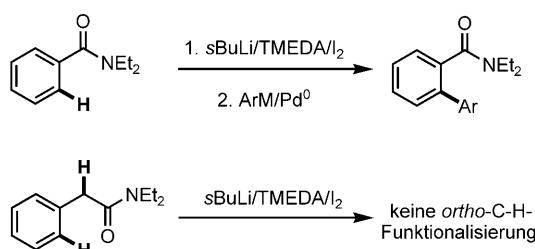
Tabelle 1: Vielseitige Biarylsynthese durch C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung (Yu et al., 2008).^[71]

R-C ₆ H ₄ -CO ₂ H	+ ArBF ₃ K 1.2–1.5 Moläquiv.	10 Mol-% Pd(OAc) ₂ 0.5 Äquiv. BQ	1.5 Äquiv. K ₂ HPO ₄ O ₂ /Luft, 20 atm tBuOH, 100 °C, 24 h	Ar-C ₆ H ₄ -CO ₂ H
Me-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
83%				
65% (1 atm O ₂ , 72 h)				
52% (1 atm Luft, 72 h)				
MeO-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
45%				
82%				
58% (1 atm O ₂ , 72 h)				
Me-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
87%				
70% (1 atm O ₂ , 72 h)				
65% (1 atm Luft, 72 h)				
F-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
91%				
Br-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
85%				
I-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
36%				
Me-C(=O)-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
68%				
69%				
p-Tol-C(=O)-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
88%				
57% (1 atm O ₂ , 72 h)				
Me-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
43%				
98%				
67% (1 atm O ₂ , 72 h)				
Me-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
78%				
69% (1 atm O ₂ , 72 h)				
Me-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
89% ^[a]				
Cl-C ₆ H ₄ -CO ₂ H				
87% ^[a]				

[a] Die Behandlung des Kupplungsprodukts mit Oxalylchlorid führte zum dargestellten Produkt.

Luft oder O_2 als Oxidationsmittel anstelle von Ag_2CO_3 verwendet werden. Besonders wichtig ist, dass sehr verschiedene funktionelle Gruppen toleriert wurden. Die Verträglichkeit mit elektronenziehenden Gruppen – wie Nitro- und Acetylgruppen, die gewöhnlich desaktivierend wirken –, ist für die Synthese von besonderem Wert. Die für Arene mit Carboxy- und Nitrogruppen beobachtete Reaktivität lässt einen elektrophilen Palladierungsmechanismus unwahrscheinlich erscheinen.

In Anbetracht der ausgezeichneten Ergebnisse mit Benzoesäuresubstraten wendeten wir das Kupplungsprotokoll auch auf Phenylessigsäuresubstrate an. Es muss angemerkt werden, dass die weit verbreitete Lithiierungs-/Iodierungs-/Arylierungssequenz (Schema 47) mit dieser Art von Substraten nicht vereinbar ist, da sie ein saures α -Wasserstoffatom enthalten.^[73] Eine direkte *ortho*-Arylierung würde daher eine beispiellose Retrosynthesemöglichkeit für die Biarylsynthese liefern.

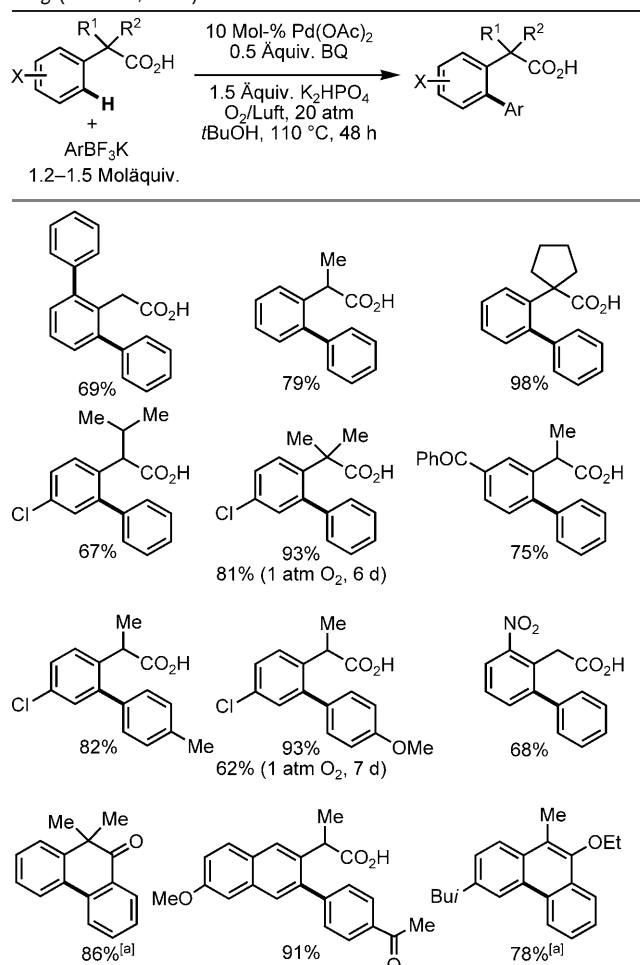


Schema 47. *ortho*-Lithiierung. TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin.

Tatsächlich fanden wir ein breites Spektrum von Phenylessigsäuresubstraten, die unter unseren neu entwickelten C-H-Aktivierungs-/C-C-Kupplungsbedingungen reaktiv sind (Tabelle 2). Interessanterweise war es notwendig, die Reaktion ohne Ag^+ -Oxidationsmittel durchzuführen. Übliche funktionelle Gruppen an den Arylboronsäuren, einschließlich Methoxy-, Carbonyl- und Halogengruppen, wurden ebenso toleriert. Gegenwärtig ist die Anwendungsbreite von heterocyclischen Boronsäuren noch begrenzt (Tabelle 3). Wie für Pyridylboronsäuresubstrate gezeigt ist, kann das entsprechende Produkt nur bei 2,6-Disubstitution in guten Ausbeuten erhalten werden.

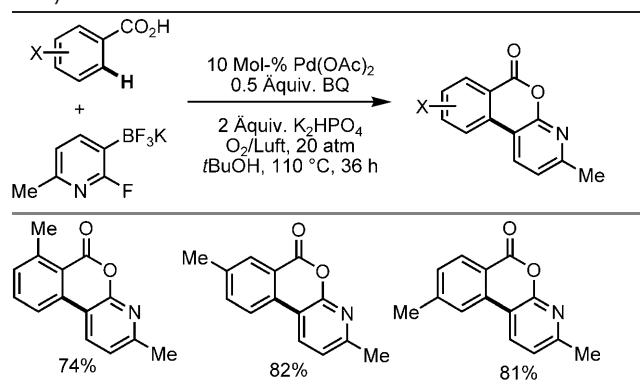
Die Aryl-Aryl-Kupplung ist aufgrund der Verträglichkeit mit Benzoesäure- und Phenylessigsäuresubstraten eine vielseitige Methode zum Aufbau von Biaryl molekülen mit verschiedenen Kohlenstoffgerüsten. Außerdem gehören Benzoesäuren und Phenylessigsäuren zu den häufigsten Ausgangsstoffen in der Synthese. Der einzige Nachteil ist die erforderliche Gegenwart einer Carboxygruppe; jedoch ermöglicht die breite chemische Reaktivität von Carboxygruppen auch zahlreiche chemische Modifikationen, sodass eine Anpassung an die Synthesebedingungen möglich ist. Darüber hinaus lässt unsere laufende Arbeit vermuten, dass auch andere breit anwendbare Substrate in diesem Kupplungsprotokoll eingesetzt werden können. Beispielsweise gehen Triflat-geschützte Phenylalkylamine, die reaktive Substrate für die *ortho*-C-H-Aktivierung sind,^[22] in ähnlicher Weise

Tabelle 2: Vielseitige Biaryl synthese durch C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung (Yu et al., 2008).^[71]



[a] Die Behandlung des Kupplungsprodukts mit Oxalylchlorid führte zum dargestellten Produkt.

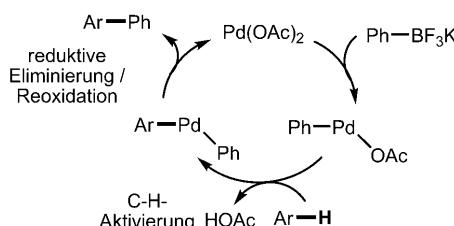
Tabelle 3: Kupplung mit heterocyclischen Trifluorboraten (Yu et al., 2008).^[71]



unter den gleichen Bedingungen eine erfolgreiche *ortho*-Kupplung ein. Die Erweiterung des Spektrums präparativ verwendbarer dirigierender Gruppen sollte die inhärente Beschränkung der dirigierten C-H-Kupplung in großem Maße verringern, da sich so die Möglichkeit ergibt, eine be-

stimmte dirigierende Gruppe für die Bedingungen einer speziellen Synthese anwendung auszuwählen.

Angesichts der stark verbesserten Reaktivität bei der C-H-Aktivierung untersuchen wir derzeit, ob ein anderer Mechanismus durchlaufen wird. Beispielsweise könnte eine Transmetallierung zwischen Pd^{II} und ArBF₃K den ersten Schritt im Katalysezyklus darstellen (Schema 48). Sollte ein



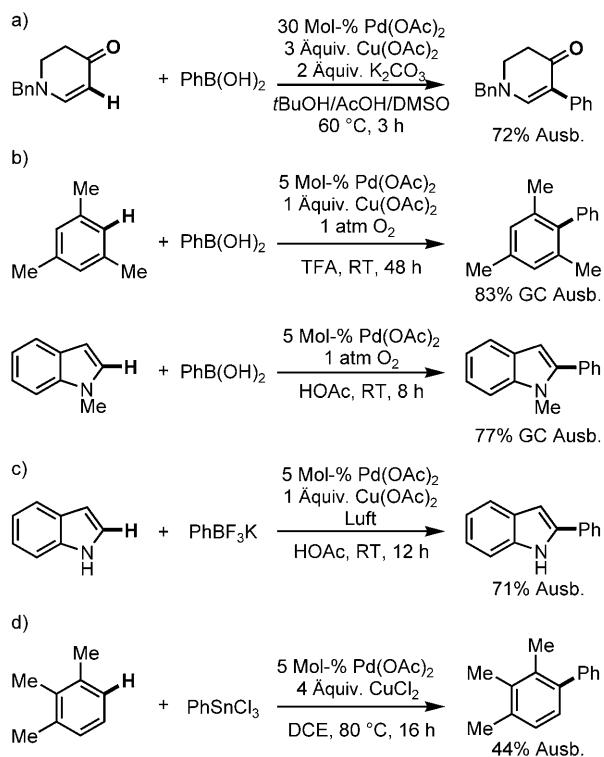
Schema 48. Ein alternativer Katalysezyklus.

solcher Weg eingeschlagen werden, könnten die elektronenreichen Ph-Pd-OAc-Spezies theoretisch zu einem Pd^{IV}-Intermediat oxidiert werden, das dann C-H-Bindungen effizienter spalten könnte. Jedoch sind diese Hypothesen ohne ausführliche mechanistische Studien und weitere strukturelle Charakterisierung nur reine Spekulation.

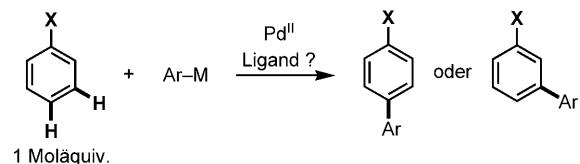
Als nächstes sollte getestet werden, ob die neu entwickelten C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung auf Substrate ohne benachbarte koordinierende funktionelle Gruppen angewendet werden kann. Die Kupplung von elektronenreichen und somit sehr aktivierten Olefinen, Arenen und Indolen mit Organobor-^[74] und Organozinnreagentien^[75] ist vielversprechend (Schema 49), es müssen aber noch wesentliche Probleme gelöst werden. Beispielsweise erfordert die Reaktion von Pd^{II} mit Benzol nach wie vor einen großen Überschuss an Benzol. Außerdem reagiert Pd^{II} allgemein mit monosubstituiertem Benzol unselektiv an den *ortho*-, *meta*- und *para*-Positionen, was die präparative Anwendung stark einschränkt. Die Lösung dieser beiden Probleme wäre wohl die Entwicklung eines neuen Liganden, der auf Pd^{II} einen entsprechenden sterischen und elektronischen Einfluss ausübt, sodass eine selektive C-H-Kupplung von monosubstituierten Arenen möglich wird. Unser erster Bericht über die *meta*-C-H-Aktivierung/Heck-Kupplung stellt dazu einen ersten richtungweisenden Schritt dar (Schema 15),^[25] doch ist weitere Forschung zur Verbesserung der Selektivität und Effizienz und zur Erweiterung dieser Chemie auf die C-C-Kreuzkupplung unerlässlich. Künftige Studien zur regioselektiven Kupplung von nichtaktivierten Arenen mit metallorganischen Reagentien sollten sowohl neue Liganden als auch verbesserte katalytische Systeme hervorbringen (Schema 50).

6.5. Kupplung von C(Aryl)-H-Bindungen mit Arenen: eine verwandte Reaktion

Eine verwandte Kupplungsreaktion mit zwei verschiedenen Arensubstraten als Kupplungspartnern hat kürzlich besondere Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Seit der frühen Entdeckung der Pd^{II}-katalysierten Aren-Aren-Kupplung^[76]



Schema 49. Kupplung von elektronenreichen Arenen mit metallorganischen Reagentien. a) Georg et al., 2008;^[74a] b) Shi et al., 2008;^[74b] c) Zhang et al., 2008;^[74c] d) Oi et al., 2008.^[75]

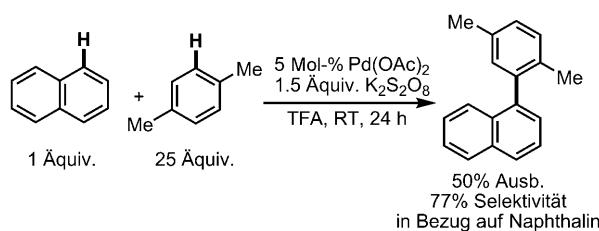


Schema 50. *meta*- und *para*-selektive Kupplung monosubstituierter Arene mit metallorganischen Reagentien.

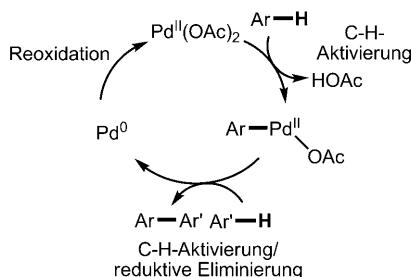
wurden große Mühen darauf verwendet, die unerwünschte Aren-Aren-Homokupplung auszuschließen. Große Fortschritte wurden dabei von Lu und Mitarbeitern durch Pd^{II}/Pd⁰-Katalyse erzielt, obgleich das Produktverhältnis der Heterokupplung und Homokupplung für die breite präparative Anwendung noch nicht befriedigend ist (Schema 51).^[77]

Der Austausch eines Arenpartners gegen einen elektronenreichen Heterocyclus verbesserte die Selektivität für die Heterokupplung wesentlich (Schema 52).^[78] Itahara et al. berichteten zuvor über die substöchiometrische Kupplung von *N*-Acetylindol mit Benzol.^[79] Die sehr effiziente Pd^{II}-katalysierte intramolekulare Homokupplung von Pyrrolen wurde auch von Boger und Patel bei der Totalsynthese von Prodigiosin eingesetzt.^[76c] Kürzlich beschrieben Buchwald und Mitarbeiter eine entscheidend verbesserte Methode, die die Kupplung von Anilidsubstraten mit 4–11 Äquivalenten Benzol ermöglichte.^[80]

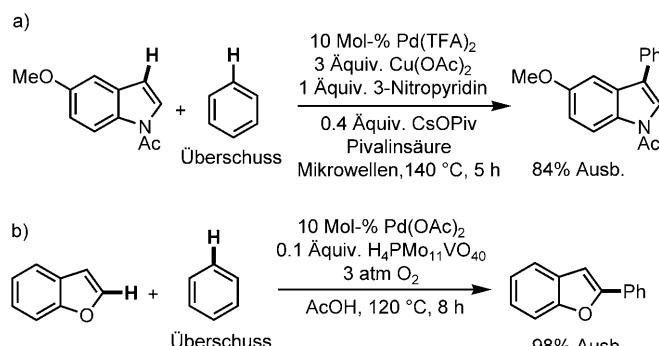
Zur Unterdrückung von Homokupplungen wurde auch das Konzept der dirigierenden Gruppen verwendet (Schema 53).^[81] Sanford und Mitarbeiter entwickelten ein



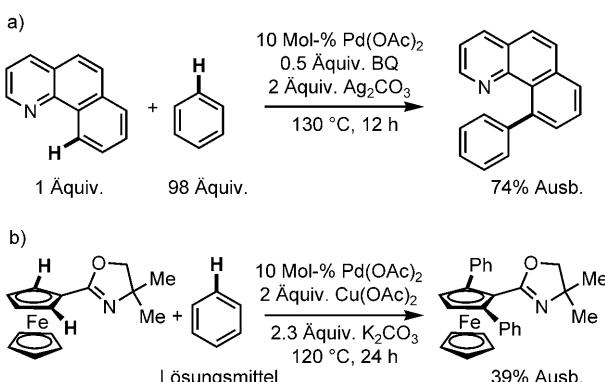
vorgeschlagener Katalysezyklus



Schema 51. Ein frühes Beispiel der Aren-Aren-Kupplung (Lu et al., 2006).^[77]



Schema 52. Kupplung von Heterocyclen mit Benzol. a) Fagnou und Stuart, 2007;^[78a] b) DeBoef et al., 2007.^[78b] Piv = Pivaloyl.



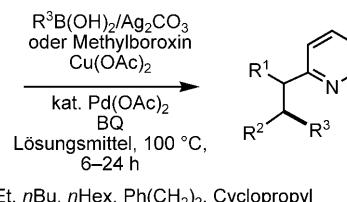
Schema 53. Heterokupplung unter Verwendung von dirigierenden Gruppen. a) Sanford und Hull, 2007;^[81a] b) You und Xia, 2007.^[81b]

sehr effizientes Heterokupplungsverfahren durch Verwendung einer Pyridyleinheit als dirigierende Gruppe.^[81a] Ähnlich unserem Kupplungsprotokoll^[64] war in diesem Fall die Verwendung von Benzochinon zur Begünstigung einer C-H-Aktivierung und von Ag_2CO_3 als Oxidationsmittel entschei-

dend. Gleichzeitig entdeckten You und Mitarbeiter, dass Oxazolin eine geeignete dirigierende Gruppe für diese Kupplungsreaktion ist.^[81b] Der Forschungsgruppe gelang außerdem eine diastereoselektive Kupplung unter Verwendung von chiralen Oxazolinen. Unsere Arbeitsgruppe hat ebenfalls Oxazolingruppen als Auxiliare verwendet, um eine C-H-Kupplung mit Organozinnreagentien unter Verwendung von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ als Oxidationsmittel zu erzielen.^[61]

6.6. Kupplung von $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen mit metallorganischen Reagenzien

Trotz der beeindruckenden jüngsten Fortschritte bei der $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ -Kreuzkupplung mit Alkyhalogeniden^[82] ist die Kupplung von $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen mit metallorganischen Reagenzien problematisch, was vermutlich auf den fehlenden Einfluss eines geeigneten Liganden zurückzuführen ist. Dennoch wurde die Durchführbarkeit eines solchen Prozesses in Form einer Pyridyl-dirigierten C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung gezeigt (Schema 54).^[64] Obwohl in dieser Reaktion



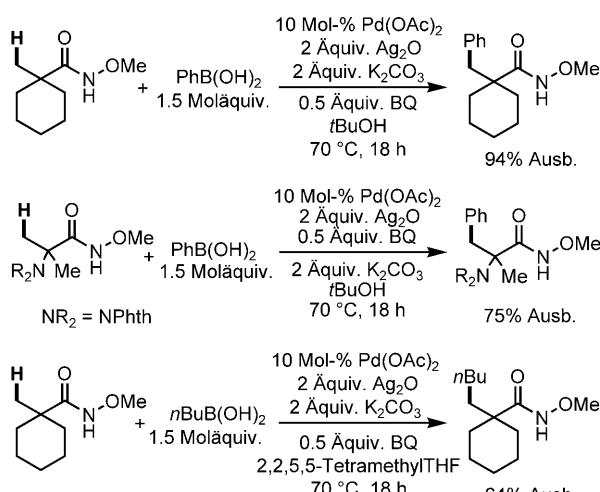
$\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, n\text{Bu}, n\text{Hex}, \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{Cyclopropyl}$

Schema 54. Ein frühes Beispiel der C(sp³)-H-Aktivierung/C(sp³)-C(sp³)-Kupplung (Yu et al., 2006).^[61]

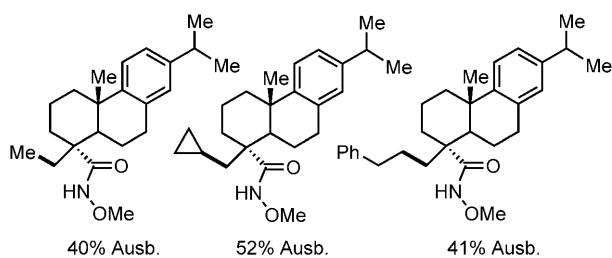
im Allgemeinen primäre C-H-Bindungen reagieren, sind unter den Bedingungen auch sekundäre C-H-Bindungen reaktiv, wenngleich viel geringere Ausbeuten erhalten werden.

Die Anwendung dieses C-C-Kupplungsprotokolls auf aliphatische Carbonsäuresubstrate führte zu $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ -Kupplungsprodukten in sehr geringen Ausbeuten (10–20%). Mit Blick auf die Carboxy-dirigierte C-H-Aktivierung versuchten wir, strukturähnliche Hydroxamsäuren als Substrate einzusetzen (Schema 55). Wir erwarteten, dass die CONH-Einheit sich ähnlich wie die CO₂H-Gruppe verhält. Wir vermuteten auch, dass die Methoxygruppe eine abschirmende Funktion ausübt, die zur Vermeidung der β-Hydrideliminierung in $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ -Kreuzkupplungen erforderlich ist.^[82] In umfangreichen Tests wurden Bedingungen für eine neue Reaktion zur β-C-C-Bindungsbildung mit aliphatischen Säurerederivaten ermittelt.^[83] In Anbetracht der Bedeutung der klassischen α-Lithiierung/Aalkylierung von Carbonsäuren in der chemischen Synthese wird diese neu entwickelte β-C-C-Bindungsbildung sehr wahrscheinlich eine breite Anwendung in der Retrosynthese finden.

In einer weiteren Studie wurde diese Kupplungsreaktion zur Alkylierung der Hydroxamsäure von Dehydroabietinsäure, einem den BK-Kanal öffnenden Naturstoff, verwendet (Schema 56).^[84] Aufgrund ihrer Bioaktivität könnten Moleküle dieser Art zur Behandlung von Krankheiten, z. B. Schlaganfall, Epilepsie oder Asthma, eingesetzt werden.



Schema 55. C(sp^3)-H-Aktivierung/C-C-Kupplung (Yu et al., 2008).^[83] THF = Tetrahydrofuran.



Schema 56. Derivate eines biologisch aktiven Naturstoffs (Yu et al., 2008).^[83]

Allgemein ist die Derivatisierung solcher Kernstrukturen jedoch schwierig, weil – abgesehen von der biologisch aktiven Carbonsäureeinheit – reaktive funktionelle Gruppe fehlen. Die Maskierung der Carbonsäure als Hydroxamsäure ermöglicht die Funktionalisierung an der β -Methyl-C-H-Bindung, was zu einer neuen Klasse von Analoga mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften führen könnte.

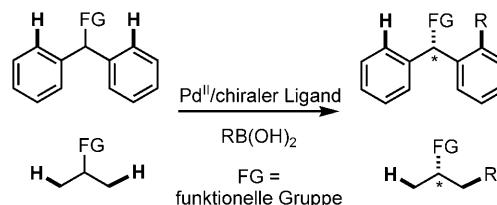
6.7. Enantioselektive C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung

Eine asymmetrische Katalyse basiert in den meisten Fällen auf der chiralen Erkennung einer π -Seite (*re* oder *si*) von Olefinen oder Carbonylverbindungen.^[85] Es sind nur wenige Beispiele für die chirale Erkennung von C(sp^3)-Zentren bekannt;^[86–88] hierzu gehören die asymmetrische Heck-Cyclisierung, die asymmetrische Metathese und die kinetische Racematspaltung von Alkoholen.^[89] Dennoch konnten im Bereich der enantioselektiven Carbeninsertion in C(sp^3)-H-Bindungen in den letzten Jahrzehnten beeindruckende Fortschritte erzielt werden.^[90] Kürzlich wurde auch über eine enantioselektive Nitreninsertion als vielversprechende asymmetrische C-H-Aminierungsmethode berichtet.^[91]

Trotz aller Erfolge bei der Entwicklung der Pd-katalysierten asymmetrischen Katalyse erbrachten die Studien zur enantioselektiven Funktionalisierung von C-H-Bindungen über eine Pd-Insertion bislang kaum positive Ergebnisse.^[92–95] Es scheint, dass vor allem zwei Probleme die Weiterent-

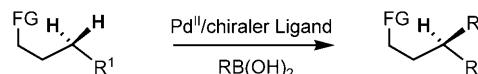
wicklung auf diesem Gebiet verhindert haben. Erstens erschweren die relativ hohen Reaktionstemperaturen für die C-H-Aktivierungsreaktionen die chirale Erkennung von C(sp^3)-Zentren. Zweitens sind die am häufigsten verwendeten chiralen Liganden problematisch. Normalerweise resultiert eine chirale Induktion daraus, dass ein chiraler Ligand einen bevorzugten Reaktionsweg bestimmt. Im Fall der C-H-Insertionsprozesse verdrängen die Liganden aber entweder das Substrat bei der Bindung an das Pd^{II}-Zentrum, oder sie deaktivieren Pd^{II} für die Spaltung der gewünschten C-H-Bindung, selbst wenn der erforderliche [L(Substrat)PdX₂]-Komplex gebildet wird.

Nach den guten Ergebnissen, die wir bei der Pd^{II}-katalysierten C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung erzielen konnten, nahmen wir uns vor, enantioselektive Varianten dieser Reaktionen zu entwickeln (Schema 57). Unsere ersten Studien galten der Desymmetrisierung von prochiralen C-H-Bin-



Schema 57. Desymmetrisierung von geminalen Aryl- und Methylgruppen.

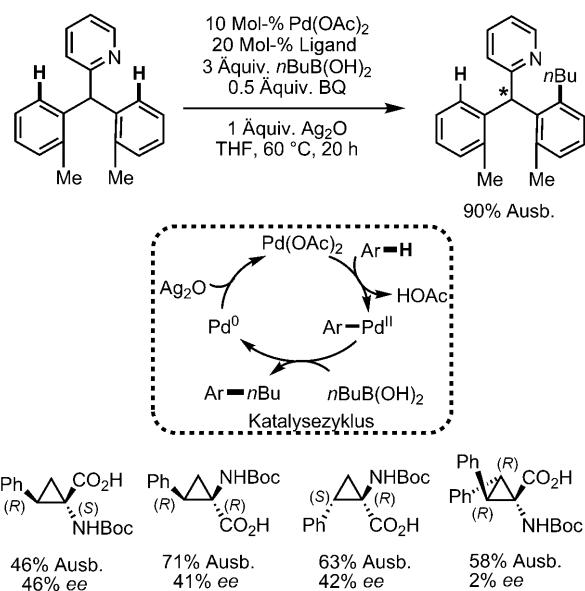
dungen an geminalen Aryl- oder Methylgruppen. Die Systeme wurden gewählt, weil sich die Informationen aus dem Stereoselektivitätsmodell für diese Substrate direkt auf die Desymmetrisierung anderer C-H-Bindungen übertragen lassen. Unser besonderes Interesse galt langfristig der Desymmetrisierung von geminalen C-H-Bindungen von Methylengruppen (Schema 58), obgleich C-H-Bindungen von Methylengruppen gewöhnlich eine deutlich geringere Reaktivität zeigen.^[64]



Schema 58. Desymmetrisierung von Methylen-C-H-Bindungen.

Anhand eines Testsystems in Form einer sehr effizienten C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung bei relativ milder Temperatur (60 °C) konnten wir die Machbarkeit der Pd^{II}-katalysierten enantioselektiven C-H-Aktivierung mittels chiraler Carbonsäuren mit eingeschränkter Konformation nachweisen (Schema 59).^[96] Die Analyse der Daten zeigte, dass nur das α -chirale Zentrum für die chirale Erkennung von Bedeutung ist.

In einer weiteren Untersuchung wurden verschiedene monogeschützte Aminosäuren als chirale Liganden für diese enantioselektive Kupplung verwendet (Tabelle 4). Besonders bemerkenswert war, dass die Einführung von Mono-*N*-Schutzgruppen an den Aminosäureliganden für die chirale Erkennung entscheidend ist.

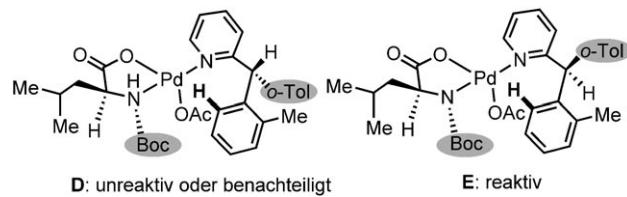


Schema 59. Machbarkeitsnachweis (Yu et al., 2008).^[96]

Tabelle 4: Pd-katalysierte enantioselektive C-H-Kupplung (Yu et al., 2008).^[96]

Ligand	Ausb. [%]	ee [%]	Ligand	Ausb. [%]	ee [%]
$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHBOC})-\text{CO}_2\text{H}$	63	90	$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHFormyl})-\text{CO}_2\text{H}$	53	6
$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHBOC})-\text{CO}_2\text{H}$	47	85	$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHAc})-\text{CO}_2\text{H}$	74	80
$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHBOC})-\text{CO}_2\text{H}$	69	70	$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{OMe})-\text{CO}_2\text{H}$	88	79
$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHBOC})-\text{CO}_2\text{H}$	85	72	$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}(\text{CCl}_3)-\text{Me})-\text{CO}_2\text{H}$	89	85
$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHBOC})-\text{CO}_2\text{H}$	60	80	$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{HN}-\text{Ts})-\text{CO}_2\text{H}$	89	60
$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHBOC})-\text{CO}_2\text{H}$	66	81	$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{(-)-Menthyl})-\text{CO}_2\text{H}$	87	85
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHBOC})-\text{CO}_2\text{H}$	83	83	$\text{Me}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{(+)-Menthyl})-\text{CO}_2\text{H}$	91	87
$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHBOC})-\text{CO}_2\text{H}$	65	88			
$\text{Me}-\text{CH}(\text{NHBOC})-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$	60	52			

Die Analyse durch ¹H-NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallographie ergab, dass ein reaktives Schlüsselintermediat **E** beteiligt sein muss (Schema 60). Die Wechselwir-

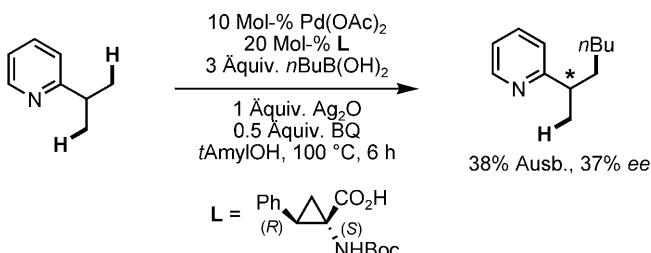


Schema 60. Ein vereinfachtes Stereomodell für die asymmetrische C-H-Insertion (Yu et al., 2008).^[96]

kung zwischen gebundenem Substrat und dem einfach geschützten chiralen Aminosäureliganden am Pd-Zentrum führt zur Anordnung eines intermediären Komplexes **E**, in dem die C-H-Spaltung kaum verzögert ist. Beim Vergleich dieses bevorzugten Präübergangszustands mit dem ungünstigen Präübergangszustand, der sich aus **D** bildet, wird deutlich, dass die sterischen Wechselwirkungen in **D** die Effizienz dieses Reaktionswegs herabsetzen, was letztlich zu einer hohen Enantioselektivität führt (Schema 60).

Rückblickend betrachtet bietet die Monoschützung des Stickstoffatoms der Aminosäureliganden einen enormen Vorteil für die chirale Kontrolle von metallvermittelten Reaktionen. Bei dieser Modifizierung wird die Chiralität am (distalen) α -Kohlenstoffatom auf das mit dem Metallzentrum verknüpfte Stickstoffatom übertragen, wobei dieser Prozess von der zweizähnigen Koordination des Liganden abhängt. Diese Übertragung der Chiralität kann als ein „Zahnrad-Effekt“ betrachtet werden. Bemerkenswerterweise ist dieses Konzept eng mit der grundlegenden Arbeit von Evans und Mitarbeitern verwandt, die das rationale Design eines chiralen gemischten Phosphor/Schwefel-Liganden für die asymmetrische Hydrierung beschreiben, bei dem der chirale Schwefel ebenfalls durch einen „Zahnrad-Effekt“ angeordnet ist.^[97]

Um die Anwendbarkeit dieser Reaktion zu erweitern, untersuchten wir die Kupplung von prochiralen C(sp³)-H-Bindungen. Die Liganden der Tabelle 4 ergaben nur geringe Enantioselektivitäten (10–15% ee). Beim Einsatz eines sterisch gespannten Liganden wurde eine wesentliche Verbesserung von 37% ee erzielt (Schema 61). Die leichte Abhängigkeit der Enantioselektivität von der Ligandenstruktur eröffnet zahlreiche Möglichkeiten zur zusätzlichen Modifizierung vorliegender Ligandstrukturen sowie zum Design



Scheme 61. Enantioselektive Kupplung von C(sp³)-H-Bindungen.

völlig neuer Ligandarchitekturen für enantioselektive C-H-Aktivierungen mit breiterer Substratanwendung. Zu diesem Zweck synthetisieren wir derzeit zahlreiche chirale Aminosäureliganden,^[98] um diese neue asymmetrische C-C-Kupplung auf breitere Substratklassen anwenden zu können.

7. Schlussfolgerungen und Ausblick

Kürzlich wurden palladiumkatalysierte C-H-Aktivierungs-/C-C-Bindungsbildungsreaktionen als vielversprechende präparative Umwandlungen zur Erzeugung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen bekannt. Es wurden verschiedene Katalysezyklen entwickelt, um die Olefinierung, Arylierung und Alkylierung von nichtaktivierten C-H-Bindungen zu erzielen, einschließlich Pd^{II}/Pd^0 -, Pd^{II}/Pd^{IV} -, $Pd^0/Pd^{II}/Pd^{IV}$ - und Pd^0/Pd^{II} -Katalysezyklen. Unsere Forschungsgruppe entwickelte die erste Methode zur erfolgreichen C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung mit metallorganischen Reagentien durch Pd^{II}/Pd^0 -Katalyse. Seit ihrer Entdeckung wurde diese Art der Katalyse auf ein breites Spektrum von Kupplungspartnern erweitert, einschließlich Organozinn-, Organobor- und Organosiliciumreagentien. Es ist zu erwähnen, dass $C(sp^2)-C(sp^2)$ -, $C(sp^2)-C(sp^3)$ - und $C(sp^3)-C(sp^3)$ -Kupplungen erfolgreich durchgeführt wurden. Dabei wurde ein Hauptziel erreicht: die Verwendung einfacher Substrate in dieser Pd^{II}/Pd^0 -Kupplung, wie beispielsweise Carbonsäuren und Amine. Aufgrund der weiten Verbreitung dieser funktionellen Gruppen wird diese katalytische Reaktion vermutlich sehr bald präparative Anwendungen finden, insbesondere in frühen Synthesestufen und in der medizinischen Chemie.

Trotz aller Fortschritte bietet die C-H-Aktivierung/C-C-Kupplung noch nicht das bemerkenswert hohe Maß an Effizienz und Durchführbarkeit, wie sie von der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung von Aryl- und Alkylhalogeniden her bekannt ist. In diesem Zusammenhang müssen noch einige wesentliche Probleme gelöst werden:

- **Luft als Oxidationsmittel:** Die Entwicklung eines effizienten Katalysesystems, das 1 atm Luft als einziges Oxidationsmittel nutzt und ohne Cooxidantien wie Cu^{II} - und Ag^I -Salze oder Benzochinon auskommt, würde dieses neue Verfahren in puncto Kosten und Durchführbarkeit den konventionellen Kreuzkupplungen nahebringen.
- **Geringere Katalysatorbeladung:** In vielen Fällen erfordern C-H-Aktivierungen mit Pd 5–10 Mol-% an Katalysator. Daher ist die Entdeckung von effizienteren Katalysesystemen mit verbessertem Umsatz aus Sicht der Atomökonomie und Gesamtkosten von höchster Bedeutung.
- **Regioselektive Aren-C-H-Aktivierung:** Die Entwicklung neuer Liganden zur Begünstigung der regioselektiven C-H-Aktivierung von monosubstituiertem Benzol an den *meta*^[25] oder *para*-Positionen würde eine neue Art der Reaktivität ermöglichen und die Anwendungsmöglichkeiten dieser neuen C-C-Kupplungen in großem Maße erweitern.
- **Enantioselektive C-H-Aktivierung von $C(sp^3)$ -H-Bindungen:** Obwohl dieses Ziel nach unseren bisherigen Ergebnissen schwer erreichbar zu sein scheint, dürften künftige

Forschungen ein allgemeines asymmetrisches C-H-Aktivierungs-/C-C-Kupplungsprotokoll hervorbringen, was völlig neue Möglichkeiten für die asymmetrische C-C-Kupplung liefern würde. Diese Reaktionen werden die Synthese außerordentlich vereinfachen und universelle Strategien ermöglichen, die von einfacheren und ausreichend vorhandenen Ausgangsstoffen ausgehen. Außerdem wird das aus der Entwicklung chiraler Liganden gewonnene Verständnis das Design neuer Liganden zur Unterstützung der Katalyse und zur Kontrolle der Regioselektivität der C-H-Aktivierung sehr erleichtern.

Wir danken der National Science Foundation (NSF CHE-0615716), den National Institutes of Health (NIGMS, 1 R01 GM084019-01A1), der A.P. Sloan Foundation, Pfizer, Eli Lilly und Amgen für die finanzielle Unterstützung. Außerdem danken wir der Royal Society für die finanzielle Unterstützung während der ersten Phase dieser Arbeiten (Oxazolin-dirigierte C-H-Aktivierung) von 2002–2003 (RG36873). K.M.E. dankt dem Department of Defense, der National Science Foundation, dem Skaggs Oxford Scholarship Program und dem Scripps Research Institute für Unterstützung.

Eingegangen am 23. Dezember 2008

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

-
- [1] Übersichten: a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508; b) R. F. Heck in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 833; c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; d) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, New York, **1998**; e) T.-Y. Luh, M.-K. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3187; f) T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58; g) E.-i. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, M. Qian, G. Wang, *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 71; h) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921; i) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442; j) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338; k) J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, 455, 314; l) S. E. Denmark, C. S. Regens, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1486.
 - [2] Ligandenentwicklung: a) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722; b) A. F. Little, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387; c) W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93; d) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7369; e) C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804; f) F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2983.
 - [3] Übersichtsartikel zur C-H-Aktivierung: a) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 245; b) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879; c) S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2298–2311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2180; d) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, 446, 391; e) M. Brookhart, M. L. H. Green, G. Parkin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 6908.
 - [4] Übersichten über Cyclopalladierungen: a) A. D. Ryabov, *Synthesis* **1985**, 233; b) A. J. Canty in *Comprehensive Organometallic Chemistry II: A Review of the Literature 1982–1994* (Hrsg.:

- E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 225–255.
- [5] a) Ein frühes Beispiel einer durch Azogruppen dirigierten Cyclopalladierung von C(sp²)-H-Bindungen: A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3272; b) ein frühes Beispiel einer durch Oxime dirigierten Cyclopalladierung von C(sp³)-H-Bindungen: A. G. Constable, W. S. McDonald, L. C. Sawkins, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 1061.
- [6] Frühe Beispiele für den Einsatz von Cyclopalladierungen in der Synthese: a) K. Carr, J. K. Sutherland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1227; b) J. E. Baldwin, R. H. Jones, C. Najera, M. Yus, *Tetrahedron* **1985**, 41, 699; c) L. Bore, T. Honda, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6278.
- [7] Entwicklung mechanistischer Modelle für Cyclopalladierungen: a) A. D. Ryabov, I. K. Sakodinskaya, A. K. Yatsimirsky, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 2629; b) P. Burger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10462; c) A. J. Canty, G. van Koten, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 406; d) M. Gómez, J. Granell, M. Martinez, *Organometallics* **1997**, 16, 2539; e) M. Gómez, J. Granell, M. Martinez, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 37; f) A. Vigalok, O. Uzan, L. J. W. Shimon, Y. Ben-David, J. M. L. Martin, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12539; g) C. E. Webster, Y. Fan, M. B. Hall, D. Kunz, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 858; h) D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13754; i) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496; j) D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6880.
- [8] a) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879; c) J. Mortier, J. Moyroud, B. Bennetau, P. A. Cain, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4042; d) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2206; e) M. Schlosser, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1161.
- [9] S. Murai, F. Kakuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, 366, 529.
- [10] I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1119.
- [11] a) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, 287, 1992; b) T. Yokota, M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1476; c) M. Dams, D. E. De Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3512.
- [12] M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5211.
- [13] M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1586.
- [14] a) J.-J. Li, R. Giri, J.-Q. Yu, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6979; b) L. V. Desai, K. J. Stowers, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13285.
- [15] a) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6305; b) C. Liu, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10250; c) V. G. Zaitsev, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4156; d) E. Capito, J. M. Brown, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2005**, 1854; e) G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7666; f) J.-R. Wang, C.-T. Yang, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5449; g) C. E. Houlden, C. D. Bailey, J. G. Ford, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10066.
- [16] a) B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3930; b) P. S. Baran, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7904.
- [17] a) T. Itahara, *Synthesis* **1979**, 151; b) T. Itahara, M. Ikeda, T. Sakakibara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 1361.
- [18] E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9578.
- [19] S. Ma, S. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8419.
- [20] a) N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3125; b) E. M. Beck, N. P. Grimster, R. Hatley, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2528; c) E. M. Beck, R. Hatley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3004.
- [21] J. M. Muchowski, D. R. Solas, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3455.
- [22] J.-J. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6452.
- [23] S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9254.
- [24] L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020.
- [25] Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5072.
- [26] a) Ein früher Vorschlag der Bildung von Pt^{IV}-Komplexen: W. J. Pope, S. J. Peachy, *Proc. Chem. Soc. London* **1907**, 23, 86; b) Oxidation von Pt^{II} zu Pt^{IV} durch O₂: V. V. Rostovtsev, L. M. Henling, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 3608.
- [27] a) R. Uson, J. Fornies, R. Navarro, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 96, 307; b) B. M. Trost, G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4753; c) A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 83.
- [28] a) P. K. Byers, A. J. Canty, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1722; b) A. J. Canty, M. C. Denney, G. van Koten, B. W. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **2004**, 23, 5432.
- [29] a) S. J. Tremont, H. U. Rahman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5759; b) J. S. McCallum, J. R. Gasdaska, L. S. Liebeskind, S. J. Tremont, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4085.
- [30] a) A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2300; b) L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9542; c) A. R. Dick, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12790.
- [31] a) R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2112; b) R. Giri, J. Liang, J.-G. Lei, J.-J. Li, D.-H. Wang, X. Chen, I. C. Naggar, C. Guo, B. M. Foxman, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7420.
- [32] Frühe Pd^{II}-katalysierte Iodierungen unter Pd^{II}/Pd^{IV}-Katalyse: a) D. R. Fahey, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 27, 283; b) O. S. Andrienko, V. S. Goncharov, V. S. Raida, *Russ. J. Org. Chem.* **1996**, 32, 89.
- [33] M. Xia, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 531.
- [34] a) D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7330; b) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4046.
- [35] N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4972.
- [36] a) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154; b) B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3391.
- [37] a) M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 346, C27; b) M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 425, 151; c) M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 142; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 119.
- [38] a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174; b) eine mechanistische Studie: D. J. Cárdenas, B. Martín-Matute, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5033.
- [39] B. Mariampillai, J. Alliot, M. Li, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15372.
- [40] K. M. Gericke, D. I. Chai, N. Bieler, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1447.
- [41] P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1291.

- [42] a) N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai, *Heterocycles* **1982**, *17*, 235; b) Y. Akita, A. Ohta, *Heterocycles* **1982**, *19*, 329; c) S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.
- [43] Neuere Arylierungen von Heterocyclen mit Arylotosylaten und Aryl triflaten: a) L. Ackermann, A. Althammer, S. Fenner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201; b) J. Roger, H. Doucet, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 169; c) J. J. Mousseau, A. Larivée, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1641.
- [44] a) C.-H. Park, V. Ryabova, I. V. Seregin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159; b) B. B. Touré, B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1979.
- [45] a) K. R. Roesch, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5306; b) C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2347; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2289; c) H. Ren, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3541; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462; d) A. C. F. Cruz, N. D. Miller, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4391; e) T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1759.
- [46] E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084.
- [47] D. D. Hennings, S. Iwasa, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2.
- [48] T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740.
- [49] a) Y. Kametani, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2655; b) N. Gürbüz, I. Özdemir, B. Çetinkaya, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2273; c) H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879.
- [50] a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1079; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1023; b) G. Dyker, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6426; c) G. Dyker, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 739; d) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 103.
- [51] a) O. Baudoin, A. Herrbach, F. Guérinne, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5736; b) J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792; c) M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J.-L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157; d) M. Chaumontet, R. Piccardi, O. Baudoin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 179.
- [52] T. E. Bader, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.
- [53] J. Zhao, M. Campo, R. C. Larock, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1873.
- [54] M. Lafrance, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570.
- [55] a) C. P. Lenges, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6616; b) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995; c) H. Weissman, X. Song, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 337; d) J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Science* **2002**, *295*, 305; e) R. A. Periana, O. Mironov, D. Taube, G. Bhalla, C. J. Jones, *Science* **2003**, *301*, 814; f) A. D. Sadow, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7971; g) S.-G. Lim, J.-A. Ahn, C.-H. Jun, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4687; h) A. J. Vetter, C. Flaschenriem, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12315; i) S. Das, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, G. W. Brudvig, *Science* **2006**, *312*, 1941; j) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748; k) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783; l) Z. Li, D. A. Capretto, R. Rahaman, C. He, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184; m) B. J. Stokes, H. Dong, B. E. Leslie, A. L. Pumphrey, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500; n) A. T. Luedtke, K. I. Goldberg, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7694.
- [56] Neueste Entwicklungen bei kupferkatalysierten C-H-Funktionalisierungen: a) X. Chen, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790; b) T. Uemura, S. Imoto, N. Chatani, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 842; c) Z. Li, L. Cao, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6505; d) H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128; e) G. Brasche, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1932; f) R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172; g) H.-Q. Do, R. M. K. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185; h) L. Ackermann, H. K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.
- [57] Neueste Entwicklungen bei eisenkatalysierten C-H-Funktionalisierungen: a) Y. Zhang, C.-J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *4654*; b) Z. Li, R. Yu, H. Li, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7497; c) J. Norinder, A. Matsumoto, N. Yoshikai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858.
- [58] a) S. Oi, S. Fukita, Y. Inoue, *Chem. Commun.* **1998**, 2439; b) F. Kakuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698; c) S. J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220; d) T. Vogler, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129.
- [59] J. Louie, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2531; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2359.
- [60] Übersicht über die Mechanismen der Stille-Reaktion: P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.
- [61] X. Chen, J.-J. Li, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78.
- [62] a) A. C. Albéniz, P. Espinet, B. Martín-Ruiz, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2481; b) R. C. Verboom, B. J. Plietker, J.-E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 508; c) M. S. Chen, N. Prabagaran, N. A. Labenz, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970.
- [63] B. D. Dangel, K. Godula, S. W. Youn, B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856.
- [64] X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634.
- [65] S. Yang, B. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6066.
- [66] Z. Shi, B. Li, X. Wan, J. Cheng, Z. Fang, B. Cao, C. Qin, Y. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5554.
- [67] Eine ausführliche Diskussion und der Nachweis der durch Kationen begünstigten Pd-Insertion in C-H-Bindungen: R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14082.
- [68] M. S. Sanford, M. R. Valdez, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2001**, *20*, 5455.
- [69] J. M. Kisenyi, G. J. Sunley, J. A. Cabeza, A. J. Smith, H. Adams, N. J. Salt, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 2459.
- [70] R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510.
- [71] D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676.
- [72] Verwendung von ArBF_3K : a) E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020; b) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275; c) S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288.
- [73] P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306.
- [74] a) H. Ge, M. J. Niphakis, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3708; b) S.-D. Yang, C.-L. Sun, Z. Fang, B.-J. Li, Y.-Z. Li, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1473; c) J. Zhao, Y. Zhang, K. Cheng, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7428.
- [75] H. Kawai, Y. Kobayashi, S. Oi, Y. Inoue, *Chem. Commun.* **2008**, 1464.
- [76] a) R. van Helden, G. Verberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 1263; b) Y. Fujiwara, I. Moritani, K. Ikegami, R. Tanaka, S.

- Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 863; c) D. L. Boger, M. Patel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2499; d) X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137.
- [77] R. Li, L. Jiang, W. Lu, *Organometallics* **2006**, *25*, 5973.
- [78] a) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172; b) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137.
- [79] a) T. Itahara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 254; b) T. Itahara, K. Kawasaki, F. Ouseyo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3488; c) T. Itahara, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5272; d) T. Itahara, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5546; e) T. Itahara, *Heterocycles* **1986**, *24*, 2557.
- [80] G. Brasche, J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207.
- [81] a) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904; b) J.-B. Xia, S.-L. You, *Organometallics* **2007**, *26*, 4869; c) B.-J. Li, S.-L. Tian, Z. Fang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115.
- [82] a) M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099; b) B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602; c) B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694.
- [83] D.-H. Wang, M. Wasa, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190.
- [84] T. Ohwada, T. Nonomura, K. Maki, K. Sakamoto, S. Ohya, K. Muraki, Y. Imaizumi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3971.
- [85] *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**.
- [86] Zur enantioselektiven Lithierung von C(sp³)-H-Bindungen: M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.
- [87] J. T. Groves, P. Viski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8537.
- [88] a) X. G. Zhou, X. Q. Yu, J. S. Huang, C. M. Che, *Chem. Commun.* **1999**, 2377; b) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12129; c) T. Punniyamurthy, A. Miyafuji, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8295; d) S. I. Murahashi, S. Noji, T. Hirabayashi, N. Komiya, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3527.
- [89] a) Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738; b) N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846; c) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945; d) D. R. Jensen, J. S. Pugsley, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7475; e) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7725.
- [90] Übersichten zur enantioselektiven C-H-Aktivierung durch Carben- und Nitreninsertionen: a) P. Müller, C. Fruin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905; b) M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9253; c) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417.
- [91] a) D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220; b) E. Milczek, N. Boudet, S. Blakey, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825.
- [92] Elegante Ansätze der Kombination aus C-H-Aktivierung und asymmetrischer Hydrorhodierung oder Carbopalladierung: a) K. Mikami, M. Hatano, M. Terada, *Chem. Lett.* **1999**, 55; b) R. K. Thalji, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7192.
- [93] Pd^{II}-katalysierte asymmetrische allylische C-H-Oxidation: a) H. Yang, M. A. Khan, K. M. Nicholas, *J. Mol. Catal.* **1994**, *91*, 319; b) A. K. El-Qisiari, H. A. Qaseer, P. M. Henry, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4229; c) D. J. Covell, M. C. White, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6448.
- [94] Ru- und Rh-katalysierte atropselektive Alkylierung von Biarylen: F. Kakiuchi, P. Le Gendre, A. Yamada, H. Ohtaki, S. Murai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2647.
- [95] Übersicht zur Cu^I-katalysierten asymmetrischen Kharasch-Sosnovsky-Reaktion: J. Eames, M. Watkinson, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3567.
- [96] B.-F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882.
- [97] D. A. Evans, F. E. Michael, J. S. Tedrow, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534.
- [98] a) G. Peris, C. E. Jakobsche, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8710; b) Y. Zhao, J. Rodrigo, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Nature* **2006**, *443*, 67; c) C. A. Lewis, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5616.