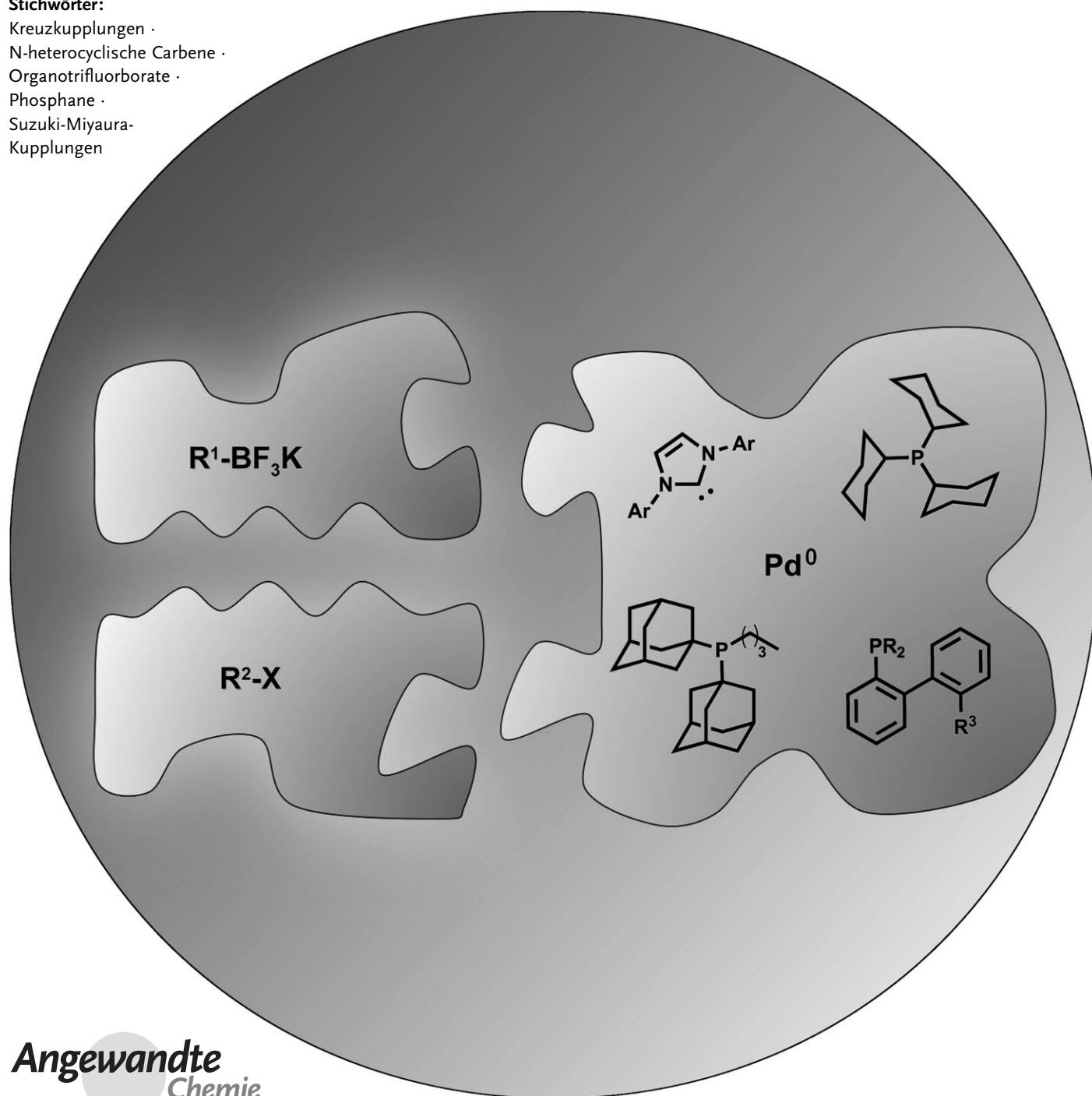


# Organotrifluorborate und einfach koordinierte Palladiumkomplexe als Katalysatoren – die perfekte Kombination für die Suzuki-Miyaura-Kupplung

Gary A. Molander\* und Belgin Canturk

**Stichwörter:**

Kreuzkupplungen ·  
N-heterocyclische Carbene ·  
Organotrifluorborate ·  
Phosphane ·  
Suzuki-Miyaura-  
Kupplungen



**E**infach koordinierte katalytische Palladiumkomplexe mit sperrigen, elektronenreichen Phosphan- oder N-heterocyclischen Carbenliganden haben die Suzuki-Miyaura-Kupplung revolutioniert. Weitere interessante Perspektiven für diese Reaktionen ergaben sich durch die Einführung von Organotrifluorboraten als Organoborkomponenten. Die Kombination dieser beiden Neuerungen führte zu einem außerordentlich leistungsfähigen Kreuzkupplungsverfahren.

## 1. Einführung

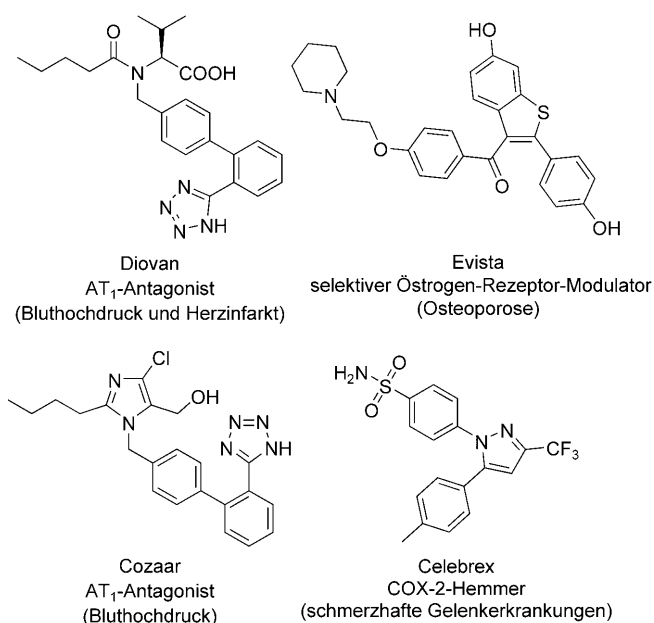
Nur wenige Reaktionen haben die organische Synthese so stark beeinflusst wie die Suzuki-Miyaura-Reaktion. Seit der ersten Beschreibung im Jahr 1979<sup>[1]</sup> hat dieser Prozess die Art und Weise verändert, in der viele Zielverbindungen aufgebaut werden. Bei ihrer Einführung war die Reaktion vorrangig dafür gedacht, Probleme nucleophiler Substitutionen und besonders der Ullmann-Kupplung beim Aufbau von C-(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)-Bindungen zu überwinden. Im Laufe der Zeit offenbarten sich dann die wahren Stärken der Methode in zahlreichen katalytischen Reaktionen von Organoborreagentien und organischen Halogen- oder Pseudohalogenverbindungen.<sup>[2]</sup>

Als grundlegend neue Strategien zur Einführung wichtiger Bindungen bei der Synthese organischer Moleküle haben die Kreuzkupplungen ihrerseits einige Bereiche der chemischen Industrie tiefgreifend verändert. So hat sich die Möglichkeit, neuartige Strukturen durch Kreuzkupplungen leicht aufbauen zu können, in den Portfolios vieler pharmazeutischer und agrochemischer Firmen niedergeschlagen. Beispielsweise beruhen viele der Wirkstoffe, die von der Pharmaindustrie vor 1980 entwickelt wurden, auf Naturstoffen und deren Analoga (z. B. Steroiden,  $\beta$ -Lactamen, Makrolactonen, Prostaglandinen und Alkaloiden). Das Aufkommen der Kreuzkupplungsverfahren bewirkte hier ein Umdenken, und im Jahr 2007 enthielten einige der meistverkauften Wirkstoffe eines oder mehrere Biarylsysteme (Schema 1),<sup>[3]</sup> und viele weitere verfügten über andere Strukturmerkmale, die mithilfe von Kreuzkupplungen aufgebaut werden können. Offensichtlich sind die Kreuzkupplungen nunmehr unter den wichtigsten Umsetzungen der modernen organischen Synthese fest etabliert.<sup>[4]</sup>

Wie man es für einen derart bedeutsamen Prozess erwarten würde, kam die Reaktion über die Jahre in Tausenden von Veröffentlichungen zur Anwendung. Entsprechend ausführlich wurden auch die Reaktionsbedingungen variiert, was in vielen Fällen zu wichtigen Modifizierungen und Verbesserungen des ursprünglichen Syntheseprotokolls geführt hat. Die meisten dieser Studien trugen dadurch zum Fortschritt auf dem Gebiet bei, dass sie die Auswahl an organischen Elektrophilen (Aryl-, Heteroaryl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkyl-) und Abgangsgruppen (-iodide, -bromide, -phosphate<sup>[5]</sup>) erweiterten. Bei weiteren Untersuchungen standen Lösungsmittelleffekte (wie der Einfluss von Wasser<sup>[6]</sup>) oder ionischen Flüssigkeiten<sup>[7]</sup>, die erforderliche Base und andere Reaktionsparameter (z. B. der Einsatz von Ultraschall<sup>[8]</sup> oder Mikrowellenbestrahlung<sup>[9]</sup>) im Blickpunkt.

## Aus dem Inhalt

1. Einführung	9405
2. Ligandenentwicklung	9405
3. Organoborverbindungen im Vergleich	9408
4. Organotrifluorborate und einfach koordinierte Palladiumkatalysatoren: ein „Volltreffer“	9411
5. Schlussfolgerungen	9422



**Schema 1.** Die verkaufstärksten pharmazeutischen Wirkstoffe mit Biarylsystemen aus dem Jahr 2007.

## 2. Ligandenentwicklung

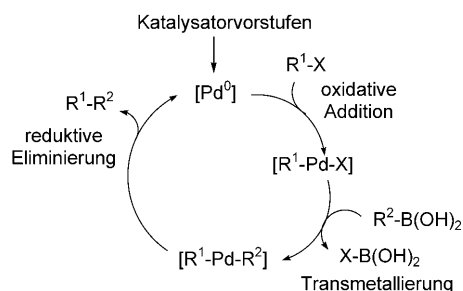
Selbst nach diesen umfangreichen Arbeiten verblieben aber unübersehbare Schwachstellen der Methode. Die schwerwiegendsten Probleme waren: 1) Arylchloride konnten nicht als Elektrophile eingesetzt werden,<sup>[10]</sup> weil sie, gleichwohl leichter zugänglich und billiger als analoge Arylbromide oder -iodide, inhärent weniger reaktiv sind. Auch für

[\*] Prof. G. A. Molander, B. Canturk  
Department of Chemistry, University of Pennsylvania  
231 S. 34th Street, Philadelphia, PA 19104-6323 (USA)  
Fax: (+1) 215-573-7165  
E-Mail: gmolandr@sas.upenn.edu  
Homepage: <http://www.chem.upenn.edu/chem/research/faculty.php?id=28>

die komplementären Sulfonate fehlte es an allgemeinen Verfahren.<sup>[11]</sup> 2) Kreuzkupplungen sterisch befrachteter Systeme verliefen erfolglos.<sup>[12]</sup> 3) Alkylhalogenide und Alkylborverbindungen, bei denen  $\beta$ -Hydrid-Eliminierungen als Konkurrenzreaktionen auftreten können, ließen sich nicht als Partner einsetzen. 4) Die Kreuzkupplungen elektronenarmer<sup>[13]</sup> und heteroaromatischer Organoborreagentien verliefen nicht effizient,<sup>[14]</sup> weil diese unter den allgemeinen Kreuzkupplungsbedingungen leicht protodeboriert werden. Folglich nahmen sich einige Arbeitsgruppen dieser problematischen Umsetzungen an.

Viele dieser Herausforderungen ließen sich durch die Entwicklung effizienter Palladium-Ligand-Katalysatorsysteme bewältigen. So bestand eines der wichtigsten Ergebnisse in der Verwendung von sperrigen, elektronenreichen Liganden als Partner für die Katalysatorvorstufe.<sup>[10,15]</sup> Mit der Einführung dieser Liganden wurden die oben erwähnten Einschränkungen der ursprünglichen Suzuki-Miyaura-Kupplung weitgehend überwunden. Überdies konnten die Reaktionen dank dieser Liganden schon bei Raumtemperatur<sup>[16]</sup> und mit geringen Katalysatormengen ausgeführt werden.

Mechanistische Untersuchungen zum Katalysezyklus – bestehend aus Aktivierung der Katalysatorvorstufen, oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung (Schema 2) – haben gezeigt, in welcher Weise ein Katalysatorsystem verbessert werden kann.



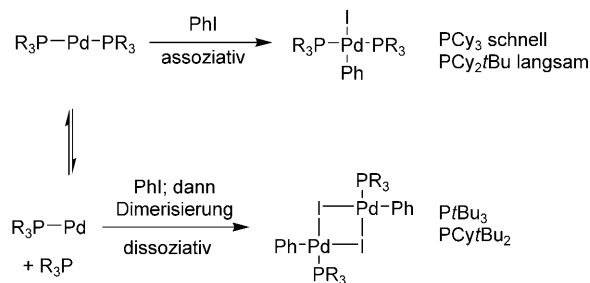
**Schema 2.** Allgemeiner Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.

Ein Punkt, der oft unterschätzt wird, ist die Art und Aktivierung der Katalysatorvorstufe (z.B.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  im Vergleich zu  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ ). Diesbezügliche Kenntnisse haben sich als außerordentlich nützlich bei der Erklärung wichtiger Beobachtungen und Trends in Kreuzkupplungen erwiesen und

dadurch den Weg zu besseren Katalysatoren geebnet.<sup>[17]</sup> So wirkt dba als ein aktiver Ligand, der in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen die Geschwindigkeit der oxidativen Addition und die Konzentration der entscheidenden, einfach koordinierten Palladiumspezies in Lösung bestimmt. Ob die Wahl der Katalysatorvorstufe auf  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  oder  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  fällt, kann also tiefgreifende Auswirkungen auf den Erfolg einer Umsetzung haben.

Auch auf die oxidative Addition, die der geschwindigkeitsbestimmende Schritt einer Kreuzkupplung sein kann, wurde viel Arbeit verwendet. Ein Schlüssel bei der Entwicklung besserer Katalysatorsysteme war die Beobachtung, dass sperrige Liganden zur Bildung hoch reaktiver, einfach koordinierter 12-Elektronen-Komplexe führen. Als Folge ihres extremen Elektronenmangels und ihrer geringeren sterischen Abschirmung gehen diese  $[\text{LPd}^0]$ -Spezies leicht oxidative Additionen ein. In einer Reihe von Veröffentlichungen zu diesem Thema belegten Hartwig und Mitarbeiter, dass für Palladiumkatalysatoren mit sperrigen Phosphanliganden wie  $\text{P}(\text{oTol})_3$  ein Monophosphankomplex die wahrscheinlichste Palladium(0)-Zwischenstufe im Katalysezyklus ist.<sup>[18]</sup> Diese Ergebnisse wurden anschließend auch für andere sperrige Liganden wie  $\text{PtBu}_3$  und  $\text{Qphos}$  bestätigt.<sup>[19]</sup>

Brown und Mitarbeiter ließen eine detaillierte Studie folgen, in der sie zeigten, dass der Mechanismus der oxidativen Addition an  $[\text{Pd}(\text{PR}_3)_2]$ -Komplexe von der Größe der Alkylgruppen am Phosphan abhängt.<sup>[20]</sup> Komplexe mit sperrigeren Liganden (wie  $[\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2]$ ) addieren Arylhalogenide demzufolge nach einem dissoziativen Mechanismus, wohingegen die oxidative Addition an weniger abgeschirmte Zwischenstufen als assoziativer Prozess abläuft (Schema 3).



**Schema 3.** Sterische Effekte bestimmen, ob die oxidative Addition nach einem assoziativen oder dissoziativen Mechanismus verläuft.

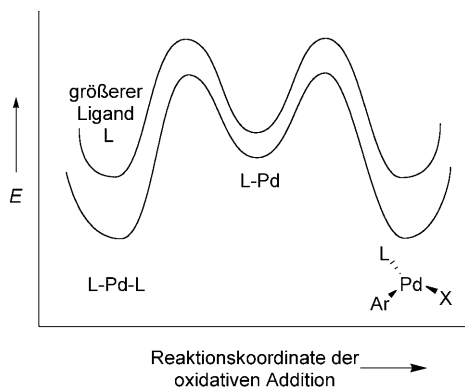


Belgin Canturk studierte Biologie (2002) und erhielt ihren Master in organischer Chemie an der Rutgers University (2004). Zurzeit arbeitet sie in der Gruppe von Prof. Gary A. Molander an der University of Pennsylvania an ihrer Promotion. Ihre Forschungsinteressen liegen auf den Gebieten der Übergangsmetallkatalyse und der Reaktivität von Kaliumorganotrifluorboraten.



Gary Molander ist Hirschmann-Makineni-Professor für Chemie an der University of Pennsylvania. Seine Forschungen gelten der Entwicklung neuer Synthesemethoden und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese. Er ist Autor von über 200 Veröffentlichungen und hat über 400 Vorträge auf Konferenzen und Symposien, an Universitäten, in Forschungsinstituten und bei Firmen gehalten. Seine Gastprofessuren führten ihn an elf Universitäten in fünf Ländern.

Hartwig fasste den Einfluss der Ligandengröße auf die oxidative Addition wie folgt zusammen: Das Vorliegen sperriger Liganden im Palladium(0)-Komplex erhöht die Energie des Grundzustands, also des  $[L_2Pd^0]$ -Komplexes, stärker als diejenige der niederkoordinierten, dissoziierten  $[LPd^0]$ -Zwischenstufe (Abbildung 1).<sup>[15a]</sup> Folglich besteht bei

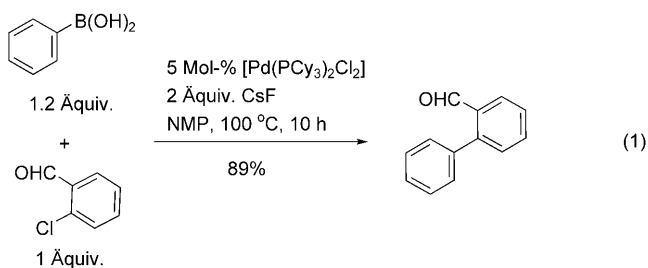


**Abbildung 1.** Sterische Effekte in Palladium(0)-Komplexen, veranschaulicht durch ein Reaktionsdiagramm.

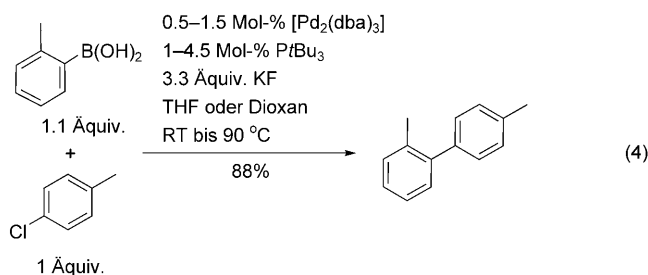
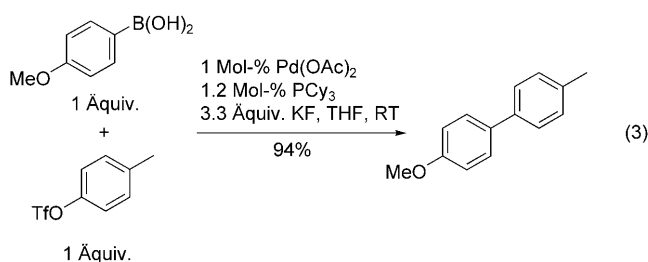
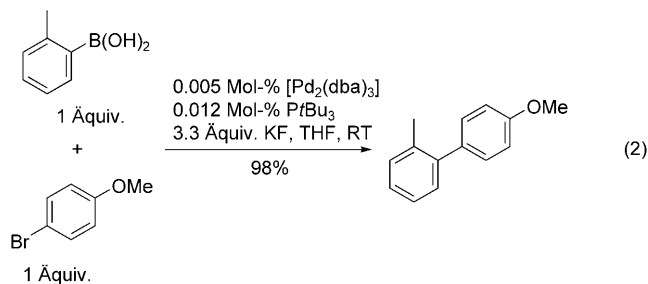
der Verwendung größerer Liganden ein geringerer Energieunterschied zwischen dem Grundzustand und der reaktiven  $[LPd^0]$ -Zwischenstufe, was die oxidative Addition begünstigt.

Auch elektronische Effekte können die oxidative Addition erleichtern. Die Erzeugung eines einfach koordinierten Palladium(0)-Komplexes mag wohl notwendig sein für eine glatte oxidative Addition, eine leichte Reaktion mit reaktionsträgen Halogeniden ist aber dadurch alleine noch nicht garantiert. Elektronenreiche Liganden am Metallzentrum können die Aktivierungsenergie der oxidativen Addition weiter senken, sodass beispielsweise auch die Insertion des Metallzentrums in die Kohlenstoff-Chlor-Bindungen von Arylchloriden gelingt oder Kohlenstoff-Halogen-Bindungen in Alkylhalogeniden umgesetzt werden, die weit weniger zur oxidativen Addition neigen als entsprechende Arylhalogenide.<sup>[2a]</sup> Außerdem können allgemein niedrigere Reaktionstemperaturen angewendet werden. Shen scheint die Vorteile sperriger, elektronenreicher Phosphane in Suzuki-Miyaura-Reaktionen als erster erkannt zu haben.<sup>[21]</sup> Er nutzte Tricyclohexylphosphan ( $PCy_3$ ) als Ligand bei der Kreuzkupplung elektronenarmer Arylchloride mit Arylboronsäuren [Gl. (1)].

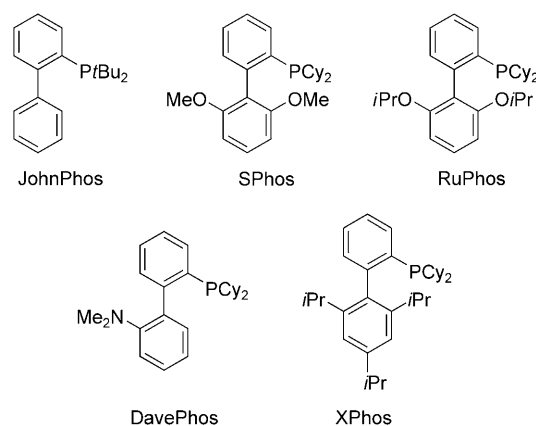
Unabhängig davon demonstrierte Fu, dass mithilfe solcher sperriger, elektronenreicher Phosphane zahlreiche Pro-



bleme der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen gelöst werden können.<sup>[2d]</sup> In Gegenwart von  $PCy_3$  oder  $PtBu_3$  als Ligand ließen sich Arylbromide, -iodide und -triflate als Elektrophile unter extrem milden Bedingungen mit Boronsäuren kuppeln [Gl. (2) und (3)], und selbst nichtaktivierte Arylchloride wurden in hohen Ausbeuten umgesetzt [Gl. (4)].



Buchwalds Dialkylbiarylphosphane sind wohl bislang die effizientesten Liganden (Schema 4).<sup>[15c]</sup> Diese bemerkenswert luftstabilen Liganden enthalten variable Strukturelemente,

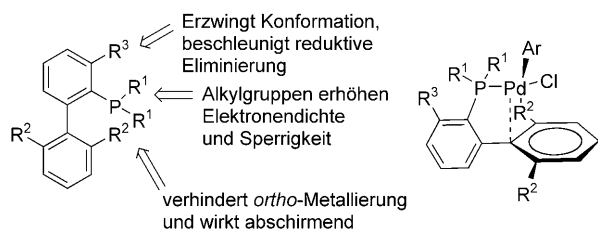


**Schema 4.** Buchwalds Dialkylbiarylphosphanliganden.

mit deren Hilfe sie eine Reihe der Anforderungen bei Kreuzkupplungen fast ideal erfüllen können. Als sperrige und elektronenreiche Liganden sollten sie die einfach koordinierte  $[LPd^0]$ -Form des Katalysators begünstigen und somit die oxidative Addition im Katalysezyklus erleichtern.

Solche einfach koordinierten Komplexe haben weitere Vorteile, darunter auch eine schnellere Transmetallierung (welche die konkurrierende Protodeborierung bei Suzuki-Kreuzkupplungen zurückdrängen könnte) und eine schnellere reduktive Eliminierung als mit  $[L_2Pd^0]$ -Spezies.<sup>[22]</sup> Der zweite Punkt ist besonders wichtig für Kreuzkupplungen unter Beteiligung von Alkylgruppen, bei denen als Konkurrenzreaktion zur reduktiven Eliminierung eine  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung auftreten kann. Bei der reduktiven Eliminierung nimmt die Koordinationszahl des Metallzentrums ab, weshalb dieser Prozess durch sperrige Liganden begünstigt werden sollte, während bei der  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung die Koordinationszahl entweder gleichbleibt oder zunimmt, sodass Liganden mit großem Raumbedarf hinderlich wirken sollten. Insgesamt gesehen erschweren die sperrigen, elektronenreichen Liganden also die konkurrierende  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung und andere Nebenreaktionen bei der abschließenden Spaltung der Diorganopalladium-Zwischenstufe im Katalysezyklus.<sup>[19b]</sup>

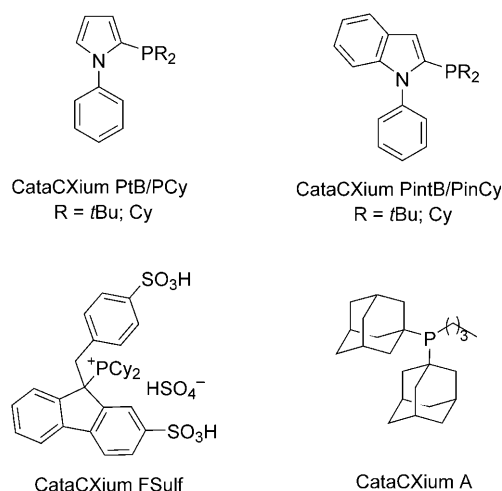
Als weiteres wichtiges Strukturmerkmal von Buchwalds Liganden ist der nicht-phosphanylierte Arenring der Biaryl-einheit zu nennen, der den Palladium(0)-Katalysator durch  $\pi$ -Wechselwirkungen stabilisiert. Durch Einführen von Substituenten in *ortho*-Stellung an diesem Ring lässt sich eine *ortho*-Metallierung verhindern und die sterische Abschirmung des Metallzentrums weiter verbessern (Schema 5).<sup>[15c,23]</sup>



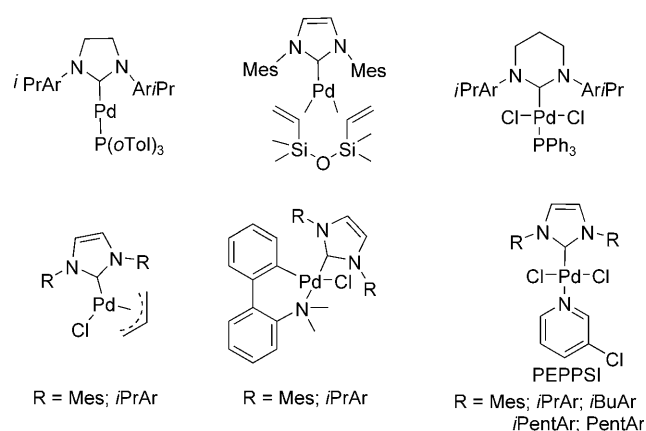
**Schema 5.** Strukturmerkmale von Dialkylbiarylphosphanliganden und die stabilisierende Wirkung des nicht-phosphanylierten Arenrings.

Weitere erfolgreiche Ligandenfamilien mit ähnlichen Strukturelementen wurden beschrieben; am bekanntesten sind wohl die in Schema 6 gezeigten CataCXium-Liganden.<sup>[24]</sup>

Aus ähnlichen Gründen wie die Phosphane haben sich auch N-heterocyclische Carbene (NHCs) ausgesprochen gut bewährt (Schema 7). NHCs sind elektronenreiche  $\sigma$ -Donorliganden, die nur gering als  $\pi$ -Akzeptoren wirken und Elektronendichte vom Metallzentrum abziehen. Die in freiem Zustand unbeständigen NHCs dissoziieren kaum vom Metallzentrum, sodass man stabile Katalysatoren erhält. Neben den Beiträgen von Herrmann,<sup>[25]</sup> Beller,<sup>[26]</sup> Nolan,<sup>[27]</sup> Glorius<sup>[28]</sup> und Cloke,<sup>[29]</sup> die dieses Gebiet geprägt haben, ist auch die Einführung der PEPPSI-Katalysatoren durch Organ zu erwähnen.<sup>[15b,e]</sup> Wie bei den Phosphanliganden liefern hier sehr sperrige Systeme die besten Ergebnisse, wobei das



**Schema 6.** CataCXium-Liganden.



**Schema 7.** Einfach koordinierte Palladium-NHC-Komplexe für Kreuzkupplungen. *iPrAr* = Diisopropylphenyl.

Ligand-Palladium-Verhältnis über die Aktivität des Katalysators entscheiden kann.

### 3. Organoborverbindungen im Vergleich

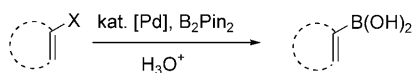
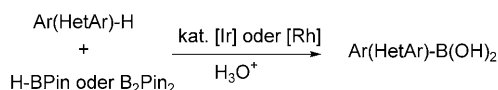
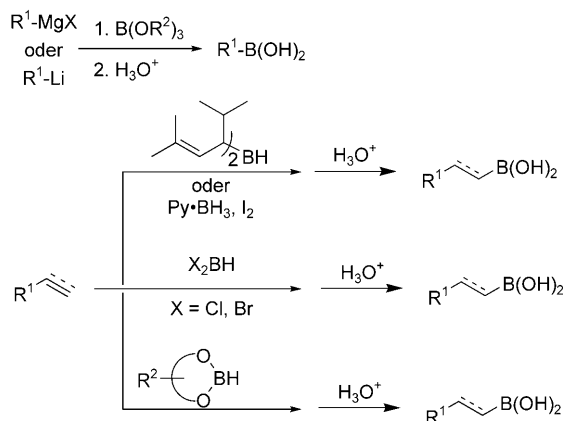
In zahlreichen Studien wurde versucht, die Suzuki-Miyaura-Reaktion zu verallgemeinern und zu perfektionieren. Über dreißig Jahre lang wurden vor allem verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, später dann auch die Metallvorstufen und Liganden variiert. Erstaunlicherweise wurde eine der wichtigsten Komponenten aber kaum beachtet: die Organoborverbindung als Reaktionspartner.

Bei der Bewertung der verfügbaren Organobornucleophile für Kreuzkupplungen sei vor direkten Vergleichen gewarnt. Manche Forschergruppen optimieren erst die Reaktionsbedingungen für eine Klasse von Organoborverbindungen, beispielsweise für Boronsäuren, und testen dann Boron- oder Borsäureester unter denselben Bedingungen.<sup>[30]</sup> Solche Studien liefern irreführende Ergebnisse, weil das beste experimentelle Protokoll für eine Art von Organoborverbin-

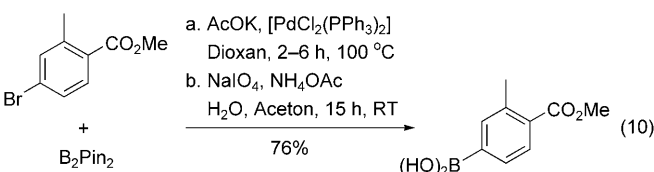
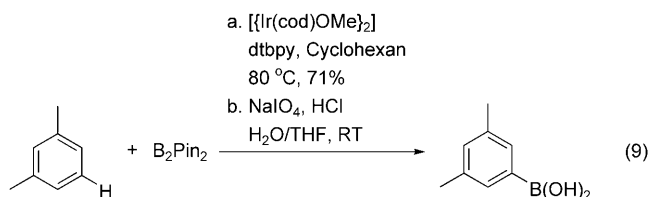
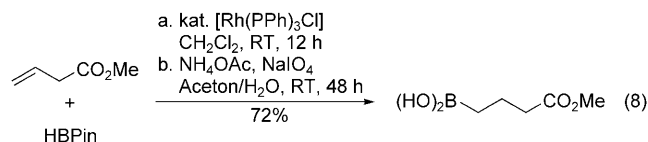
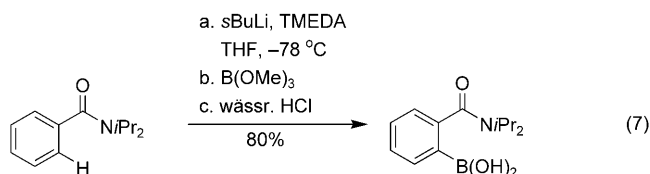
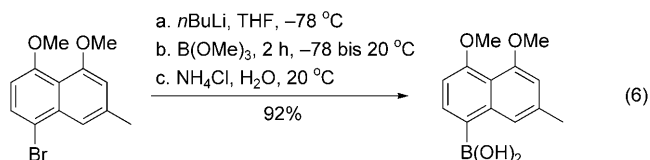
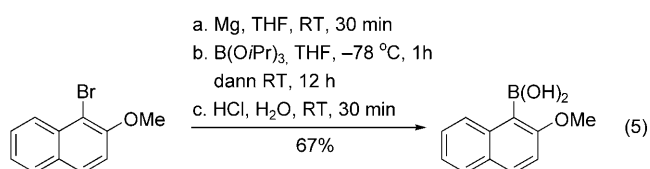


dungen in Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen meist ganz und gar nicht auf die anderen Arten abgestimmt ist. Um die relative Effizienz in Kreuzkupplungen zu ermitteln, betrachtet man am besten jede Klasse von Organoborreagentien unter den jeweils optimierten Bedingungen.

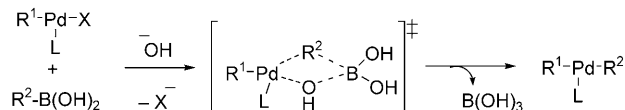
Es ist nachvollziehbar, warum sich Boronsäuren als der Maßstab aller Borreagentien in Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen herauskristallisiert haben. Sie sind leicht und auf vielerlei Weise zugänglich [Schema 8, Gl. (5)–(10)],<sup>[31]</sup> und überdies sind Tausende dieser Reagentien mit vielfältigen Strukturen kommerziell erhältlich. Von einigen Ausnahmen



**Schema 8.** Allgemeine Herstellungsverfahren für Boronsäuren.

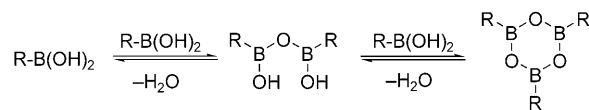


abgesehen (z.B. Cyclopropylboronsäure, Vinylboronsäure<sup>[32]</sup> und zahlreiche Heteroarylboronsäuren),<sup>[14,32,33]</sup> sind Boronsäuren gut lagerfähig. Und sie erscheinen aus mechanistischer Sicht wie prädestiniert für die Kreuzkupplung, weil die Hydroxygruppen am Boratom an das intermediäre Organopalladiumhalogenid koordinieren und so die andernfalls schwierige Transmetallierung am schwach nucleophilen Borzentrum erleichtern können (Schema 9).<sup>[34]</sup>



**Schema 9.** Substituenteneffekte bei der Transmetallierung von Organoborreagentien. X = Halogenid, L = Phosphan.

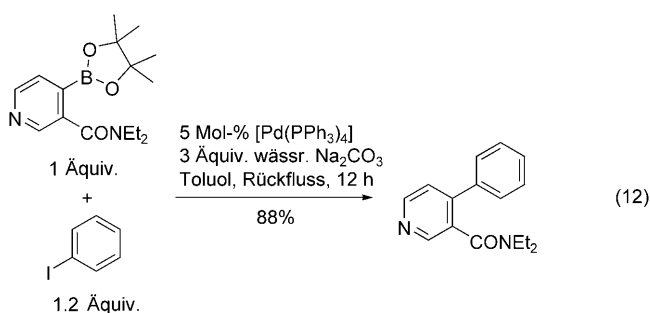
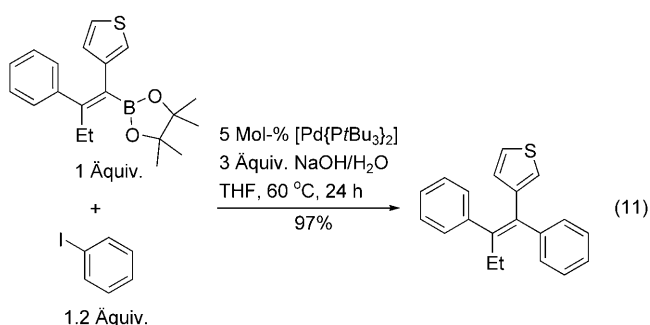
Ungeachtet ihrer breiten Anwendung haben Boronsäuren jedoch auch eindeutige Nachteile. Zunächst einmal liegen sie nicht monomer vor, sondern eher als dimere und cyclotrimere Anhydride (Schema 10).<sup>[35]</sup> Das schränkt ihre Anwendung kaum ein, weil diese Anhydride unter typischen Kreuzkuppelungsbedingungen leicht wieder zu den Boronsäuren hydrolysiert werden, doch es führt dazu, dass die Boronsäuren oft nicht kristallin oder in Pulverform erhalten werden, sondern als wachsartige Festkörper, was Schwierigkeiten bei der Reinigung mit sich bringen kann. Wegen der relativ leichten



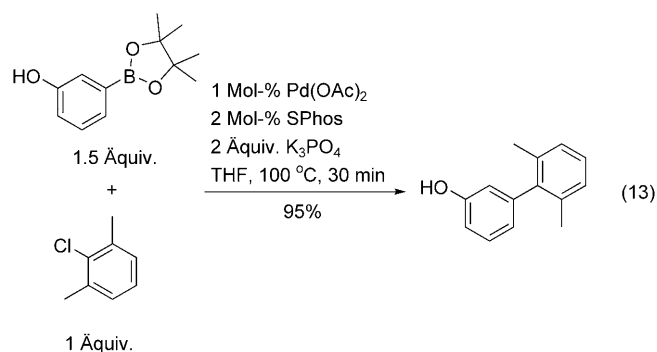
**Schema 10.** Boronsäuren liegen mit ihren dimeren und trimeren Anhydriden im Gleichgewicht vor.

Protodeborierung, auch unter optimierten Bedingungen, werden die Boronsäuren üblicherweise in beträchtlichem Überschuss eingesetzt (20–50%). Schließlich sind Boronsäuren empfindlich gegen Reagentien, die routinemäßig in organischen Synthesen verwendet werden, sodass die Bor-Kohlenstoff-Bindungen nur selten Sequenzen unbeschadet überstehen, in denen das Molekülgerüst modifiziert wird. Daher werden entweder kommerziell erhältliche Boronsäuren eingesetzt, oder die Boronsäurefunktion wird vor der Kreuzkupplung hergestellt und direkt umgesetzt. Diese Vorgaben beeinträchtigen die Syntheseplanung für Verbindungen mit komplizierter Molekülstruktur und für diversitätsorientierte Bibliotheken gleichermaßen.

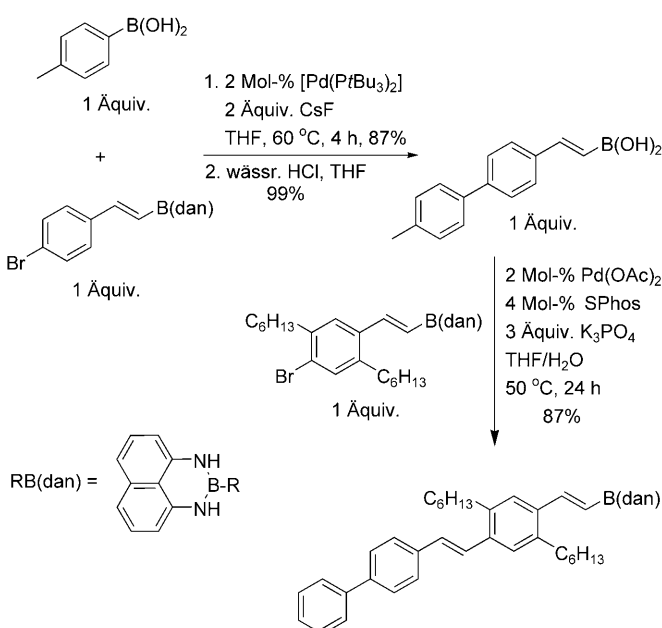
Boronsäureester wie Pinacolboronate können als geschützte Boronsäuren betrachtet werden, sodass Umwandlungen des Molekülgerüsts in ihrer Gegenwart in begrenztem Maß möglich sind.<sup>[36]</sup> Boronsäureester sind monomere Spezies, und insbesondere Pinacolboronate sind oft kristalline Festkörper, was ihre Reinigung erleichtert. Einige Boronsäureester lassen sich chromatographisch reinigen, allerdings kommt es dabei häufig zu Verlusten durch Hydrolyse. Die größten Nachteile bei der Verwendung von Boronsäureestern anstelle von Boronsäuren sind die schlechtere Atomökonomie und die Tatsache, dass sich die stabilsten und am häufigsten verwendeten Derivate, die Pinacolboronate, von einem vergleichsweise teuren Alkohol ableiten. Viele Kreuzkupplungen mit Pinacolboronaten verlaufen dafür unter optimierten Bedingungen sehr effizient [Gl. (11)–(13)].<sup>[37]</sup>



Als Alternativen zu Pinacolboronaten wurden kürzlich weitere Derivate vorgestellt, in denen die Boronsäuren besser geschützt sind. Suginome und Mitarbeiter entwickelten 1,8-Naphthalindiaminoborane RB(dan), mit deren Hilfe die



Kreuzkupplung einer Boronsäure in Gegenwart einer zweiten, geschützten Borfunktion ausgeführt werden kann (Schema 11).<sup>[38]</sup> Während die „dan“-Gruppen die Boronsäurefunktion effektiv schützen, hat dieses Verfahren den

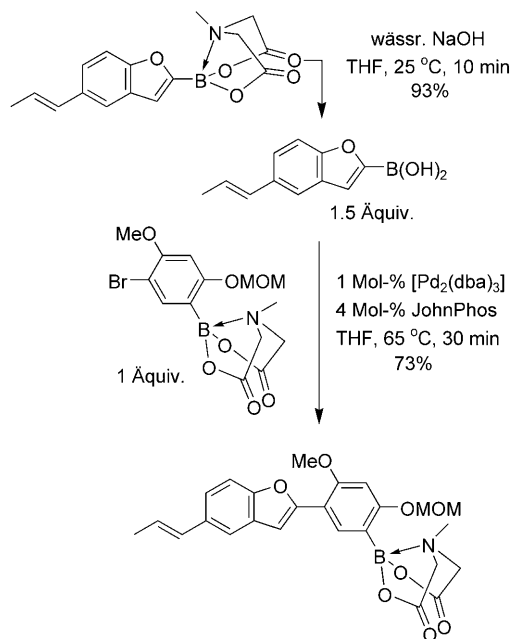


Schema 11. Kreuzkupplungen mit Suginomes „dan“-Reagentien.

Nachteil, dass die Boronate erst wieder zu den Boronsäuren hydrolysiert werden müssen, bevor sie an Kreuzkupplungen teilnehmen können. Dies verringert nicht nur die Effizienz solcher Synthesen, sondern führt auch dazu, dass der Kreuzkupplungsschritt den für Umsetzungen mit Boronsäuren üblichen Einschränkungen unterliegt.

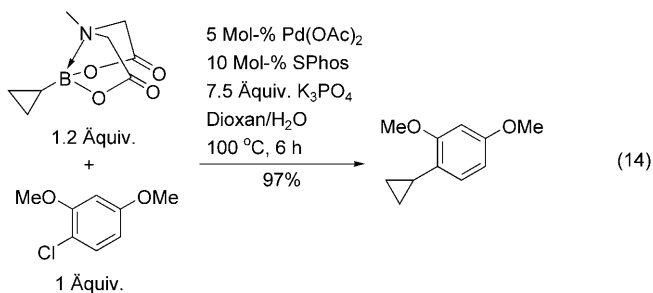
In ähnlicher Weise wurden *N*-Methyliminodiacetato-(MIDA)-Boronate von Burke und Mitarbeitern als stabile kristalline Materialien mit etlichen vorteilhaften Eigenschaften eingeführt.<sup>[32b,39]</sup> Sie lassen sich leicht chromatographisch reinigen, und die MIDA-Gruppe schützt das Borzentrum effizient, folglich kann das Molekülgerüst funktionalisierter MIDA-Boronate in vielerlei Weise modifiziert werden. Die Schwachstelle liegt auch bei den MIDA-Boronaten in der Fähigkeit zur Kreuzkupplung. In einigen Fällen müssen die MIDA-Boronate vor der Kupplung zu den Bo-

ronsäuren hydrolysiert werden (Schema 12), mit entsprechenden Konsequenzen für die Effizienz der Synthese. Wie auch die „dan“-Reagentien haben die MIDA-Reagentien



**Schema 12.** Kreuzkupplungen mit Burkes MIDA-Reagentien.

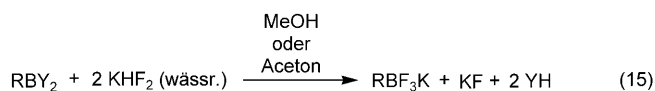
also dieselben Probleme bei Kupplungen wie Boronsäuren. So müssen MIDA-Reagentien, die leicht eine Protodeborierung eingehen (insbesondere Cyclopropyl- und Heteroaryl-derivate), in deutlichen Überschüssen eingesetzt werden [20–50 %; Gl. (14)]. Aus diesen Gründen, und auch in Anbetracht der schlechteren Atomökonomie und des extrem hohen Preises der Schutzgruppe, sind MIDA-Boronate alles andere als ideal.



#### 4. Organotrifluorborate und einfach koordinierte Palladiumkatalysatoren: ein „Volltreffer“

Organotrifluorborate ( $\text{RBF}_3\text{K}$ ) sind schon längere Zeit bekannt,<sup>[40]</sup> doch erst nachdem Vedejs und Mitarbeiter ein Syntheseverfahren mit  $\text{KHF}_2$  erschlossen hatten, wurden diese Reagentien verbreitet angewendet [Gl. (15)].<sup>[41]</sup> Auf diese Weise kann so gut wie jede Organoborverbindung mit zwei austauschbaren Substituenten leicht und effizient in das

entsprechende Kaliumorganotrifluorborat umgewandelt werden. Abhängig vom Ausgangsmaterial ist die Reaktion binnen Minuten bis hin zu 2 h abgeschlossen. Weit über 400  $\text{RBF}_3\text{K}$ -Verbindungen mit vielfältigen Strukturen sind bekannt, und so gut wie jedes dieser Salze ist kristallin oder pulverförmig, sodass es normalerweise recht einfach ist, Organotrifluorborate zu isolieren. Nach der Reaktion mit  $\text{KHF}_2$  werden alle Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird in heißem Aceton oder Acetonitril aufgenommen. In diesen Solventien sind die Organotrifluorborate löslich, sodass sie durch Filtration vom KF abgetrennt werden können. Nach dem Abkühlen der Lösung fallen die gewünschten  $\text{RBF}_3\text{K}$ -Reagentien oft direkt aus, ansonsten können Fällungsmittel wie  $\text{Et}_2\text{O}$  oder Hexan zugesetzt werden. Eine weitere effiziente Isolierungsmethode ist die kontinuierliche Extraktion: Ein einfacher Soxhlet-Extraktor kann verwendet werden, um die Organotrifluorborate zu isolieren. Dazu wird die feste Mischung aus  $\text{RBF}_3\text{K}$  und KF nach Entfernen des Lösungsmittels in die Hülse des Extraktors überführt, und das Organotrifluorborat wird mit heißem Aceton oder Acetonitril extrahiert. So können über 100 g Material leicht und effizient prozessiert werden.



Y = Halogen, OR,  $\text{NR}_2$ , Allyl

Zusätzlich zu der Stabilität, den günstigen physikalischen Eigenschaften, der Herstellung in größerem Maßstab und der leichten Handhabung von Organotrifluorboraten sprechen auch die Aspekte Atomökonomie und Preis für ihre Verwendung (Tabelle 1).<sup>[42]</sup> Außer den Boronsäuren selbst sind die Organotrifluorborate die bei weitem billigsten und atomeffizientesten Reagentien.

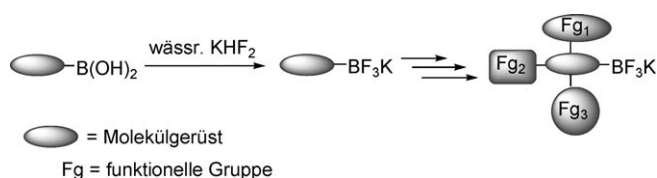
**Tabelle 1:** Wirtschaftlichkeit von Borsubstituenten.

	Preis in \$ pro Moläquiv.	Molmasse im Derivat
$\text{KHF}_2$	5.80 <sup>[a]</sup>	96.09
Pinacol	57.31 <sup>[a]</sup>	116.16
1,8-Naphthalindiamin (dan)	51.41 <sup>[b]</sup>	156.18
N-Methyliminodiacetat (MIDA)	697.40 <sup>[a]</sup>	145.11

[a] Aldrich. [b] TCI America.

Im Unterschied zu den Boronsäuren sind Organotrifluorborate aber ausgesprochen beständig unter den Bedingungen zahlreicher Reaktionen, sodass komplizierte Molekülgerüste aufgebaut werden können, wobei die Kohlenstoff-Bor-Bindung erhalten bleibt (Schema 13).<sup>[42c]</sup> Unter diese Umsetzungen fallen verschiedene Oxidationen,<sup>[43]</sup> Wittig- und ähnliche Alkenierungen,<sup>[44]</sup> reduktive Aminierungen,<sup>[45]</sup> Substitutionen,<sup>[46]</sup> Metall-Halogen-Austausch,<sup>[47]</sup> Kondensationen,<sup>[48]</sup> 1,3-dipolare Cycloadditionen<sup>[49]</sup> und Kreuzkupplungen.<sup>[50]</sup>





**Schema 13.** Aufbau komplizierter Molekülstrukturen in Gegenwart von Organotrifluorboraten.

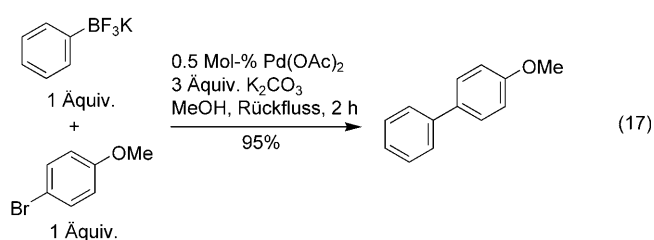
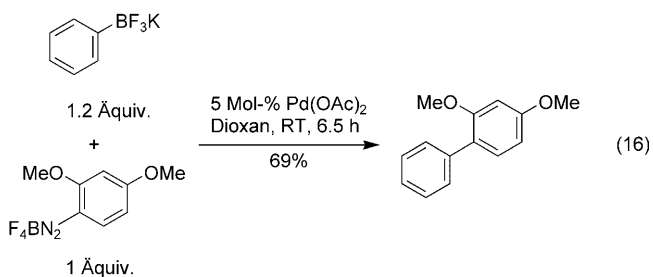
Am wichtigsten ist aber wohl der Wert von Organotrifluorboraten für Kreuzkupplungen. Trifluorborate mit praktisch allen Arten von organischen Substituenten (Aryl, Heteroaryl, Alkenyl, Alkynyl und Alkyl) können an Kreuzkupplungen teilnehmen. In diesen Umwandlungen beweisen die Organotrifluorborate eine hohe Beständigkeit gegen die bei anderen Organoborreagentien konkurrierende Protodeborierung. Daher genügt praktisch immer ein Äquivalent des Organotrifluorborats bezogen auf den elektrophilen Kreuzkupplungspartner, was die Effizienz weiter steigert und die Kosten senkt.

In vielen Fällen sind Organotrifluorborate anderen Organoborverbindungen überlegen; nicht nur in Bezug auf ihre Vielseitigkeit und ihre vorteilhaften chemischen und physikalischen Eigenschaften, sondern auch wegen ihrem Verhalten in Kreuzkupplungen. So hat sich die Kombination aus einfach koordinierten Palladiumkomplexen als Katalysatoren und Organotrifluorboraten bei Kreuzkupplungen in der Synthese organischer Verbindungen als überaus durchschlagungskräftig erwiesen.

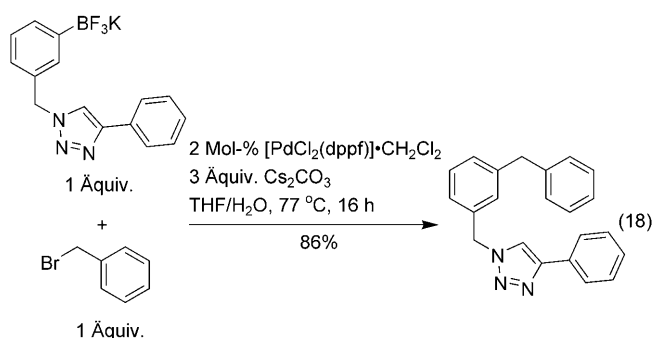
#### 4.1. Kreuzkupplungen mit Aryl- und Heteroaryltrifluorboraten

Genêt und Mitarbeiter erkannten als erste den Wert von Organotrifluorboraten für Kreuzkupplungen, in denen Arendiazoniumsalze als Reaktionspartner dienten [Gl. (16)].<sup>[51]</sup> Später wurden sie auch mit Arylbromiden kombiniert; bei den Reaktionen in Methanol reichten relativ geringe Katalysatormengen aus, und der Zusatz besonderer Liganden war nicht erforderlich [Gl. (17)]. In einigen Fällen war auch Wasser als Lösungsmittel geeignet, und viele der Reaktionen waren nicht sauerstoffempfindlich.<sup>[52]</sup>

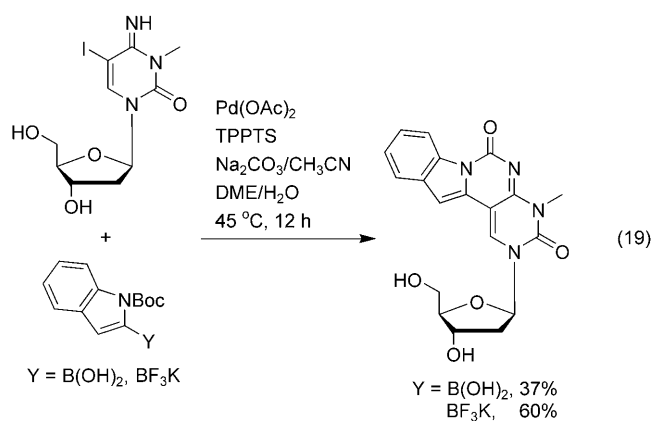
Gelegentlich haben sich Aryltrifluorborate auch ohne den Einsatz optimierter Liganden gegenüber Boronsäuren und Pinacolboronaten als überlegen erwiesen. So lieferten Kupplungen von Aryltrifluorboraten mit äquimolaren Mengen an Benzylbromiden die gewünschten Produkte in

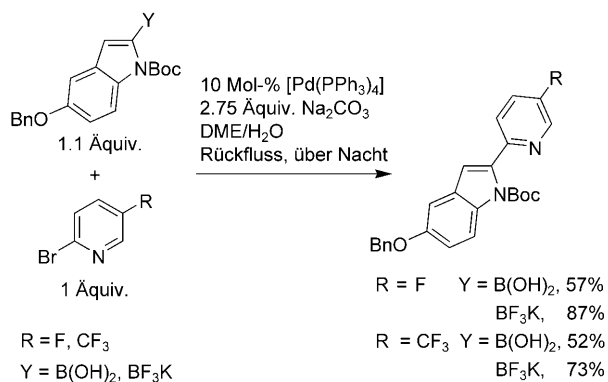


hohen Ausbeuten [Gl. (18)],<sup>[53]</sup> wohingegen zuvor beschriebene Prozeduren mit Boronsäuren noch 1.5–2.0 Äquivalente an Organoborreagens benötigten, um die Homokupplung der Halogenidkomponente zu vermeiden.<sup>[54]</sup>

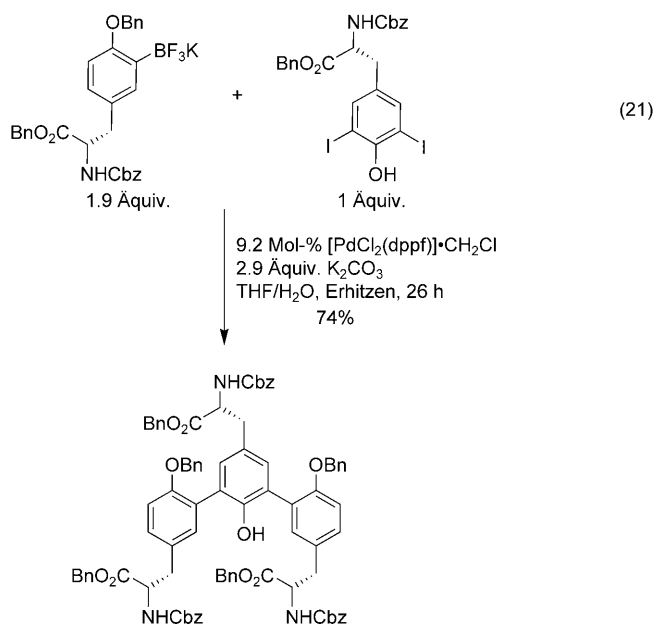


Die Verwendung von Organotrifluorboraten bei Heteroaren-Kreuzkupplungen hat spezifische Vorteile. Zum Beispiel versuchten Sekine und Mitarbeiter, im Verlauf der Synthese fluoreszierender Nucleoside, eine Indolboronsäure mit einem Heteroaryliodid zu kuppeln,<sup>[55]</sup> erzielten dabei aber nur eine Ausbeute von 37% [Gl. (19)]. Der Wechsel zum entsprechenden Organotrifluorborat steigerte die Ausbeute auf 60%. Meggers et al. entdeckten ähnliche Unterschiede bei ihrer Synthese von Proteinkinase-Inhibitoren [Gl. (20)].<sup>[56]</sup> Das bessere Abschneiden der Organotrifluorborate in dieser Untersuchung wurde auf die erschwerte Indol-Homokupplung zurückgeführt, die bei Kreuzkupplungen mit analogen Boronsäuren problematisch war.



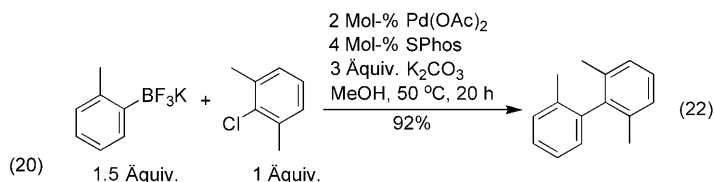


Noch bemerkenswerter war der Unterschied bei der Synthese eines Trityrosins über eine doppelte Biarylkupplung. Die Umsetzung mit dem Aryltrifluorborat erreichte eine Ausbeute von 74%, mit dem entsprechenden Pinacolboronat wurde das gewünschte Produkt dagegen nicht erhalten [Gl. (21)].<sup>[57]</sup>



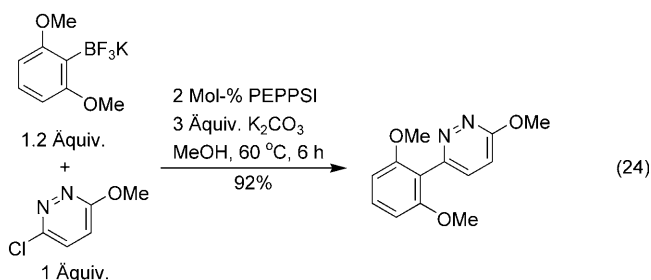
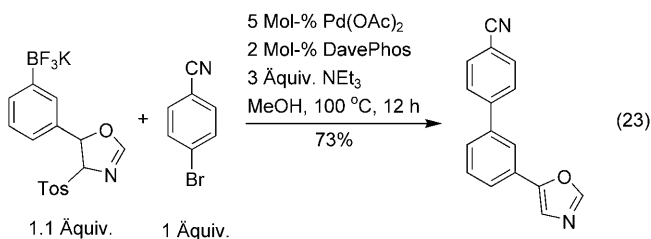
Für Systeme mit zunehmendem sterischen und elektronischen Anspruch waren aber hoch effiziente Liganden erforderlich. Buchwald und Barder setzten als erste auf Liganden, die einfach koordinierte Komplexe bilden,<sup>[58]</sup> um Aryltrifluorborate mit verschiedenen Arylchloriden zu kupeln, wobei auch schwierige elektronenreiche und sterisch befrachtete Substrate umgesetzt wurden [Gl. (22)]. Die Methode lässt sich mit den besten Verfahren für die Kreuzkupplung der anspruchsvollen Arylchloride mit Boronsäuren vergleichen.<sup>[59]</sup>

Mithilfe eines angepassten Verfahrens wurden Sulfonyloxazolin-substituierte Aryltrifluorborate in Oxazolinylbiaryle umgewandelt. Bei der Kreuzkupplung, die unter Eli-

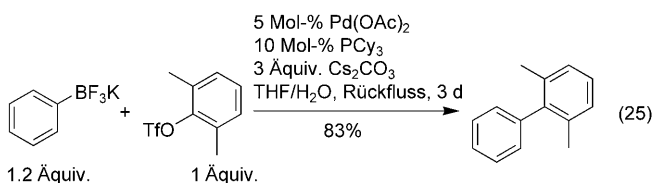


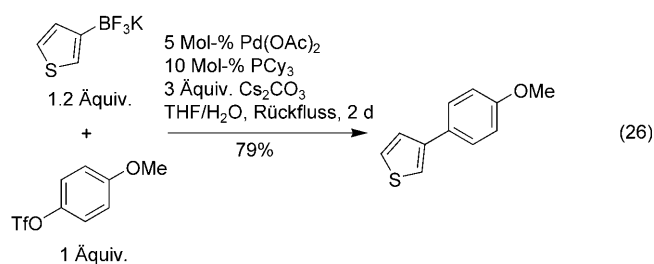
minierung der Sulfinsäure verläuft,<sup>[48]</sup> erwies sich DavePhos als effizientester Ligand [Gl. (23)].

Die von Organ et al. entwickelten PEPPSI-Katalysatoren wurden auch erfolgreich eingesetzt, um Kreuzkupplungen von Aryltrifluorboraten mit Aryl- und Heteroarylchloriden unter Bedingungen zu ermöglichen, die denen für Umsetzungen mit den entsprechenden Boronsäuren ähnlich sind [Gl. (24)].<sup>[60]</sup>

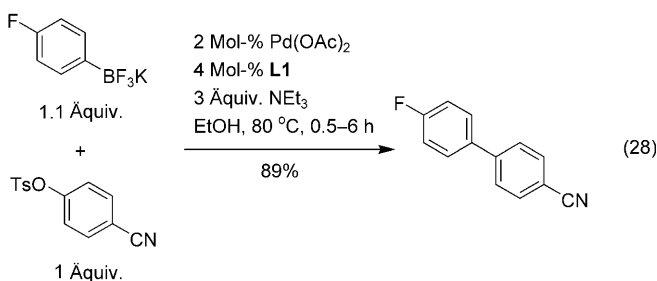
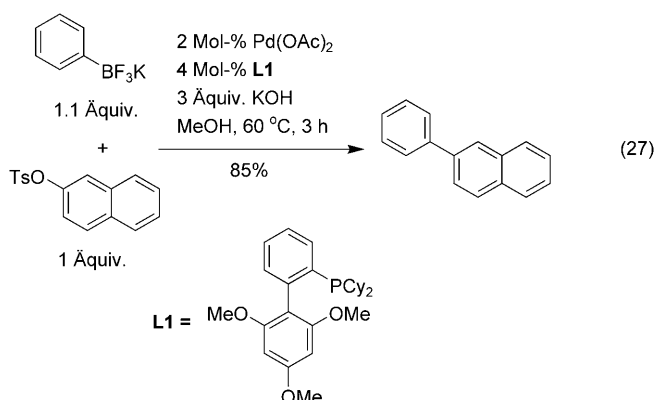


Weil sie leicht aus Phenolen erhältlich sind, werden Aryl- und Heteroaryltriflate als Substrate für Kreuzkupplungen sehr geschätzt. Während elektronenarme Aryltriflate ohne Zusatz von Liganden gekuppelt werden konnten (0.5 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH; Bedingungen für Arylbromide verfeinert),<sup>[61]</sup> lieferten elektronenreiche Triflate nur Spuren der Produkte, und auch der Einsatz von [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] als Vorstufe brachte keine Verbesserung.<sup>[62]</sup> In Gegenwart des sperrigen Liganden PCy<sub>3</sub> ergaben sie in Kupplungen mit Aryl- und Heteroaryltrifluorboraten die gewünschten Produkte aber in hohen Ausbeuten [Gl. (25) und (26)], was bestätigt, wie gut diese beiden Reaktionskomponenten zusammenpassen.

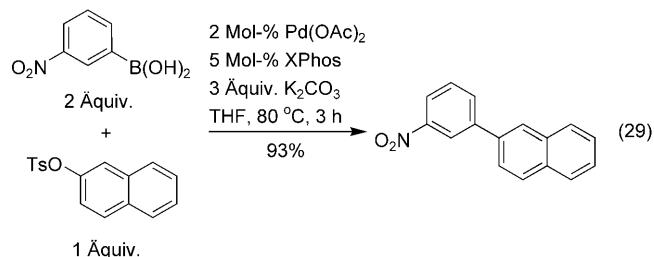




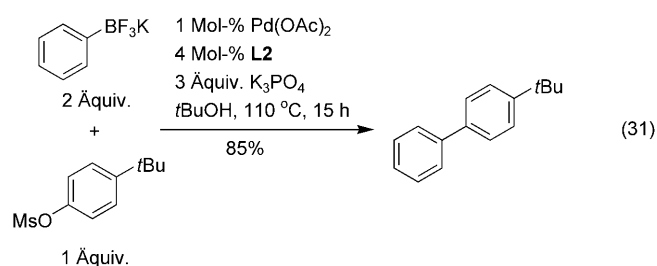
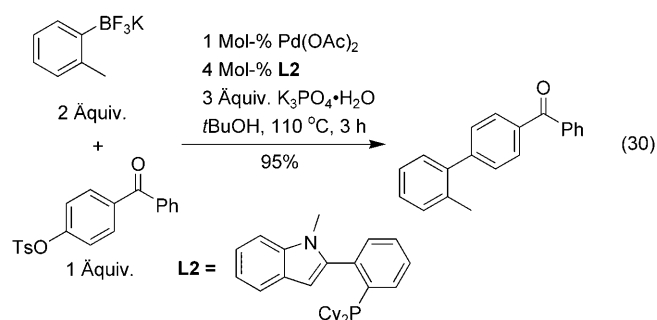
Arylmesylate und -tosylate sind schwierige Substrate in Kreuzkupplungen,<sup>[63]</sup> doch ihre Hydrolysebeständigkeit und der niedrigere Preis als bei Triflaten zählen als definitive Pluspunkte. Wu und Mitarbeiter beschrieben Reaktionen [Gl. (27) und (28)]<sup>[64]</sup> mit Aryltrifluorboraten, die unter mil-



deren Bedingungen verliefen und weniger Borreagens benötigten als Umsetzungen mit den entsprechenden Boronsäuren [Gl. (29)].<sup>[63]</sup> Mit einem neuartigen Indolylphosphan-Ligand gelang die Kupplung eines einzigen Aryltosylats mit einem



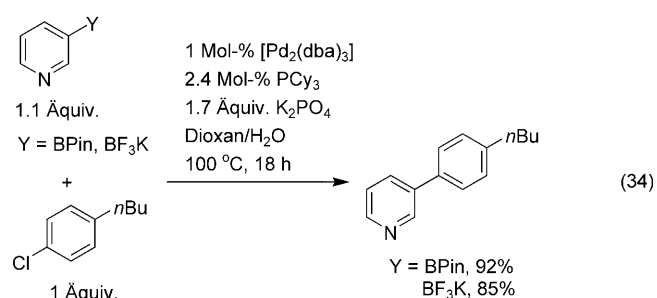
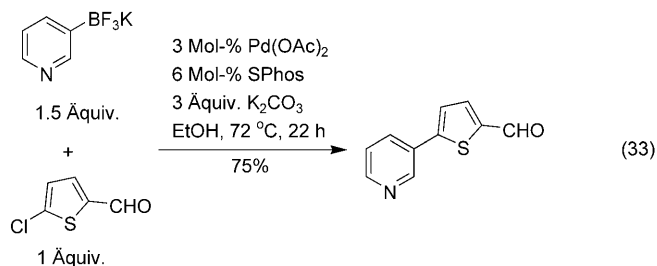
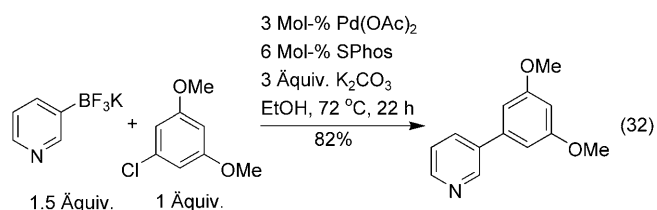
Organotrifluorborat unter denselben Bedingungen wie mit analogen Boronsäuren [Gl. (30)].<sup>[65]</sup> Es ist erwähnenswert, dass auch Arylmesylate als Elektrophile in Gegenwart desselben Indolylphosphan-Liganden mit Organotrifluorboraten umgesetzt wurden [Gl. (31)].<sup>[66]</sup> Kwongs Gruppe zeigte



anhand einiger Beispiele, dass auch für die Mesylate, die in Kreuzkupplungen deutlich weniger reaktiv sind als entsprechende Tosylate, Organotrifluorborate ebenso effektive Reaktionspartner sind wie Boronsäuren und Pinacolboronate.

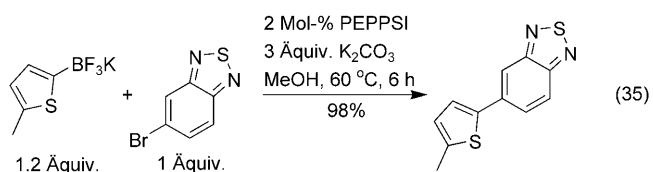
Eine der größten Herausforderungen auf dem Gebiet der Kreuzkupplungen war es, effiziente und allgemein anwendbare Verfahren für Heteroarylborverbindungen zu entwickeln. Wie bereits erwähnt, neigen einige Heteroarylboronsäuren stark zur Protodeborierung, wobei die Protolyse der Kohlenstoff-Bor-Bindung über  $10^6$ -mal schneller ablaufen kann als bei Phenylboronsäure.<sup>[32b,33]</sup> Daher zersetzen sich viele dieser Heteroarylboronsäuren bei der Lagerung, und auch bei Kupplungsansätzen tritt die Protodeborierung als Konkurrenzreaktion auf. In den meisten Kreuzkupplungsprotokollen mit Arylboronsäuren und MIDA-Komplexen werden aus diesem Grund Überschüsse von 10–50 % oder mehr an Borreagens eingesetzt, um dafür zu sorgen, dass genug Nucleophil für die Kupplung mit den elektrophilen Arylhalogeniden verfügbar ist.<sup>[32b,67]</sup>

In frühen Studien hatte sich bereits angedeutet, dass eine effiziente Kupplung von Heteroaryltrifluorboraten mit optimierten, einfach koordinierten Palladiumkomplexen als Katalysatoren möglich sein könnte. Buchwald und Barder nutzten etwa den Liganden SPhos in Kreuzkupplungen von Pyridin-2-yltrifluorborat mit Aryl- und Heteroarylchloriden [Gl. (32) und (33)],<sup>[58]</sup> und Fu und Mitarbeiter fanden, dass Organotrifluorborate bei Verwendung des Liganden PCy<sub>3</sub> in einer ähnlichen Reaktion fast ebenso gute Ergebnisse lieferten wie Pinacolboronate [Gl. (34)].<sup>[68]</sup> Organ et al. untersuchten die Kreuzkupplung von Heteroaryltrifluorboraten

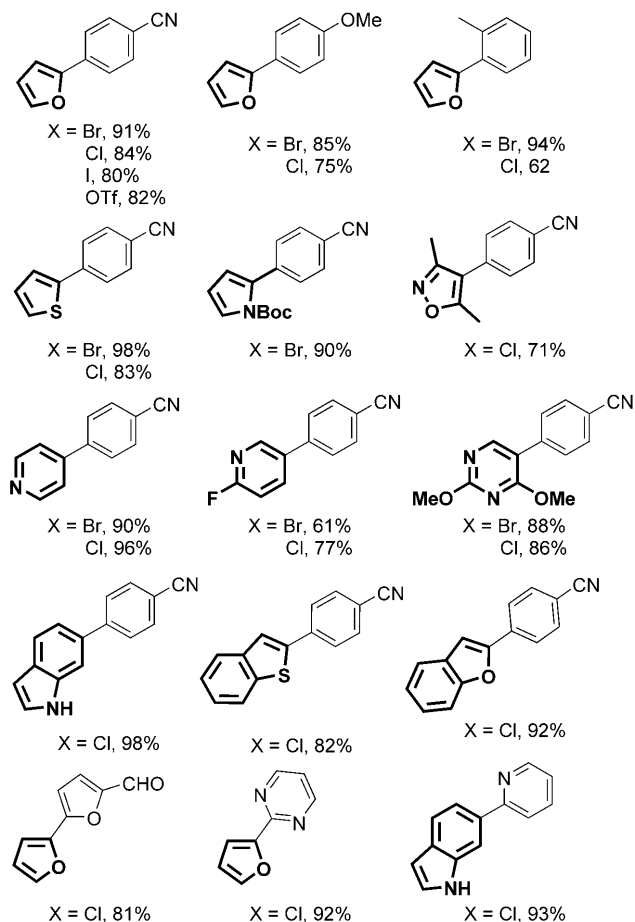
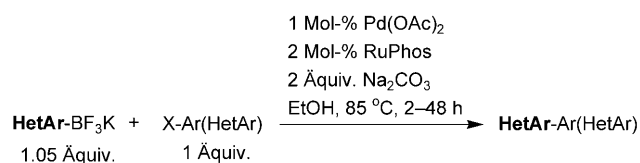


mit Arylbromiden in Gegenwart ihres PEPPSI-Katalysators anhand eines Fallbeispiels [Gl. (35)].<sup>[60]</sup>

Die umfangreichste Studie zu diesem Thema überzeugte dann aber, dass die Kombination aus Kaliumheteroaryltri-



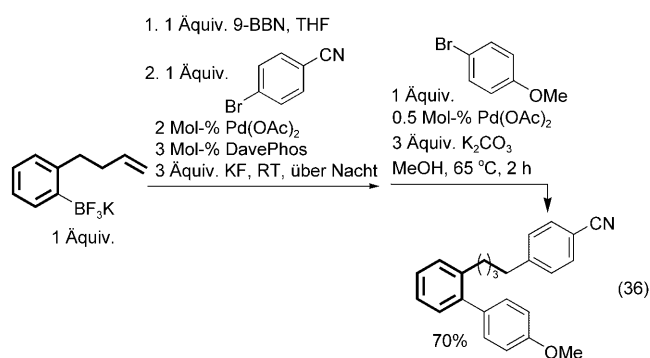
fluorboraten und einfach koordinierten Palladiumkomplexen ideal für derartige Kreuzkupplungen ist (Schema 14).<sup>[69]</sup> In dieser Studie wurde Furan-2-yltrifluorborat als Bezugssubstrat gewählt, weil die entsprechende Boronsäure mit einem für andere Heteroarylboronsäuren optimierten System keinerlei Kupplungsprodukt ergeben hatte.<sup>[70]</sup> Die Untersuchung zeigte nicht nur, dass Heteroaryltrifluorborate über lange Zeit gelagert werden können, sondern es wurden auch allgemeine Reaktionsbedingungen erarbeitet, unter denen Kreuzkupplungen von 23 Heteroaryltrifluorboraten mit verschiedenartigen Strukturen hohe Ausbeuten lieferten. Diese Bedingungen sind zudem milder als bei den meisten zuvor beschriebenen Transformationen, es werden recht geringe Katalysatormengen benötigt, und das Lösungsmittel ist umweltverträglich.



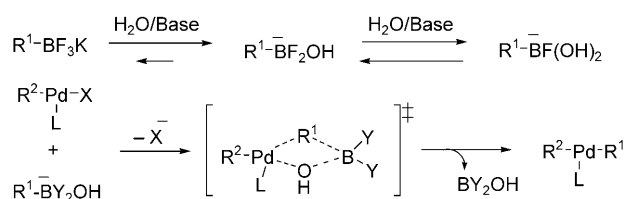
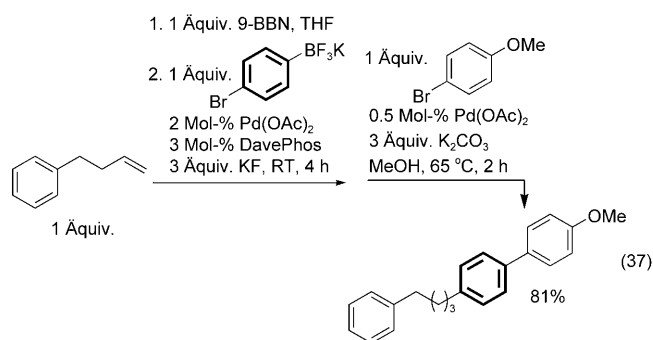
**Schema 14.** Kreuzkupplungen mit Heteroaryltrifluorboraten.

Die Trifluorborate haben auch ihre Vorteile als geschützte Boronsäurederivate, in deren Gegenwart andere Organoborfunktionen chemoselektiv gekuppelt werden können.<sup>[50]</sup> Dieses Konzept lässt sich in verschiedener Weise umsetzen. Zum einen kann ein ungesättigtes Aryltrifluorborat zunächst mit 9-BBN hydroboriert werden, und anschließend kann das resultierende Organoboran unter Ausschluss von Wasser eine Kreuzkupplung eingehen, wobei das Organotrifluorborat intakt bleibt. Der Zusatz eines zweiten Elektrophils unter protischen Bedingungen führt dann zur Kupplung der Trifluorboratgruppe, was die in Gleichung (36) gezeigte Dreikomponentenkupplung ergibt. Bei diesem Prozess erwies sich DavePhos als wirksamer Ligand für Kupplungen mit Alkyl-9-BBN-Reagentien und Aryltrifluorboraten.

Bei einer zweiten Variante wird ein Alkyl-9-BBN-Reagens mit einem Arylhalogenid gekuppelt, das zusätzlich eine Trifluorboratgruppe trägt. Die Alkyl-9-BBN-Funktion wird dabei selektiv gekuppelt, während die Aryltrifluorboratfunktion erhalten bleibt. Die Zugabe eines zweiten Elektro-



phils und eines protischen Lösungsmittels löst dann die Kupplung des Organotrifluorborats aus, sodass auch hier eine Dreikomponentenkupplung resultiert [Gl. (37)]. Beide beschriebenen Reaktionssequenzen nutzen die Tatsache, dass Alkyl-9-BBN-Reagentien unter Wasserausschluss gekuppelt werden können, Organotrifluorborate hingegen protische



**Schema 15.** Die Hydrolyse von Organotrifluorboraten erleichtert die Transmetallierung. X = Halogen; Y = OH, F; L = Phosphan.

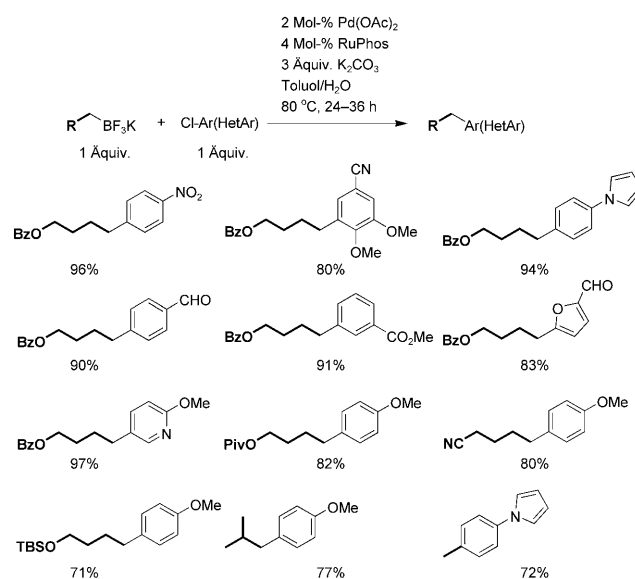
Bedingungen erfordern, um die Transmetallierung zu erleichtern (Schema 15).<sup>[52]</sup>

#### 4.2. Kreuzkupplungen mit Alkyltrifluorboraten

Kreuzkupplungen von Alkylgruppen sind ein zweites wichtiges Anwendungsfeld für die Kombination aus Organotrifluorboraten und elektronenreichen Liganden, die einfach koordinierte Komplexe bilden. Bei diesen Prozessen bereiten sowohl die langsamere Transmetallierung als auch die Möglichkeit einer  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung aus den Alkylpalladium-Zwischenstufen Schwierigkeiten. Weil konkurrierende Protodeborierungen normalerweise große Überschüsse

an Boronsäuren erforderlich machen, waren nur wenige erfolgreiche Kupplungen von Alkylboronsäuren mit Arylchloriden bekannt,<sup>[71]</sup> bis der erste Bericht über eine Reaktion dieser Elektrophile mit Alkyltrifluorboraten erschien.<sup>[72]</sup> Durch ihre Beständigkeit gegen die Protodeborierung ist der Einsatz von Alkyltrifluorboraten besonders dann von Vorteil, wenn die Transmetallierung langsam abläuft. In Kombination mit Liganden, die einfach koordinierte Komplexe bilden und dadurch die reduktive Eliminierung gegenüber der  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung begünstigen, ergibt sich ein leistungsfähiges Verfahren.

Bei einer Hochdurchsatzuntersuchung im Mikromaßstab<sup>[72]</sup> wurden allgemeine Bedingungen für die Kupplung primärer Alkyltrifluorborate mit Aryl- und Heteroarylchloriden gefunden; unter 72 Liganden lieferte RuPhos die besten Resultate (Schema 16). Alkyltrifluorborate mit vielfältigen



**Schema 16.** Kreuzkupplungen mit Alkyltrifluorboraten.

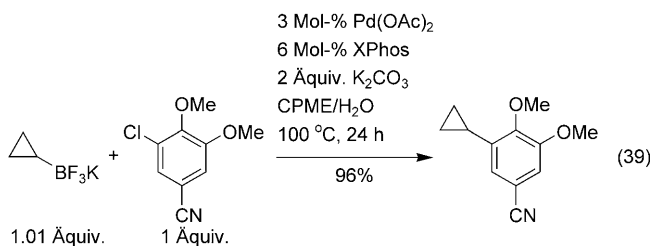
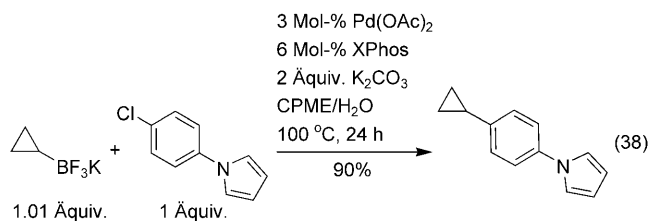
funktionellen Gruppen konnten auf diese Weise mit verschiedenartigen Elektrophilen umgesetzt werden.

Die Kombination aus Organotrifluorboraten und einfach koordinierten Palladiumkomplexen als Katalysatoren kann auch dann Vorteile haben, wenn keine  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung mit der Kreuzkupplung konkurriert. So reagierte Methyltrifluorborat mit einem elektronenreichen Arylchlorid in Gegenwart einer relativ geringen Mengen an  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{RuPhos}$  (Schema 16). Bei Verwendung von  $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  waren hingegen 9 Mol-% des Katalysators für die Umsetzung mit den reaktiveren elektronenarmen Arylbromiden erforderlich.<sup>[73]</sup>

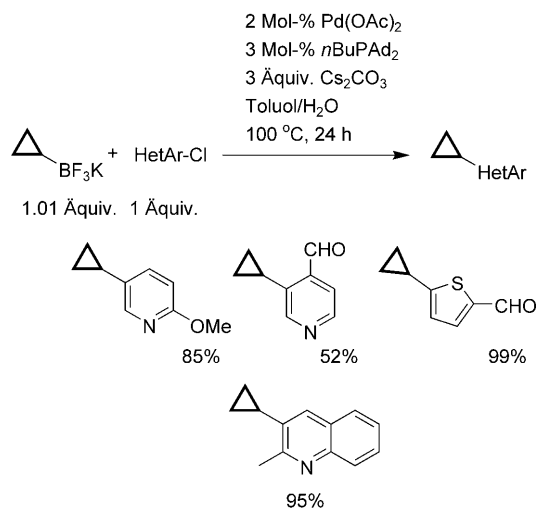
Cyclopropylboronsäure ist nicht beständig und zersetzt sich schnell unter Protodeborierung.<sup>[32b]</sup> Dagegen sind Cyclopropyltrifluorborate unbegrenzt lagerfähig. Diese Reagentien konnten zwar mit Arylbromiden und -iodiden unter Verwendung von  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  als Katalysator gekuppelt werden,<sup>[74]</sup> doch Arylchloride ließen sich weder in Gegenwart



von  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  noch von  $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$  umsetzen.<sup>[75]</sup> In einer Untersuchung von sieben Liganden erwies sich aber XPhos als eine sehr gute Wahl für diese Kreuzkupplungen von Cyclopropyltrifluorborat mit Arylchloriden [Gl. (38) und (39)].



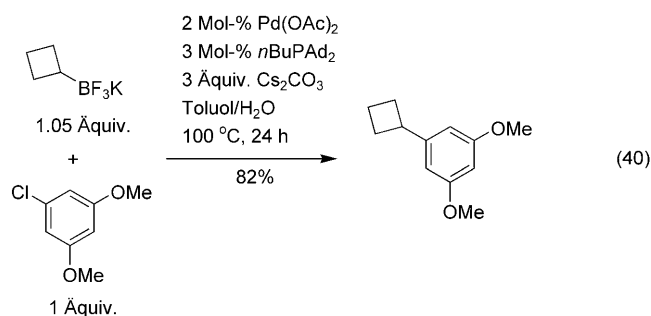
In ähnlichen Umsetzungen mit Heteroarylchloriden ließen bei Verwendung von XPhos und einigen anderen Liganden die Ausbeuten zu wünschen übrig, während sich mit CataXCium A als dem besten Ligand verschiedenartige Heteroarylchloride zumeist mit hervorragenden Ausbeuten kuppeln ließen (Schema 17).<sup>[75]</sup>



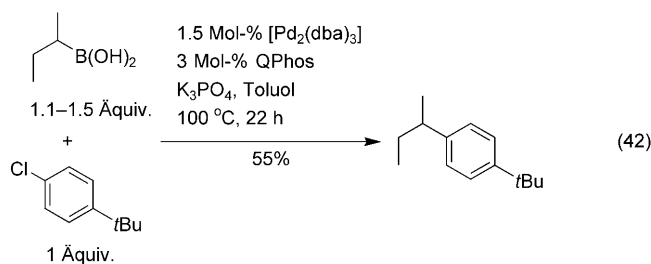
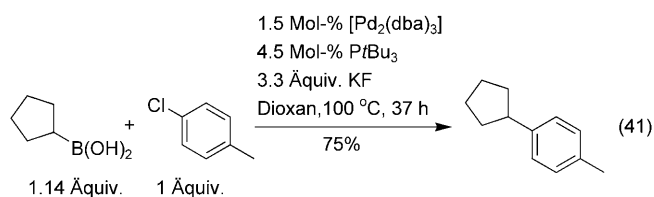
**Schema 17.** Kreuzkupplungen mit Cyclopropyltrifluorboraten.

Unter denselben Bedingungen gingen auch Cyclobutyltrifluorborate effiziente Kreuzkupplungen ein, sodass die erste Suzuki-Miyaura-Reaktion mit einem Cyclobutylborreagens überhaupt gelang [Gl. (40)].<sup>[75]</sup>

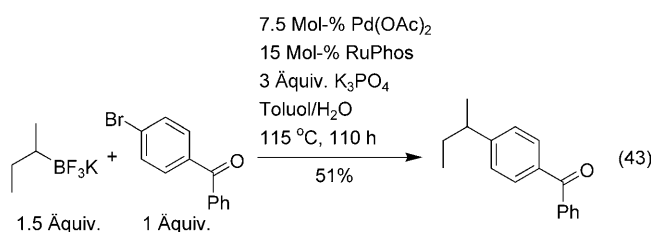
Eine der anspruchsvollsten Kreuzkupplungen war und ist die Umsetzung von (möglicherweise sogar enantiomerenangereicherten) sekundären Alkylborverbindungen mit



Arylhalogeniden. Bis ins Jahr 2008 waren gerade einmal zwei Beispiele für diese Reaktion bekannt, wobei jeweils Boronsäuren in Gegenwart von Systemen mit sperrigen, elektronenreichen Liganden gekuppelt wurden [Gl. (41) und (42)].<sup>[76]</sup> Über einen Versuch, diese Verfahren zu verallgemeinern, wurde leider noch nicht berichtet.

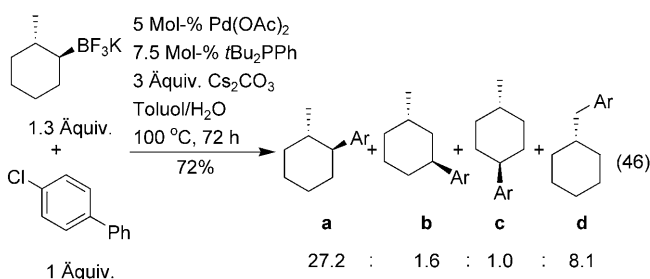
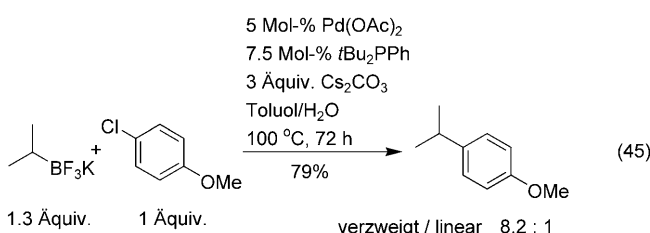
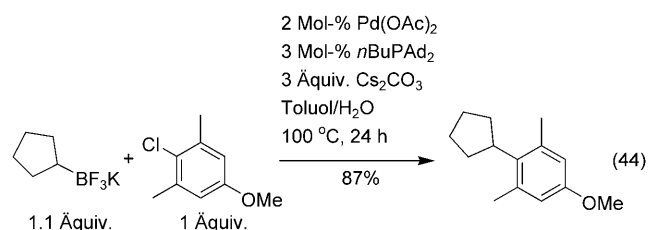


Im Jahr 2008 berichteten van den Hoogenband und Mitarbeiter über ein System mit dem Ligand RuPhos für Kreuzkupplungen von sekundären Alkyltrifluorboraten mit Arylbromiden,<sup>[77]</sup> das aber auch mit einem 50%-igen Überschuss an Alkyltrifluorborat und großen Katalysatormengen meist nur mäßige Ausbeuten erzielte [Gl. (43)].



Eine Hochdurchsatzuntersuchung im Mikromaßstab sollte unabhängig davon eine befriedigendere, wenn auch nicht allgemeine Lösung für diese Probleme liefern. Der Vergleich von zwölf Liganden, die zuvor bereits in ver-

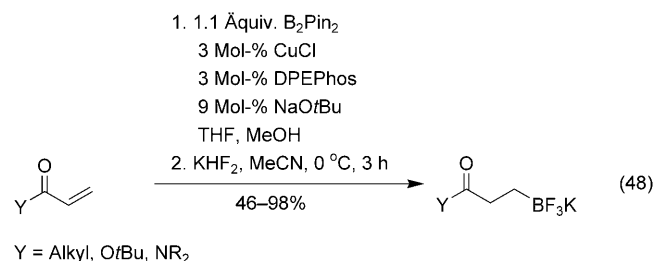
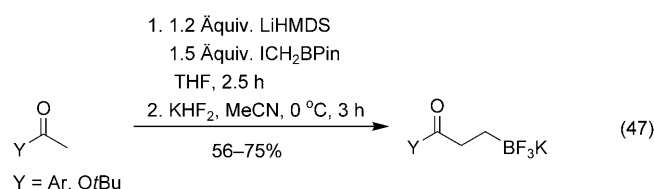
gleichbaren Kupplungen überzeugt hatten, in drei unterschiedlichen Lösungsmitteln identifizierte Bedingungen, unter denen sekundäre Alkyltrifluorborate mit Aryl- und Heteroarylchloriden gekuppelt werden können [Gl. (44)–(46)].<sup>[78]</sup> In sterisch stärker befrachteten Systemen kam es als



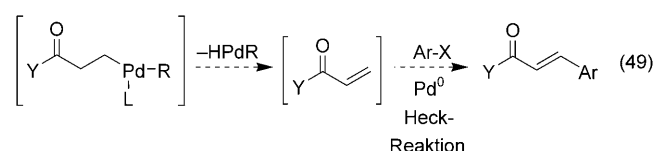
Folge von  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung und erneuter Insertion noch in gewissem Maß zur Isomerisierung, was eine weitere Optimierung der Liganden erforderlich macht. Dennoch weisen diese Studien einen Weg zu Kreuzkupplungen enantiomerenreiner Substrate, bei denen die Konfiguration im sekundären Alkylmetallreagens unverändert erhalten bleibt.

Einige besondere Klassen von Alkyltrifluorboraten haben neue Möglichkeiten für Kreuzkupplungen eröffnet. Ein Beispiel hierfür sind die 3-Oxoalkyltrifluorborate, die grundsätzlich auf zweierlei Weise erhältlich sind: durch Alkylierung von Enolaten mit (Halogenmethyl)pinacolboronaten [Gl. (47)]<sup>[79]</sup> oder durch konjugierte Addition von Bis(pinacoliboran) an ungesättigte Carbonylverbindungen [Gl. (48)].<sup>[80]</sup> Somit sind  $\beta$ -Trifluorboratoketone, -ester und -amide leicht zugänglich. Während reaktivere  $\beta$ -metallierte Ketone irreversibel unter Bildung von Cyclopropanoxiden reagieren<sup>[81]</sup> oder unter Ausschluss von Wasser in einer Inertgasatmosphäre gelagert werden müssen, handelt es sich bei den Organotrifluorboraten um nichthygroscopische Pulver oder kristalline Feststoffe, die an der Luft unbegrenzt stabil sind.

Vor dem Aufkommen der Organotrifluorborate waren die Kreuzkupplungen von 3-Oxoalkylzinkverbindungen mit Es-

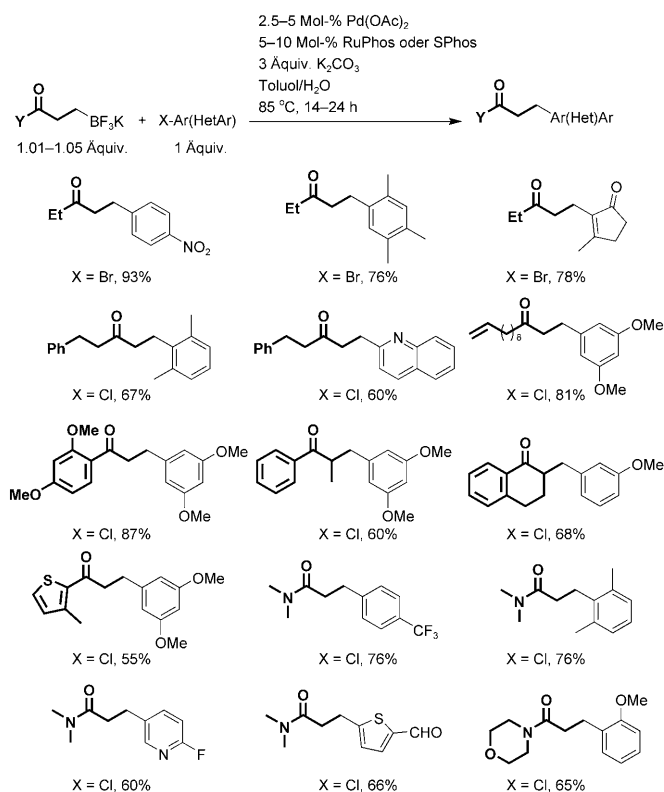


terfunktionen bereits eingehend untersucht worden.<sup>[82]</sup> Der analoge Prozess für die Keton- und Amidderivate war hingegen anscheinend nicht bekannt, und Berichte sprachen dafür, dass die  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung aus Diorganopalladiumspezies, die aus solchen Ketonderivaten gebildet werden, sehr schnell verläuft; die dabei entstehenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen können anschließend Heck-Reaktionen eingehen [Gl. (49)].<sup>[82,83]</sup> Anders lag die Sache, wenn 3-Oxoalkyltrifluorborate in Kombination mit einfach koordinierten Palladiumkomplexen als Katalysatoren eingesetzt wurden: Derartige Kreuzkupplungen gelangen mit verschiedenen Aryl- und Heteroarylhalogeniden und -triflaten unter Standardbedingungen, und Nebenprodukte aus einer  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung waren allenfalls in geringen Mengen nachweisbar (Schema 18).<sup>[84]</sup> Der Erfolg dieses Verfahrens lässt sich der schnelleren reduktiven Eliminierung zuschreiben, die der sperrige, elektronenreiche Biarylphosphanligand bewirkt.

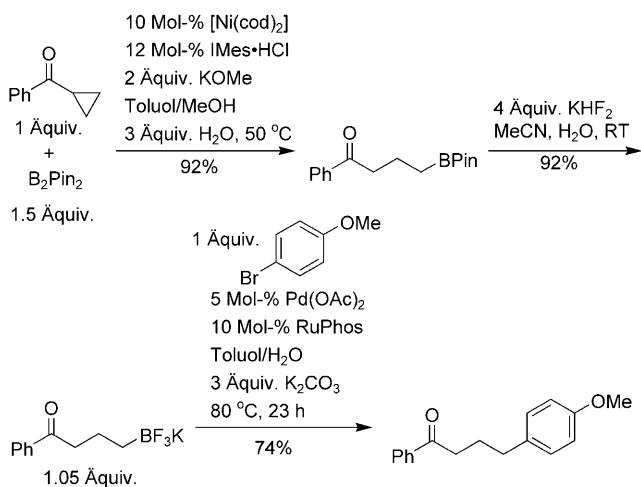


Auch die homologen 4-Oxoalkyltrifluorborate wurden synthetisiert und in Kreuzkupplungen getestet.<sup>[85]</sup> Eine nickelkatalysierte borylierende Ringöffnung überführte Cyclopropylketone in 4-Oxoalkylboronate (Schema 19), die anschließend mithilfe von KHF<sub>2</sub> nahezu quantitativ in die Alkyltrifluorborate umgewandelt werden konnten. Diese Organotrifluorborate ließen sich unter ähnlichen Bedingungen umsetzen wie die 3-Oxoalkyltrifluorborate und lieferten die Kupplungsprodukte in guten Ausbeuten.

Aminoethylierungen mit Organotrifluorboraten sind ebenfalls bekannt. Ein Vorbild für diesen Prozess ist eine Arbeit von Overman und Mitarbeitern,<sup>[86]</sup> die durch Hydroborierung von Encarbamaten mit 9-BBN in situ erzeugte Reagentien verwendeten. Das Verfahren ist hoch effizient



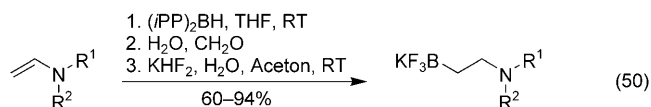
**Schema 18.** Kreuzkupplungen mit 3-Oxoalkyltrifluorboraten.



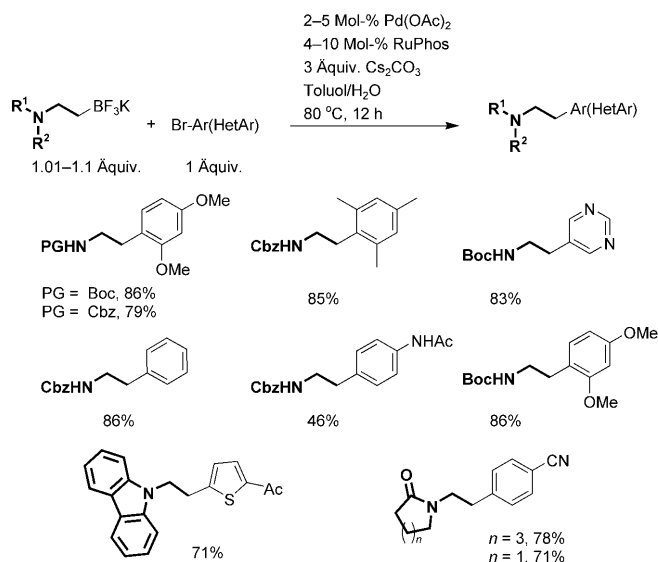
**Schema 19.** Erzeugung und Kreuzkupplungen von 4-Oxoalkyltrifluorboraten.

und hat einige bemerkenswerte Vorteile (z. B. Reaktionen bei Raumtemperatur und Optimierung als Eintopfverfahren). Für fortgeschrittene Stufen in Naturstoffsynthesen könnte aber die Erzeugung und Kreuzkupplung eines luftempfindlichen Materials im kleinen Maßstab problematisch sein; günstiger wäre die Anwendung eines Feststoffs, der isoliert und genau abgewogen werden kann. Solche lagerfähigen Verbindungen haben ähnliche Vorteile hinsichtlich diversitätsorientierter Synthesen, in denen sie für die Kreuzkupplungen mit verschiedenen Elektrophilen abgemessen werden können.

$\beta$ -(Aminoethyl)trifluorborate lassen sich glatt aus Enaminen, Enamiden und Encarbamaten durch Hydroborierung mit Bisisopropylprenylboran [(iPP)<sub>2</sub>BH] und anschließende Behandlung mit Formalin gefolgt von wässrigem KHF<sub>2</sub> erhalten [Gl. (50)].<sup>[87]</sup>



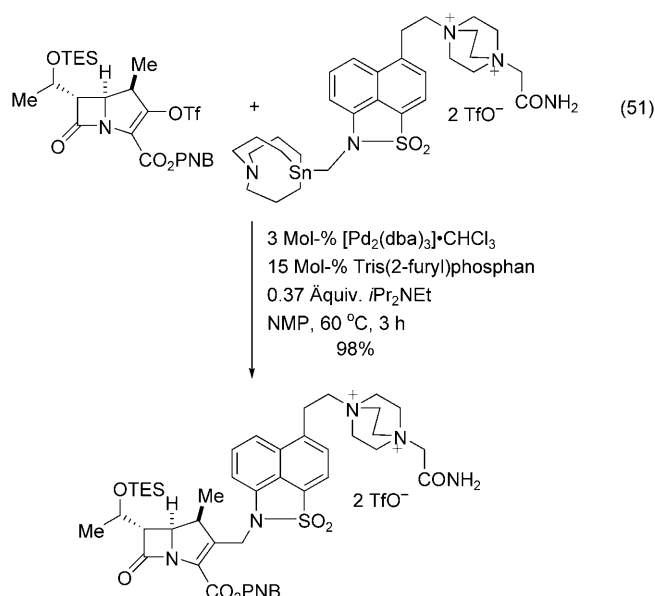
In vielen Kreuzkupplungen mit diesen Substraten war zwar schon  $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ein geeigneter Katalysator, doch wenn Schwierigkeiten auftraten, erwies sich  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{RuPhos}$  als effizienter. Beispielsweise profitieren die Umsetzung von Organotrifluorboraten, die aus Enamiden erhalten werden, stark vom Einsatz des RuPhos-Systems; das gleiche gilt für Kupplungen von Alkyltrifluorboraten aus Encarbamaten mit elektronenreichen Arylbromiden oder Heteroarylbromiden (Schema 20).



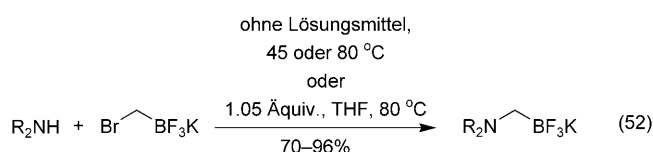
**Schema 20.** Kreuzkupplungen mit  $\beta$ -Aminoethyltrifluorboraten.

Interessanter und wichtiger sind wohl die Aminomethylierungen. Die Aminomethylgruppe ist eine weit verbreitete funktionelle Gruppe in pharmakologisch aktiven Verbindungen; sie wird durch reduktive Aminierung von Aldehyden oder durch Alkylierung von Aminen eingeführt, die sich von Arylnitrilen ableiten. Kreuzkupplungen mit Aminomethylmetall-Reagentien bieten sich als komplementäre Route zu diesem wichtigen Strukturmotiv an. Bevor Aminomethyltrifluorborate zur Verfügung standen, war lediglich ein einziges Beispiel für diesen Verknüpfungsmodus bekannt, bei dem ein kompliziert aufgebautes Aminomethylstannan mit einem hoch funktionalisierten Enoltriflat gekuppelt wurde, um ein  $\beta$ -Lactam-Derivat zu erhalten [Gl. (51)].<sup>[88]</sup>

Verschiedenartige Aminomethyltrifluorborate für Kreuzkupplungen sind durch S<sub>N</sub>2-Reaktionen von verschiedenen



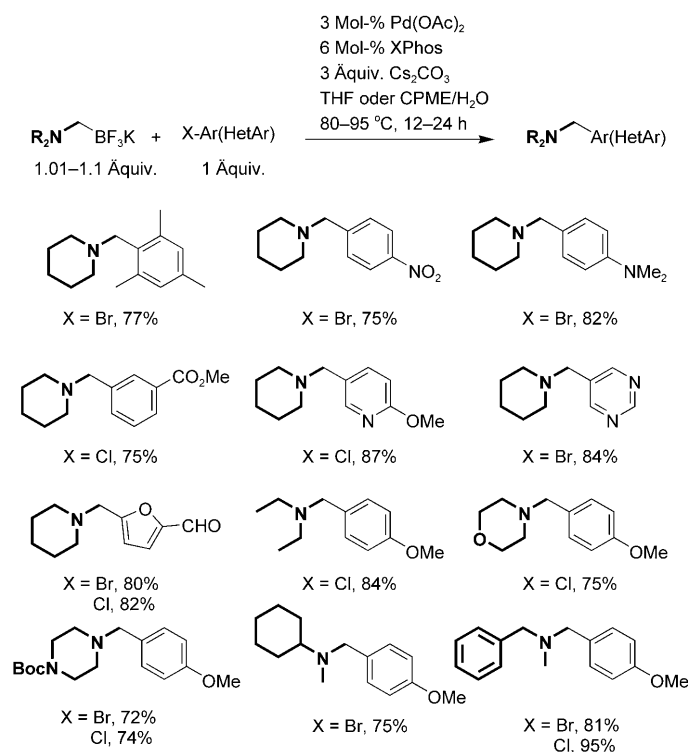
Aminen mit käuflichem Brommethyltrifluorborat leicht herstellbar [Gl. (52)].<sup>[46a,89]</sup> Je nach den Eigenheiten des verwendeten Amins stehen zwei Protokolle zur Auswahl: 1) Für flüssige Amine, die billiger sind als THF, kann die Substitution im Amin selbst als Lösungsmittel ausgeführt werden. 2) Flüssige Amine, die teurer sind als THF, sowie feste Amine können in leichtem Überschuss in THF zur Reaktion gebracht werden.



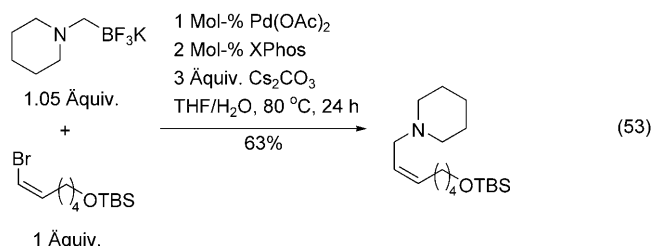
Aus einem großangelegten Vergleich ging XPhos als effizientester Ligand für diese Kreuzkupplung hervor.<sup>[46a,90]</sup> Für Umsetzungen mit Aryliodiden, -bromiden, -chloriden und -triflaten wurden Standardbedingungen erarbeitet, die sich auch für verschiedene Heteroarylchloride als geeignet erwiesen (Schema 21). Erwartungsgemäß gelangen selektive Reaktionen mit Arylbromiden in Gegenwart von Arylchloriden, während Aryltosylate nicht reagierten. Die Verwendung vielfältiger Aminomethyltrifluorborate unterstreicht die Bedeutung dieses Prozesses als Ergänzung zur reduktiven Aminierung.

Anschließende Studien belegten, dass auch Alkenylbromide unter ähnlichen Bedingungen gekuppelt werden können, was einen neuen Zugang zu Allylaminen eröffnet [Gl. (53)].<sup>[90]</sup>

Die analoge Alkoxymethylierung resultiert in der Synthese von Benzylethern.<sup>[91]</sup> Gegenüber dem üblichen Verfahren, bei dem die C-O-Bindung durch Reaktion von Alkoxiden mit Benzylhalogeniden eingeführt wird, hat die komplementäre C-C-Kupplung durch Alkoxymethylierung in



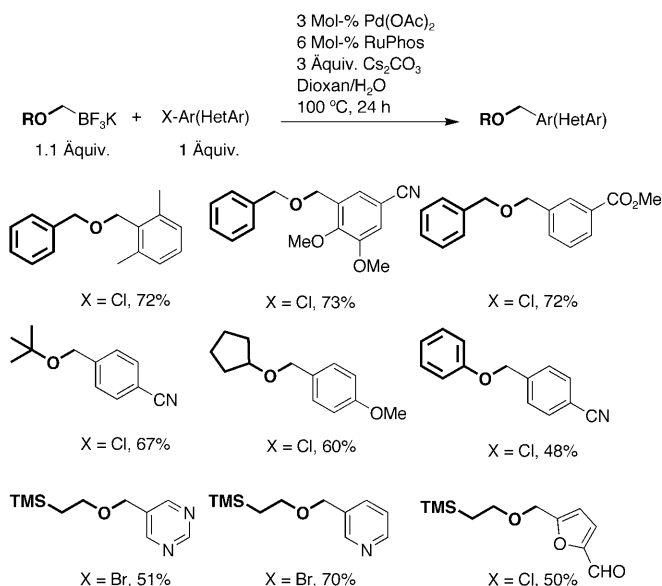
Schema 21. Kreuzkupplungen mit Aminomethyltrifluorboraten.



vielen Fällen den Vorteil einer besseren Verfügbarkeit der Substrate. Während Aryl- und Heteroarylhalogenide als Elektrophile für die Alkoxymethylierung in großer Zahl angeboten werden, gilt dies nur für vergleichsweise wenige Benzyl- oder Pseudobenzylhalogenide, wie sie für die Williamson-Ethersynthese benötigt werden.

Vor der Entwicklung der Alkoxymethyltrifluorborate waren nur wenige Alkoxymethylierungen mit Organostannanen bekannt,<sup>[92]</sup> aber wegen ihrer Giftigkeit, der mangelhaften Atomökonomie und Schwierigkeiten bei der Abtrennung zinnhaltiger Beiprodukte sind Zinnverbindungen keine wünschenswerten Ausgangsmaterialien. Analog zu den vorher angesprochenen Aminomethyltrifluorboraten sind auch die Alkoxymethyltrifluorborate aus Brommethyltrifluorborat erhältlich; in diesem Fall werden Alkoxide als Nucleophile verwendet [Gl. (54)].<sup>[46a]</sup>

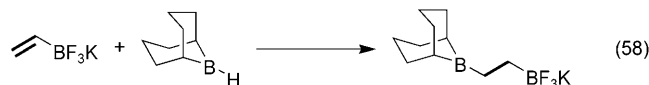
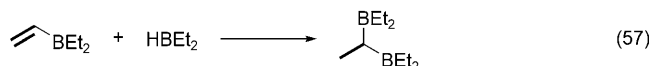
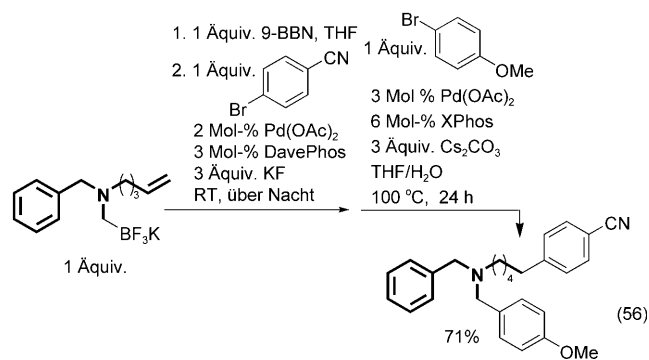
In vergleichenden Studien wurden allgemeine Bedingungen ermittelt, unter denen die Kupplung vielfältiger (Alkoxyethyl)trifluorborate mit Aryl- und Heteroarylchloriden gelingt (Schema 22).<sup>[91]</sup>



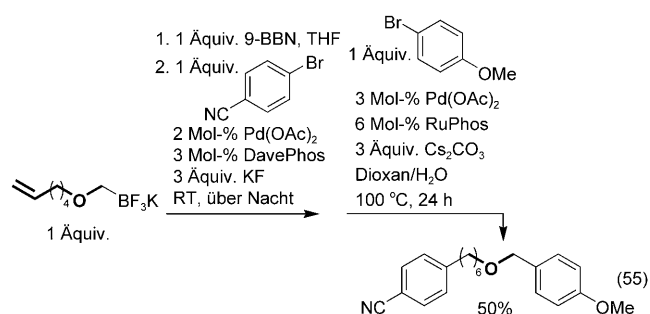
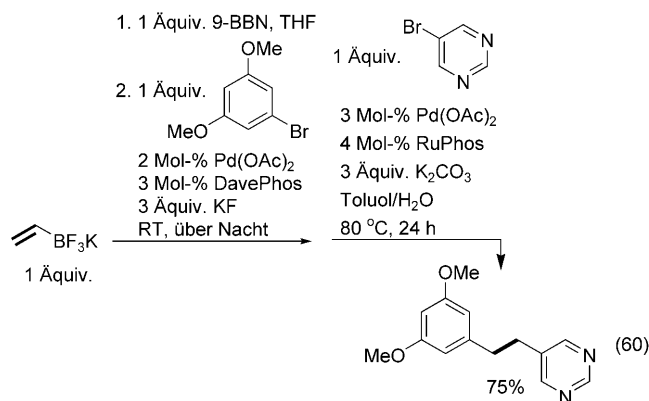
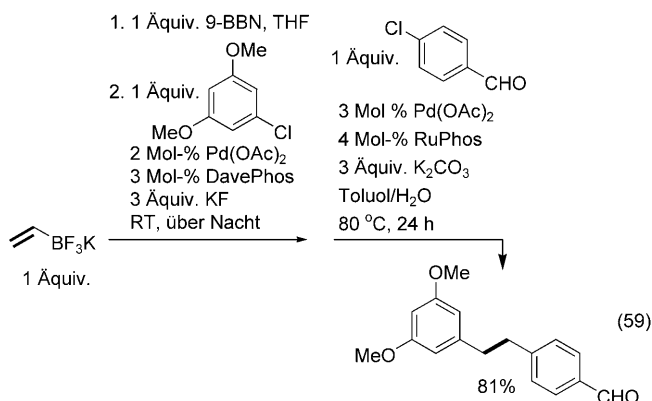
**Schema 22.** Kreuzkupplungen mit Alkoxyethyltrifluorboraten.

In sequenziellen Mehrkomponentenkupplungen können Alkyltrifluorborate als geschützte Form von Boronsäuren dienen.<sup>[50a]</sup> Nach diesem Prinzip lassen sich ungesättigte Alkyltrifluorborate mit 9-BBN hydroborieren, um in situ eine Spezies mit zwei unterschiedlichen Borgruppen zu erzeugen. Die Alkylboranfunktion geht dann zunächst unter Wasserausschluss eine Kreuzkupplung mit einem Arylhalogenid ein, bevor nach Zusatz eines protischen Lösungsmittels und eines zweiten Elektrophils die Reaktion mit der Alkyltrifluorboratgruppe erfolgt [Gl. (55) und (56)].

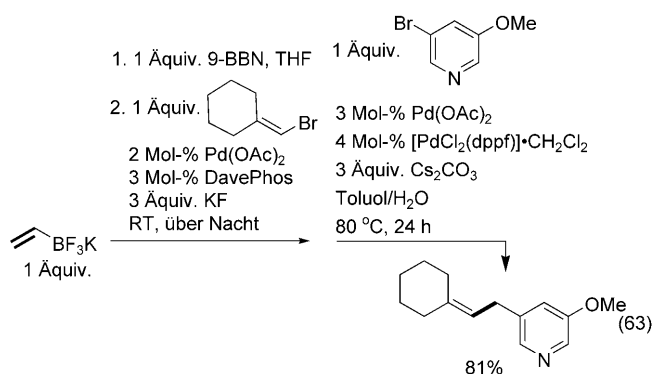
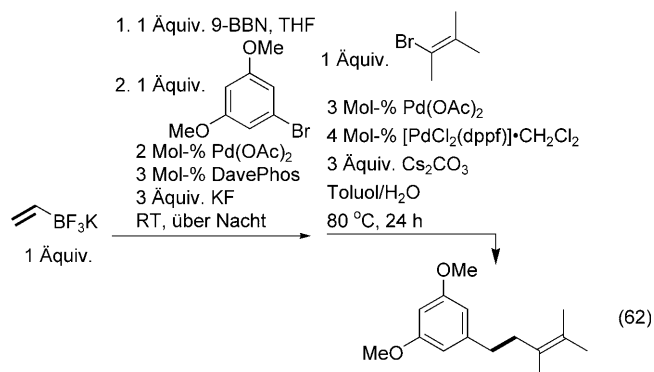
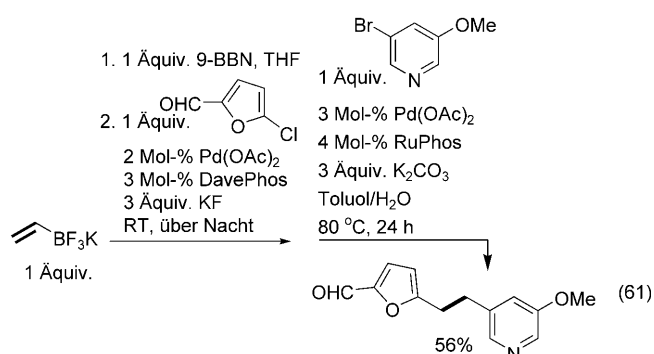
Bei Verwendung von Vinyltrifluorborat gerät dieser Prozess zu einem Verfahren, um zwei unterschiedliche Elektrophile über ein 1,2-diboriertes Ethanderivat mit abgestufter Reaktivität als Ethan-1,2-diyl-Dianion-Äquivalent zu verbinden.<sup>[50b]</sup> Die Hydroborierung von Vinyltrialkylboranen liefert 1,1-diborierte Produkte [Gl. (57)], die Trifluorboratgruppe kehrt aber die Regioselektivität dieses Prozesses um, sodass 1,2-diborierte Verbindungen resultieren [Gl. (58)]. Wie in den vorangegangenen Beispielen wird zuerst die 9-



BBN-Einheit unter Wasserausschluss gekuppelt, bevor die Trifluorboratgruppe in einem protischen Lösungsmittel zur Reaktion gebracht wird. Auf diesem Weg können Aryl-, Heteroaryl- und Alkenylgruppen in beliebiger Reihenfolge an die Ethyleneinheit angehängt werden [Gl. (59)–(63)].







## 5. Schlussfolgerungen

Seit ihrer Entdeckung haben sich die Kreuzkupplungsverfahren stark weiterentwickelt. Auf diesem Gebiet nehmen die leicht zugänglichen und kaum giftigen Boronsäuren, die in Gegenwart vieler funktioneller Gruppen in Kreuzkupplungen umgesetzt werden können, eine Sonderstellung ein. Die Suzuki-Miyaura-Methode, die ursprünglich erdacht worden war, um schwierige C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)-Kupplungen zu ermöglichen, wurde in den zwanzig Jahren nach ihrer Einführung ständig verbessert, aber erst die Entwicklung einfach koordinierter Palladiumkomplexe als effiziente Katalysatoren ermöglichte günstigere Reaktionsbedingungen und sogar neuartige Umsetzungen.

Die Erfolge dieser Umsetzungen waren so durchschlagend, dass die Weiterentwicklung der Borreagentien darüber vernachlässigt wurde. Das hat sich nun geändert: Mit den Organotrifluorboraten steht eine Klasse robuster Reagentien

zur Verfügung, die – in Kombination mit den modernen Liganden – der Forschung zur Suzuki-Miyaura-Reaktion neue Impulse gibt. Die Organotrifluorborate sind nicht nur wegen ihrer verbesserten physikalischen Eigenschaften beachtenswert, sie verfügen auch über eine einmalige chemische Reaktivität. Organotrifluorborate lassen sich unter Bedingungen kuppeln, die in vielen Fällen günstiger sind als für die entsprechenden Boronsäuren. Dank ihrer Beständigkeit sind neuartige Reagentien zugänglich, mit denen außergewöhnliche Bindungen geknüpft werden können. Schließlich können Organotrifluorborate auch als geschützte Form von Boronsäuren dienen, sodass ein Molekülgerüst, das eine Trifluorboratgruppe trägt, zunächst modifiziert werden kann, ohne dass die C-B-Bindung bricht. Diese Wirkung als Schutzgruppe ermöglicht außerdem selektive Reaktionen einer Borfunktion in Gegenwart einer anderen. Dadurch beflügeln die Organotrifluorborate die Weiterentwicklung einer ohnehin schon wichtigen, vielseitigen Reaktion und unterstreichen ihre Bedeutung für die organische Synthese.

## Abkürzungen

Ad	Adamantyl
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
CPME	Cyclopentylmethylether
cod	1,5-Cyclooctadien
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenacetone
DPEPhos	Bis(2-diphenylphosphanylphenyl)ether
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
dtbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
PEPPSI	„pyridine-enhanced precatalyst preparation and initiation“
QPhos	1,2,3,4,5-Pentaphenyl-1'-(di- <i>tert</i> -butylphosphanyl)ferrocen
TPPTS	Tris(3-sulfonatophenyl)phosphane-trinatriumsalz
Ts	Toluolsulfonyl

Wir danken dem General Medical Sciences Institute der National Institutes of Health, Merck Research Laboratories, Amgen, Johnson & Johnson und Novartis für die Unterstützung unserer Forschungen. Aldrich, Borochem, Frontier Scientific und Johnson-Matthey danken wir für Chemikalien-spenden im Zuge unserer Arbeiten über Organotrifluorborate.

Eingegangen am 1. August 2009

Online veröffentlicht am 6. November 2009

Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Mannheim

[1] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440.

[2] a) A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2694–2708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2656–2670; b) H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013–2030; c) N. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1525–1532; d) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1555–1564, zit. Lit.; e) M. Thimmaiah, X.


- Zhang, S. Fang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5605–5607, zit. Lit.;
- f) H. Prokopcová, O. C. Kappe, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2312–2322; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2276–2286.
- [3] <http://www.chem.cornell.edu/jn96/docs/Top%202000%20Brand%20Name%20Drugs%20by%20Retail%20Dollars%20in%202007.pdf>.
- [4] a) R. W. Dugger, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 253–258; b) J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337–2347.
- [5] a) F. Lepifre, C. Buon, R. Rabot, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6373–6376; b) V. Maslak, Z. Tokic-Vujosevic, R. N. Saicic, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1858–1860.
- [6] a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2008**, 64, 3047–3101; b) C. J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095–3165; c) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta* **2008**, 41, 59–72.
- [7] V. Calo, A. Nacci, A. Monopoli, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3791–3802.
- [8] R. Rajagopal, D. V. Jarikote, K. V. Srinivasan, *Chem. Commun.* **2002**, 616–617.
- [9] a) N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.* **2005**, 23, 2881–2902; b) G. W. Kabalka, M. Al-Masum, A. R. Mereddy, E. Dadush, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1133–1136; c) G. W. Kabalka, L.-L. Zhou, A. Naravane, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6887–6889; d) G. W. Kabalka, R. M. Pagni, L. Wang, V. Nambodiri, C. M. Hair, *Green Chem.* **2000**, 2, 120–122.
- [10] A. F. Litke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176–4211.
- [11] V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1060–1065.
- [12] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1907–1912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1871–1876.
- [13] a) T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685–4696; b) H.-J. Frohn, N. Y. Adonin, V. V. Bardin, V. F. Starichenko, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8111–8114.
- [14] E. Tyrell, P. Brookes, *Synthesis* **2003**, 0469–0483.
- [15] a) J. F. Hartwig, *Synlett* **2006**, 1283–1294; b) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2824–2870; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2768–2813; c) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461–1473; d) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1555–1564; e) M. G. Organ, G. A. Chass, D.-C. Fang, A. C. Hopkinson, C. Valente, *Synthesis* **2008**, 2776–2797; f) U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 370–378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 366–374.
- [16] J. N. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13662–13663.
- [17] a) C. Amatore, A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178–180, 511–528; b) C. Amatore, G. Broeker, A. Jutand, F. Khalil, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5176–5185; c) I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, A. F. Lee, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4435–4438; d) Y. Mace, A. R. Kapdi, I. J. S. Fairlamb, *Organometallics* **2006**, 25, 1795–1800; e) M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6686–6687.
- [18] a) F. Paul, J. Pratt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969–5970; b) J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5373–5374; c) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046–2067.
- [19] a) F. Barrios-Landeros, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6944–6945; b) J. F. Hartwig, *Synlett* **2006**, 1283–1294.
- [20] E. Galaron, S. Ramdeehul, J. M. Brown, A. Cowley, K. K. Hii, A. Jutand, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1838–1841; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1760–1763.
- [21] W. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5575–5578.
- [22] a) J. F. Hartwig, S. Richards, D. Barañano, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3626–3633; b) J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1936–1947.
- [23] P. Kocovsky, S. Vyskocil, I. Cisarova, J. Sejbál, I. Tislerova, M. Smrcina, G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, C. P. Butts, M. Murray, V. Langer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7714–7715.
- [24] a) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4315–4317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4153–4155; b) A. Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1086–1088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1056–1058; c) A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 209–217; d) A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monsees, C. Fuhrmann, N. Shaikh, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Commun.* **2004**, 38–39; e) F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2983–2990; f) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3236–3244; g) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2701–2716.
- [25] a) S. K. Schneider, W. A. Herrmann, E. Herdtweck, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 245, 248–254; b) W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93–96; c) A. C. S. Linniger, E. Herdtweck, S. D. Hoffmann, W. A. Herrmann, F. E. Kuehn, *J. Mol. Struct.* **2008**, 890, 192–197.
- [26] a) R. Jackstell, M. G. Andreu, A. Frisch, K. Selvakumar, A. Zapf, H. Klein, A. Spannenberg, D. Röttger, O. Briel, R. Karch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1028–1031; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 986–989; b) A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2005**, 431–440; c) K. Selvakumar, A. Zapf, M. Beller, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3031–3033.
- [27] N. Marion, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1440–1449, zit. Lit.
- [28] a) *Top. Organomet. Chem.* **2007**, 21; b) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15195–15201; c) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3818–3821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3690–3693.
- [29] a) L. R. Titcomb, S. Caddick, F. G. N. Cloke, D. J. Wilson, D. McKerrecher, *Chem. Commun.* **2001**, 1388–1389; b) K. Arentsen, S. Caddick, F. G. N. Cloke, A. P. Herring, P. B. Hitchcock, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3511–3515; c) A. K. De Lewis, S. Caddick, F. G. N. Cloke, N. C. Billingham, P. B. Hitchcock, J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10066–10073.
- [30] a) K. M. Clapham, A. S. Batsanov, R. D. R. Greenwood, M. R. Bryce, A. E. Smith, B. Tarbit, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2176–2181; b) T. M. Gøgsig, L. S. Søjberg, A. T. Lindhardt, K. L. Jensen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3404–3410.
- [31] S. Vyskocil, L. Meca, I. Tislerova, I. Cisarova, M. Polasek, S. R. Harutyunyan, Y. N. Belokon, R. M. J. Stead, L. Farrugia, P. Miroslav, H. R. Syuzanna, Y. N. Belokon, R. M. J. Stead, L. Farrugia, S. C. Lockhart, W. L. Mitchell, P. Kocovsky, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4633–4648; b) G. Bringmann, A. Hamm, S. Michaela, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2805–2808; c) M. J. Sharp, V. Sniekus, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5997–6000; d) J. R. Falck, P. S. Kumar, Y. K. Reddy, G. Zou, J. H. Capdevila, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7211–7212; e) C. T. Tzschucke, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, 9, 761–764; f) M. Imanishi, Y. Tomishima, S. Itou, H. Hamashima, Y. Nakajima, K. Washizuka, M. Sakurai, S. Matsui, E. Imamura, K. Ueshima, T. Yamamoto, N. Yamamoto, H. Ishikawa, K. Nakano, N. Unami, K. Hamada, Y. Matsumura, F. Takamura, K. Hattori, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1925–1944.
- [32] a) N. F. McKinley, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2019–2022; b) D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6961–6963, zit. Lit.
- [33] R. D. Brown, A. S. Buchanan, A. A. Humffray, *Aust. J. Chem.* **1965**, 18, 1521–1525.
- [34] a) A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9298–9307; b) G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**,

- 59, 8151–8156; c) K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461–470.
- [35] *Boronic Acids* (Hrsg.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [36] a) B. Jin, Q. Liu, G. A. Sulikowski, *Tetrahedron* **2005**, 61, 401–408; b) D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 581, 51–65; c) Y. Jia, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2401–2404; d) T. Shinohara, H. Deng, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7334–7336.
- [37] a) T. Kamei, K. Itami, J. Yoshida, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1824–1835; b) M. Alessi, A. L. Larkin, K. A. Ogilvie, L. A. Green, S. Lai, S. Lopez, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1588–1594.
- [38] a) H. Noguchi, K. Hojo, M. Suginoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 758–759; b) H. Noguchi, T. Shioda, C.-M. Chou, M. Suginoe, *Org. Lett.* **2008**, 10, 377–380; c) N. Iwade, M. Suginoe, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1899–1902.
- [39] E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6716–6717.
- [40] R. D. Chambers, H. C. Clark, C. J. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5298–5301.
- [41] E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3020–3027.
- [42] a) S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313–4327; b) G. A. Molander, R. Figueroa, *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 49–56; c) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275–286; d) H. A. Stefani, R. Cella, S. Adriano, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3623–3658; e) S. Darses, J.-P. Genêt, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288–325.
- [43] a) G. A. Molander, D. E. Petrillo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9634–9635; b) G. A. Molander, D. J. Cooper, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3558–3560.
- [44] a) G. A. Molander, R. Figueroa, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6135–6140; b) G. A. Molander, J. Ham, B. Canturk, *Org. Lett.* **2007**, 9, 821–824; c) G. A. Molander, R. A. Oliveira, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1266–1268.
- [45] a) G. A. Molander, D. J. Cooper, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3885–3891; b) G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, B. Canturk, P.-S. Pan, L. E. Kennedy, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7364–7469.
- [46] a) G. A. Molander, J. Ham, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2031–2034; b) G. A. Molander, W. Febo-Ayala, M. Ortega-Guerra, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6000–6002.
- [47] G. A. Molander, N. M. Ellis, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7491–7493.
- [48] G. A. Molander, W. Febo-Ayala, L. Jean-Gérard, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3830–3833.
- [49] G. A. Molander, J. Ham, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2767–2770.
- [50] a) G. A. Molander, D. L. Sandrock, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15792–15793; b) G. A. Molander, D. L. Sandrock, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2369–2372.
- [51] a) S. Darses, J.-P. Genêt, J.-L. Brayer, J.-P. Demoute, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4393–4396; b) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875–1883.
- [52] G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302–4314.
- [53] G. A. Molander, M. Elia, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9198–9202.
- [54] a) L. Chahen, H. Doucet, M. Santelli, *Synlett* **2003**, 1668–1672; b) S. Chowdhury, P. Georghiou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7599–7603; c) S. M. Nobre, A. L. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8225–8228.
- [55] M. Miuta, K. Seio, K. Miyata, M. Sekine, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5046–5055.
- [56] N. Pagano, J. Maksimoska, H. Bregman, D. S. Williams, R. D. Webster, F. Xue, E. Meggers, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1218–1227.
- [57] O. Skaff, K. A. Jolliffe, C. A. Hutton, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7353–7363.
- [58] T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2649–2652.
- [59] a) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550–9561; b) O. Navarro, R. A. Kelly III, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16194–16195; c) C. Song, Y. Ma, Q. Chai, C. Ma, W. Jiang, M. B. Andrus, *Tetrahedron* **2005**, 61, 7438–7446; d) T. Iwasawa, T. Komano, A. Tajima, M. Tokunaga, Y. Obora, T. Fujihara, Y. Tsuji, *Organometallics* **2006**, 25, 4665–4669; e) O. Diebolt, P. Braunstein, S. P. Nolan, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2008**, 3190–3192.
- [60] C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743–4748.
- [61] G. A. Molander, B. Biolatto, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1867–1870.
- [62] G. A. Molander, D. E. Petrillo, N. R. Landzberg, J. C. Rohanna, B. Biolatto, *Synlett* **2005**, 1763–1766.
- [63] H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11818–11819.
- [64] L. Zhang, T. Meng, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9346–9349.
- [65] C. M. So, C. P. Lau, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7731–7734.
- [66] C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8179–8183; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8059–8063.
- [67] a) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3236–3244; b) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4267–4279; c) I. Kondolff, H. Doucet, H. M. Santelli, *J. Mol. Catal. A* **2007**, 269, 110–118.
- [68] N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1304–1306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1282–1284.
- [69] G. A. Molander, B. Canturk, L. E. Kennedy, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 973–980.
- [70] K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3358–3366.
- [71] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1907–1912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1871–1876.
- [72] S. D. Dreher, S.-E. Lim, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3626–3631.
- [73] G. A. Molander, C.-S. Yun, M. Ribagorda, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5534–5539.
- [74] a) G.-H. Fang, Z.-J. Yan, M.-Z. Deng, *Org. Lett.* **2004**, 6, 357–360; b) A. B. Charette, S. Matthieu, J.-F. Fournier, *Synlett* **2005**, 1779–1782; c) E. Hohn, J. Pietruszka, G. Solduga, *Synlett* **2006**, 1531–1534; d) J. Pietruszka, G. Solduga, *Synlett* **2008**, 1349–1352.
- [75] G. A. Molander, P. E. Gormisky, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7481–7485.
- [76] a) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020–4028; b) N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553–5566.
- [77] A. van den Hoogenband, J. H. M. Lange, J. W. Terpstra, M. Koch, G. M. Visser, T. J. Korstanje, J. T. B. H. Jastrzebski, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4122–4124.
- [78] S. D. Dreher, P. G. Dormer, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9257–9259.
- [79] a) A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1503–1506; b) D. S. Matteson, T.-C. Cheng, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3055–3060.
- [80] S. Mun, J.-E. Lee, J. Yun, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4887–4889.
- [81] I. Kuwajima, E. Nakamura in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 441.
- [82] I. Rilatt, L. Caggiano, R. F. W. Jackson, *Synlett* **2005**, 2701–2719.
- [83] I. Ryu, K. Matsumoto, M. Ando, S. Murai, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4283–4286.
- [84] a) G. A. Molander, D. E. Petrillo, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1795–1798; b) G. A. Molander, L. Jean-Gérard, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1297–1303; c) G. A. Molander, L. Jean-Gérard, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5446–5450.
- [85] Y. Sumida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3196–3198.



- [86] a) A. Kamatani, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8743–8744; b) A. Kamatani, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1229–1232; c) A. B. Dounay, L. E. Overman, A. D. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10186–10187; d) J. R. Fuchs, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 677–680.
- [87] a) G. A. Molander, F. Vargas, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 203–206; b) G. A. Molander, L. Jean-Gérard, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8422–8426.
- [88] M. S. Jensen, C. Yang, Y. Hsiao, N. Rivera, K. M. Wells, J. Y. L. Chung, N. Yasuda, D. L. Hughes, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1081–1084.
- [89] G. A. Molander, D. L. Sandrock, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1597–1600.
- [90] G. A. Molander, P. E. Gormisky, D. L. Sandrock, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2052–2057.
- [91] G. A. Molander, B. Canturk, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2135–2138.
- [92] a) A. J. Majeed, O. Antonsen, T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 993–1006; b) J. P. Ferezou, M. Julia, Y. Li, L. W. Liu, A. Pancrazi, *Synlett* **1991**, 53–56; c) M. Kosugi, T. Sumiya, K. Ohhashi, H. Sano, T. Migita, *Chem. Lett.* **1985**, 997–998; d) J. R. Falck, P. K. Patel, A. Bandyopadhyay, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 790–793.

Neugierig?

Sachbücher von  WILEY-VCH

MICHAEL KÖHLER

**Vom Urknall zum Cyberspace**

ISBN: 978-3527-32577-1

September 2009 200 S. Gebunden € 24,90

Es sind die großen Fragen der Menschheit, nach der Entstehung der Welt und des Ursprungs des Lebens, denen Michael Köhler nachgeht. Solange Menschen denken, beschäftigt sie die Frage, woher sie kommen und wie die Welt wurde, was sie ist. Astronomie und Naturwissenschaften gewannen faszinierende Erkenntnisse und schufen spektakuläre Bilder vom Ursprung und der Entwicklung unseres Kosmos, die unser Weltbild prägen.

Michael Köhler widmet sich diesen spannenden Fragen und bereitet das umfangreiche naturwissenschaftliche Wissen informativ und unterhaltsam auf. Es ist ein Parforceritt durch die Wissenschaftsgeschichte und eine Bestandsaufnahme des Wissens über uns selbst. Das Vermessen des Erreichten führt schließlich hin zu den bis heute offenen Fragen – zum Beispiel danach, ob weiteres intelligentes Leben in unserem Kosmos möglich ist.



WILEY-VCH

Wiley-VCH • Tel. +49 (0) 62 01-606-400 • Fax +49 (0) 62 01-606-184 • E-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)[www.wiley-vch.de/sachbuch](http://www.wiley-vch.de/sachbuch)