

Metallkatalysierte α -Arylierungen von Carbonylen und verwandten Molekülen: aktuelle Trends bei der C-C-Kupplung über C-H-Funktionalisierung

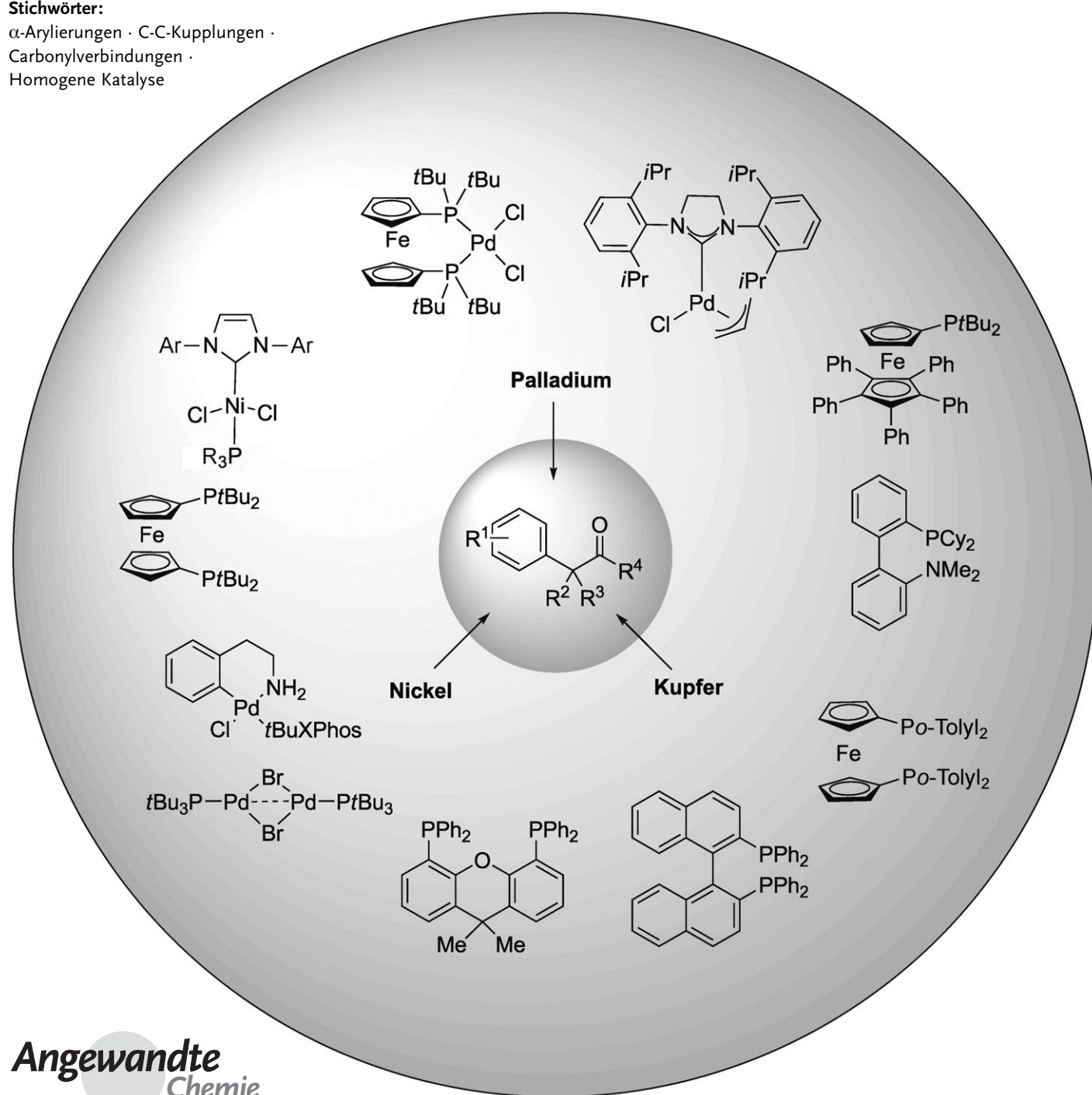
Carin C. C. Johansson und Thomas J. Colacot*

Stichwörter:

α -Arylierungen · C-C-Kupplungen ·

Carbonylverbindungen

Homogene Katalyse



In α -Stellung arylierte Carbonyleinheiten sind in biologisch interessanten Molekülen häufig vertreten und daher von großem Interesse für die pharmazeutische Industrie. Die herkömmlichen Syntheseverfahren führen bei der Aufskalierung häufig zu Problemen, z. B. wegen der Verwendung stöchiometrischer Mengen an toxischen Reagentien und drastischer Reaktionsbedingungen. Im letzten Jahrzehnt wurden signifikante Fortschritte bei der Entwicklung alternativer Synthesewege unter milderer Bedingungen für die metallkatalysierte α -Arylierung von Carbonylverbindungen erzielt. In diesem Aufsatz wird der aktuelle Stand dieses Gebietes zusammengefasst; dabei wird aufgezeigt, wie es gelang, die Substratbreite mithilfe geeigneter Herstellungsverfahren, z. B. durch Wahl der Liganden, Präkatalysatoren, Basen und Reaktionsbedingungen, zu erweitern.

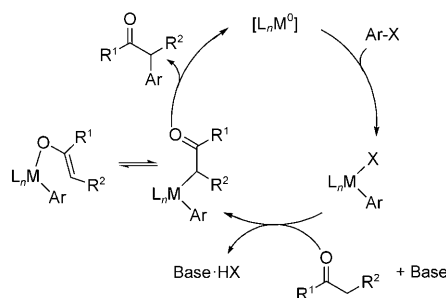
1. Einleitung

Die metallkatalysierte α -Arylierung von Carbonylverbindungen ist im letzten Jahrzehnt intensiv als Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen untersucht worden. Dies liegt an der großen Bedeutung von in α -Stellung arylierten Carbonyleinheiten in vielen organischen Verbindungen, die interessante pharmakologische und biologische Eigenschaften aufweisen.^[1] Vor der Einführung dieser Technik waren mehrere klassische organische Reaktionen zum Aufbau dieser wichtigen Strukturmodule verwendet worden. Konventionelle nucleophile aromatische Substitutionen waren nur geeignet, wenn stark aktivierte Arylhalogenide verwendet wurden.^[2] Andere Methoden setzten auf stöchiometrische Mengen an Metallkatalysatoren mit vorab gebildeten Enolaten.^[3] Diese Umsetzungen haben viele Nachteile in der Praxis, z. B. geringe Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen, Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit sowie die Toxizität der Reagentien. Es war daher sehr wünschenswert, effiziente katalytische Methoden zur Arylierung vieler verschiedener Carbonylverbindungen mit nichtaktivierten, weniger reaktiven Aryl(pseudo)halogeniden zu entwickeln. Das Ergebnis der α -Arylierung ist letztlich eine formale sp^2 - sp^3 -Kupplung über C-H-Bindungsspaltung. Bei den meisten Reaktionen bildet sich intermediär ein Metall-enolat, das eine Transmetallierung eingeht, um die geeignete Ausgangslage für die abschließende reduktive Eliminierung zu schaffen, die zur C-C-Kupplung führt. Der allgemeine Katalysezyklus für die α -Arylierung von Carbonylverbindungen ist in Schema 1 gezeigt.^[4] Der Mechanismus der Reaktion folgt dem konventionellen Kupplungsweg, allerdings kann das Gleichgewicht zwischen der Pd-O- und der Pd-C-Spezies bei der Transmetallierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein, wenn die oxidative Addition einmal erfolgt ist.

Mehrere Faktoren können den Erfolg einer metallkatalysierten α -Arylierung beeinflussen: die Verwendung von in situ generierten gegenüber vorab gebildeten Metallkomplexen als Katalysatoren, die Art des Arylhalogenids, der Carbonylverbindung, der Base und des Solvens, die Stöchiometrie der Reagentien sowie die Reaktionstemperatur. Wenn

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	687
2. α -Arylierung von Ketonen	688
3. Palladium-katalysierte α -Arylierung von Estern	696
4. β -Difunktionale Verbindungen	699
5. α -Arylierung von Amiden	703
6. α -Arylierung von Aldehyden	706
7. α -Arylierung von Nitrilen	709
8. Andere α -Arylierungen	710
9. Asymmetrische α -Arylierungen	712
10. Zusammenfassung und Ausblick	715



Schema 1. Allgemeiner Katalysezyklus von α -Arylierungen. L = Ligand.

das Metall erst einmal festgelegt ist (gewöhnlich Palladium), können die Liganden die Geschwindigkeit mehrerer Schritte im Katalysezyklus beeinflussen, besonders die oxidative Addition und die nachfolgende reduktive Eliminierung. Allgemein betrachtet sind, wie bei allen anderen Kreuzkupplungen, die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Liganden wichtig. Die elektronenreicheren Liganden neigen zu einer Stabilisierung der Palladium(II)-Intermediate, sodass die oxidative Addition des Arylhalogenids erleichtert wird, während sterisch anspruchsvolle Liganden die reduktive Eli-

[*] Dr. T. J. Colacot
Catalysis and Chiral Technologies, Johnson Matthey
2001 Nolte Drive, West Deptford, NJ 08066 (USA)
Fax: (+1) 856-384-7035
E-Mail: colactj@jmtusa.com
Homepage: <http://www.jmcatalysts.com/pharma/site.asp?siteid=485>

Dr. C. C. C. Johansson
Protech Building, Johnson Matthey Plc.
Orchard Road, Royston, SG8 5HE (Großbritannien)

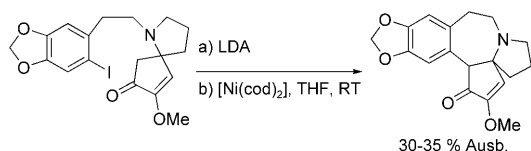
minierung dadurch erleichtern, dass sie die Aryl- und Enolatgruppen am Palladiumzentrum stärker zusammenschieben, sodass diese in *cis*-Stellung zueinander koordinieren.

Während der letzten Jahre ist es gelungen, das Verständnis der verschiedenen Faktoren, die α -Arylierungen beeinflussen, zu vertiefen, allerdings entwickelt sich das Gebiet noch immer weiter, was die Aktivitäten, Selektivitäten und die Substrattoleranz gegenüber Basen betrifft.

Dieser Aufsatz soll in erster Linie den aktuellen Stand metallkatalysierter Arylierungen von Carbonylverbindungen mit einem Schwerpunkt auf Palladiumkatalysatoren wiedergeben, ist darauf aber nicht begrenzt. Diskutiert werden sowohl In-situ-Katalysatorsysteme als auch definierte Katalysatorvorstufen.^[5] Allerdings beschränken wir uns auf die Verwendung von Aryl(pseudo)halogeniden zusammen mit Enolaten, die in situ aus Carbonylverbindungen wie Ketonen, Amidinen, Estern, Aldehyden und anderen generiert werden, sowie auf die wenigen Beispiele für α -Arylierungen von Nitrilen, Sulfonen und Nitroalkanen. Abschnitt 9 konzentriert sich auf die enantioselektive Katalyse, da enantiomerenreine Verbindungen für die pharmazeutische Industrie von besonderer Bedeutung sind.

2. α -Arylierung von Ketonen

Während der frühen 1970er Jahre postulierten Semmelhack et al. eine Nickel(0)-vermittelte C-C-Bindungsbildung als Schlüsselschritt bei der Totalsynthese von Cephalotaxinon (Schema 2).^[6] Da dieser Reaktionspfad nicht dem klassischen Reaktivitätsmuster einer nucleophilen aromatischen Substitution folgte, wurde eine Aktivierung des Arylrings über die oxidative Addition von ArI an eine Nickel(0)-Spezies postuliert. Die nachfolgende Reaktion des σ -Arylnickelkomple-



Schema 2. Letzte Synthesestufe der Nickel-katalysierten Synthese von Cephalotaxinon nach Semmelhack et al. LDA = Lithiumdiisopropylamid, cod = Cyclooctadien.

xes mit einem durch eine Base wie LDA generierten Carbanion führte zur gewünschten Ringschlussreaktion unter Bildung der pentacyclischen Kernstruktur von Cephalotaxinon in 30–35 % Ausbeute. Dies ist eines der ersten Beispiele für eine metallkatalysierte α -Arylierung. (Dieselbe Gruppe stellte allerdings fest, dass eine photochemisch induzierte $\text{SR}_{\text{N}}1$ -Aktivierung die Ringschlussreaktion mit höheren Ausbeuten ermöglicht.)

Metallkatalysierte α -Arylierungen von Enolaten, die von Carbonylverbindungen abgeleitet sind, wurden intensiv erforscht, um die Anwendungsbreite und Allgemeingültigkeit dieser Umsetzung zu ermitteln. Die am häufigsten verwendeten Katalysatoren für die α -Arylierung von Ketonen sind Palladiumkomplexe, allerdings wurde auch von einigen katalytisch aktiven Nickelkomplexen berichtet. Im Wesentlichen wurden drei Gruppen von Liganden untersucht: tertiäre Phosphane, N-heterocyclische Carbene und cyclische Alkylaminocarbene. Einige Methoden wurden auch zur Synthese biologisch interessanter Moleküle angewendet.^[7]

2.1. Palladiumkatalyse

2.1.1. Liganden der ersten Generation

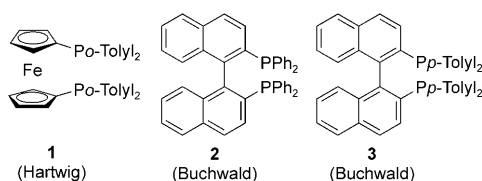
Die Gruppen von Miura,^[8,9] Buchwald^[10] und Hartwig^[11] berichteten parallel über die intermolekulare Palladium-katalysierte direkte α -Arylierung von Ketonen. Bei ihren ersten Untersuchungen wurden die reaktiveren Aryliodide oder Arylbromide als Kupplungspartner für die C-C-Kupplung eines Ketons genutzt. Während Miura et al. einen PdCl_2 -Katalysator ohne Liganden nutzten, erwies sich die Wahl der Liganden bei den Untersuchungen von Buchwald, Hartwig et al. als äußerst wichtig. Hartwig und Hamann verwendeten $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone) in Kombination mit 1,1'-Bis(di-*o*-tolylphosphanyl)ferrocen (DTPF, **1**),^[12] während Buchwald und Palucki bessere Resultate mit den Systemen aus Palladium und Binap (**2**) oder Tol-Binap (**3**) erhielten (Schema 3). Vor der Publikation dieser Arbeiten waren für diese Umsetzungen meist vorab gebildete Hauptgruppen-Enolether^[13] oder toxische Bismut- und Bleireagentien verwendet worden.^[14] Die Arbeiten von Miura, Buchwald, Hartwig et al. waren Meilensteine: Sie eröffneten die Möglichkeit für die einfache, direkte intermolekulare Arylierung von Ketonen, weil nun leicht verfügbare Aus-



Dr Thomas J. Colacot promovierte 1989 am Indian Institute of Technology in Madras und erhielt den MBA an der Penn State University (2004) in Strategy & New Venture. Bevor er 1995 zu Johnson Matthey ging, war er Postdoktorand und Lehrbeauftragter an der UAB und der SMU (beide USA). Seit 2003 ist er Entwicklungsmanager Homogene Katalyse (Global) in der Geschäftseinheit Catalysis & Chiral Technologies von Johnson Matthey und unterrichtet gelegentlich Graduiertenkurse in Katalyse mit Relevanz für die organische Synthese an der Rutgers University (USA). Er ist Mitglied des Kuratoriums von Platinum Metals Review sowie The Open Catalysis Journal.



Carin Johansson studierte am University of Manchester Institute of Science and Technology und dazwischen ein Jahr an der École Supérieure de Chimie Physique Électronique de Lyon (Frankreich); 2003 erhielt sie den MChem. Anschließend wechselte sie zur University of Cambridge (Großbritannien), wo sie 2006 bei Dr. Matthew Gaunt promovierte. Danach forschte sie zunächst weiter bei Dr. Gaunt, und seit 2008 arbeitet sie in der Catalysis-and-Chiral-Technologies-Abteilung von Johnson Matthey in Royston (Großbritannien) an der Entwicklung neuartiger Homogenmetallkatalysatoren für organische Umsetzungen.



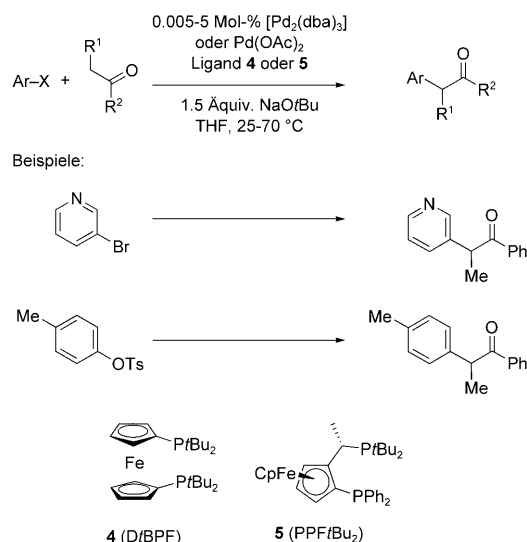
Schema 3. Liganden der ersten Generation zur α -Arylierung von Ketonen.

gangsmaterialien verwendet werden konnten, ohne dass der stöchiometrische Einsatz von Reagentien zur Bildung der Carbanionen nötig war. In dieser Zeit demonstrierten Buchwald et al. auch die Verwendbarkeit von Arylchloriden bei α -Arylierungen.^[23] Die Gruppen um Buchwald und Hartwig stellten auch fest, dass der Einsatz von Palladiumkomplexen mit Chelatliganden gute Ausbeute liefert. Man nahm an, dass sich dies mit der unterdrückten β -Wasserstoffeliminierung aus dem Palladiumenolat durch Verwendung sperriger Chelatliganden erklärt lässt, als deren Ergebnis das Palladiumzentrum vierfach koordiniert vorliegt. Auch wurde allgemein festgestellt, dass die Ausbeute umso höher war, je sperriger der Phosphanligand ist. Weiterhin postulierten Buchwald und Palucki, dass eine Diarylierung durch Verwendung sehr sperriger Liganden unterdrückt werden könnte.^[10]

Auch einige andere Gruppen hatten früh Interesse an diesem Katalysegebiet gezeigt. Muratake und Mitarbeiter entwickelten beispielsweise eine Palladium-katalysierte intramolekulare α -Arylierung von Ketonen,^[15] und Miura et al. erweiterten ihre Arbeiten zur Arylierung von 2-Phenylphenol auf die selektive α -Arylierung von Acetophenon.^[16,8] Beide Methoden beruhten auf einem Palladium/ PPh_3 -Katalysatorsystem.

2.1.2. Sperrige, elektronenreiche Phosphanliganden

Für die rationale Entwicklung aktiverer Katalysatorsysteme zur Arylierung von Carbonylverbindungen wollten Hartwig und Mitarbeiter die Katalysatoreigenschaften verstehen, die für diese Umsetzung relevant sind. Aufbauend auf vorhandenen Daten postulierten sie, dass zwei Faktoren eine entscheidende Rolle spielen: Erstens sollten sterisch anspruchsvolle Liganden das Palladiumzentrum stabilisieren und dadurch die Energie der niedrig koordinierten reaktiven Palladium(0)-Intermediate absenken können. Zweitens übertragen Alkylphosphane bekanntermaßen mehr Elektronendichte auf das Metall und sind daher weniger anfällig für die Spaltung der P-C-Bindung als ihre Arylanaloga, sodass größere Wechselzahlen erzielt werden können. Auch inhibieren Chelatliganden die β -Wasserstoffeliminierung aus den Intermediaten, und wie Hartwig, Buchwald et al. bereits festgestellt hatten, verhindert dieser Reaktionsweg die Bildung der gewünschten α -Arylketone.^[10,11] Aufbauend auf diesen Postulaten untersuchten Hartwig und Kawatsura Palladiumquellen zusammen mit unterschiedlichen Phosphanliganden in der α -Arylierung von Ketonen (Schema 4).^[17] Der sperrige Bisphosphan-Chelatligand *Dt*BPF (**4**) in Gegenwart einer Palladiumquelle erwies sich als sehr effizientes Katalysatorsystem für die Arylierung von Ketonen mit Arylbromiden und -chloriden. Interessanterweise konnten die Arylierungen mit Aryltosylaten durchgeführt werden, wenn der *Dt*BPF-Ligand gegen den ähnlichen Bisphosphanliganden *PPf*tBu₂ (**5**) ausgetauscht wurde.



Schema 4. α -Arylierung von Ketonen nach Hartwig und Kawatsura. Cp = Cyclopentadienyl, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

Colacot und Grasa untersuchten die Verwendung von *Dt*BPF bei der α -Arylierung von Ketonen.^[18] In Analogie zur Verwendung der luftstabilen Katalysatorvorstufe [*Dt*BPF] PdCl_2 (**6**; Abbildung 1) bei der Suzuki-Reaktion^[19] wurde **6** zunächst für die Arylierung von Propiophenon eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Aktivität des vorab gebildeten Katalysators deutlich höher war als die des in situ gebildeten Komplexes aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und *Dt*BPF. Der In-situ-Katalysator mit Palladium und *Dt*BPF im Verhältnis 1:1 lieferte nur sehr geringe Umsätze; dagegen erwies sich der vorab gebildete Katalysator [*Dt*BPF] PdCl_2 – bei gleichem Palladium/*Dt*BPF-Verhältnis von 1:1 – als sehr aktiv.^[18]

Um die Unterschiede der beiden Reaktionen aufzuklären, wurde die Reaktionsmischung NMR-spektroskopisch untersucht (Schema 5). Die Tatsache, dass nur ein ³¹P-NMR-Signal (bei $\delta = 54$ ppm) während der Katalyse auftritt, legt den Schluss nahe, dass beide P-Atome an das Palladiumzentrum koordiniert sind, zumindest im Grundzustand der katalytisch aktiven Spezies.^[18] Die geringere Aktivität des In-situ-Katalysatorsystems mit einem Palladium/Ligand-Verhältnis von 1:1 könnte das Ergebnis der Bildung der thermodynamisch stabilen 18-Elektronen-Spezies $[\text{Pd}(\text{DtBPF})_2]$ sein, die nicht zum 14-Elektronen-Komplex $[\text{Pd}(\text{DtBPF})]$ zurückreagieren kann, wie von Buchwald et al. für den Fall des zur C-N-Kupplung verwendeten Palladium/XantPhos-Systems festgestellt wurde (Struktur von XantPhos siehe Schema 8).^[20]

Die Produkte der [*Dt*BPF] PdCl_2 -katalysierten Kupplung zwischen vielfältigen Arylhalogeniden und Propiophenon wurden in Ausbeuten von bis zu 97 % isoliert (Tabelle 1). Die Monoarylierung von Acetophenonderivaten unter Verwendung sterisch anspruchsvoller Arylhalogenide gelingt in guten Ausbeuten.

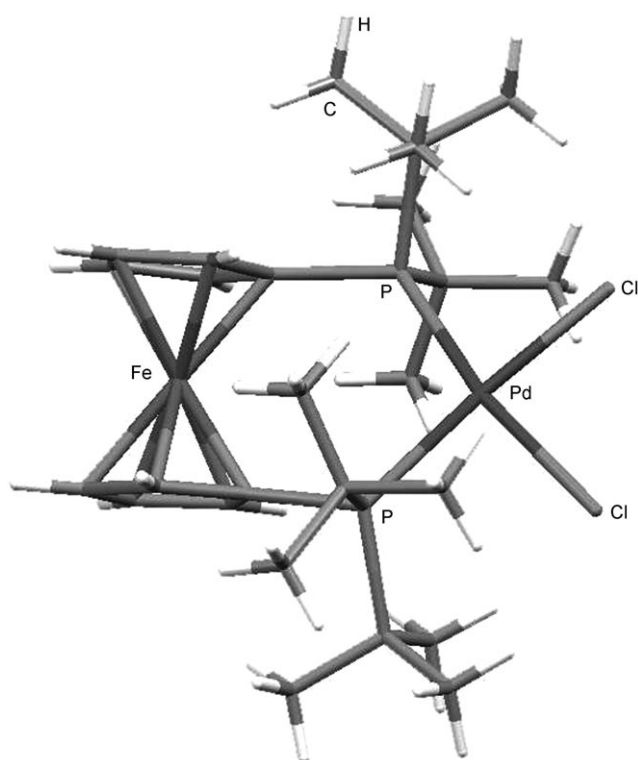
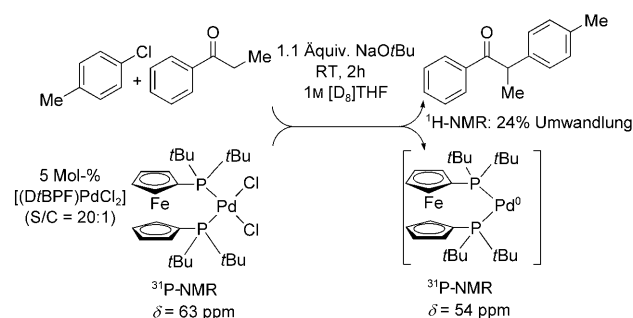


Abbildung 1. Struktur von **6** im Kristall (P-Pd-P-Bisswinkel 104.22°).



Schema 5. NMR-spektroskopische Untersuchung der Reaktion von *p*-Chlortoluol mit Propiophenon in Gegenwart von [(DtBPF)PdCl₂].

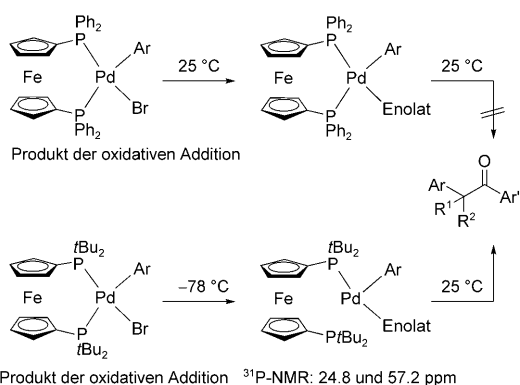
Weiterentwicklungen dieser Arbeiten ermöglichten die Reaktionsführung bei wesentlich geringeren Katalysatormengen binnen 1–3 h und sogar im 10-g-Maßstab bei einfacher Aufarbeitung.^[21] Der Katalysator ist auch für Arylierungen bei Raumtemperatur geeignet. Bei geringeren Katalysatorbeladungen scheint die Reinheit der als Lösungsmittel verwendeten Ether wie THF und Dioxan eine wichtige Rolle zu spielen. Geringere Aktivitäten wurden mit Lösungsmitteln erzielt, die bereits einige Monate alt waren und daher möglicherweise Peroxide enthielten. Feuchtigkeitsspuren scheinen keine negativen Auswirkungen zu haben.

Anders als bei der Reaktion in Gegenwart des vorab gebildeten Palladiumkomplexes **6**^[18,21] liegt das Palladiumenolat-Intermediat gemäß früheren Postulaten von Hartwig und Kawatsura nur einfach koordiniert an eines der Phosphor-

Tabelle 1: Arylierung von ArX (X = Br, Cl) mit Propiophenon.

Nr.	ArX	Produkt	Ausb. [%]
1			97
2			81
3			65
4			90
5			95
6			61
7			95
8			91
9			60

zentren des zweizähligen Liganden vor,^[17] wodurch ein dreifach koordiniertes Palladiumzentrum erhalten bleibt, wenn der sperrige DtBPF-Ligand verwendet wird (Schema 6). Dies steht in gewissem Widerspruch zu den Arbeiten von Colacot et al. (Schema 5). Wurde das weniger sperrige Diphenylphosphanylferrocen (DPPF) verwendet, blieb das Palladiumzentrum vierfach koordiniert, ohne dass bei Raumtemperatur eine reduktive Eliminierung auftrat. Daher empfahl Hartwig, dass man anstelle von sperrigen zweizähligen Liganden wie DtBPF sterisch gehinderte Monophosphane bei den α -Arylierungen verwenden sollte.



Schema 6. Ein dreifach koordiniertes Palladiumzentrum auf der Enolatstufe vor der reduktiven Eliminierung (nach Hartwig und Kawatsura).

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden kommerziell erhältliche Monophosphane wie PtBu_3 und PCy_3 (Cy = Cyclohexyl) in Kombination mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ oder $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei α -Arylierungen untersucht.^[5b, 17] Die Kupplungen vielfältiger Arylbromide und -chloride verliefen mit hohen Ausbeuten (Tabelle 2). Dabei waren zwei Äquivalente Base nötig, um

Tabelle 2: Palladium-Monophosphan-katalysierte α -Arylierung von Ketonen unter Hartwig-Bedingungen.

$\text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X} + \text{R}^2\text{-C(=O)-R}^3 \xrightarrow[\text{THF, 25-70 °C}]{\begin{smallmatrix} 0.005\text{-}5 \text{ Mol-\% } [\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \\ \text{oder } \text{Pd}(\text{OAc})_2 \\ \text{Ligand} \\ 1.5 \text{ Äquiv. NaOtBu} \end{smallmatrix}} \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)-C(=O)-R}^3$				
Nr.	ArX	Produkt	Ligand	Ausb. [%]
1	PhBr		PtBu_3	98
2			PCy_3	93
3			PtBu_3	82

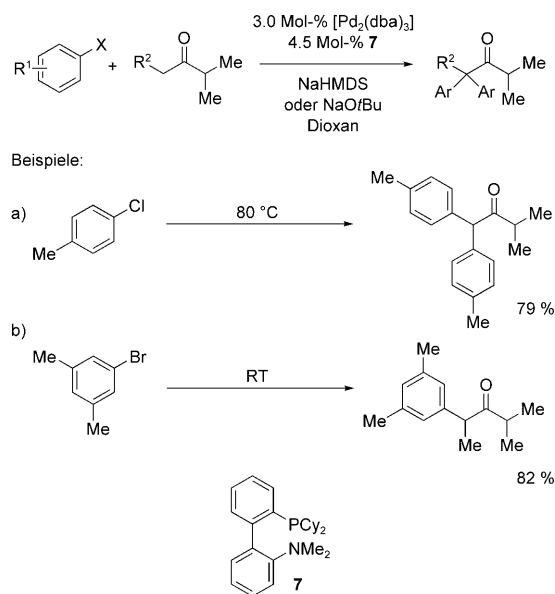
eine selektive Monoarylierung zu erzielen, weil das α -Wasserstoffatom im Produkt acider ist als im Ausgangsmaterial. Die Zugabe der Base im Überschuss garantiert, dass sowohl das Produkt als auch das Ausgangsmaterial vollständig deprotoniert werden. Wegen der sterisch stärker gehinderten α -Position im Produkt reagiert das Enolat des Ausgangsmaterials bevorzugt und erleichtert so selektiv die Monoarylierung.

Beller et al. verwendeten sperrige, elektronenreiche Monophosphane als Liganden für die α -Arylierung einiger Ketone, katalysiert durch ein $\text{Pd}(\text{OAc})_2/n\text{BuPAD}_2$ -System (Ad = Adamantyl).^[22] Diese Methode lieferte die α -arylierten

Produkte allerdings in geringeren Ausbeuten als bei Anwendung der Hartwig-Methode.

2.1.3. Elektronenreiche Biarylphosphanliganden

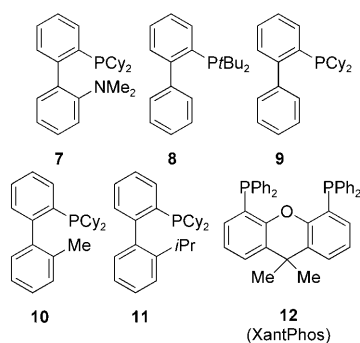
Die Hypothese von Buchwald und Palucki, dass sperrige Phosphanliganden die Diarylierung unterdrücken,^[10] wurde anhand mehrerer Fälle untersucht. Die Verwendung des weniger sperrigen Liganden **7** bei α -Arylierungen kann also ausschließlich Diarylierungsprodukte ergeben, wenn Methylketone als Substrate verwendet werden (Schema 7a).^[23]



Schema 7. Diarylierung von Methylketonen und Monoarylierungen in α -Stellung bei Raumtemperatur unter Verwendung des Buchwald-Liganden.

Unter Verwendung von **7** zeigten Buchwald et al. auch erstmals, dass effiziente Arylierungen bei Raumtemperatur möglich sind (Schema 7b).^[23] Die hohe Katalyseaktivität des mit diesem Liganden generierten Katalysators kann damit erklärt werden, dass die Cyclohexylgruppen am Phosphan des Liganden elektronenreicher als die Arylsubstituenten von Binap sind. Dies zeigt wie die Untersuchungen von Hartwig et al., dass die sterischen und elektronischen Eigenschaften für Palladium-katalysierte α -Arylierungen von großer Bedeutung sind.

In der Folge verwendeten Buchwald et al. Biarylphosphanliganden wie **7–11** sowie das bekannte XantPhos (**12**) bei α -Arylierungen von Ketonen. Frühere Untersuchungen wiesen in einigen Fällen darauf hin, dass die Liganden **8** und **9** zu aktiveren Katalysatoren führten als jene, die in Gegenwart von **7** erhalten werden (Schema 8). Bei den Reaktionen, die Ligand **7** für eine hohe katalytische Aktivität erforderten, führten die alternativen Phosphane **10** und **11** zu Katalysatoren, die ähnlich aktiv wie Systeme mit **7** waren; allerdings ist die Synthese von **10** und **11** einfacher. Vor der Untersuchung der oben genannten Liganden bei α -Arylierungen hatten Buchwald et al. die Reaktion ohne Ligand untersucht.^[24] Überras-



Schema 8. Strukturen der Arylierungsliganden 7–11 und von XantPhos (12).

schenderweise lieferten einige Arylbromide in diesem Fall α -arylierte Propiophenone in moderaten bis guten Ausbeuten.

Zwar ergaben die Phosphane **8** und **9** in Kombination mit einer Palladiumquelle effiziente Katalysatoren, allerdings lagen die Ausbeuten bei vielen Substraten zu niedrig. Um herauszufinden, ob in diesen Fällen eine zweite koordinierende Gruppe am Liganden nötig ist (so enthält **7** z. B. eine koordinierende NMe_2 -Gruppe, während **8** und **9** Palladacyklen bilden können), wurde Ligand **10** synthetisiert, in dem eine *ortho*-Position durch eine Methylgruppe blockiert ist. **10** erwies sich in Kombination mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als aktiver Katalysator für die α -Arylierung verschiedener Substrate mit Katalysatorbeladungen von nur 0.1 Mol-%. Wie Hartwig und Kawatsura schon früher festgestellt hatten,^[17] lässt sich die Diarylierung der Substrate durch Verwendung von zwei Äquivalenten Base unterdrücken; zudem laufen die Reaktionen glatter ab, wenn sie bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Wurde die Methylgruppe durch eine Isopropylgruppe ersetzt (Ligand **11**), wurde in Kombination mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 Mol-%) das monoarylierte Produkt in guten Ausbeuten erhalten. Um die Erhöhung der Regioselektivität bei Ketonen mit aciden Protonen in α - und α' -Stellung zu verstehen, wurde eine detaillierte Untersuchung an zweizähligen Phosphanliganden durchgeführt.^[24] Buchwald et al. entwickelten eine sehr effiziente Methode für derartige Substrate unter Verwendung von $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{XantPhos}$.^[23] XantPhos hat einen relativ großen Bisswinkel (111°)^[25] im Vergleich zu vielen zweizähligen Liganden. Katalysatorbeladungen von nur 0.2 Mol-% Palladium konnten verwendet werden.^[23] Die Substratbreite ließ sich noch verbessern, indem NaOtBu durch eine schwächere Base wie K_3PO_4 ersetzt wurde. Im Fall von *o*-Halogennitroarenen verbesserte ein Phenoladditiv die Effizienz der Reaktion erheblich: Mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{7}$ konnten in Gegenwart eines Phenols (20 Mol-%) Methylketone effizient aryliert und durch reduktive Cyclisierungen zu poly-substituierten Indolen umgesetzt werden.^[26]

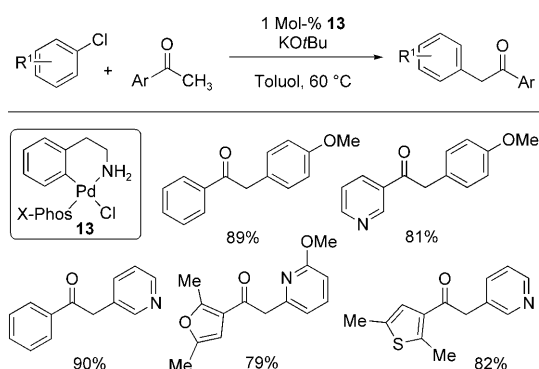
Diese Untersuchungen zeigen, dass die sorgfältige Abstimmung von Ligand und Base die Reaktivität und Selektivität einer Kupplungsreaktion wie der α -Arylierung verbessern kann. Die Wahl des Katalysatorsystems wird von der Natur beider Substrate – des Ketons und des Arylhalogenids – diktiert. Einige Beispiele des optimierten Systems sind in Tabelle 3 aufgeführt. In neueren Untersuchungen verwendeten Buchwald und Biscoe den Palladacyclus **13**, der einen von

Buchwalds Gruppe entwickelten Liganden (X-Phos, **14**) enthielt, um die Selektivität der Monoarylierung von Methylketonen zu erhöhen (Schema 9).^[27]

Da Phenole, ebenso wie Arylchloride, leicht verfügbare Ausgangsmaterialien sind, war die Entwicklung von Methoden unter Verwendung von Aryltriflats von großer Bedeutung, obwohl diese recht teuer in der Herstellung und

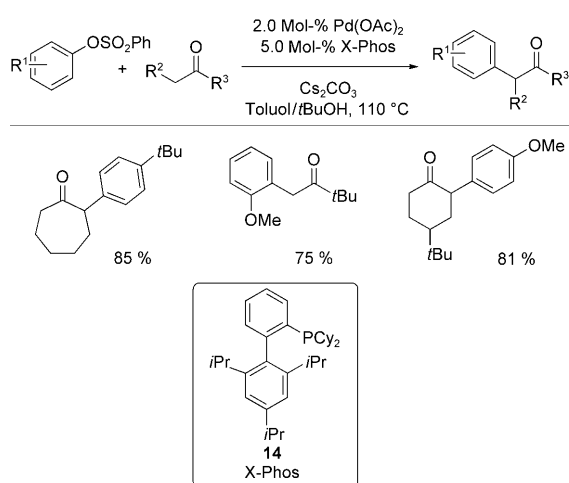
Tabelle 3: Palladium-katalysierte α -Arylierung von Ketonen unter Buchwald-Bedingungen.

$\text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X} + \text{R}^2\text{-C(=O)-CH(R}^4\text{)-R}^3 \xrightarrow[\text{NaOtBu oder K}_3\text{PO}_4, \text{Toluol oder THF, 25-100 } ^\circ\text{C}]{0.1-1 \text{ Mol-\% Pd(OAc)}_2, \text{Ligand}} \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C(=O)-CH(R}^2\text{)-R}^3$				
Nr.	ArX	Produkt	Ligand	Ausb. [%]
1			–	93
2			8	91
3			9 10	66 80
4			10	70
5			10	61
6			11	88
7			12	74
8			12	67



Schema 9. Monoarylierung von Methylketonen unter Buchwald-Bedingungen.

manchmal schwierig zu handhaben sind. Die Reaktivität von ArX nimmt in der Reihe $\text{ArOTf} < \text{ArCl} < \text{ArOTf} < \text{ArBr}$ zu, allerdings sind Aryltosylate einfach zu handhaben und billiger als Aryltriflate. Hartwig und Kawatsura beschrieben erstmals die Verwendung eines Aryltosylats bei der α -Arylierung von Propiophenon, wobei ein Katalysator aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und PPfBu_2 genutzt wurde.^[17] Buchwald et al. erweiterten später die Substratbreite dieser Umsetzungen, wobei sie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und **X-Phos** (**14**) zur Herstellung des Katalysators verwendeten.^[28] Ketone konnten so recht gut in α -Stellung aryliert werden (Ausbeute 75–85 %; Schema 10).



Schema 10. Arylierung mit Arylbenzolsulfonaten.

2.1.4. Andere sperrige Monophosphane

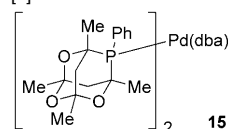
Capretta und Mitarbeitern zufolge können Suzuki-Kreuzkupplungen in effizienter Weise katalytisch ablaufen, wenn zur Katalysatorherstellung $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und ein sperriges, tertiäres Phosphan mit Phosphaadamantangerüst als Ligand verwendet werden.^[29] Dieselbe Gruppe beschrieb auch die α -Arylierung von Ketonen, wobei diesmal der vorab gebildete, luftstabile Katalysator **15** verwendet wurde.^[29] Auf diese Weise können Propiophenon und Isobutyrophenon effizient mit Arylbromiden und -chloriden in α -Stellung ary-

liert werden (Tabelle 4). Die meisten Substrate konnten sogar bei nur 40 °C gekuppelt werden, was die gute Aktivität dieses Katalysatorsystems demonstriert.

Tabelle 4: Katalytische α -Arylierungen mit ArBr -Substraten nach Capretta et al.

Nr.	ArX	Produkt	Ausb. ^[a] [%]
1			93
2			95
3			96
4			93
5			80
6			87
7			78

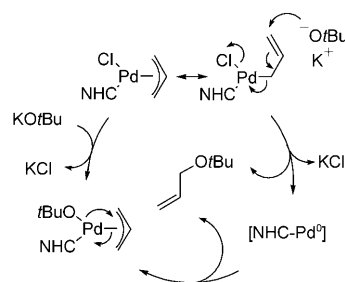
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.



2.1.5. N-Heterocyclische Carbenliganden

Während die meisten Palladiumkatalysatoren für α -Arylierungen tertiäre Phosphane enthalten, nutzen Nolan und Mitarbeiter N-heterocyclische Carbene (NHCs), die starke σ -Donorliganden sind, zur α -Arylierung von Ketonen.^[30] Die Substituenten an den Imidazolstickstoffatomen bringen nicht nur eine starke Basizität mit sich, sondern auch die erforderliche Sperrigkeit.

Nolan et al. hatten bereits über die Bildung monomerer Palladiumkomplexe berichtet, die nur einen NHC-Liganden enthalten, und als Beispiel dafür den 16-Elektronen-Komplex $[(n\text{hc})\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}]$ (**16**) hergestellt.^[30a] Dieser Katalysator wird möglicherweise über den inter- oder intramolekularen



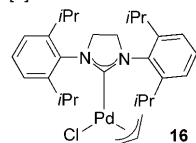
Schema 11. Postulierte Katalysatoraktivierung nach Nolan et al.

nucleophilen Angriff einer Base wie NaOtBu oder KOtBu auf die Allyleinheit aktiviert (Schema 11).^[31] Dieser Palladium-

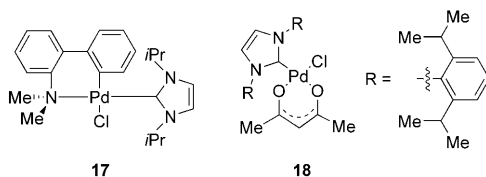
Tabelle 5: Arylierung von Ketonen nach Nolan et al.

$\text{R}^1\text{C}_6\text{H}_4\text{X} + \text{R}^2\text{CH}_2\text{C(=O)R}^3 \xrightarrow[\text{THF, 50-70 } ^\circ\text{C}]{1.0 \text{ Mol-\% } \mathbf{16}, 1.05 \text{ Äquiv. NaOtBu}}$							
Nr.	ArX	Produkt	Ausb. ^[a] [%]	Nr.	ArX	Produkt	Ausb. ^[a] [%]
1			81	6			72
2			78	7			80
3			50 ^[b]	8			91 ^a
4			60	9			93
5			71	10			87

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeute.



komplex wurde im Zusammenhang mit der α -Arylierung von Ketonen unter Verwendung von Arylchloriden und –triflaten untersucht (Tabelle 5).



Schema 12. N-heterocyclische Carbenliganden von Nolan et al.

Nolan und Mitarbeiter fanden später auch eine zweite Gruppe von Metallkomplexen mit NHC-Liganden, bei denen die günstigen Eigenschaften der Carbenliganden mit der Robustheit der Palladacyclen kombiniert werden,^[32] ähnlich zur ursprünglichen Strategie von Buchwald et al. Die Ergebnisse mit dem Katalysator **17** (Schema 12) ähneln jenen mit dem Allylkomplex **16**. Bei **17** könnte die Aktivierung des Katalysators über den Angriff eines Alkoxids auf das Palladiumzentrum erfolgen, wobei ein Palladiumalkoxid entsteht. Die nachfolgende reduktive Eliminierung dieses Arylpalladiumalkoxid-Intermediats würde die aktive Katalysatorspezies liefern. Alternativ dazu könnte die Aktivierung über die Bildung des Palladacyclus-NHC-Aryl-Komplexes verlaufen, der in einer reduktiven Eliminierung zu einem arylierten Aminoarylfragment reagieren und die $[\text{Pd}(\text{nhc})]$ -Spezies generieren würde. Nolan et al. beschrieben auch die Verwendung des luft- und feuchtigkeitsstabilen Palladium(II)-Präkatalysators **18** (Schema 12) bei α -Arylierungen.^[33] Die Ausbeuten der α -arylierten Ketone bei diesem Prozess waren etwas höher als jene, die mit den bis dahin von Nolans Gruppe verwendeten Methoden erhalten worden waren.

Eine interessante Anwendung von N-heterocyclischen Carbenen bei α -Arylierungen besteht in Polykondensationsreaktionen, wie sie von Matsubara et al. beschrieben wurden.^[34] Vorher hatten Wu et al. die Verwendung sperriger Phosphanliganden wie PtBu_3 , $\text{P}(o\text{-Tolyl})_3$ und Binap (**2**) bei Polykondensationsreaktionen von Halogenarylketonen beschrieben, allerdings war dort die Katalysatorbeladung recht hoch gewesen (10 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$).^[35]

2.1.6. Cyclische Alkylaminocarbene

Zusätzlich zu sperrigen elektronenreichen Phosphanen und cyclischen Diaminocarbonen (N-heterocyclischen Carbenen) wurde eine dritte Ligandengruppe von Bertrand und Mitarbeitern beschrieben.^[36] Diese Liganden sind stabile cyclische Alkylaminocarbene (CAACs), bei denen einer der elektronegativen Aminosubstituenten durch eine Alkylgruppe ersetzt ist, um das σ -Donorvermögen der Aminogruppe zu nutzen, die elektronenreicher als die NHCs und die tertiären Phosphane ist. Weiterhin führt ein tertiäres Kohlenstoffatom, das zu einem Cyclohexanring gehört, einen „flexiblen sterischen Anspruch“ ein, der sich vom Raumbedarf der beiden anderen Ligandengruppen unterscheidet.^[37] Die starken σ -Donoreigenschaften sowie der flexible steri-

sche Anspruch sollten die oxidative Addition, die Transmetallierung und die reduktive Eliminierung im Katalysezyklus der α -Arylierung im Vergleich zu NHC-Liganden beschleunigen.

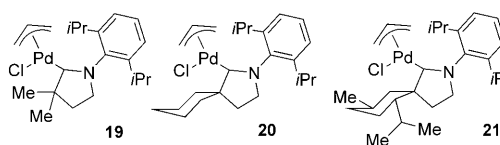
Bertrand und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss dieser luftstabilen CAAC-Liganden bei der α -Arylierung von Ketonen bei Raumtemperatur (Tabelle 6).^[36] Vor diesem

Tabelle 6: Carben-katalysierte α -Arylierung nach Bertrand et al.

Nr.	ArCl	Kat. (Mol-%)	T [°C]	Ausb. [%] ^[a]
1	PhCl	19 (0.5)	23	22
2	PhCl	20 (0.5)	23	29
3	PhCl	21 (0.5)	23	100
4	PhCl	21 (0.01)	23	72
5	2-MeC ₆ H ₄ Cl	19 (0.5)	23	0
6	2-MeC ₆ H ₄ Cl	20 (0.5)	23	10
7	2-MeC ₆ H ₄ Cl	21 (0.5)	23	82
8	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ Cl	19 (0.5)	23	0
9	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ Cl	20 (1.0)	50	81
10	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ Cl	21 (0.5)	50	0

[a] Die Ausbeuten wurden NMR-spektroskopisch bestimmt.

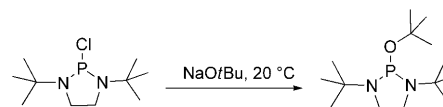
Bericht waren keine α -Arylierungen mit Arylchloriden bei Raumtemperatur bekannt gewesen, besonders sterisch gehinderte, *ortho*-disubstituierte Arylchloride waren problematisch. Ein drastischer Aktivitätsunterschied wurde in Gegenwart der Katalysatoren **19–21** beobachtet (Schema 13). Der Komplex **21** war der effizienteste Katalysator für die Kupplung nicht gehinderter Arylchloride, wogegen **20** aktiver bei Verwendung sperriger Arylchloride war. Erklären lässt sich dieser Unterschied durch das elektronische und sterische Zusammenpassen von Substraten und Katalysatoren, die unterschiedliche Liganden tragen.



Schema 13. Palladiumkatalysatoren von Bertrand et al.

2.1.7. Andere Liganden

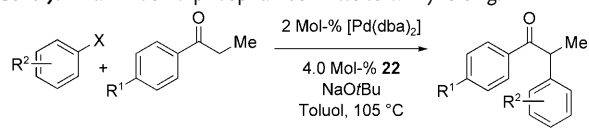
Während Untersuchungen zur In-situ-Herstellung von Diaminoxophosphan(Daop)-Liganden durch Salzeliminierung aus den entsprechenden Chlorphosphanen (Schema 14) beobachteten Ackermann et al. stattdessen eine oxidative Addition des Chlorids an das Palladium unter Bildung eines Phospheniums.^[38]

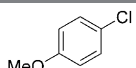
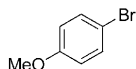
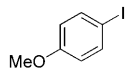
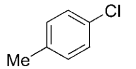
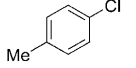
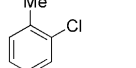
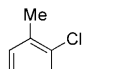
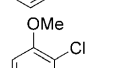
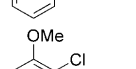
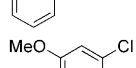
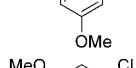


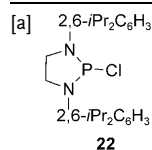
Schema 14. Salzeliminierung aus Diaminochlorphosphan.

Die Produkte der oxidativen Addition sind isolobal zu N-heterocyclischen Carbenen, die breite Verwendung als Liganden in Kupplungsreaktionen finden. Ackermann et al. untersuchten die Aktivität dieser Phosphanliganden bei der α -Arylierung von Ketonen. Von Bedeutung ist, dass beim Phosphanchlorid **22** keine Salzeliminierung in Gegenwart von NaOtBu auftritt, was sicherstellt, dass die gewünschte oxidative Addition des Chlorids an das Palladiumzentrum stattfindet. Unter Verwendung von $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und **22** konnten die α -arylierten Produkte in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden (75–98 %; Tabelle 7). Allerdings wurden keine Beispiele mit elektronenarmen Arylhalogeniden angeführt, und zudem waren die Katalysatorbeladungen und Reaktionstemperaturen signifikant höher als bei den $[(\text{DfBPF})\text{PdX}_2]$ -Katalysatoren ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$), die für ähnliche Systeme verwendet wurden.^[21]

Tabelle 7: Diaminochlorphosphan-vermittelte α -Arylierung.^[a]



Nr.	ArX	R ¹	Ausb. [%]
1		H	90
2		H	98
3		H	96
4		H	92
5		OMe	90
6		F	90
7		OMe	89
8		F	80
9		OMe	78
10		H	75
11		OMe	87



2.2. Nickel-katalysierte Reaktionen

Nickelkatalysatoren haben ebenfalls einige Aufmerksamkeit gefunden, da der Einsatz von Nickel kostengünstiger als der von Palladium ist. Anders als für Palladium sind allerdings bisher nur wenige nützliche Reaktionen mit Nickelkatalysatoren beschrieben worden, da die als Ausgangsmaterialien verwendeten Nickel(II)-Salze nicht leicht zu Nickel(0)-Verbindungen reduziert werden können. Außerdem sind die aktiven Nickel(0)-Verbindungen toxisch und/oder hoch luftempfindlich.

Buchwald et al.^[39] und Chan et al.^[40] berichteten über die asymmetrische α -Arylierung von cyclischen Estern und cyclischen Ketonen in Gegenwart einer Nickel(0)-Vorstufe und chiraler Liganden (siehe Abschnitt 9). Angeregt durch diesen Erfolg, entwickelten Matsubara und Mitarbeiter den aktiven, einfach herstellbaren und stabilen Nickelkatalysator **23**, der ein NHC als stabilisierenden Liganden enthält.^[41] NHC-Liganden haben starke σ -Donoreigenschaften und sind sterisch sehr anspruchsvoll. Die Aktivität dieses Katalysators kann auf seine Fähigkeit zurückgeführt werden, Triphenylphosphan zu eliminieren und so eine freie Koordinationsstelle am Nickelzentrum zu erzeugen. Dieser Mechanismus ist analog zur Aktivierung der Grubbs-Metathesekatalysatoren zweiter Generation, wo Cy_3P vom Komplex abgespalten und eine freie Koordinationsstelle am Rutheniumzentrum generiert wird.^[42]

In Gegenwart von 10 Mol-% **23** gelang die α -Arylierung von Propiophenonderivaten in moderater bis guter Ausbeute (Tabelle 8). Dies sind die einzigen Beispiele für die Nickelkatalysierte α -Arylierung acyclischer Ketone. Allerdings sind diese Reaktionen für industrielle Anwendungen wegen der potenziell toxischen Nickelkatalysatoren ungeeignet.

3. Palladium-katalysierte α -Arylierung von Estern

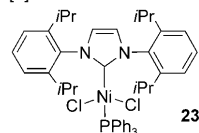
α -Arylester und ihre Derivate sind von großer Bedeutung für die organische Synthese, weil dieses Strukturmotiv häufig in Wirkstoffen mit analgetischen und entzündungshemmenden Eigenschaften vorkommt.^[5c] Schema 15 zeigt einige Beispiele (Naproxen (**24**), Flurbiprofen (**25**), Dichlofenac (**26**) und Indomethacin (**27**)).

Vor der Entwicklung der direkten metallkatalysierten Arylierung von Estern, die in diesem Abschnitt diskutiert wird, waren nur sehr wenige katalytische und ökonomische Methoden zum Aufbau von α -Arylestern vorhanden gewesen. Zwar gibt es keine Regioselektivitätsprobleme bei der α -Arylierung von Estern, jedoch machen die relativ geringe Reaktivität der Ester und ihre Empfindlichkeit unter basischen Bedingungen diese Umsetzung schwierig. Die Synthese wird weiter erschwert durch die Möglichkeit einer Claisen-Kondensation der Esterenolate. Signifikante neue Entwicklungen auf diesem Gebiet stammen im Wesentlichen aus den Gruppen von Hartwig und Buchwald. In diesem Abschnitt liegt das Hauptaugenmerk auf der Synthese von α -Arylestern über metallkatalysierte Kupplungen von Arylhalogeniden mit in situ gebildeten Esterenolaten. Es gibt aber einige Alternativen zu diesen Synthesen, z. B. Gooßens Ansatz, bei dem

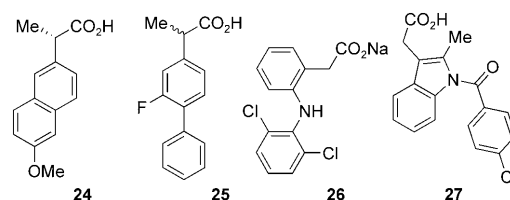
Tabelle 8: Arylierung von Ketonen nach Matsubara et al.

$\text{R}^1\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---X} + \text{R}^2\text{---C(=O)---R}^3 \xrightarrow[\text{Toluol, 100 }^\circ\text{C}]{\text{10 Mol-\% 23, 1.5 Äquiv. NaO}^t\text{Bu}}$			
Nr.	ArX	Produkt	Ausb. ^[a] [%]
1			54
2			42
3			78
4			70
5			66
6			48

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

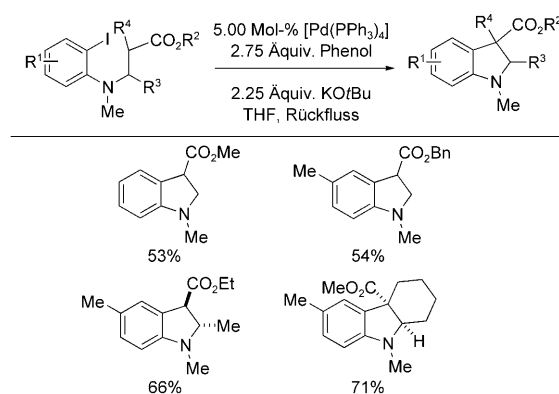


ein α -Bromester mit einer Arylboronsäure in Gegenwart eines Palladiumkatalysators umgesetzt wird.^[43]


Schema 15. Entzündungshemmende Wirkstoffe.

3.1. Triphenylphosphan-basierte Katalysatoren der ersten Generation

In den späten 1990er Jahren beschrieben Satoh et al., parallel zu ihren Arbeiten über die Arylierung von Ketonen (Abschnitt 2), eines der ersten Beispiele für eine α -Arylierung von Estern.^[44] Sie verwendeten dabei ein Katalysatorsystem auf Palladium/Triphenylphosphan-Basis, das kürzlich auch von Solé und Serrano für intramolekulare α -Arylierungen verwendet wurde.^[45] Diese Autoren zeigten, dass die Cyclisierung von β -(2-Iodanilin)estern in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und Kaliumphenoxid zu den Indolinprodukten mit geringen bis guten Ausbeuten möglich ist (Schema 16). Da die Verwendung von Katalysatoren der

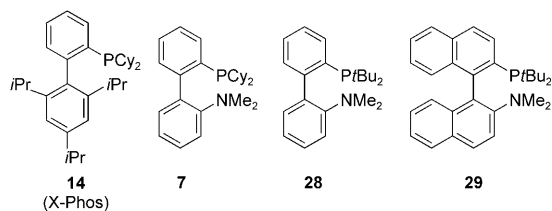

Schema 16. Synthese von Indolin-3-carbonsäurederivaten nach Solé und Serrano. Bn = Benzyl.

ersten Generation bereits in Abschnitt 2.1.1 thematisiert wurde, soll dieses Gebiet aus Platzgründen und wegen der geringen Relevanz für die Synthese hier nicht weiter diskutiert werden.

3.2. Sperrige, elektronenreiche Biarylphosphane

Nach der Entdeckung, dass sperrige, elektronenreiche *o*-Biphenylphosphane die Effizienz der α -Arylierung von Ketonen signifikant erhöhen, untersuchten Buchwald und Moradi umfassend die Palladium-katalysierte α -Arylierung von Estern.^[46] Einen ähnlich positiven Einfluss hatten diese Liganden auch bei der Arylierung von Nitroalkanen, Malonsäureestern und 1,3-Diketonen. Weiterhin erwiesen sie sich als gut verträglich mit funktionellen Gruppen und erga-

ben hohe Regioselektivitäten. Einige Ester ließen sich in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ mit den Liganden **7**, **28** oder **29** effizient arylieren (Schema 17 und Tabelle 9).



Schema 17. Liganden zur Arylierung von Estern nach Buchwald und Moradi.

Tabelle 9: α -Arylierung von Estern nach Buchwald und Moradi.

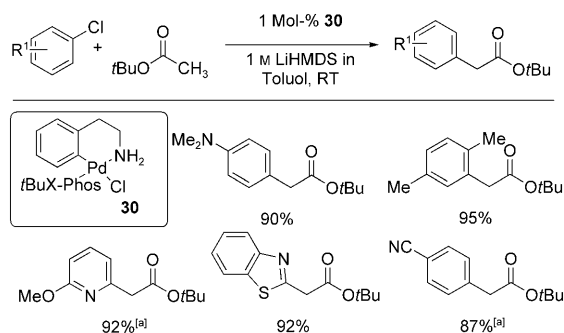
$\text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X} + \text{R}^2\text{-CH}_2\text{-C(=O)OR}^3 \xrightarrow[\text{Toluol, RT, -80 } ^\circ\text{C}]{\begin{matrix} 3.0 \text{ Mol-\% Pd(OAc)}_2 \\ 6.3 \text{ Mol-\% Ligand} \\ 2.5 \text{ Äquiv. LiHMDS} \end{matrix}} \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH(R}^2\text{)-C(=O)OR}^3$				
Nr.	ArX	Produkt	Ligand	Ausb. [%]
1			7	81
2			7	71
3			7	68
4			7	81
5			29	48
6			7 28	49 90 ^[a]
7			7	83
8			28	82
9			28	54

[a] 1.5 Mol-% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und 6.3 Mol-% **28** wurden verwendet.

Übereinstimmend mit früheren Befunden zur Alkylierung von β -Diketonen^[47] scheint das passende Gegenion wichtig zu sein, um eine möglichst kovalente M-O-Bindung

und damit eine selektive Monofunktionalisierung der Ester zu erzielen. Da Li-O-Bindungen bekanntermaßen kovalenter als Na-O-Bindungen sind,^[48] führt die Verwendung von Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) in guten Ausbeuten zum monoarylierten Ester. Der am breitesten einsetzbare Ligand für die Kupplung von Arylbromiden ist **7**, während sich **28** als der geeignetste für die Kupplung von Arylchloriden erwies.

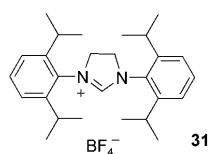
Intramolekulare α -Arylierungen haben weniger Aufmerksamkeit erfahren als die intermolekularen Varianten. Auf diesem Gebiet tätig sind die Gruppen von Ciufolini,^[49] Muratake,^[15] Reißig,^[50] Hartwig und Buchwald. Buchwald und Gaertzen berichteten über intramolekulare Arylierungen von α -Aminosäureestern unter Verwendung der hocheffizienten Biaryl-P,N-Liganden, wobei sich Isoindolin- und Tetrahydroisochinolin-carbonsäureester bildeten.^[51] Die Reaktion verlief mit hohen Ausbeuten, wenn sperrige Biphenylphosphanliganden genutzt wurden. Einfachere Aryl- oder Alkylphosphane ergaben geringere Ausbeuten. Die hohe Aktivität der Biarylphosphanliganden könnte aus der Tatsache resultieren, dass die Koordinationswechselwirkungen zwischen der Biaryleinheit oder der Aminogruppe und dem Metallzentrum schwach sind. $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ als Katalysatorvorstufe lieferte bessere Ergebnisse als $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, was daran liegen könnte, dass Dibenzylidenacetone als Ligand für die intermediär entstehenden Palladium(0)-Komplexe fungieren kann. Von Buchwald et al. stammt auch das erste und bislang einzige Beispiel für die Verwendung von Arylbenzolsulfonaten als Kupplungspartnern bei der α -Arylierung eines Esters.^[28] Für diese Umsetzung wurde $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{X-Phos}$ als Katalysatorsystem genutzt; so ließ sich Ethylphenylacetat in sehr guter Ausbeute (88%) arylieren. Kürzlich gelang Buchwald und Biscoe die selektive Monoarylierung von Methylestern in Gegenwart des Palladacyclus **30** mit einem *t*BuX-Phos-Liganden als Katalysatorsystem (Schema 18).^[27]



Schema 18. Monoarylierung von Methylestern mit dem Palladacyclus von Buchwald und Biscoe. [a] Reaktionsführung bei 0 °C.

3.3. Andere sperrige, elektronenreiche, einzählige Liganden

Zusätzlich zu den Biaryl-P,N-Liganden gibt es noch zwei weitere bedeutende Ligandklassen für effiziente α -Arylierungen: sperrige Alkylmonophosphane und nucleophile Carbene. Hartwig et al. stellten fest, dass die α -Arylierung von Estern bei Raumtemperatur unter Verwendung von $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (2 Mol-%) und *N,N'*-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-



Schema 19. Carbenligand für die α -Arylierung von Estern und Amiden.

4,5-dihydroimidazolium (**31**; Schema 19) oder PrBu_3 bei Raumtemperatur gelingt.^[52]

Während Buchwalds Methode zwei Äquivalente Ester pro Alkylhalogenid erfordert,^[46] benötigten Hartwig et al. nur einen kleinen Überschuss an Ester.^[52] Allerdings waren dabei 2.3 Äquivalente Base nötig, um sicherzustellen, dass das acide Produkt nicht das Enolat des Startmaterials

abfängt. Hartwig et al. verbesserten dieses Verfahren nachfolgend unter Verwendung von PrBu_3 als Ligand und LiNCy_2 als Base. In vielen Fällen konnten die Katalysatorbeladungen reduziert werden, und der Basenüberschuss ließ sich auf 1.3 Äquivalente verringern.

Nach der intramolekularen Arylierung von α -substituierten Aminosäurederivaten durch Buchwald und Gaertzen^[51] zeigten Hartwig und Liu erstmals, dass auch die intermolekulare Variante dieser Reaktion möglich ist.^[53] Die Arylierung von Azlactonen, die als Aminosäurederivate eingesetzt wurden, wurde dabei mit $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Kombination mit $\text{Ad}_2\text{P}(\text{tBu})$ und Q-Phos (**32**) durchgeführt.^[53] Die Arylierungen von Azlactonen, die von Alanin, Phenylalanin, Phenylglycin, Leucin und Valin abgeleitet waren, verliefen mit guten Ausbeuten (Schema 20). Wichtig ist, dass die Azlactone einfach zu den α -Aryl- α -substituierten Aminosäuren hydrolysiert werden können.^[54]

Zwar konnte die Effizienz metallkatalysierter Reaktionen von Alkalimetallenolaten bereits beträchtlich erhöht werden, allerdings schränken die erforderlichen basischen Bedingungen das Substratspektrum ein. So sind Komponenten mit Nitro-, Cyan-, Carboxy- und Ketogruppen für diese Reaktionsbedingungen ungeeignet. Schwierig ist zudem eine Ary-

lierung an der sterisch stärker gehinderten Position von Substraten, die zwei acide α -Protonen enthalten. Stark basische Bedingungen sind auch sehr nachteilig für eine enantioselektive Katalyse, da sie die Racemisierung der gebildeten tertiären Stereozentren fördern.

Um diese Hürden zu überwinden, entwickelten Hartwig et al. eine α -Arylierung von Estern und Amiden unter weniger basischen Bedingungen,^[55] mit einigen Parallelen zu früheren Kreuzkupplungen von Zinkenolaten. Allerdings hatten dort (bei meist niedrigen Ausbeuten) nur sehr wenige Arylhalogenide verwendet werden können.^[56] Als Kupplungspartner verwendeten Hartwig et al. im Allgemeinen Zinkenolaten und Arylbromide in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{dba})_2]/\text{Q-Phos}$ oder dem Palladium(I)-Dimer $[\{\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})\}_2]$ (**33**). Dies sind zwei hocheffiziente, kommerziell erhältliche Katalysatorsysteme.^[57] Dies erweiterte das Estersubstratspektrum deutlich. Bemerkenswerterweise wurden die meisten Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt, und es bildeten sich keine diarylierten Produkte (Tabelle 10).

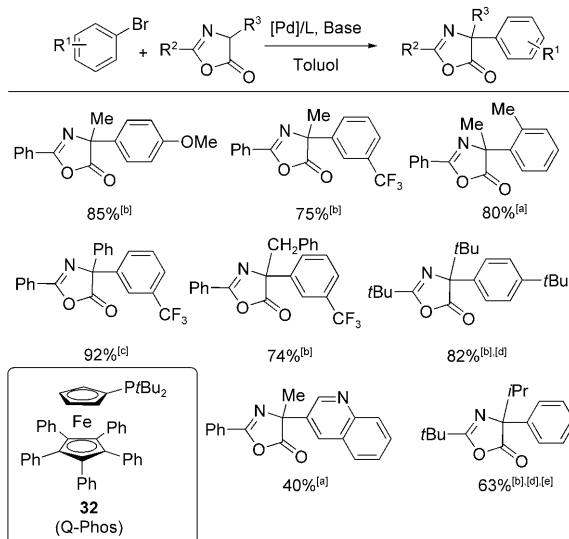
Die Entdeckung, dass **33** effizient die α -Arylierung von Zinkenolaten katalysiert, veranlasste Hartwig und Hama, diesen Katalysator für die Arylierung von Alkalimetallenolaten von Estern einzusetzen, wobei sowohl Arylbromide als auch Arylchloride verwendet wurden (Tabelle 11).^[58,59] Beim Vergleich des In-situ-Systems Pd/PrBu_3 mit **33** erwies sich der vorab gebildete Katalysator als effizienter. Im Allgemeinen wurden die Katalysatorbeladungen bis auf Werte zwischen 0.2 und 0.25 Mol-% verringert, wobei die arylierten Produkte in höheren Ausbeuten entstanden als bei Verwendung des In-situ-Systems $[\text{Pd}(\text{dba})_2]/\text{PrBu}_3$, bei dem Beladungen von 0.4–1 Mol-% erforderlich waren (Tabelle 12).

Moloney et al. untersuchten auch Reformatsky-Reagenzien bei α -Arylierungen und berichteten in diesem Zusammenhang über eine Mikrowellen-unterstützte, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ -katalysierte Arylierung des Zinkreagens von *tert*-Butylacetat, bei der die Produkte in moderaten Ausbeuten erhalten wurden.^[60]

4. β -Difunktionalisierte Verbindungen

Wegen der Probleme bei der α -Arylierung β -difunktionalisierter Verbindungen gibt es nur wenige Arbeiten auf diesem Gebiet. Reaktionen im Vorfeld der kürzlich beschriebenen Palladium-katalysierten Umsetzungen waren unter Verwendung stöchiometrischer oder katalytischer Mengen Kupfer durchgeführt worden, wobei meistens reaktive Substrate, z.B. Aryliodide, Verwendung gefunden hatten.^[61] Rawal und Mitarbeiter berichteten über die intramolekulare α -Arylierung eines β -Ketoesters unter Bildung des bicyclischen Gerüsts der Welwitindolinone,^[62] einer Gruppe von Indolalkaloiden mit großer biologischer (z.B. antimykotischer, larvizider oder insektizider) Aktivität.^[62]

In diesem Abschnitt wird die α -Arylierung von Malonsäurenitrilen, Malonsäureestern und Malonaten unter Verwendung von Palladium-, Kupfer- und Nickelkatalysatoren beschrieben.



Schema 20. α -Arylierung von Azlactonen nach Hartwig und Liu.

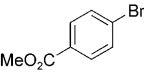
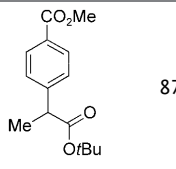
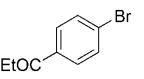
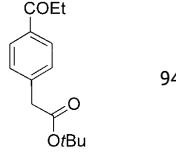
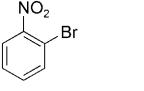
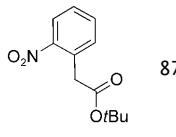
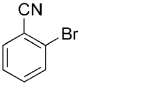
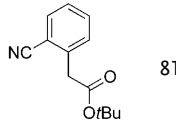
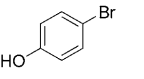
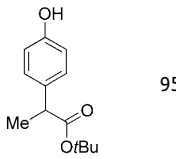
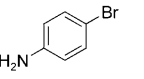
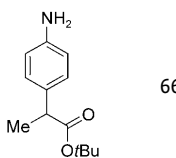
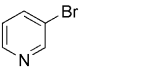
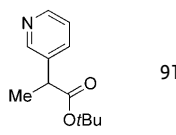
[a] 5.0 Mol-% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, 10 Mol-% $\text{Ad}_2\text{P}(\text{tBu})$, 3.3 Äquiv. K_2CO_3 , 100 °C.

[b] 5 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5 Mol-% $\text{Ad}_2\text{P}(\text{tBu})$, 3.3 Äquiv. K_3PO_4 , 80 °C.

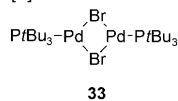
[c] 5 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5 Mol-% Q-Phos (**32**), 3.3 Äquiv. K_2CO_3 , 80 °C.

[d] 10 Mol-% $\text{Ad}_2\text{P}(\text{tBu})$, [e] 100 °C.

Tabelle 10: Arylierung von Estern unter milden Bedingungen mit Reformatsky-Reagentien nach Hartwig et al.

$\text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X} + \text{R}^2\text{-CH}_2\text{-C(=O)OR}^3 \xrightarrow[\text{THF oder Dioxan}]{[\text{Pd}]/\text{Ligand, ZnBr}\cdot\text{THF}} \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH(R}^2\text{)-C(=O)OR}^3$				
Nr.	ArBr	Bedingungen ^[a]	Produkt	Ausb. [%]
1		A		87
2		A		94
3		A		87
4		B		81
5		C		95
6		C		66
7		A ^[b]		91

[a] A) 1 Mol-% [Pd(dba)₂], 1 Mol-% Q-Phos (**32**), THF, RT; B) 0.5 mol [{(PtBu₃)PdBr}₂] (**33**), THF, RT; C) 0.5 mol **33**, 1.05 Äquiv. KH, THF, RT. [b] 70 °C.

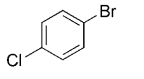
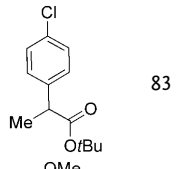
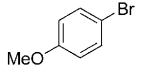
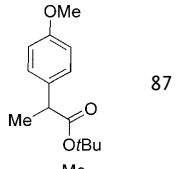
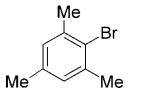
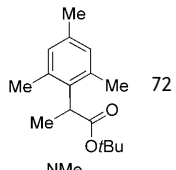
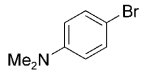
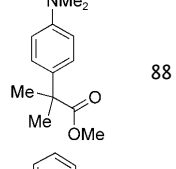
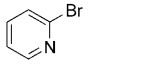
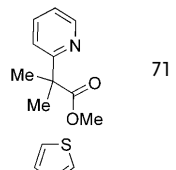
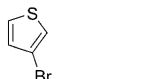
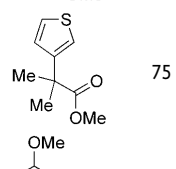
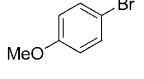
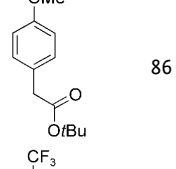
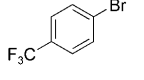
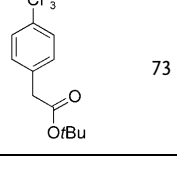


4.1. Palladium-katalysierte α -Arylierungen

4.1.1. Palladium-PPh₃-Katalysatoren der ersten Generation

In der Folge der Entwicklung einer Methode zur Palladium-katalysierten Kupplung von Arylhalogeniden mit Ethinylverbindungen^[63] berichteten Takahashi et al. über eines der ersten Beispiele für die intermolekulare α -Arylie-

Tabelle 11: Durch [{Pd(μ -Br)(tBu₃P)}₂] (**33**) katalysierte α -Arylierung.

$\text{R}^2\text{-CH(R}^3\text{)-C(=O)OR}^4 \xrightarrow[\text{Toluol, RT, 10 min}]{1.3 \text{ Äquiv. LiNCy}_2, [\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})_2], \text{RT}} \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH(R}^2\text{)(R}^3\text{)-C(=O)OR}^4$				
Nr.	ArBr	Katalysatorbeladung [Mol-%]	Produkt	Ausb. [%]
1		0.2		83
2		0.25		87
3		0.05		72
4		0.05		88
5		0.5		71
6		0.5		75
7		0.2		86
8		0.4		73

rung von Dicarbonylverbindungen unter Verwendung des einfachen Katalysators der ersten Generation [PdCl₂(PPh₃)₂] (Tabelle 13).^[64,65] Sakamoto et al.^[66] und Ciufolini et al.^[49] berichteten unabhängig voneinander über eine [Pd(PPh₃)₄]-katalysierte α -Arylierung von Malonsäurenitrilen und Malonsäureestern mit moderaten Ausbeuten. Ciufolini et al. zeigten zudem, dass auch die intramolekulare Arylierung von Malonaten möglich ist.^[49]

Tabelle 12: Arylierung unter Verwendung von Chlorarenen.

$\text{R}^2\text{C}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4 \xrightarrow[\text{Toluol, RT, 10 min}]{1.2 \text{ Äquiv. NaHMDS} \quad [\text{Pd}] / \text{Ligand}} \text{R}^1\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$			
Nr.	Bedingungen	Produkt	Ausb. [%]
1	1 % [Pd(dba) ₂]/1 % PtBu ₃ ^[a] 0.4 % 33		62
			77
2	0.4 % [Pd(dba) ₂]/0.4 % PtBu ₃ ^[b] 0.2 % 33 ^[b]		42
			81
3	0.15 % 33 ^[b]		73
4	0.4 % [Pd(dba) ₂]/0.4 % PtBu ₃ ^[c] 0.2 % 33 ^[c]		79
			84
5	0.4 % [Pd(dba) ₂]/0.4 % PtBu ₃ ^[c] 0.2 % 33 ^[c]		69
			73
6	0.4 % [Pd(dba) ₂]/0.4 % PtBu ₃ ^[c] 0.2 % 33 ^[c]		81
			75
7	0.4 % [Pd(dba) ₂]/0.4 % PtBu ₃ ^[c] 0.2 % 33 ^[c]		66
			71

[a] RT. [b] 60 °C. [c] 100 °C.

4.1.2. Elektronenreiche Alkylmonophosphane

Hartwig und Kawatsura fanden, dass DtBPF oder PtBu₃ in Kombination mit [Pd₂(dba)₃] oder Pd(OAc)₂ effiziente Katalysatorsysteme für die Arylierung von Malonaten unter milden Bedingungen ergeben.^[17] Bemerkenswerterweise waren weniger elektronenreiche Liganden wie DPPF, **2**, PPh₃ und P(*o*-Tolyl)₃ nicht von Nutzen für die Reaktion. Kondo et al. untersuchten später ebenfalls die Arylierung von Malonaten unter Verwendung des Systems [Pd₂(dba)₃]/PtBu₃.^[67] Beim Wechsel der Base von NaOtBu zu Cs₂CO₃ fand eine Decarboxylierung der arylierten Produkte statt.

Zur Vergrößerung der Substratbreite der α -Arylierung von Malonaten führten Hartwig und Beare ein umfangreiches Ligandenscreening durch, wobei sogar **32** und PtBu₂Ad verwendet wurden (Tabelle 14).^[68] Diese Untersuchungen ergaben, dass PtBu₃ wie auch DtBPF die Palladiumkatalysatoren

Tabelle 13: α -Arylierung von Malonsäurenitrilen nach Takahashi et al.

$\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-X} + \text{NC-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[\text{NaH, THF, Rückfluss}]{1.4 \text{ Mol-\% [PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]} \text{R-C}_6\text{H}_4\text{-CH(CN)-CN}$			
Nr.	ArX	Produkt	Ausb. [%]
1			92
2			72
3			86
4			56

mit dem breitesten Substratspektrum ergaben, wenngleich sich **32** oder PtBu₂Ad im Fall von Arylchloridsubstraten als die erfolgreicherer Liganden erwiesen. Die Palladiumbeladung konnte sogar bis auf 1 Mol-% gesenkt werden, z. B. bei der Arylierung von Diethylmalonat mit Brombenzol in Gegenwart von [[Pd(Allyl)Cl]₂]/DtBPF. Reaktionen mit Pyridylhalogeniden als Elektrophilen und Diethylalkylmalonaten lieferten hingegen nicht die gewünschten Produkte.

Nach der Optimierung der α -Arylierung von Malonaten wandten sich Hartwig et al. der Arylierung der anspruchsvolleren Cyanacetate zu. Dieselbe Gruppe hatte bereits den resonanten Fluoreszenzenergietransfer zum Screening von Katalysatoren und Bedingungen dieser Reaktion genutzt.^[69] Ein Hochdurchsatz-Screening identifizierte die Kombination von [Pd(dba)₂] mit PtBu₃ oder PtBu₂Ad als aktivste Katalysatorsysteme für derartige Arylierungen, und in der Folge wurde ein breiteres Substratspektrum für diese Umsetzung untersucht (Tabelle 15). Anders als Malonate reagierten Ethylcyanacetate unter ähnlichen Bedingungen zu den diarylierten Produkten.^[68]

4.1.3. Biarylphosphanliganden

Es gibt nur sehr wenige Berichte über die α -Arylierung von Dicarbonylverbindungen mit Buchwalds Dialkylarylphosphansystemen. Buchwald et al. berichteten über ein Beispiel, bei dem Pd(OAc)₂ zusammen mit dem Liganden **34** verwendet wurde, um die α -Arylierung von Diethylmalonat zu katalysieren, wobei gute Ausbeuten erhalten wurden (Schema 21).^[24] Parkinson et al. setzten dieses Katalysatorsystem später ein, um die α -Arylierung von Acetoacetates-tern zu katalysieren, der sich eine Decarboxylierung zu 2-Arylessigsäurediestern anschloss.^[70]

4.1.4. Andere Palladium-katalysierte Reaktionen

Von Urbano et al. stammt eine α -Arylierung von Malonaten mit einer heterogenen Base anstelle einer typischen,

Tabelle 14: α -Arylierung von Malonaten nach Hartwig und Beare.

$ \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X} + \text{R}^2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 \xrightarrow[\text{THF oder Toluol, 70-100 } ^\circ\text{C}]{\text{2 Mol-\% [Pd(dba)}_2\text{], 4 Mol-\% Ligand, NaH oder K}_3\text{PO}_4} \text{R}^2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 $				
Nr.	ArX	Ligand	Produkt	Ausb. [%]
1		DtBPF		89
2		DtBPF		89
3		DtBPF		87
4		PtBu ₂ Ad		90
5		32		86
6		PtBu ₃		88 90 ^[a]
7		PtBu ₃		86
8		PtBu ₃		87 ^[b]
9		PtBu ₃		86
10		PtBu ₃		79

[a] 1 Mol-% [{Pd(Allyl)Cl}]₂, 1.1 Äquiv. NaOtBu, Dioxan, 45 °C. [b] 1 Mol-% [{Pd(Allyl)Cl}]₂, 1.1 Äquiv. NaOtBu, Dioxan, 100 °C.

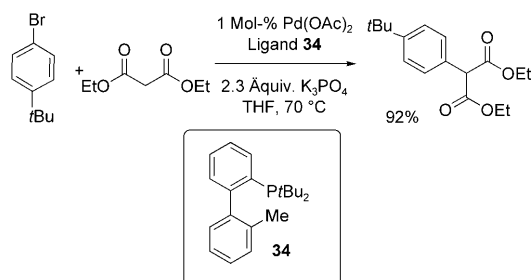
Tabelle 15: α -Arylierung von Cyanacetaten nach Hartwig et al.

$ \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X} + \text{R}^2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CN} \xrightarrow[\text{Toluol, 70 } ^\circ\text{C}]{\text{2 Mol-\% [Pd(dba)}_2\text{], 4 Mol-\% Ligand, Na}_3\text{PO}_4} \text{R}^2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{CN} $				
Nr.	ArX	Ligand	Produkt	Ausb. [%]
1		PtBu ₃		87
2		32		91 ^[a]
3		PtBu ₃		87
4		32		81
5		PtBu ₃		93 ^[b]
6		PtBu ₃		91
7		PtBu ₃		91 ^[c]
8		PtBu ₃		91

[a] 1 Mol-% [{Pd(Allyl)Cl}]₂, 100 °C. [b] 0.5 Äquiv. Cyanacetat, 1.1 Äquiv. Arylbromid, 4 Mol-% [Pd(dba)₂], 8 Mol-% PtBu₃. [c] Bei 100 °C.

homogenen Base.^[71] Der Katalysator Na₂[PdCl₄] lieferte in Gegenwart von Ba(OH)₂ die höchsten Umsätze (97–98 %); viele Phenylhalogenide lieferten die jeweiligen Monoarylierungsprodukte dabei mit hoher Selektivität.

Verkade et al. zeigten, dass Cyanacetate in Gegenwart des Katalysatorsystems aus [Pd₂(dba)₃] und Proazaphosphatran (**35**) effizient in α -Stellung aryliert werden können, wie auch bei der Arylierung von Nitrilen gefunden wurde (siehe Schema 39 in Abschnitt 7.2).^[72,73]

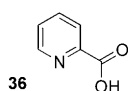


Scheme 21. α -Arylierung von Malonaten nach Buchwald et al.

4.2. Kupfer-katalysierte Arylierungen

Palladiumsysteme sind zwar die meistverwendeten Katalysatoren für die α -Arylierung, allerdings wurden auch Kupferkatalysatoren erforscht. Wegweisende Untersuchungen zu Kupfer-katalysierten Arylierungen aktivierter Methylenverbindungen wurden von Hurtley durchgeführt.^[74] Ursprünglich mussten *o*-Brombenzoesäuren als Kupplungspartner verwendet werden, was die Substratbreite stark einschränkte. Später wurden Methoden entwickelt, die auf stöchiometrischen Mengen an Kupfer, hohen Reaktionstemperaturen und polaren Lösungsmitteln beruhten. Meist waren diese Reaktionen nur schlecht reproduzierbar, allerdings wurden mit hochaktivierten Arylhalogeniden recht gute Ausbeuten erzielt.^[75]

Mit einem verbesserten Prozess nach Miura et al. konnte die Arylierung schließlich in Gegenwart katalytischer Mengen an Kupferiodid durchgeführt werden;^[76] allerdings waren die Ausbeuten und Substratbreite gering. Buchwald und Hennessy entwickelten dieses Verfahren weiter und konnten so Malonate in Gegenwart eines Katalysatorsystems aus CuI und 2-Phenylphenol arylieren.^[77] Im Anschluss erarbeiteten Ma et al. eine Methode, bei der eine Kombination aus CuI und L-Prolin Diethylmalonat in DMSO effizient aryliert,^[78] und Kwong et al. berichteten über eine Kupfer-katalysierte α -Arylierung von Diethylmalonat in Dioxan bei Raumtemperatur.^[79] Einige einzählige Sauerstoffdonorliganden sowie zweizählige O,S- und O,N-Liganden wurden bei dieser Kupplungsreaktion eingesetzt. 2-Picolinsäure (**36**; Schema 22) führte zu effizienten Arylierungen.



Scheme 22. Ligand von Kwong et al.

Mit einigen Aryliodiden und -bromiden, darunter heterocyclischen Iodiden, konnten die arylierten Produkte in guten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 16). Kwong et al. demonstrierten auch, dass sich ihr Katalysatorsystem aus CuI und Picolinsäure zur Arylierung eines β -Ketoesters eignet.^[79]

4.3. Nickel-katalysierte Arylierung

Cristau et al. beschrieben das bislang einzige Beispiel einer Nickel-katalysierten α -Arylierung von β -difunktionalisierten Verbindungen.^[80] Dabei wurde Malonsäurenitril in

Tabelle 16: Kupfer-katalysierte Arylierung nach Kwong et al.

Nr.	Arl	Produkt	Ausb. [%]
1			92
2			82
3			73
4			77
5			90
6			68
7			78 ^[a]
8			88 ^[b]

[a] 70 °C. [b] 100 °C.

Gegenwart von in situ generiertem $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3]$ mit Arylhalogeniden in moderaten bis guten Ausbeuten zu den jeweiligen Produkten umgesetzt.

5. α -Arylierung von Amiden

Nach der Einführung der Arylierung von Ketonenolaten wollte man diese Methode im nächsten Schritt auf Amidabgeleitete Enolate ausdehnen. Da Amide höhere $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte als Ketone haben, mussten die Reaktionsbedingungen angepasst werden, denn es war klar, dass der Aciditätsunterschied die Geschwindigkeit vieler Schritte im Katalysezyklus beeinflussen würde. Eine Reihe von Beispielen belegt, dass sich

die α -Arylierung von Amiden bei der Totalsynthese biologisch aktiver Verbindungen anwenden lässt. Freund und Mederski zeigten, dass ein rascher Aufbau von 1,2-Dihydro[indol-3,4'-piperidin]-2-onen,^[81] die in einigen biologisch aktiven Verbindungen wie Neurokinin-Antagonisten,^[82] Oxytocin-Antagonisten^[83] und Monoamin-Transport-Inhibitoren^[84] vorhanden sind, möglich ist. Die intramolekulare α -Arylierung von Amiden fand auch Anwendung bei den Totalsynthesen von Cheryllin und Latifin (Honda et al.).^[85]

5.1. Liganden der ersten Generation

Gemäß einem orientierenden Screening von Hartwig et al. liefert $[\text{Pd}(\text{dba})_2]/\mathbf{2}$ die besten Resultate bei der α -Arylierung von Amiden (Tabelle 17).^[86] In allen Fällen

Tabelle 17: Intermolekulare Arylierung von Amiden nach Hartwig et al.

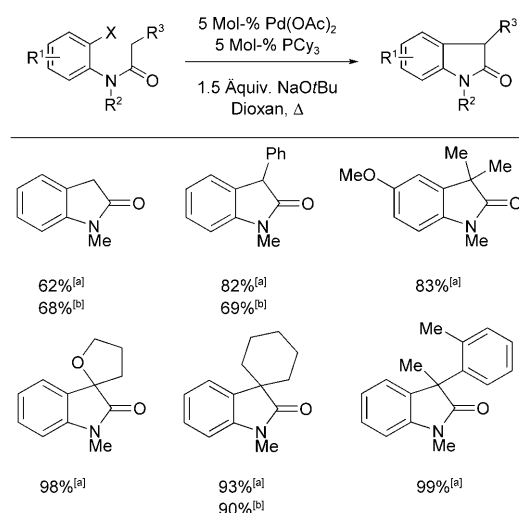
$\text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X} + \text{R}^2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NMe} \xrightarrow[\text{Dioxan, 95–100 °C}]{\begin{smallmatrix} 5.0 \text{ Mol-\% } [\text{Pd}(\text{dba})_2] \\ 7.5 \text{ Mol-\% } \mathbf{2} \\ 2 \text{ Äquiv. KHMDS} \end{smallmatrix}} \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH(R}^2\text{)-C(=O)-NMe}$			
Nr.	ArX	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1			70
2			72
3			16 ^[b,c]
4			49

[a] Ausbeute an monoaryliertem Produkt. Bei allen Reaktionen trat auch eine Diarylierung auf. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl. [b] PtBu_3 wurde als Ligand verwendet. [c] Ausbeute gemäß GC-Analyse.

wurden auch kleine Mengen der diarylierten Produkte (ca. 10 %) isoliert. Zur selben Zeit wurde die Methode auch auf intramolekulare Arylierungen zur Synthese von Oxindolen mit vollständiger Regioselektivität erweitert.^[86]

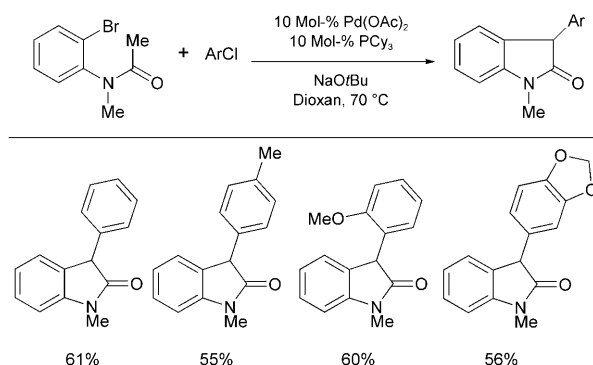
5.2. Elektronenreiche Monophosphanliganden

Ermutigt durch die Resultate mit dem $[\text{Pd}(\text{dba})_2]/\mathbf{2}$ -Katalysatorsystem untersuchten Hartwig und Lee elektronenreiche Monophosphanliganden, die bei anderen α -Arylierungen gute Ergebnisse geliefert hatten.^[87] Dabei ergab die Kombination aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und PCy_3 ein effizientes Katalysatorsystem für die Oxindolsynthese. PCy_3 erwies sich als besonders leistungsfähiger Ligand für die Arylierung von Ketonen und Malonaten.^[17] Sehr viele α,α -disubstituierte Oxindole ließen sich mit dieser Methode effizient herstellen (Schema 23), und zusätzlich konnte die Substratbreite auf



Schema 23. Oxindolsynthese nach Hartwig und Lee. [a] X = Br, 50 °C. [b] X = Cl, 70 °C.

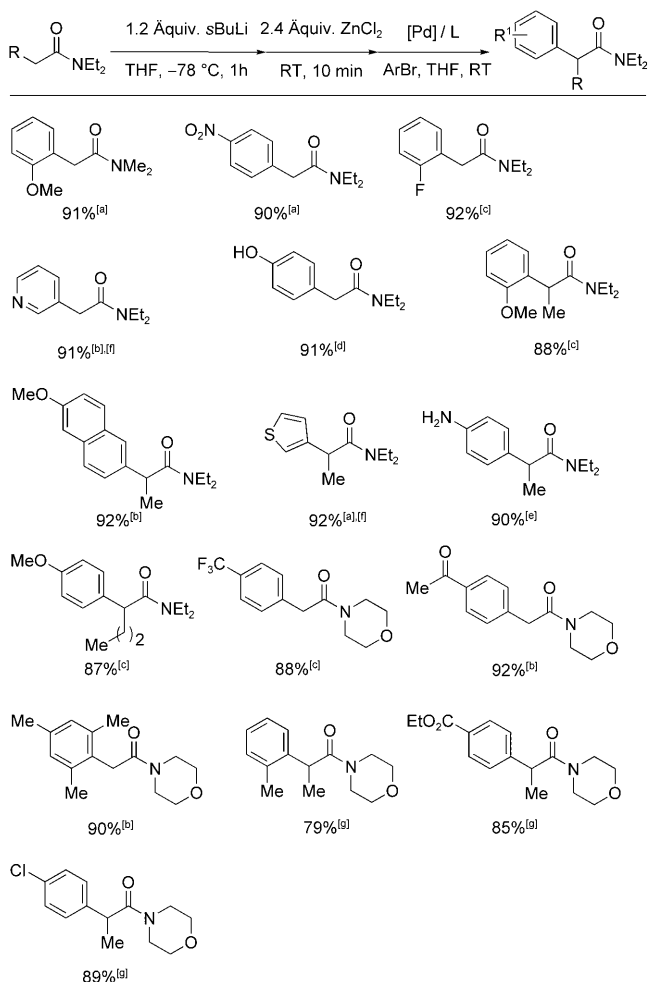
verschiedene Arylchloride erweitert werden.^[87] Mit etwas höheren Katalysatorbeladungen ließ sich dasselbe System auch für eine intra- und intermolekulare Tandemarylierung verwenden, mit der α -arylierte Oxindole in zwei Stufen in moderaten Ausbeuten hergestellt werden können (55–61 %; Schema 24).



Schema 24. Intra- und intermolekulare Arylierungen nach Hartwig und Lee.

Die intermolekulare Arylierung acyclischer Amide ist problematisch, da sie stärkere Basen erfordert als die α -Arylierung von Ketonen und Estern. Weitere Komplikationen bestehen in der Zersetzung des Katalysators durch die starke Base, was hohe Katalysatorbeladungen nötig macht, und dem Abfangen des Startenolats durch das α -arylierte Produkt. Weiterhin treten in untergeordnetem Maße Diarylierungen als Nebenreaktionen auf. Zur Bewältigung dieser Probleme setzten Hartwig et al. Zinkamidenolate anstelle von Alkalimetallenolaten als Startmaterial ein.^[88,55] Diese vorab gebildeten Reformatsky-Reagentien ließen sich bei Raumtemperatur mit $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und Q-Phos (**32**) als Katalysatorsystem effizient arylieren. Von den Resultaten ermutigt, entwickelten Hartwig et al. eine α -Arylierungsmethode,

bei der die Reformatsky-Reagentien in situ generiert werden, sodass die schwierige Isolierung der Zinkamidenolate vermieden werden kann.^[88] Die Enolate wurden durch Zugabe von aktiviertem Zinkmetall zu einer Lösung des α -Bromamids bei Raumtemperatur erhalten und konnten in Abhängigkeit von den chemischen Eigenschaften des Amidolats anschließend entweder mit $[\text{Pd}(\text{dba})_2]/\text{Q-Phos}$ oder mit dem Palladium(I)-Dimer **33** aryliert werden. Eine letzte Modifizierung dieser Methode führte zu einem allgemeingültigen Verfahren zur Arylierung von Amiden in α -Stellung unter sehr milden Bedingungen. Dabei fanden oft die in situ generierten Reformatsky-Reagentien Verwendung (Umsetzen der Amide mit $s\text{BuLi}$ unter Bildung der Lithiumenolate und anschließende Reaktion derselben mit ZnCl_2). Auch hierbei wurden der Pd-Komplex mit dem Q-Phos-Liganden oder **33** als Katalysatoren eingesetzt (Schema 25). Mikrowellen-unterstützte Arylierungen von Amid-basierten Reformatsky-Reagentien wurden auch von Moloney et al. beschrieben, allerdings ergab deren Methode beträchtlich niedrigere Ausbeuten als das Verfahren von Hartwig et al.^[60]

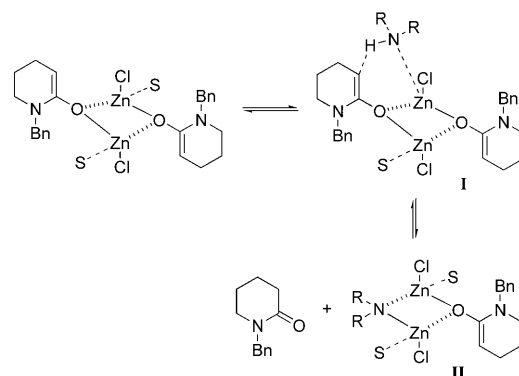


Schema 25. α -Arylierung von Amiden nach Hartwig et al. [a] 1 Mol-% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, 1 Mol-% Q-Phos (**32**). [b] 2 Mol-% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, 2 Mol-% Q-Phos (**32**). [c] 3 Mol-% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, 3 Mol-% Q-Phos (**32**). [d] 0.5 Mol-% $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBuP})_2]$ (**33**), 1.05 Äquiv. KH. [e] 1 Mol-% **33**, 1.05 Äquiv. KH. [f] 70 °C. [g] 4 Mol-% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, 4 Mol-% Q-Phos (**32**).

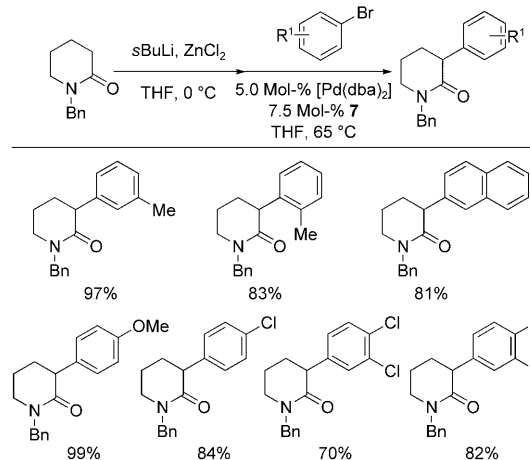
5.3. Biarylmonophosphanliganden

Um die Substratbreite der α -Arylierung auf Reformatsky-Reagentien auszudehnen, die aus cyclischen Amiden gebildet werden, entwickelten Cossy et al. einen Prozess auf Basis eines Palladiumkatalysators, der vom Biphenylmonophosphanliganden **7** abgeleitet ist.^[89] Die Autoren gingen der Frage nach, wie sich die Ausbeute erhöhen ließe, und postulierten in diesem Zusammenhang, dass Amine wie Hexamethyldisilazan (HMDS) chelatisierend an das Zinkolatlomer binden könnten, sodass **I** entsteht (Schema 26). Weiterhin könnte das Zinkolatlomer durch das Amin protoniert werden, wobei das nicht umgesetzte Amid sowie die Spezies **II** erhalten werden. Es ist möglich, dass **I** und **II** eine geringere Neigung zeigen, die gewünschte α -Arylierung einzugehen. Basierend auf dieser Annahme wurde die HMDS-Base durch $s\text{BuLi}$ ersetzt, um die Bildung der Komplexe **I** und **II** zu unterdrücken. Wurde die α -Arylierung in Gegenwart von $s\text{BuLi}$ durchgeführt, entstanden die Produkte tatsächlich in hohen Ausbeuten (Schema 27).

Willis und Durbin berichteten über eine zweite Anwendung des auf **14** basierenden Systems für die α -Arylierung von Amiden (Tabelle 18). Dabei entstanden Oxindole im Allge-



Schema 26. Postulierte Spezies bei der Reformatsky-Reaktion.



Schema 27. α -Arylierung von N-geschützten 2-Piperidinonen nach Cossy et al.

Tabelle 18: Oxindolsynthese nach Willis und Durbin.

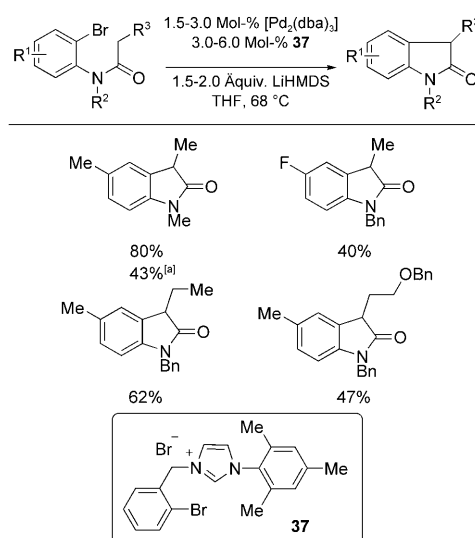
$\text{R}^1\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---X} + \text{R}^2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---N(R)---C(=O)---} \xrightarrow[\text{THF/Toluol, 70 } ^\circ\text{C}]{\text{2 Mol-\% [Pd(dba)}_2], \text{ 3 Mol-\% } \mathbf{14}, \text{ KHMDS}}$			
Nr.	ArX	Produkt	Ausb. [%]
1			70
2			85
3			70
4			60
5			76
6			61

meinen in geringeren Ausbeuten als mit Hartwigs Pd/PCy₃-Katalysatorsystem.^[90]

5.4. Carbenliganden

Im Zuge ihrer Arbeiten zu Phosphanliganden berichteten Hartwig und Lee auch über die erste α -Arylierung von Amiden mit Komplexen auf Basis von NHC-Liganden.^[87] PCy₃ lieferte zwar im Allgemeinen bessere Resultate, allerdings führte die Verwendung des Liganden **31** in bestimmten Fällen zu höheren Ausbeuten an α -arylierten Produkten. Zhang und Zhang entwickelten ein Katalysatorsystem aus [Pd₂(dba)₃] und dem Liganden **37** für die effiziente Oxindolsynthese.^[91] In Analogie zu den Beobachtungen von Nolan et al.^[92] wurde postuliert, dass zwei eng benachbarte Koordinationsstellen des Metallzentrums für die Bildung der C-C-

Bindung erforderlich sind. Anstelle eines Palladiumzentrums mit zwei Carbenliganden lieferte die oxidative Addition von **37** an das Palladium(0)-Zentrum eine Katalysatorvorstufe, die weniger sperrig war und die Oxindolbildung mehrerer Substrate katalysierte. Im Allgemeinen war [Pd(dba)₂]/**37** aktiver als [Pd(dba)₂]/**2**, was sich an den geringeren Katalysatorbeladungen (1.5–3 Mol-%) zeigt, mit denen die Oxindole in moderaten bis hohen Ausbeuten erhalten wurden (Schema 28).



Schema 28. Oxindolbildung nach Zhang und Zhang. [a] Ausgehend vom Arylchlorid.

6. α -Arylierung von Aldehyden

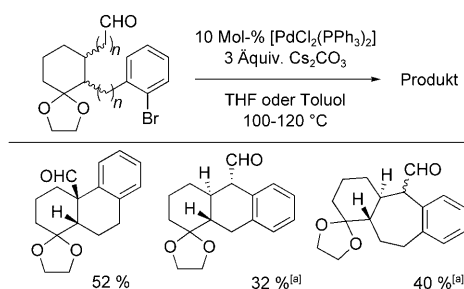
Die metallkatalysierte α -Arylierung von Aldehyden ist wegen der leichten Aldolkondensation der Aldehyde unter basischen Bedingungen problematisch. Dieses Forschungsgebiet ist noch nicht vollständig entwickelt, allerdings wurden in letzter Zeit einige wichtige Fortschritte gemacht. Die Bedeutung dieser Umsetzung ist groß, wie durch die Totalsynthese von Nominin illustriert wird.^[93]

6.1. Arylphosphanliganden der ersten Generation

Muratake und Mitarbeiter beschrieben erstmals die intramolekulare α -Arylierung von Aldehyden in Gegenwart von [PdCl₂(PPh₃)₂]/Cs₂CO₃ (Schema 29).^[94] Die Verwendung von Cs₂CO₃ als Base ist ein gemeinsames Merkmal aller nachfolgend beschriebenen Methoden zur α -Arylierung von Aldehyden.

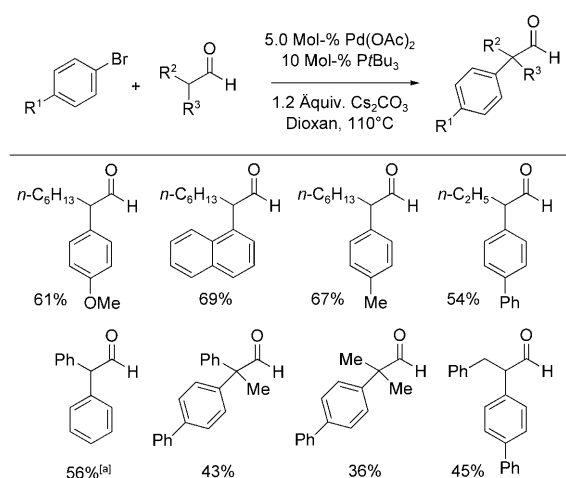
6.2. Elektronenreiche Alkylphosphane

Miura und Mitarbeiter untersuchten die Verwendung von sperrigen, elektronenreichen Monophosphanen für die α -Arylierung von Aldehyden.^[95] Die Umsetzung ergab in Ge-



Schema 29. Intramolekulare α -Arylierung nach Muratake et al. [a] Ausbeute an Alkohol nach der Reduktion mit NaBH_4 .

genwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PrBu}_3$ moderate Ausbeuten (Schema 30). Später beschrieben Hartwig und Vo die α -Arylierung von Aldehyden unter Verwendung eines η^3 -Al-

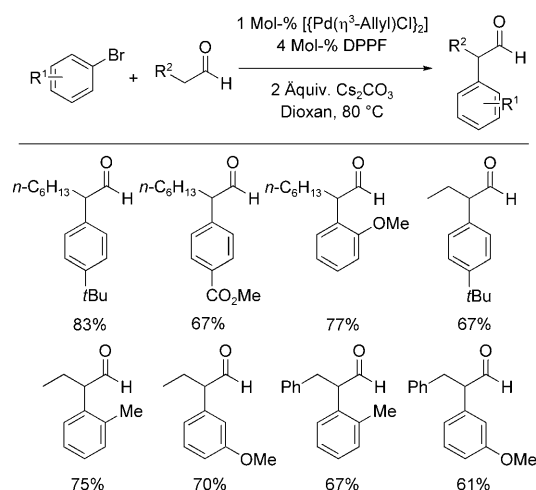


Schema 30. α -Arylierung von Aldehyden nach Miura et al. Angegeben ist jeweils die Ausbeute an isoliertem Produkt. [a] K_2CO_3 wurde anstelle von Cs_2CO_3 verwendet.

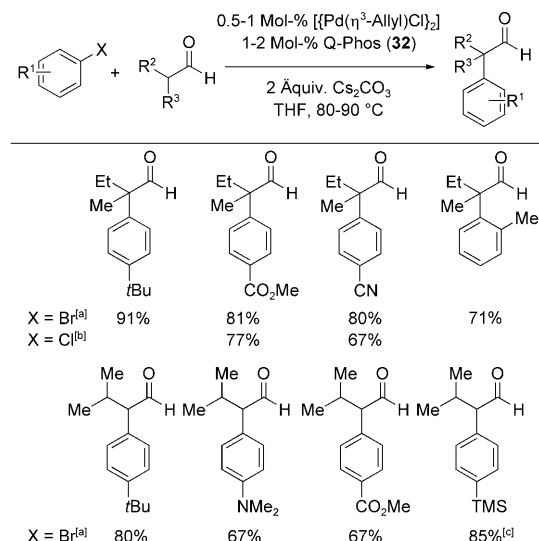
lylchloropalladium-Dimern als Katalysator (APC-Katalysator) in Gegenwart des zweizähligen, elektronenärmeren Liganden DPPF (Schema 31) oder des einzähligen, sperrigen, elektronenreichen Q-Phos (**32**; Schema 32).^[96] Es zeigte sich, dass die Arylierung von linearen Aldehyden ausgezeichnete Ausbeuten mit $[\text{Pd}]/\text{DPPF}$ ergab, während zur Arylierung verzweigter Aldehyde der Q-Phos-Ligand verwendet werden musste. Bei einigen Beispielen fanden auch Arylchloride als Substrate Verwendung.

Bei der Untersuchung wurden einige Palladiumvorstufen und Liganden getestet. $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ führten zu geringeren Ausbeuten als APC. APC in Kombination mit sperrigen, elektronenreichen Phosphanliganden ermöglichte die einfache Generierung aktiver Spezies $[\text{L}_n\text{Pd}^0]$, die vermutlich ein Zwölf-Elektronen-Palladiumzentrum enthalten, im Katalysezyklus.^[97]

Beim Vergleich ihres APC/Phosphan-Systems mit Buchwalds $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /Phosphan-Katalysatorsystem fanden Hartwig und Mitarbeiter bei vier ausgewählten Kupplungspartnern einen bemerkenswerten Unterschied in der Ausbeute an



Schema 31. α -Arylierung von linearen Aldehyden.

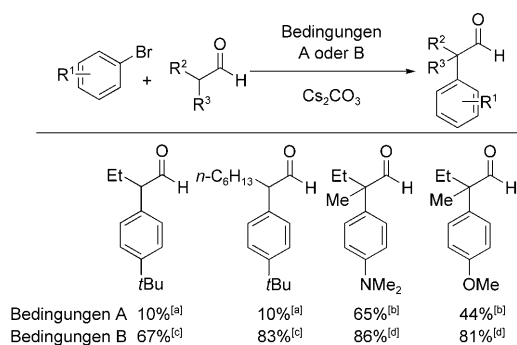


Schema 32. α -Arylierung von verzweigten Aldehyden. TMS = Trimethylsilyl. [a] 0.5 Mol-% APC, 1 Mol-% Q-Phos, 80 °C. [b] 1 Mol-% APC, 2 Mol-% Q-Phos, 90 °C. [c] 1 Mol-% APC, 4 Mol-% DPPF in Dioxan.

α -arylierten Produkten (Schema 33).^[96] Die APC/Ligand-Methode lieferte durchweg bessere Ergebnisse, wobei sich die Ausbeuten um bis zu 73 % unterschieden. Die Autoren erklärten diese sehr hohe Aktivität mit einem kombinierten Effekt der Palladiumvorstufe APC und der Liganden.

6.3. Elektronenreiche Biarylphosphanliganden

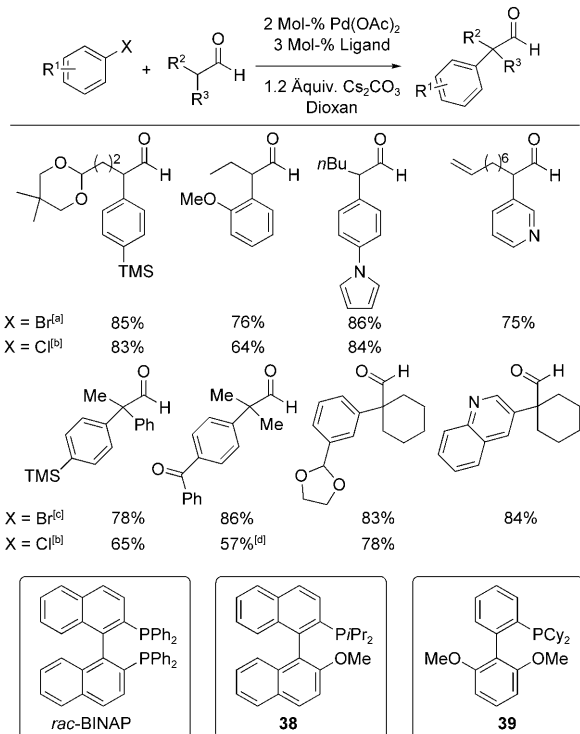
Buchwald und Mitarbeiter beschrieben eine allgemeine Methode zur α -Arylierung von linearen und in α -Stellung verzweigten Aldehyden in Gegenwart von Katalysatoren, die aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und den Liganden **2**, **38** oder **39** hergestellt worden waren (Schema 34).^[98] Das Substratspektrum dieser Methode war zwar breit, umfasste aber nicht die Kupplung



Schema 33. Vergleichende Untersuchung der Aldehydarylierung. [a] 2 Mol-% Pd(OAc)₂, 3 Mol-% *rac*-Binap, Dioxan. [b] 2 Mol-% Pd(OAc)₂, 3 Mol-% S-Phos (**39**), Dioxan. [c] 1 Mol-% APC, 4 Mol-% DPPF, Dioxan. [d] 0.5 Mol-% APC, 1 Mol-% Q-Phos (**32**), THF.

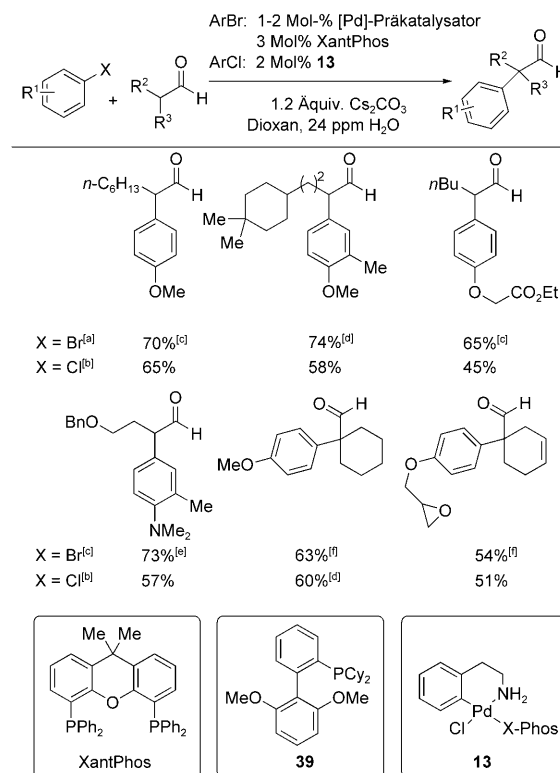
von elektronenreichen Arylhalogeniden mit linearen Aldehyden.

Um diese Beschränkung zu überwinden, wollten Buchwald et al. das Verständnis der Reaktion vertiefen, indem sie den Einfluss von Wasser in der Reaktionsmischung untersuchten. Diesen Einfluss hatten sie bereits bei ihren ersten Arbeiten zur α -Arylierung festgestellt.^[98] Die Zugabe von Molekularsieben sowie die Verwendung von gründlich von Wasser befreiten Lösungsmitteln und flammengetrocknetem Cs₂CO₃ führte zu sehr geringen Ausbeuten der gewünschten Produkte, wogegen herkömmlich absolutierte Lösungsmittel mit geringem Wassergehalt die Ausbeuten deutlich erhöhten.



Schema 34. α -Arylierung von Aldehyden. Liganden und Reaktionstemperaturen: [a] *rac*-Binap, 80 °C. [b] **38**, 100 °C. [c] **39**, 80 °C; es wurden zwei Äquivalente des Aldehyds verwendet.

Geringe Mengen an Wasser erleichtern wahrscheinlich die Reduktion von Pd(OAc)₂ zur aktiven [L_nPd]⁰-Spezies.^[99] Mit dieser Erkenntnis konnten Buchwald und Martín die Ausbeuten der α -Arylierung linearer Aldehyde mit Arylhalogeniden, die elektronenschiebende Gruppen aufweisen, erhöhen (Schema 35).^[100] Auch wurde darüber spekuliert, dass



Schema 35. Arylierung von Aldehyden mit elektronenreichen Arylhalogeniden. [a] 80 °C. [b] 100 °C. [c] 1 Mol-% APC. [d] [[Pd(Cinnamyl)Cl]₂]. [e] 2 Mol-% Pd(OAc)₂. [f] 2 Mol-% Pd(OAc)₂, 3 Mol-% S-Phos (**39**).

Liganden mit größeren Bisswinkeln die Ausbeuten erhöhen könnten, da zweizählige Phosphane mit großen Bisswinkeln die reduktive Eliminierung erleichtern.^[101] Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden [[Pd(Allyl)Cl]₂] oder [[Pd(Cinnamyl)Cl]₂] in Kombination mit XantPhos als optimale Katalysatorsysteme für die α -Arylierung von Arylbromidsubstraten identifiziert. Die Kupplung linearer Aldehyde mit elektronenreichen Arylchloriden in Gegenwart der Katalysatorvorstufe **13** lieferte die α -arylierten Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten. In dieser Veröffentlichung wurden allerdings keine Beispiele für sterisch gehinderte elektronenreiche Arylhalogenide beschrieben.

6.4. Carbenliganden

Ein einzelnes Beispiel für eine α -Arylierung von Isobutanal mit 2-Chlortoluol wurde von Bertrand et al. vorgestellt, die dafür ihren zuvor entwickelten und sehr effizienten CAAC-Palladiumkatalysator **21** einsetzten.^[36] Der frühe

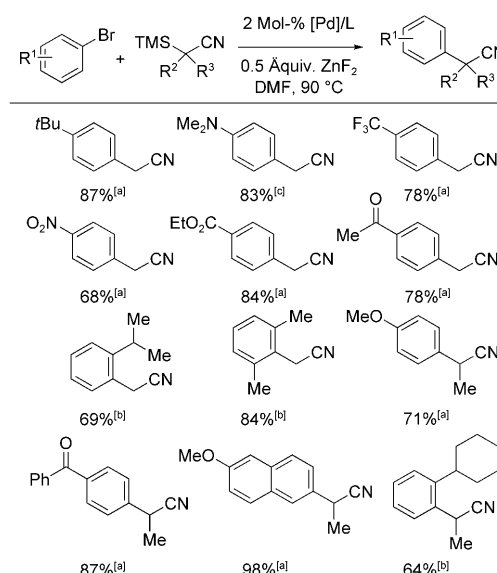
Erfolg von Muratake et al.^[94] und Bertrand et al. bei der schwierigen α -Arylierung von Aldehyden könnte andere Gruppen dazu angeregt haben, ebenfalls auf diesem Gebiet tätig zu werden.

7. α -Arylierung von Nitrilen

Die α -Arylierung von Nitrilen wäre eine nützliche Methode zur Herstellung vielseitig einsetzbarer Intermediate sowie biologisch aktiver Verbindungen.^[102] Ein Beispiel ist die Synthese von Verapamil, einem Wirkstoff, der zur Behandlung von Bluthochdruck und Brustschmerzen infolge von Sauerstoffunterversorgung der Blutgefäße eingesetzt wird,^[103] durch Hartwig et al.^[108] Allerdings sind die Reaktionen von Aryl(cyanalkyl)palladium-Intermediaten, die in einem konventionellen Zyklus ablaufen würden, kaum bekannt, und es gibt eine Reihe möglicher Bindungsmodi: Die Anionen der Nitrile können an das Metallzentrum über das α -Kohlenstoffatom^[104] oder über das Stickstoffatom der Cyangruppe koordinieren.^[105] Alternativ kann das Anion zwei Metallzentren verbrücken und ein η^2 -CN-System bilden.^[106] Nitrile sind auch weniger acide als Ketone, aber die Cyangruppe wirkt stärker elektronenziehend als eine Ketogruppe, was zu unvorhersagbaren Wirkungen während der Katalyse führen könnte, etwa zu Komplikationen bei der reduktiven Eliminierung.

7.1. Triaryl- und elektronenreiche Alkylphosphanliganden

Um Einblicke in Cyanalkylkomplexe zu erhalten, stellten Hartwig und Culkin einige dieser Verbindungen her, wobei sie unterschiedliche Phosphanliganden verwendeten.^[107] Dabei fanden sie, dass die Cyanalkylgruppe bevorzugt über das α -Kohlenstoffatom koordiniert. Bei sterisch sehr anspruchsvollen Liganden (z.B. Diisopropylphosphanylferrocen, DiPPF) koordiniert das Nitril über das Stickstoffatom an das Palladiumzentrum. Ist zusätzlich ein labiler Ligand vorhanden, wird das Phosphan vom Stickstoffatom der Cyangruppe verdrängt, und es entsteht ein verbrückender Cyanalkylkomplex. Die Untersuchung der reduktiven Eliminierung aus den isolierten Cyanalkylpalladium-Komplexen ergab, dass Binap (**2**) der optimale Ligand dafür war. Bei einzelnen Beispielen wurden bessere Resultate mit einer Kombination aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ und PrBu_3 erzielt. Mit dieser Methode konnten primäre Nitrile allerdings nicht monoaryliert werden – in allen Fällen entstanden die Diarylierungsprodukte. Dies liegt vermutlich am niedrigeren $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert des arylierten Nitrils gegenüber jenem des Ausgangsmaterials. Zur Lösung dieses Problems untersuchten Hartwig und Wu diese Umsetzung unter mildereren Bedingungen. Auf Grundlage ihrer vorherigen Erfahrungen bei der α -Arylierung versuchten sie, Kupplungsreaktionen unter Verwendung von Zink- und Cyanalkylsilicium-Reagentien durchzuführen.^[108] Dank der geringeren Basizität dieser Reagentien gegenüber jener der Cyanalkylalkalimetall-Spezies wurden erheblich mehr funktionelle Gruppen toleriert. Eine Monoarylierung von Acetonitril gelingt mithilfe von Trime-



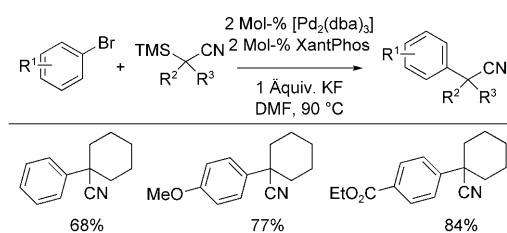
Schema 36. α -Arylierung von TMS-Nitrilen unter milden Bedingungen nach Hartwig und Wu. [a] 2 Mol-% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, 2 Mol-% XantPhos, 0.5 Äquiv. ZnF_2 , DMF, 90 °C. [b] 2 Mol-% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, 4 Mol-% PrBu_3 , 0.5 Äquiv. ZnF_2 , DMF, 90 °C. [c] 2 Mol-% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, 4 Mol-% PhPrBu_2 , 0.5 Äquiv. ZnF_2 , DMF, 90 °C. DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

thylsilylacetonitril (Schema 36). Je nach Arylbromidsubstrat variieren die Katalysatorsysteme. Verwendet wurden Katalysatorsysteme wie $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{XantPhos}$, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{PrBu}_3$ und $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{PPhrBu}_2$, während ZnF_2 als substöchiometrisches Additiv eingesetzt wurde. In Analogie zu Arbeiten über die Kupplung mit Silylenolethern^[109] wurde postuliert, dass ZnF_2 stark genug sei, um hypervalente Siliciumspezies zu bilden, die stärker für eine Transmetallierung aktiviert sind. Interessanterweise wurde in Abwesenheit des Additivs keine Reaktion beobachtet. Die entwickelten Reaktionsbedingungen konnten auf die Arylierung von α -TMS-Propionitrilen angewendet werden, allerdings musste das ZnF_2 zur Arylierung eines α -Silylcyclohexylcarbonitrils durch die stärkere Lewis-Base KF ersetzt werden (Schema 37).

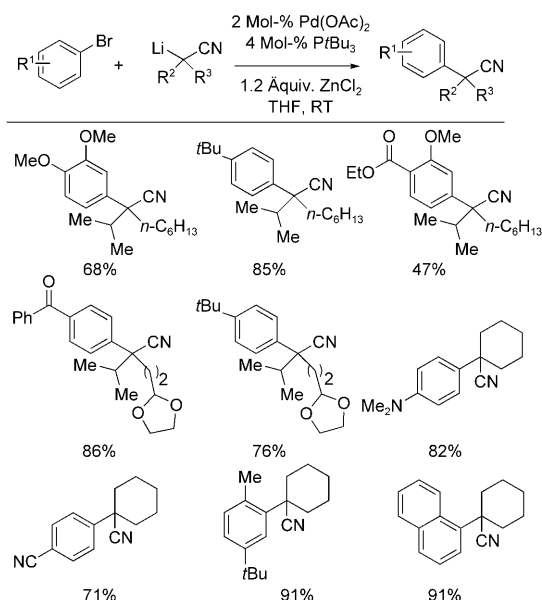
Zur weiteren Vergrößerung der Substratbreite untersuchten Hartwig et al. den Einsatz von Zink- anstelle von Silylreagentien. Die Zinkreagentien wurden durch Umsetzung eines sekundären Nitrils mit LDA und Entfernen des resultierenden Diisopropylamins im Vakuum vor der Zugabe von ZnCl_2 , Palladiumvorstufe und Ligand generiert. Wurde das Amin aus der Reaktionsmischung vor der Kupplung nicht entfernt, wurde eine signifikante Menge an C-N-Kupplungsprodukt gebildet. Mit diesem Verfahren gelang es, das Substratspektrum der Arylierung von sekundären Nitrilen drastisch zu verbreitern (Schema 38).

7.2. Triaminophosphanliganden

Nach dem erfolgreichen Einsatz der bicyclischen Proazaphosphatane bei Palladium-katalysierten Suzuki-Kreuzkupplungen^[72] und Arylaminierungen^[110] untersuchten Ver-



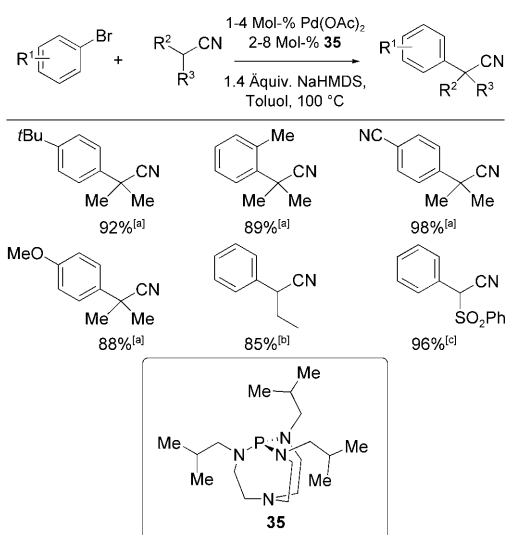
Schema 37. α -Arylierung von Silylderivaten sekundärer Nitrile.



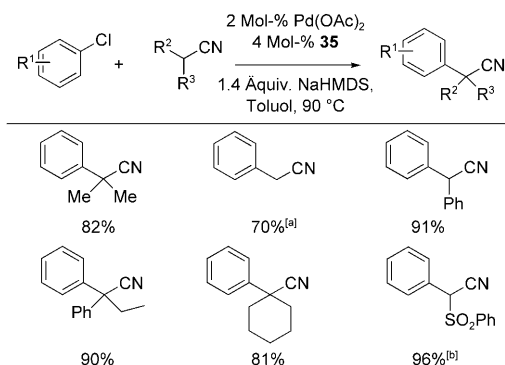
Schema 38. α -Arylierung von Zinknitrilen.

kade und You auch ihre Verwendung bei der Arylierung von Nitrilen, wobei zunächst mit Arylbromiden gearbeitet wurde.^[73] Die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Proazaphosphatrane können durch Einführen geeigneter Substituenten an den Stickstoffzentren der PN_3 -Gruppen eingestellt werden. Die hohe Stabilität der Metallkomplexe mit dieser Art von Liganden rührt vermutlich von der transannularen Wechselwirkung des freien Elektronenpaares am Brückenkopf-Stickstoffzentrum mit dem Phosphoratom her.

Ein in situ aus $Pd(OAc)_2$ und Verkades Phosphatran **35** generierter Katalysator erwies sich als hoch effizient für die Arylierung von Acetonitril sowie primären und sekundären Nitrilen (Schema 39). Die Arylierung von Acetonitril führte ausschließlich zum diarylierten Produkt. Das Katalysatorsystem $Pd(OAc)_2$ /**35** stellte sich als sehr effizient für die Arylierung von Nitrilen heraus, wobei relativ kostengünstige Arylchloride als Kupplungspartner eingesetzt werden können (Schema 40).^[111] Allerdings wurde diese Arylierung nur für Chlorbenzol demonstriert, wobei eine Reihe von primären und sekundären Nitrilen verwendet wurden. Bemerkenswerterweise gelang die Monoarylierung von Acetonitril in einer Ausbeute 70 %, wenn die Acetonitrilmenge erhöht wurde.



Schema 39. α -Arylierung von Nitrilen unter Verwendung von Arylbromiden nach Verkade und You. [a] 1 Mol-% $Pd(OAc)_2$, 2 Mol-% **35**. [b] 4 Mol-% $Pd(OAc)_2$, 8 Mol-% **35**, 90 °C. [c] 2 Mol-% $Pd(OAc)_2$, 4 Mol-% **35**, 90 °C.



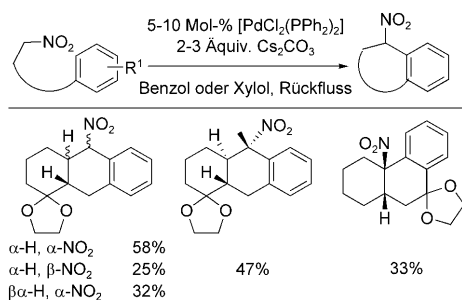
Schema 40. α -Arylierung mit Arylchloriden als Substraten nach Verkade und You. a) 10 % des zweifach phenylierten Produkts wurden nachgewiesen. b) Dioxan als Lösungsmittel, 1.4 Äquiv. $KOtBu$ als Base.

8. Andere α -Arylierungen

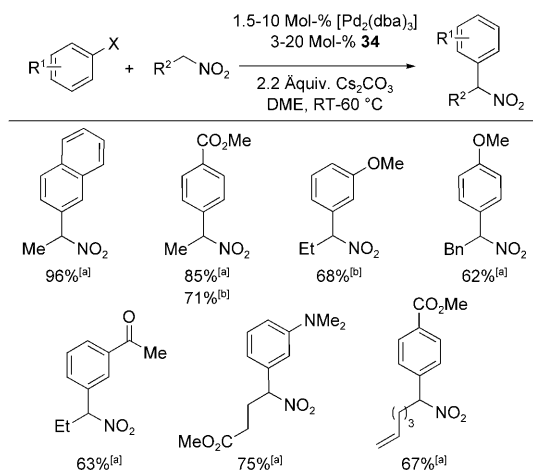
8.1. Nitroalkane

Zusätzlich zu den bereits diskutierten funktionellen Gruppen sind auch Nitroalkane eine sinnvolle Substratklasse für α -Arylierungen. Muratake und Mitarbeiter führten erstmals die intramolekulare Version dieser Umsetzung durch und stellten dabei eine Reihe von Tricyclen her (Schema 41).^[94] Die Nebenprodukte bestanden hauptsächlich aus entsprechenden Ketonen, die durch eine Nef-Reaktion der sekundären Nitrogruppe gebildet wurden. In vielen Fällen waren sie sogar die einzigen Produkte.

Buchwald und Mitarbeiter erweiterten die α -Arylierung von Ketonen und Estern auf Nitroalkane.^[112] Mit $[Pd_2(dba)_3]$ /**34** gelang die intramolekulare Arylierung von Nitroalkanen mit moderaten bis guten Ausbeuten (Schema 42). Bemerkenswerterweise konnte die Arylierung chemoselektiv



Scheme 41. Intramolekulare α -Arylierung von Nitroalkanen nach Muratake et al.



Scheme 42. α -Arylierung von Nitroalkanen nach Buchwald et al.
 [a] Unter Verwendung von Arylbromid. [b] Unter Verwendung von Arylchlorid. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

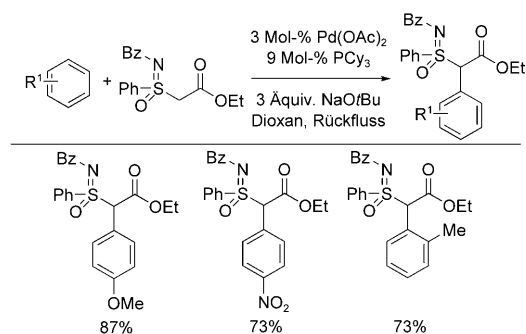
durchgeführt werden, wenn Carbonylgruppen mit α -Wasserstoffatomen vorhanden waren.

8.2. Sulfoximine

Inspiziert von der Entdeckung der intramolekularen α -Arylierung von Sulfoximinen unter Bildung von Heterocyclen,^[113] untersuchten Bolm und Mitarbeiter die intermolekulare Version dieser Palladium-katalysierten Methode, da dies einen bequemen Zugang zu Substraten eröffnen würde, die zuvor schwer synthetisierbar gewesen waren. Bolm und Cho erzielten die α -Arylierung in guten Ausbeuten unter Verwendung eines Palladiumkatalysators, der aus Pd(OAc)₂ oder [Pd₂(dba)₃] und PCy₃ generiert wurde (Schema 43).^[114] Die nachfolgende Hydrolyse führte zur Decarboxylierung, wobei die freien Sulfoximine entstanden.

8.3. Sulfone

Beletskaya und Mitarbeiter interessierten sich für Sulfone als Auxiliare für eine einfachere Bildung von Carbanionen mit anschließender α -Arylierung.^[115] Die Sulfone können

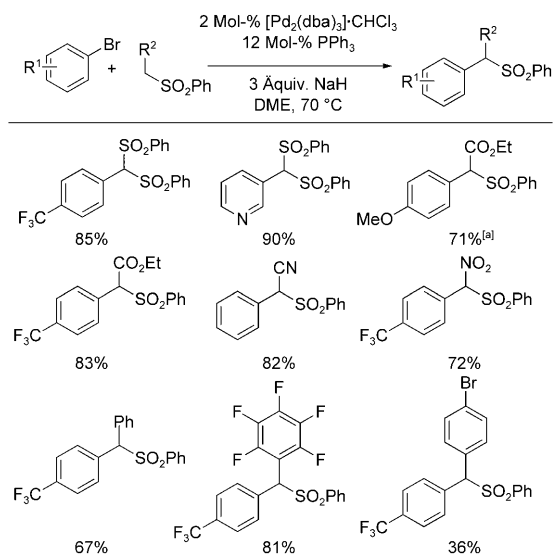


Scheme 43. α -Arylierung von Sulfoximinen nach Bolm und Cho. Bz = Benzoyl.

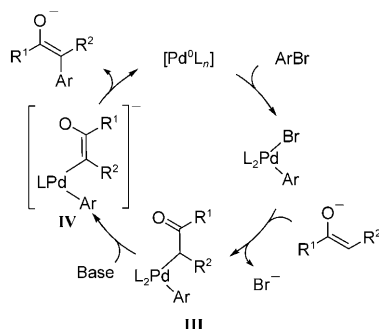
später einfach durch reduktive Desulfonylierung entfernt werden.

Beletskaya et al. zeigten, daß eine Reihe von Sulfonen mithilfe von [Pd₂(dba)₃]/PPh₃ aryliert werden kann (Schema 44). Die Substrate waren allerdings auf elektrisch neutrale oder elektronenarme Arylbromide begrenzt; in einem Beispiel wurde jedoch auch ein elektronenreiches Aryliodid umgesetzt. Zweizählige, sperrige, elektronenreiche Monophosphane als Liganden ergaben keine signifikanten Verbesserungen gegenüber PPh₃. Zudem war ein Überschuss an Base nötig, um das gewünschte Produkt zu erhalten. Mechanistischen Untersuchungen zufolge ist die Base nicht nur an der Bildung des Enolats beteiligt, sondern ist auch für die Bildung des anionischen Palladiumintermediats **IV** nötig, das die reduktive Eliminierung leichter eingeht als der neutrale, transmetallierte Komplex **III** (Schema 45).^[115]

Diese Hypothese wurde von der Tatsache gestützt, dass Sulfone mit tertiären α -Kohlenstoffatomen nicht zum Produkt reagieren, da das resultierende Palladiumintermediat nicht deprotoniert werden kann. Dies könnte auch erklären, warum die Sulfone ausschließlich monoaryliert wurden.



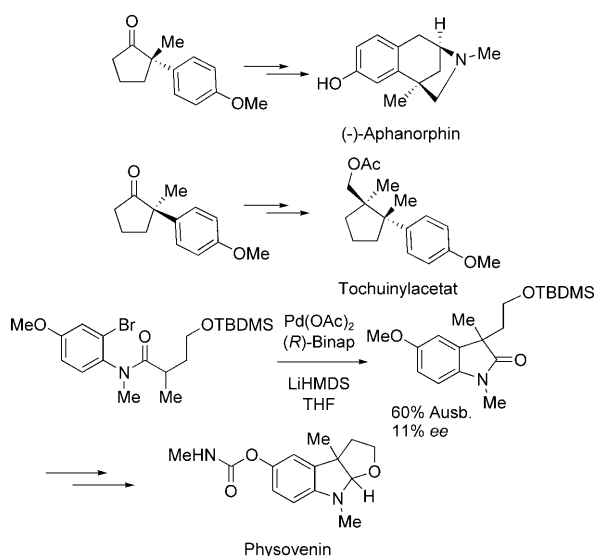
Scheme 44. α -Arylierung von Sulfonen nach Beletskaya et al. [a] Unter Verwendung von Aryliodid.



Schema 45. Postulierter Mechanismus der Arylierung von Sulfonen nach Beletskaya et al.

9. Asymmetrische α -Arylierungen

Die asymmetrische Arylierung von Enolaten würde einen effizienten Zugang zu quartären Stereozentren eröffnen. Diese Struktur motive sind in wichtigen Intermediaten bei der Synthese biologisch aktiver Naturstoffe wie Aphanorphin^[116] und Tochuinylacetat enthalten (Schema 46).^[117] Ein frühes Beispiel für die Anwendung der enantioselektiven α -Arylierung findet sich bei der Totalsynthese von Physovenin von Zhang und Zhang (Schema 46).^[118] Physovenin gehört zu einer Verbindungsklasse, die erwiesenermaßen die Symptome der Alzheimer-Krankheit lindern kann.^[119] In diesem Abschnitt werden wir die Arbeiten über Ketone, Ester, Amide und Aldehyde zusammenfassen.

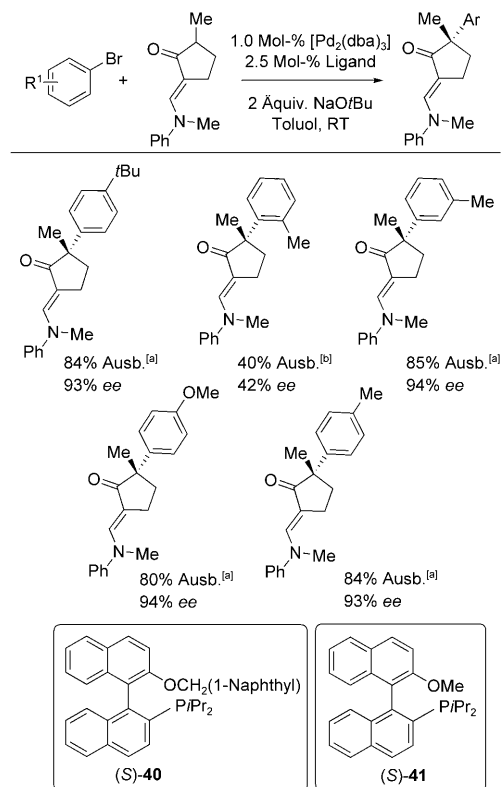


Schema 46. α -Arylierungen in der Synthese. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

9.1. α -Arylierung von Ketonen

Nach der Entwicklung einer α -Arylierungsmethode für die Funktionalisierung von Ketonen mithilfe des Liganden *rac*-Binap berichteten Buchwald et al. über eine asymmetrische Variante unter Verwendung von $[Pd]/(S)$ -Binap-Systemen.^[120] Diese Methode erforderte allerdings hohe Katalysatorbeladungen (10 Mol-%) und harsche Reaktionsbedingungen (100°C). Daher entwickelten Buchwald et al. eine verbesserte Methode für die asymmetrische Synthese von 2-Aryl-2-alkylcyclopentanonen.^[121] Einige zweizählige Phosphanliganden, die sich bereits bei asymmetrischen Vinylierungen von Enolaten^[122] und Suzuki-Kreuzkupplungen^[123] bewiesen hatten, wurden nun in Arylierungsreaktionen untersucht. Mit den Liganden (*S*)-**40** und (*S*)-**41** wurden die α -arylierten Produkte bei Raumtemperatur mit deutlich besseren Enantiomerenüberschüssen als bei Verwendung des Binap-Systems erhalten (Schema 47). Auch die Katalysator-

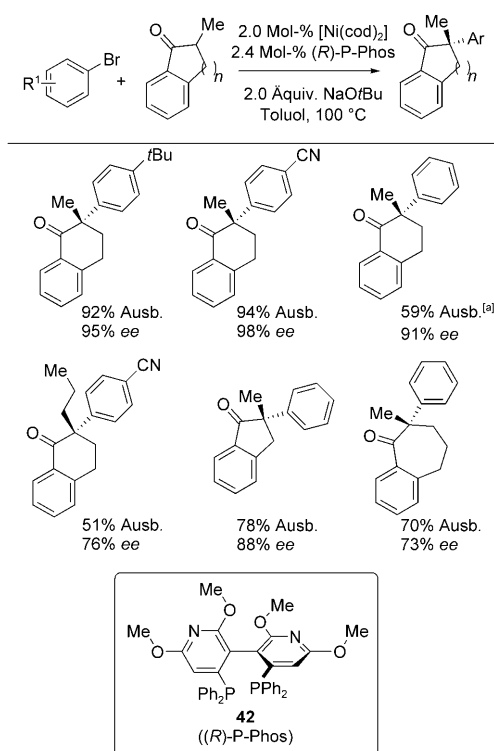
beladung ließ sich verringern (auf 1 Mol-% $[Pd_2(dba)_3]$). Die Schutzgruppe konnte einfach mit Salzsäure abgespalten werden, und nach Waschen mit Natriumhydroxidlösung wurde die 2-Alkyl-2-arylcyclopentanon-Einheit erhalten.



Schema 47. Verbesserte Methode zur Palladium-katalysierten asymmetrischen Arylierung von Ketonen nach Buchwald et al. [a] (*S*)-**40**. [b] (*S*)-**41**.

beladung ließ sich verringern (auf 1 Mol-% $[Pd_2(dba)_3]$). Die Schutzgruppe konnte einfach mit Salzsäure abgespalten werden, und nach Waschen mit Natriumhydroxidlösung wurde die 2-Alkyl-2-arylcyclopentanon-Einheit erhalten.

Angeregt durch die Arbeiten von Buchwald und Mitarbeitern über die Nickel-katalysierte asymmetrische α -Arylierung von Estern^[39] (siehe Abschnitt 9.2) erweiterten Chan et al. die Verwendung von Nickelkatalysatoren auf die Arylierung von Ketonen.^[40] Mit einem Katalysatorsystem aus dem atropisomeren Liganden (*R*)-P-Phos (**42**) und $[Ni(cod)_2]$ wurden die α -arylierten Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 98 % erhalten (Schema 48). Die Katalysatorsysteme auf Palladiumbasis hatten sich beim Umsetzen von 2-Methyl-1-indanon bislang immer als problematisch erwiesen, besonders bei



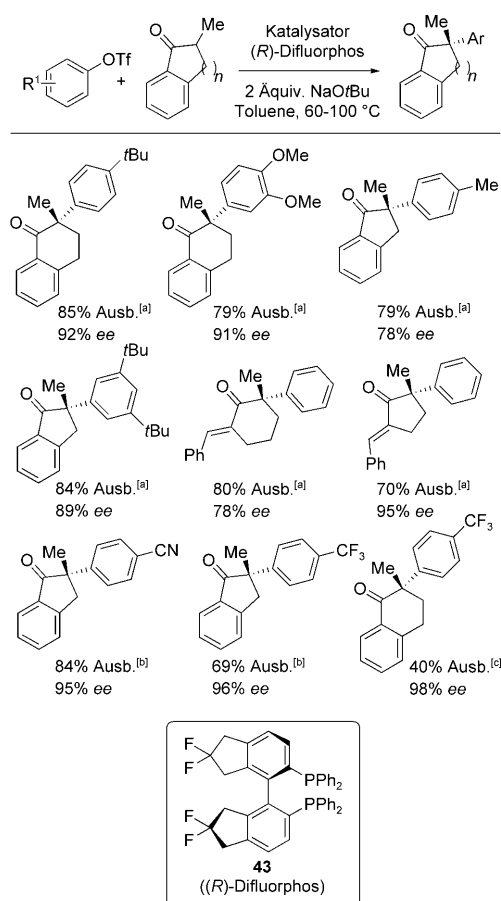
Schema 48. Nickel-katalysierte asymmetrische α -Arylierung nach Chan et al. [a] Unter Verwendung von PhCl.

para-substituierten Arylbromiden, in deren Fall racemische Produktmischungen entstanden. Zwar gelang es Chan et al., dieses Problem zu lösen, allerdings stellten sie fest, dass sich ihre Nickelkatalysatoren nur für die asymmetrische Arylierung cyclischer Ketone eignen.

Hartwig et al. berichteten später über die Verwendung von Aryltriflaten als Elektrophilen in Gegenwart von Palladium- oder Nickelkatalysatoren zusammen mit dem Liganden (R)-Difluorpos (**43**; Schema 49).^[124] Die Verwendung von Aryltriflaten ermöglichte das Arbeiten bei niedrigeren Reaktionstemperaturen als bei Einsatz der entsprechenden Arylbromide, was zu höheren Enantioselektivitäten führte (70–98 % ee).

9.2. α -Arylierung von Estern

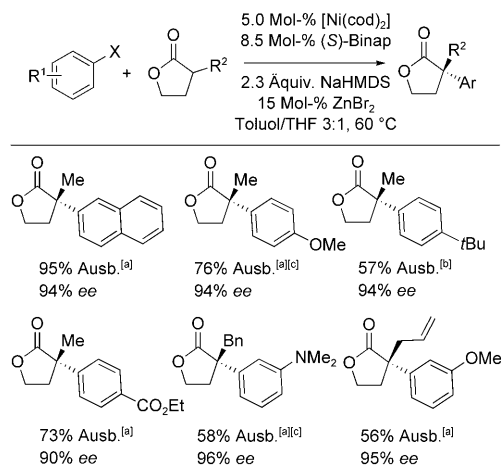
Das Palladium/Binap-Katalysatorsystem erwies sich als nicht erfolgreich bei der asymmetrischen α -Arylierung von Lactonen. Buchwald et al. ersetzten daher den Palladiumkatalysator durch $[Ni(cod)_2]$, das die gewünschten α -arylierten Produkte mit ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen lieferte (> 90 %; Schema 50).^[39] $[Ni(cod)_2]$ ist allerdings nicht in ausreichender Menge für industrielle Prozesse verfügbar. Interessanterweise führte die Gegenwart von $ZnBr_2$ in der Reaktionsmischung zu höheren Ausbeuten. Es wurde postuliert, dass dieses Additiv als Lewis-Säure wirkt und die Abspaltung des Bromidions von $[(binap)Ni(Ar)(Br)]$ erleichtert, wobei der kationische Komplex $[(binap)Ni(Ar)]^+$ entsteht, der die Transmetallierung schneller eingeht. Dies ist bislang



Schema 49. Enantioselective α -Arylierung nach Hartwig et al. unter Verwendung von Aryltriflaten. Tf = Triflat. [a] 10 Mol-% $[Pd(dba)_2]$, 12 Mol-% **43**, 60 °C. [b] 5 Mol-% $[Ni(cod)_2]$, 6 Mol-% **43**, 80 °C. [c] 5 Mol-% $[Ni(cod)_2]$, 6 Mol-% **43**, 100 °C.

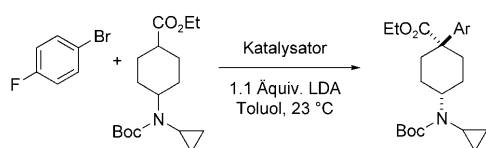
der einzige Bericht über eine enantioselective α -Arylierung von Estern, während einige diastereoselektive Reaktionen kürzlich bereits beschrieben wurden.

So berichteten Forscher bei Amgen über eine diastereoselektive α -Arylierung cyclischer Esterderivate, wobei das



Schema 50. Enantioselective α -Arylierung von Estern nach Buchwald et al. [a] Aus ArCl. [b] Aus ArBr. [c] 80 °C.

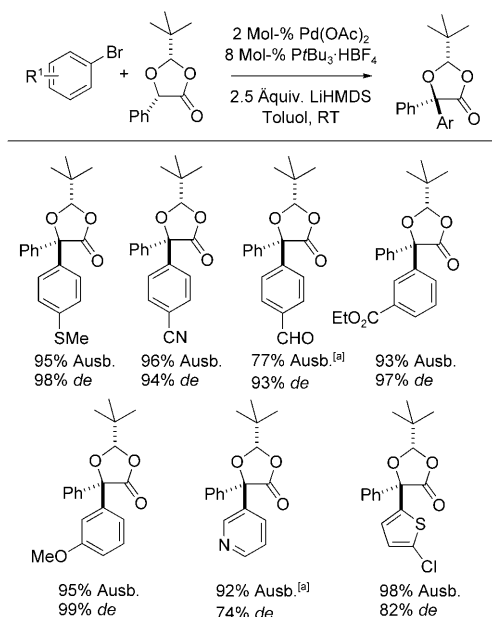
Palladium(I)-Dimer **33** als Katalysator die Produkte in guten Ausbeuten und Diastereomerenüberschüssen ergab.^[125] Dabei lieferte das in situ aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und PrBu_3 generierte Katalysatorsystem die Produkte in signifikant geringeren Ausbeuten als der vorab gebildete Katalysator (Schema 51).



Schema 51. Diastereoselektive α -Arylierung von Estern nach Bercot et al.

Jansat et al. entwickelten ein In-situ-Katalysatorsystem aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und $\text{PrBu}_3\cdot\text{HBF}_4$, mit dem das Dioxolanderivat der Mandelsäure bei Raumtemperatur in ausgezeichneten Ausbeuten und Diastereomerenüberschüssen aryliert werden konnte (Schema 52).^[126]

Die einzigen Beispiele für eine asymmetrische Arylierung von β -Ketoestern stammen von Ma et al., die 2-Methylacetoacetat unter Kupferkatalyse arylierten.^[127]

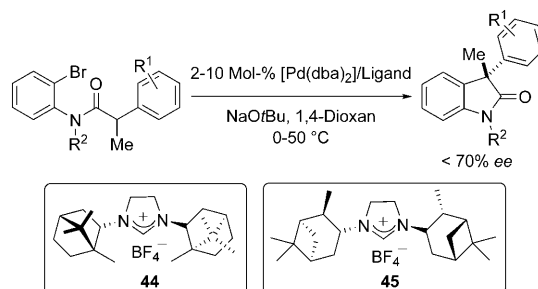


Schema 52. Diastereoselektive Arylierung nach Jansat et al. [a] 50 °C.

9.3. α -Arylierung von Amiden

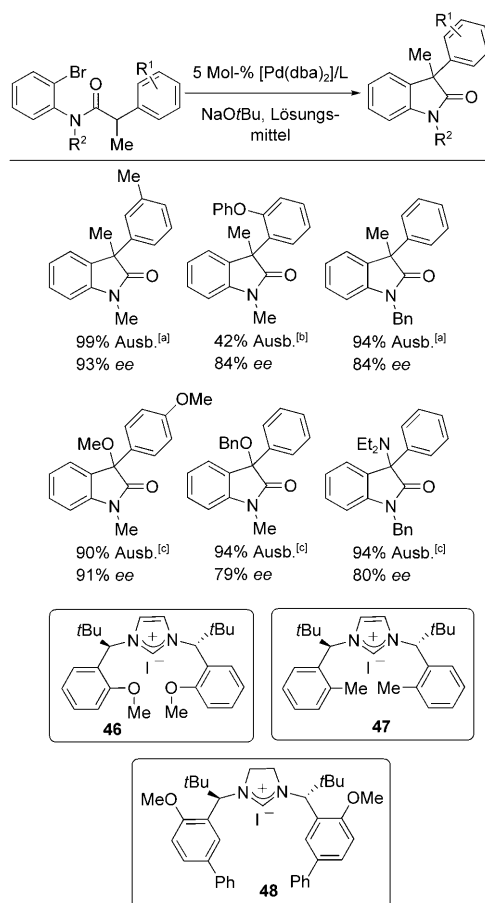
Wegen der schlechten Enantioselektivitäten kommerzieller chiraler Phosphanliganden entschieden sich Hartwig und Lee dafür, chirale Carbene bei der Palladium-katalysierten Bildung von Oxindolen zu untersuchen.^[87] Dabei zeigte sich, dass ein in situ aus $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und **44** oder **45** generierter Katalysator mit chiralen Substituenten am Stickstoffzentrum der Liganden die Oxindolprodukte mit Enan-

tiomerenüberschüssen von bis zu 70% liefert (Schema 53). Überraschenderweise führt die Verwendung von **44** oder **45** zum jeweils entgegengesetzten Enantiomer.



Schema 53. Carben-vermittelte enantioselektive Oxindolsynthese nach Hartwig und Lee.

Im Anschluss an Hartwigs Arbeiten berichteten einige andere Gruppen über die enantioselektive Oxindolbildung unter Verwendung verschiedener Carbenliganden.^[128] Kündig und Mitarbeiter erhielten erstmals hervorragende Enantioselektivitäten, indem sie die Imidazoliumiodidliganden **46–48** verwendeten (Schema 54).^[129] Die Ausbeuten dieser Reakti-

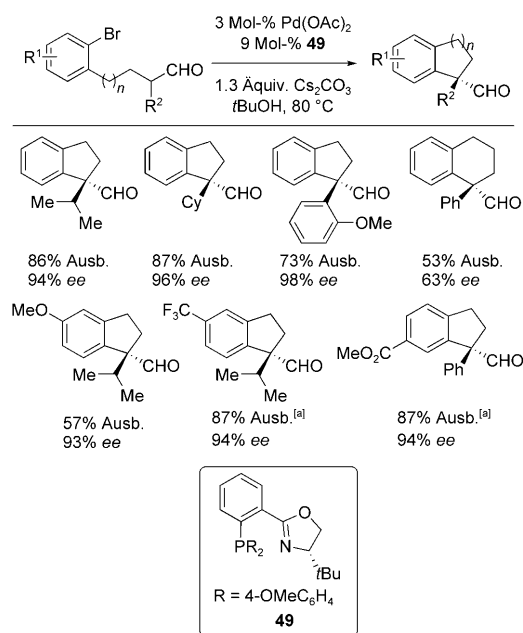


Schema 54. Verbesserte asymmetrische Oxindolsynthese nach Kündig et al. [a] Ligand **47**, DME, 23 °C. [b] Ligand **46**, DME, 23 °C. [c] Ligand **48**, Toluol, 50 °C.

on waren im Allgemeinen sehr hoch, und die Enantioselektivitäten erreichten bis zu 90 %.

9.4. α -Arylierung von Aldehyden

Der einzige Bericht über die enantioselective α -Arylierung von Aldehyden stammt von Buchwald und García-Foranet.^[130] Ihnen gelang unter Verwendung des Liganden **49** eine intramolekulare Version dieser Reaktion unter Bildung tertiärer All-Kohlenstoff-Stereozentren mit ausgezeichneter Enantioselektivität. Eine Reihe von Liganden wurde bei dieser Reaktion untersucht, darunter Biarylsysteme wie Binap und SegPhos sowie chirale Ferrocenliganden. Allerdings lieferten alle diese Liganden schlechtere Enantioselektivitäten als die Phox-Gruppe (Schema 55).



Schema 55. Enantioselective intramolekulare Arylierung nach Buchwald und García-Foranet. [a] 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 15 Mol-% **49**.

10. Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten zehn Jahren wurden große Fortschritte bei der Übergangsmetallkomplex-katalysierten α -Arylierung von Carbonylverbindungen erzielt. Heute können vielfältige Carbonylverbindungen – darunter Ketone, Ester, Amide, Nitrile, 1,3-Dicarbonylverbindungen, Aldehyde, Nitroalkane, Sulfoximine und Sulfone – mit elektronenreichen, elektrisch neutralen, elektronenarmen und sterisch gehinderten Aryl-(pseudo)halogeniden gekuppelt werden. Bis jetzt kennt man nur wenige asymmetrische Varianten dieser Reaktionen, und man kann davon ausgehen, dass sich zukünftige Arbeiten dieses Themas annehmen werden. Einige kommerziell nützliche Katalysatoren sind für diese Transformationen verfügbar. Palladium ist nach wie vor das am besten geeignete Katalysatormetall, allerdings konnten auch andere Metalle wie Kupfer und Nickel bereits recht erfolgreich eingesetzt

werden. Einige dieser Prozesse sind von Pharmazieunternehmen im Rahmen der Prüfung von Wirkstoffen in den klinischen Phasen II und III im Kilogramm-Maßstab angewendet worden. In der Industrie und an den Hochschulen wird weiter intensiv an der Synthese von aktiveren und selektiveren Katalysatoren mit größeren Wechselzahlen geforscht. α -Arylierungen haben zwar mehr mit den traditionellen Kreuzkupplungen gemein, weisen aber auch gewisse Ähnlichkeiten mit direkten metallkatalysierten Arylierungen auf, bei denen ebenfalls über C-H-Bindungsspaltung C-C-Bindungen geknüpft werden.

Wir danken Gerard Compagnoni (Direktor Johnson Matthey Catalysis and Chiral Technologies, JMCCT) sowie Fred Hancock (Technical Director, JMCCT) für ihre Unterstützung bei der Entwicklung neuer Techniken für die Produktion von Katalysatoren für Anwendungen in den Bereichen Pharmazeutika, Agrochemikalien und Feinchemikalien.

Eingegangen am 24. Juni 2009

Übersetzt von Dr. Markus Hölscher, Aachen

- [1] a) H. Venkatesan, M. C. Davis, Y. Altas, J. P. Snyder, D. C. Liotta, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3653–3661; b) T. Y. Shen, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 512–526; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 460–472; c) W. B. Wright, J. B. Press, P. S. Chan, J. W. Marsico, M. F. Haug, J. Lucas, J. Tauber, A. S. Tomcufoik, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 523–530; d) R. R. Goehring, Y. P. Sachdeva, J. S. Pisipati, M. C. Sleevi, J. F. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 435–443; e) S. Edmondson, S. J. Danishefsky, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2147–2155.
- [2] R. K. Norris in *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 4* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, New York, **1991**, Kap. 2.2, zit. Lit.
- [3] Ausgewählte Literatur: a) J. Morgan, J. T. Pinhey, B. A. Rowe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1005–1008; b) J. H. Ryan, P. J. Stang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5061–5064; c) T. Mino, T. Matsuda, K. Maruhashi, M. Yamashita, *Organometallics* **1997**, 16, 3241–3242.
- [4] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5816–5817.
- [5] Übersichten zu einigen der in diesem Aufsatz beschriebenen Forschungsgebiete: a) M. Miura, M. Nomura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 212–237; b) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234–235; c) G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 995–998; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 953–956. Nach Einreichung und Annahme dieses Manuskripts erschien eine Übersicht über dasselbe Forschungsgebiet: d) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2009**, DOI: 10.1021/cr9000836.
- [6] a) M. F. Semmelhack, B. P. Chong, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, A. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2507–2516; b) M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4519–4522.
- [7] a) H. Muratake, A. Hayakawa, M. Natsume, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7577–7582; b) H. Muratake, A. Hayakawa, M. Natsume, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1558–1566; c) R. Mutter, E. M. Martin de La Neva, M. Wills, *Chem. Commun.* **2000**, 1675–1676; d) R. Mutter, I. B. Campbell, E. M. Martin de La Neva, A. T. Merritt, M. Wills, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3284–3290; e) F. Churrua, R. SanMartin, I. Tellitu, E. Dominguez, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1591–1594; f) F. Churrua, R. SanMartin, M.

- Carril, I. Tellitu, E. Dominguez, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2393–2408; g) F. Churruarín, R. SanMartín, I. Tellitu, E. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5925–5929; h) D. Sole, L. Vallverdú, E. Peidro, J. Bonjoch, *Chem. Commun.* **2001**, 1888–1889; i) D. Sole, L. Vallverdú, X. Solans, M. Font-Bardia, J. Bonjoch, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1587–1594; j) D. Sole, L. Vallverdú, J. Bonjoch, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 439–442; k) T. Honda, Y. Sakamaki, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6823–6825.
- [8] T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1820–1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740–1742.
- [9] T. Satoh, J. Inoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2239–2246. Eine andere Erweiterung dieser Methode unter Verwendung von 1,2-Dibromarenen: Y. Terao, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2345–2350.
- [10] M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108–11109.
- [11] B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382–12383.
- [12] Der Ligand ist nicht käuflich, kann aber nach einer Methode von de Lang et al. hergestellt werden: R.-J. de Lang, J. van Soolingen, H. D. Verkruijsse, L. Brandsma, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2989–2991.
- [13] Repräsentative Beispiele: a) C. Carfagna, A. Musco, G. Salles, R. Santi, T. Fiorani, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 261–263; b) N. De Kimpe, Y. Zi-Peng, N. Schamp, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1989**, *98*, 481; c) M. Durandetti, J.-Y. Nedelec, J. Perichon, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1748–1755; d) J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *177*, 273–281; e) M. Kosugi, M. Suzuki, I. Hagiwara, K. Goto, K. Saitoh, T. Migita, *Chem. Lett.* **1982**, 939–940; f) I. Kuwajima, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6831–6833; g) I. Kuwajima, E. Nakamura, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 181–187; h) A. A. Millard, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1834–1835; i) J. D. Stewart, S. C. Fields, K. S. Kochkar, H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2110–2113; j) I. Shibata, A. Baba, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 85–100.
- [14] a) D. H. R. Barton, J. P. Finet, J. Khamsi, C. Pichon, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3619–3622; b) D. H. R. Barton, D. M. X. Donnelly, J. P. Finet, P. J. Guiry, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1365–1375.
- [15] a) H. Muratake, M. Natsume, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7581–7582; b) H. Muratake, M. Natsume, H. Nakai, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11783–11803.
- [16] a) T. Satoh, Y. Kametani, Y. Terao, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5345–5348; b) Y. Terao, Y. Kametani, H. Wakui, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5967–5974.
- [17] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473–1478.
- [18] G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5489–5492.
- [19] T. J. Colacot, H. A. Shea, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3731–3734.
- [20] L. M. Klingensmith, E. R. Strieter, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Organometallics* **2006**, *25*, 82–91.
- [21] G. A. Grasa, and T. J. Colacot, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 522–529.
- [22] A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 209–217.
- [23] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722–9723.
- [24] J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360–1370.
- [25] L. A. van der Veen, P. H. Keeven, G. C. Schoemaker, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *Organometallics* **2000**, *19*, 872–883.
- [26] J. L. Rutherford, M. P. Rainka, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15168–15169.
- [27] M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1773–1775.
- [28] H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818–11819.
- [29] G. Adjabeng, T. Brenstrum, C. S. Frampton, A. J. Robertson, J. Hillhouse, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5082–5086.
- [30] a) M. S. Viciu, R. F. Germaneau, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4053–4056; b) M. S. Viciu, R. F. Germaneau, O. Navarro-Fernandez, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 5470–5472.
- [31] S. A. Stanton, S. W. Felman, C. S. Parkurst, S. A. Godleski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1964–1969.
- [32] M. S. Viciu, R. A. Kelly III, E. D. Stevens, F. Naud, M. Studer, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1479–1482.
- [33] N. Marion, E. C. Ecarnot, O. Navarro, D. Amoroso, A. Bell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3816–3821.
- [34] K. Matsubara, H. Okazaki, M. Senju, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3693–3699.
- [35] a) D. Wang, Z. Wu, *Chem. Commun.* **1999**, 529; b) D. Wang, P. Wei, Z. Wu, *Macromolecules* **2000**, *33*, 6896–6898.
- [36] V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5851–5855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5705–5709.
- [37] Glorius et al. führten das Konzept des flexiblen sterischen Anspruchs ein, als sie NHC-Liganden mit Cyclohexylsubstituenten entwickelten: a) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195–15201; b) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3818–3821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3690–3693.
- [38] a) L. Ackermann, R. Born, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2497–2500; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2444–2447; b) L. Ackermann, J. H. Spatz, C. J. Gschrei, R. Born, A. Althammer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7789–7792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7627–7630.
- [39] a) D. J. Spielvogel, W. M. Davis, S. L. Buchwald, *Organometallics* **2002**, *21*, 3833–3836; b) D. J. Spielvogel, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3500–3501.
- [40] G. Chen, F. Y. Kwong, H. O. Chan, W.-Y. Yu, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2006**, 1413–1415.
- [41] K. Matsubara, K. Ueno, Y. Koga, K. Hara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5069–5076.
- [42] M. Scholl, S. Ding, C. Woo Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [43] L. J. Goossen, *Chem. Commun.* **2001**, 669–670.
- [44] T. Satoh, J. Inoh, Y. Kawamura, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2239–2246.
- [45] D. Solé, O. Serrano, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2476–2479.
- [46] W. A. Moradi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996–8002.
- [47] K. G. Hampton, T. M. Harris, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1946–1948.
- [48] M. Schlosser in *Organometallics in Synthesis: A Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, New York, **1994**, Kap. 1.
- [49] a) M. A. Ciufolini, M. E. Browne, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 171–174; b) M. A. Ciufolini, H.-B. Qi, M. E. Browne, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4149–4151.
- [50] F. A. Khan, R. Czerwonka, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3607–3617.
- [51] O. Gaertzen, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465–475.
- [52] a) M. Jørgensen, S. Lee, X. Liu, J. P. Wolkowski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557–12565; b) S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8410–8411.
- [53] X. Liu, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1915–1918.

- [54] B. M. Trost, A. J. Xavier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727–10737.
- [55] T. Hama, X. Liu, D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11176–11177.
- [56] Beispiele von Kreuzkupplungen mit Zinkolaten: a) F. Orsini, F. Pelizzoni, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1389–1402; b) F. Orsini, F. Pelizzoni, L. M. Vallarino, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *367*, 375–382; c) J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *177*, 273–281; d) J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, C17–C19; e) P. Knochel, P. Jones in *Organozinc Reagents* (Hrsg.: P. Knochel, P. Jones), Oxford University Press, Oxford, **1999**; f) E.-I. Negishi in *Metal catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 1.
- [57] a) T. J. Colacot in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* [Online], Wiley, **2009**, www.mrw.interscience.wiley.com/eros DOI: 10.1002/047084289X.rn01103; b) T. J. Colacot, *Platinum Metals Rev.* **2009**, *53*, 183–185.
- [58] T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1545–1548.
- [59] T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1549–1552.
- [60] E. Bentz, M. G. Moloney, S. M. Westaway, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7395–7397.
- [61] a) A. Osuka, S. Kobayashi, H. Suzuki, *Synthesis* **1983**, 67–68; b) J.-I. Setsune, K. Matsukawa, H. Wakemoto, T. Kitao, *Chem. Lett.* **1981**, 367–370; c) K. Okuro, M. Furuune, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7606–7607; d) A. Bruggink, A. McKillop, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2607–2619; e) A. McKillop, D. P. Rao, *Synthesis* **1977**, 759–760.
- [62] J. A. MacKay, R. L. Bishop, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421–3424.
- [63] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; b) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627–630.
- [64] M. Uno, K. Seto, S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 932–933.
- [65] M. Uno, K. Seto, W. Ueda, M. Masuda, S. Takahashi, *Synthesis* **1985**, 506–508.
- [66] T. Sakamoto, E. Katoh, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1664–1668.
- [67] Y. Kondo, K. Inamoto, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *Chem. Commun.* **2001**, 2704–2705.
- [68] N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 541–555.
- [69] S. R. Stauffer, N. A. Beare, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4641–4642.
- [70] J. G. Zeevaert, C. J. Parkinson, C. B. de Koning, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4261–4264.
- [71] M. A. Aramendia, V. Borau, C. Jimenez, J. M. Marinas, J. R. Ruiz, F. J. Urbano, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2847–2849.
- [72] S. Urganekar, M. Nagarajan, J. G. Verkade, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8921–8924.
- [73] J. You, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8003–8007.
- [74] a) W. R. H. Hurtley, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870–1873; beispielhafte Vorgehensweise: b) A. Bruggink, S. J. Ray, A. McKillop, *Org. Synth.* **1978**, *58*, 52–55.
- [75] a) J. Setsune, K. Matsukawa, H. Wakemoto, T. Kaito, *Chem. Lett.* **1981**, 367–370; b) J. Setsune, K. Matsukawa, T. Kaito, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 663–666; c) H. Suzuki, T. Kobayashi, Y. Yoshida, A. Osuka, *Chem. Lett.* **1983**, 193–194; d) H. Suzuki, Q. Yi, J. Inoue, K. Kusume, T. Ogawa, *Chem. Lett.* **1987**, 887–890.
- [76] K. Okuro, M. Furuune, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7606–7607.
- [77] E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 269–272.
- [78] X. Xie, G. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4693–4695.
- [79] S. F. Yip, H. Y. Cheung, Z. Zhou, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3469–3472.
- [80] H. J. Cristau, R. Vogel, M. Taillefer, A. Gadras, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8457–8460.
- [81] R. Freund, W. W. K. R. Mederski, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1247–1255.
- [82] S. K. Shah, J. J. Hale, H. Qi, D. J. Miller, P. Dorn, Jr., S. G. Mills, S. J. Sadowski, M. A. Cascieri, J. M. Metzger, G. J. Eiermann, M. J. Forrest, D. E. MacIntyre, M. MacCoss, Abstracts of Papers, 211th Am. Chem. Soc. National Meeting (New Orleans) vom 24. bis 29. März **1996**, MEDI 136.
- [83] B. Evans, J. L. Leighton, K. E. Rittle, K. F. Gilbert, G. F. Lundell, N. P. Gould, D. W. Hobbs, R. M. DiPardo, D. F. Veber, D. J. Pettibone, B. V. Clineschmidt, P. S. Anderson, R. M. Freidinger, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3919–3927.
- [84] S. M. N. Efang, A. P. Kamath, A. B. Khare, M.-P. Kung, R. H. Mach, S. M. Parsons, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3905–3914.
- [85] T. Honda, H. Namiki, F. Satoh, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 631–633.
- [86] K. H. Shaughnessy, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546–6553.
- [87] S. Lee, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402–3415.
- [88] T. Hama, D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4976–4985.
- [89] a) A. de Filippis, D. G. Pardo, J. Cossy, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9757–9767; b) A. de Filippis, D. G. Pardo, J. Cossy, *Synthesis* **2004**, 2930–2933; c) J. Cossy, A. de Filippis, D. G. Pardo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3037–3039; d) J. Cossy, A. de Filippis, D. G. Pardo, *Synlett* **2003**, 2171–2174.
- [90] M. J. Durbin, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1413–1415.
- [91] T. Y. Zhang, H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 193–195.
- [92] C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804–3805.
- [93] a) H. Muratake, M. Natsume, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4746–4749; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4646–4649; b) H. Muratake, M. Natsume, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2913–2917.
- [94] a) H. Muratake, M. Natsume, H. Nakai, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11783–11803; b) H. Muratake, H. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2355–2358.
- [95] Y. Terao, Y. Fukuoka, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 101–104.
- [96] G. D. Vo, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2157–2160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2127–2130.
- [97] Belege für die einfache Generierung von $[L_nPd^0]$ aus APC: N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. P. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101–4111.
- [98] R. Martín, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7374–7377; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7236–7239.
- [99] a) B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505–3508; b) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177–2180.
- [100] R. Martín, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4546–4564.
- [101] J. M. Brown, P. J. Guiry, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 249–259.
- [102] Beispiele biologischer Aktivität: S. Caron, E. Vazquez, J. M. Wojcik, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 712–713.
- [103] K. Midtboe, O. Hals, O. Lauve, J. van der Meer, L. Storstein, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1986**, *21*, 165S–171S.
- [104] P. R. Albuquerque, A. R. Pinhas, J. A. K. Bauer, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *298*, 239–244, zit. Lit.
- [105] T. Naota, A. Tanna, S.-I. Murahashi, *Chem. Commun.* **2001**, 63–64, zit. Lit.
- [106] J. Ruiz, V. Rodriguez, G. Lopez, J. Casabo, E. Molins, C. Miravittles, *Organometallics* **1999**, *18*, 1177–1184.
- [107] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9330–9331.
- [108] L. Wu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15824–15832.
- [109] W. Su, S. Raders, J. G. Verkade, X. Liao, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5984–5987; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5852–5855.

- [110] a) S. Urgaonkar, M. Nagarajan, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 452–459; b) S. Urgaonkar, M. Nagarajan, J. G. Verkade, *Org. Lett.* **2003**, 5, 815–818.
- [111] J. You, J. G. Verkade, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5205–5207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5051–5053.
- [112] a) E. M. Vogl, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 106–111; b) J. M. Fox, X. H. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1360–1370.
- [113] a) C. Bolm, H. Okamura, M. Verrucci, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 444–450; b) C. Bolm, M. Martin, L. Gibson, *Synlett* **2002**, 832–834.
- [114] G. Y. Cho, C. Bolm, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1351–1354.
- [115] a) A. V. Mitin, A. N. Kashin, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 1085–1090; b) A. N. Kashin, A. V. Mitin, I. P. Beletskaya, R. Wife, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2539–2542.
- [116] S. Takano, K. Inomata, T. Sato, M. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 290–292.
- [117] A. Srikrishna, T. J. Reddy, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8133–8140.
- [118] T. Y. Zhang, H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1363–1365.
- [119] Übersicht über biologische Aktivitäten der Verbindungen: D. J. Triggle, J. M. Mitchell, R. Filler, *CNS Drug Rev.* **1998**, 4, 87–136.
- [120] J. Åhman, J. P. Wolfe, M. V. Troutman, M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1918–1919.
- [121] T. Hamada, A. Chieffi, J. Ahman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1261–1268.
- [122] A. Chieffi, K. Kamikawa, J. Ahman, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1897–1900.
- [123] J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051–12052.
- [124] X. Liao, Z. Weng, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 195–200.
- [125] E. A. Bercot, S. Caille, T. M. Bostick, K. Ranganathan, R. Jensen, M. M. Faul, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5251–5254.
- [126] L. Jiang, S. Weist, S. Jansat, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1543–1546.
- [127] X. Xie, Y. Chen, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16050–16051.
- [128] a) T. Arao, K. Kondo, T. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1417–1420; b) T. Arao, K. Sato, K. Kondo, T. Aoyama, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 1576–1581; c) F. Glorius, G. Altenhoff, R. Goddard, C. Lehmann, *Chem. Commun.* **2002**, 2704–2705.
- [129] a) Y.-X. Jia, M. Hillgren, E. L. Watson, S. P. Marsden, E. P. Kündig, *Chem. Commun.* **2008**, 4040–4042; b) E. P. Kündig, T. M. Seidel, Y.-X. Jia, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8636–8639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8484–8487.
- [130] J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8228–8231; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8108–8111.