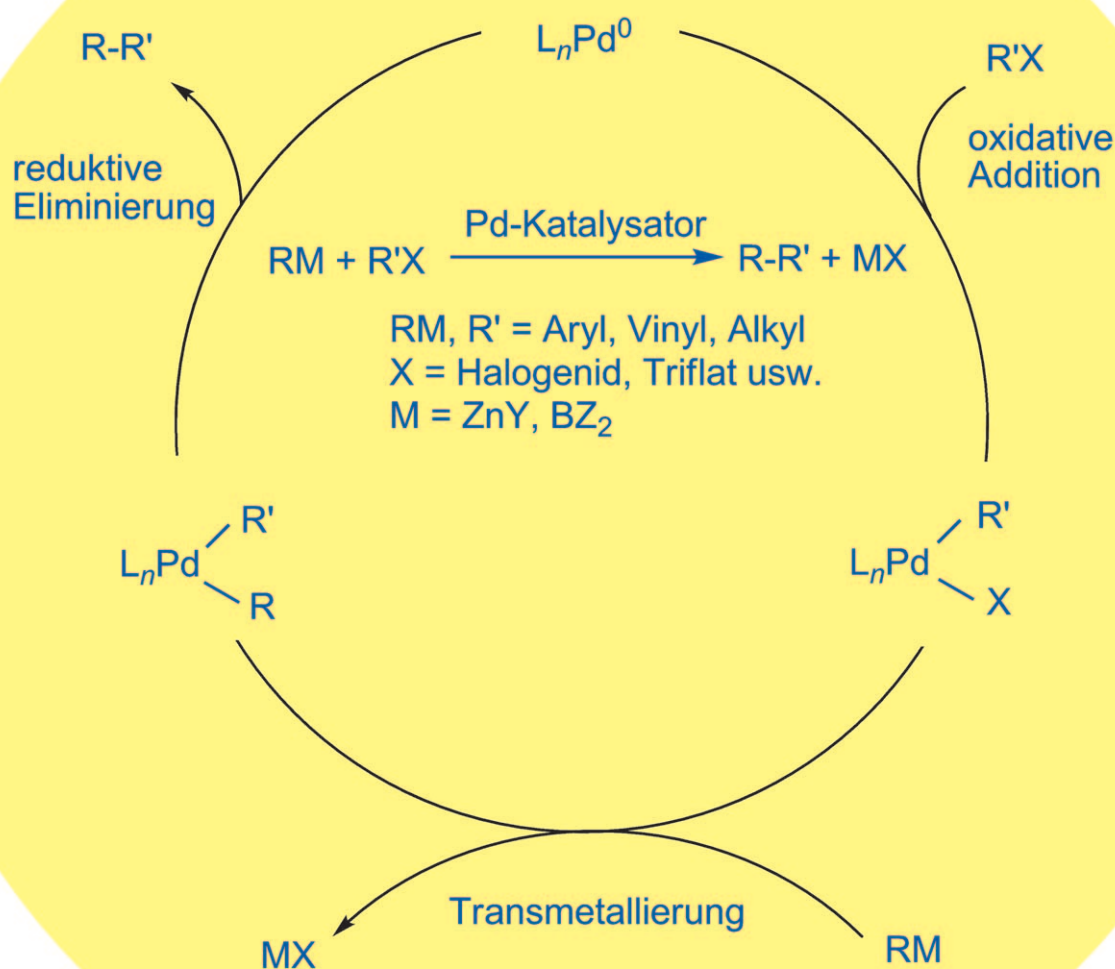
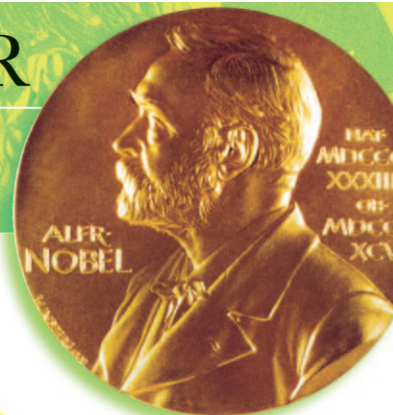


DER NOBELPREIS FÜR CHEMIE 2010



Angewandte
Chemie



Nobel-Aufsätze

Kreuzkupplungen von Organoborane: ein einfacher Weg zum Aufbau von C-C-Bindungen (Nobel-Aufsatz)**

Akira Suzuki*

Kreuzkupplungen · Organoborane · Palladium · Suzuki-Kupplung

Biographie

Ich wurde am 12. September 1930 in Mukawa geboren, einer kleinen Stadt in der Präfektur Hokkaido. In Mukawa ging ich zur Grundschule und besuchte dann später die Highschool in der Stadt Tomakomai, wo eine der größten Papierfabriken des Landes stand. Während meiner Zeit auf der Highschool interessierte ich mich sehr für Mathematik, und als ich mich an der Hokkaido University in Sapporo einschrieb, überlegte ich tatsächlich, ob ich Mathematik studieren sollte. Am Junior College lernte ich die organische Chemie aus dem *Textbook of Organic Chemistry* von L. F. Fieser und M. Fieser kennen. Letztendlich entschloss ich mich, organische Chemie zu studieren.

Der Titel meiner Doktorarbeit war „Synthese von Modellverbindungen der Diterpenalkaloide“. Ich verwendete metallorganische Verbindungen, Grignard-Reagentien und Organozinkverbindungen, und ich begriff schon damals, dass solche Verbindungen interessante Zwischenstufen für die organische Synthese waren. Nach Abschluss meiner Dissertation an der Graduate School of Science in Hokkaido im Jahr 1959 erhielt ich eine Anstellung als Forschungsassistent am Chemischen Institut der Universität. Im Oktober 1961, nach zwei Jahren und sechs Monaten, wurde ich auf eine Stelle als Assistant Professor an das Synthetic Organic Chemistry Laboratory des neu gegründeten Synthetic Chemical Engineering Department der Faculty of Engineering berufen. Im April 1973 trat ich die Nachfolge von Professor H. Otsuka am Third Laboratory des Applied Chemistry Department an. Insgesamt war ich 35 Jahre an der Hokkaido University angestellt – zweieinhalb Jahre an der Faculty of Science und weitere mehr als 32 Jahre an der Faculty of Engineering. Abgesehen von rund zwei Jahren in Amerika und ein paar Monaten anderswo in Übersee, verbrachte ich die meiste Zeit meines Lebens an der Faculty of Engineering. Nach meiner Emeritierung von der Hokkaido University im Jahr 1994 übernahm ich noch weitere Professuren an zwei Privatuniversitäten in Okayama – der Okayama Science University und der Kurashiki University of Science and Arts –, bevor ich mich 2002 endgültig zurückzog. Ich habe im folgenden einige Erinnerungen an mein Leben in der Chemie niedergeschrieben.

Professor Herbert C. Brown und die Purdue University

Wenn ich an all die langen Jahre zurückdenke, dann gab es viele schwere, aber auch viele freudvolle Erlebnisse. Gedanken an harte, anstrengende Erfahrungen verblassen gerne mit der Zeit – heute erinnere ich mich lieber an die schönen Dinge.

Es war ein Samstagnachmittag des Jahres 1962, als ich den Maruzen-Bücherladen in Sapporo besuchte. Wie ich über die Chemiebücher schaute, entdeckte ich ein recht unakademisch aussehendes Buch mit rot-schwarzem Einband. Es war das Buch *Hydroboration* von H. C. Brown, dem späteren Nobelpreisträger in Chemie des Jahres 1979. Ich nahm das Buch in meine Hände und begann die Seiten durchzublättern; die Worte, die ich las, waren in einem einzigartigen Stil geschrieben. Ich kaufte das Buch und ging damit nach Hause. Ich kann mich noch genau daran erinnern, wie ich nach dem Abendessen darin zu lesen begann und es nicht mehr aus der Hand legen konnte. Es ist nicht sehr lang, aber es sollte eines der wenigen Lehrbücher bleiben, für das ich die ganze Nacht wach blieb, um es zu lesen. Zu der Zeit war ich gerade an die Faculty of Engineering gewechselt, und ich wollte an meinem neuen Arbeitsplatz eine neue Forschungsrichtung einschlagen. Vielleicht ist das einer der Gründe, weshalb dieses Buch einen solchen Einfluss auf mich hatte.

Unter dem Eindruck dieses Erlebnisses ging ich im August 1963 als Postdoktorand an die Purdue University in Indiana (Abbildung 1), um dort zwei Jahre in Professor Browns Arbeitskreis an der neu entdeckten Hydroborierungsreaktion zu forschen (Abbildung 2). Es war das erste Mal, dass ich in einem fremden Land war, und eines der Dinge, das bei mir einen großen Eindruck hinterlassen hat, war die Stärke und Tatkraft Amerikas in dieser Zeit. So war zum Beispiel ein amerikanischer Dollar 360 Yen wert. Mein monatliches Einkommen als Postdoktorand war viermal höher als das, was ich als Assistant Professor in Japan bekam. Es gab viele solcher Dinge, die in Japan undenkbar waren.

[*] Prof. A. Suzuki
Hokkaido University
Sapporo, Hokkaido (Japan)

[**] Copyright The Nobel Foundation 2010. Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Abdruck einer deutschen Fassung dieses Aufsatzes.



Abbildung 1. Am Flughafen Tokio-Haneda, vor meiner Abreise in die USA im August 1963.



Abbildung 2. Arbeit in Professor H. C. Browns Laboratorium an der Purdue, August 1964.

Die Purdue University unterhielt enge Beziehungen zur Hokkaido University, und deren ehemaliger Präsident, Professor S. Ito, hatte an der Purdue studiert. Professor S. Nomachi und Professor T. Sakuma waren zur selben Zeit an der Purdue wie ich.

Ich lernte viele Dinge von Professor Brown, und es gab einen Satz, an den ich mich sehr deutlich erinnere: „*Betreib Forschung, die in die Lehrbücher kommt!*“ Es ist nicht leicht, diese Art von Arbeit zu tun, aber es blieb stets mein Motto. Professor Brown war 51 Jahre alt, und er war ein extrem aktiver Forscher. Wir besuchten dreimal die Hokkaido University. Ich hatte später noch oft die Gelegenheit, ihn und Mrs. Brown viele Male zu treffen (Abbildung 3).

Eine Hydroborierung ist die Reaktion eines Alkens mit einem Boran, wobei eine organische Borverbindung entsteht. Die so erhältlichen Borverbindungen unterscheiden sich von anderen metallorganischen Verbindungen darin, dass sie chemisch inaktiver sind, insbesondere in ionischen Reaktio-



Abbildung 3. Zuhause bei Professor Brown und seiner Frau, Juni 1995.

nen. Zum Beispiel sind organische Borverbindungen stabil in der Gegenwart von Wasser und Alkohol, und sie gehen keine Grignard-Reaktionen ein. Deshalb nahm man an, dass solche Verbindungen als Synthesezwischenstufen ungeeignet wären. Zwischen 1963 und 1965, als ich an der Purdue war, forschten über 30 Doktoranden und Postdocs aus aller Welt in Browns Arbeitsgruppe. Viele dieser Freunde teilten die Meinung, dass die Borverbindungen inaktiv waren. Ich dagegen glaubte, dass gerade ihr stabiler Charakter in manchen Fällen von Vorteil sein könnte. Zum Beispiel können wir diese Verbindungen ohne Vorsichtsmaßnahmen in der Gegenwart von Wasser verwenden. Ich befand, dass es einen Weg geben musste, um diese Verbindungen in organischen Reaktionen nutzbar zu machen, und nach meiner Rückkehr nach Japan im April 1965 (Abbildung 4) entwarf ich sogleich einen Forschungsplan.

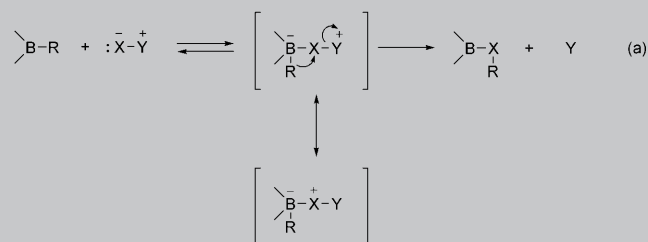


Abbildung 4. Meine Familie, Oktober 1969.

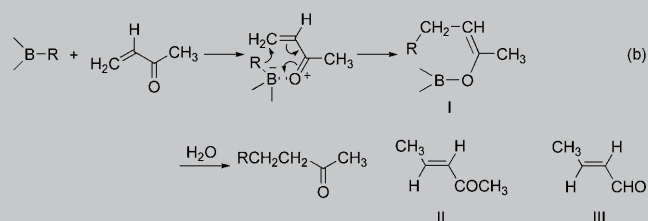
Entdeckung der Bildung von Alkylradikalen aus R_3B

Mein Hauptaugenmerk galt drei speziellen Merkmalen der Organoborverbindungen. Als erstes ist der Elektronegativitätsunterschied innerhalb der C-B-Bindung kleiner als bei anderen metallorganischen Verbindungen, was bedeutet, dass es eine fast perfekte kovalente Bindung ist. Zweitens hat das Boratom eine offene π -Elektronen-Struktur und sollte deshalb durch nukleophile Reagentien angreifbar sein. Dies legte nahe, dass die Verbindungen Reaktionen nach der Art

von Gleichung (a) eingehen könnten. Drittens zeigten Untersuchungen der C-B-Bindungslängen, dass diese fast gleich lang wie C-C-Bindungen sind.



In Kenntnis dieser drei Eigenschaften begann ich, die Reaktion von organischen Borverbindungen mit α,β -ungesättigten Ketonen zu studieren. Ich stellte die Hypothese auf, dass die Zwischenstufe I in Gleichung (b) über einen quasi-hexagonalen Übergangszustand erreicht wird, der unter Bildung eines gesättigten Ketons hydrolysiert wird.

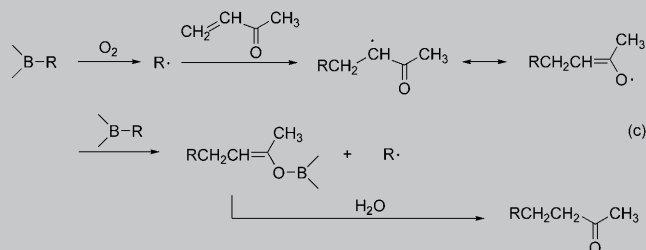


Als wir Methylvinylketon in dieser Reaktion ausprobierten, fanden wir, dass das vorhergesagte gesättigte Keton in quantitativen Ausbeuten entsteht [Gl. (b)]. Wir erhielten diese Ergebnisse 1966. Ich unterrichtete Professor Brown von unseren Befunden in einem Brief, und er war extrem interessiert. Er schrieb uns, dass er die Ergebnisse an der Purdue ebenfalls untersuchen wolle. Ich unterstützte seinen Vorschlag, und wir setzten unsere Arbeiten an α,β -ungesättigten Ketonen in Hokkaido fort, während an der Purdue α,β -ungesättigte Aldehyde erforscht werden sollten. Wir analysierten die Bandbreite der Reaktion und testeten mehrere Arten von Reaktionen α,β -ungesättigter Ketone. Wir fanden, dass in allen Fällen brauchbare Mengen der entsprechenden gesättigten Ketone bei Raumtemperatur entstanden. Eine Ausnahme waren Verbindungen mit einem Substituenten in der β -Position, wie z. B. Verbindung II. Diese reagierten nicht bei Raumtemperatur, ließen sich aber in Tetrahydrofuran (THF) unter Rückfluss umsetzen. Ich erhielt einen Brief von G. Kabalka (heute Professor an der University of Tennessee), der sich damals als Doktorand an der Purdue mit ähnlichen Forschungen befasste. Seinem Brief zufolge hatte er ähnliche Beobachtungen mit α,β -ungesättigten Aldehyden gemacht. Keiner der entsprechenden gesättigten Aldehyde wurde durch die Reaktion von Verbindungen wie III gebildet, die einen Substituenten in der β -Position tragen, obwohl viele ähnliche Verbindungen wie Acrolein bereitwillig bei Raumtemperatur reagierten. Ich schlug vor, dass wir unsere Befunde wechselseitig überprüfen sollten. Wir begannen mit Experimenten an Verbindung III und fanden, dass die Re-

aktion in THF unter Rückfluss erfolgreich ablief. Jedoch konnte dieser Befund durch Browns Arbeitsgruppe nicht bestätigt werden. Ich erinnere mich an einen Satz in dem Brief, mit dem mir Professor Brown seine Ergebnisse mitteilte: „*Chemie sollte international sein. Warum haben wir solch einen großen Unterschied zwischen zwei Orten, Sapporo, Japan, und West Lafayette, USA?*“

Als wir uns die widersprüchlichen Ergebnisse näher anschauten, entdeckten wir etwas Unerwartetes. Eine Spurenmenge von Sauerstoff, die das von uns verwendete Stickstoffgas verunreinigte, katalysierte die Reaktion. Wir wussten damals, dass Organoborverbindungen mit Sauerstoff reagierten, weshalb wir die Reaktionen unter Stickstoff durchführten. In unserer Arbeitsgruppe verwendeten wir Stickstoff der Firma Hokkai Sanso (heute Air Water Inc.), den wir zusätzlich reinigten. Dennoch hatten wir noch immer Spuren Mengen von Sauerstoff in unserem Stickstoffgas. Der Sauerstoff wirkte als Katalysator und beschleunigte die Reaktion. In den USA konnte man damals extrem reinen Stickstoff kaufen, der nicht genug Sauerstoff enthielt, um die Reaktion zu verursachen.

Durch dieses unerwartete Ergebnis fanden wir, dass Organoborverbindungen in Gegenwart von kleinen Mengen Sauerstoff als Katalysator Alkylradikale bilden. Weiterhin fanden wir, dass die Reaktion nach dem radikalischen Kettenmechanismus in Gleichung (c) verläuft, und nicht etwa nach dem koordinativen Mechanismus [Gl. (b)], den wir zuvor angenommen hatten.



Glücklicher Zufall

Man hört in letzter Zeit oft vom Konzept des „glücklichen Zufalls“ in der Forschung. Ein glücklicher Zufall hat etwas mit der Fähigkeit zu tun, in einem unerwarteten Phänomen die entscheidenden Bestandteile zu erkennen. Ich glaube, dass jeder Forscher diesen Spürsinn in sich trägt. Um ihn nutzen zu können, muss er aber die Ergebnisheit zur unmittelbaren Betrachtung der Natur haben, seiner Achtsamkeit darf nicht der kleinste Funken entgehen, und er muss eine unersättliche Begeisterung für die Forschung haben. Ein gewisses Maß an Glück gehört auch dazu – was aber mit Gewissheit gesagt werden kann, ist, dass aus halbherzigen Bemühungen wenig folgen wird.

Schnelles Veröffentlichen

1970 führten wir Experimente zur direkten Synthese von Carbonsäuren aus Organoborverbindungen durch. Eine

Möglichkeit, die wir untersuchten, war die Reaktion von Komplexen von Organoborverbindungen und Cyanidionen mit protischen Säuren. Es gelang uns nicht, diese Reaktion zu erzielen, dafür entdeckten wir aber, dass diese Cyanokomplexe symmetrische Ketone in guten Ausbeuten lieferten, wenn wir sie mit elektrophilen Reagentien wie Benzoylchlorid umsetzten. Ich war damals sehr mit der Vorbereitung eines Vortrags beschäftigt, den ich auf einer Konferenz in Moskau 1971 halten sollte, und wir reisten zu dieser Konferenz ab, ohne das betreffende Paper fertig zu haben. Nachdem ich meinen Vortrag gehalten hatte, ging ich ins Foyer, um meinen Durst mit einem Glas Wasser zu stillen. Dort stellte sich mir ein großer Mann vor. Dieser Mann war Professor A. Pelter von der Manchester University in Großbritannien. Er übernahm später einen Lehrstuhl für Chemie an der University of Wales in Swansea, wo er außerdem als Vizekanzler der Universität fungierte. Bei unserem ersten Treffen in Moskau wusste ich nicht, dass er in der Organoborchemie forschte. Wir redeten an diesem Tag über viele Dinge, und zu meiner Überraschung erfuhr ich, dass er genau die gleiche Forschung betrieb wie wir und seine Ergebnisse im vorigen Monat in den *Chemical Communications* veröffentlicht hatte. Die Folge war, dass unsere Arbeit unveröffentlicht blieb. Heute wird diese Reaktion manchmal als Pelter-Reaktion bezeichnet. In Kenntnis unserer Situation ist Professor Pelter sehr mitfühlend mit uns, aber niemand sonst weiß davon. Wir haben aus dieser Sache gelernt. Als Forscher müssen wir drei Dinge beherzigen: Erstens müssen wir die vorhandene Literatur sorgfältig und umfassend studieren. Zweitens müssen wir uns bewusst sein, dass andere Forscher über die gleichen Dinge nachdenken wie wir. Drittens müssen wir unsere Ergebnisse schnell in Zeitschriften publizieren (nicht nur mündlich vortragen).

Tragisches Unglück

Wenn ich an diese Konferenz zurückdenke – die *International Conference on Organo-Metallic Chemistry* in Moskau 1971 –, dann kann ich nicht anders, als an das tragische Unglück zu denken, bei dem eine Passagiermaschine der ANA mit einem japanischen Militärflugzeug am Himmel über Shizuku-ishi kollidierte. Ich war an diesem Tag von Sapporo-Chitose nach Tokio-Haneda geflogen, wo ich am nächsten Morgen mit der Aeroflot nach Moskau weiterreisen wollte. Ich hatte an diesem Nachmittag einen Flug der Japan Airlines genommen, nichts ahnend, dass die Maschine, die nur 30 Minuten vorher startete, in solch ein schreckliches Unglück geriet. Ohne von der Tragödie zu wissen, landete ich in Haneda und fuhr zum Haneda Tokyu Hotel nahe am Flughafen, wo ich dann von dem Unfall erfuhr. Die Besatzung und alle Passagiere, 162 Menschen, wurden getötet.

Haloborierung

Danach befasste sich unsere Arbeitsgruppe mit der Synthese von organischen Verbindungen durch Haloborierung. Dabei stützten wir uns auf die Entdeckung, dass eine bestimmte Art

von Halogenboranderivaten an terminale Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen addiert. Diese Reaktion wurde 1981 entdeckt, aber wir gaben Teile dieser Forschung erstmals 1982 in den Vereinigten Staaten bekannt. In jenem Herbst veranstaltete die American Chemical Society ein Symposium zur organischen Synthese mit Organoborverbindungen in Midland, Michigan. Ich war zu einem Vortrag eingeladen und traf gerade meine Reisevorbereitungen, als ich einen Brief von Professor Brown erhielt. Es war ebenfalls eine Einladung für einen Besuch an der Purdue, um dort im Vorfeld des Symposiums eine Vorlesung zu halten. Das Thema dieser Vorlesung waren Haloborierungen. Professor Brown lauschte aufmerksam meinem Vortrag und hob seine Hand in dem Augenblick, als ich aufhörte zu sprechen. Er sagte, seine Arbeitsgruppe habe die gleiche Reaktion fast gleichzeitig zu uns untersucht. Sie hatten die Haloborierung von Acetylenverbindungen betrachtet, dabei aber nur interne Acetylene als Substrate eingesetzt. Ihre Arbeit sei nicht erfolgreich gewesen und sie hätten die Forschung deshalb beendet. Die Glücksgöttin ist in der Tat unberechenbar.

In den langen Jahren habe ich viele verschiedene Erfahrungen gemacht. An der Faculty of Engineering lernte ich viele Freunde kennen, insbesondere am Third Laboratory des Applied Chemistry Department und am Organic Synthetic Chemistry Laboratory des Synthetic Chemical Engineering Department. Dank ihnen habe ich eine lange Laufbahn in der Forschung genießen dürfen. Ich möchte schließen, indem ich diesen Studenten und Kollegen meinen aufrichtigen Dank ausspreche.

Ich erhielt für meine Arbeiten mehrere Auszeichnungen:

- The Chemical Society of Japan Award, 1989
- Sonderpreis der japanischen Society of Synthetic Organic Chemistry, 2004
- Japan Academy Award, 2004
- Mittlerer Orden des Heiligen Schatzes, 2005
- Paul-Karrer-Medaille in Gold, 2009
- Nobelpreis für Chemie, 2010
- Japanischer Kulturorden, 2010
- H. C. Brown Award der American Chemical Society, 2011

Nobel-Vortrag

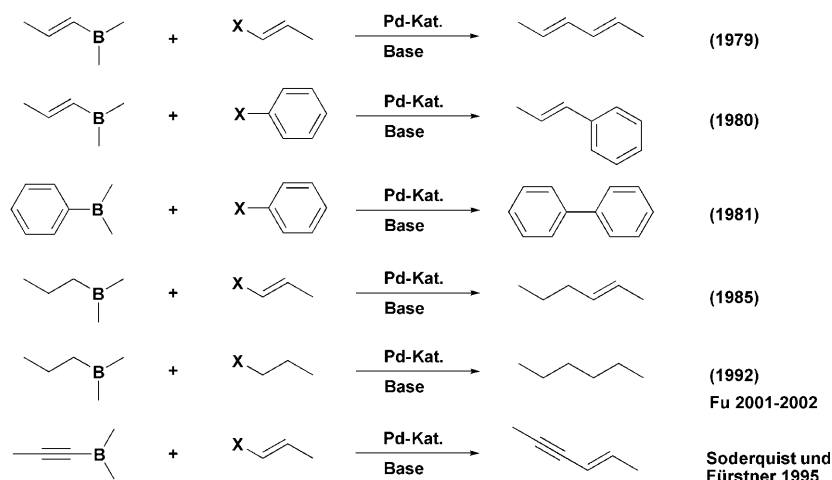
Einführung

Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen sind wichtige Prozesse in der Chemie, weil sie entscheidende Schritte beim Aufbau komplexer, biologisch aktiver Moleküle mit Anwendungen als Medikamente oder Agrochemikalien darstellen. Sie haben außerdem eine zentrale Funktion bei der Entwicklung neuartiger organischer Materialien mit ungewöhnlichen elektronischen, optischen oder mechanischen Eigenschaften, die vermutlich eine bedeutende Rolle in der anbrechenden Ära der Nanotechnologie spielen werden.

Die meisten Methoden zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, die in den letzten 40 Jahren entwickelt wurden, beinhalteten die Verwendung von Übergangsmetallen, um Reaktionen in kontrollierter und selektiver

Weise zu katalysieren. Die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen unterschiedlichen Arten von Organoborverbindungen und verschiedensten organischen Elektrophilen wie Halogeniden und Triflaten in Gegenwart einer Base bietet eine leistungsfähige und universelle Methode für die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Die (sp^2)C-B-Verbindungen (wie Aryl- und 1-Alkenylborerivate) und (sp^3)C-B-Verbindungen (Alkylborverbindungen) gehen bereitwillig Kreuzkupplungen mit organischen Elektrophilen ein und liefern die gekuppelten Produkte mit hoher Selektivität und hohen Ausbeuten. Kürzlich wurden auch die (sp)C-Verbindungen (1-Alkynylborerivate) in Reaktionen mit organischen Elektrophilen unter Bildung der erwarteten Kreuzkupplungsprodukte eingesetzt.

Einige repräsentative Reaktionen zwischen Organoborverbindungen und organischen Elektrophilen sind in Schema 1 gezeigt.



Schema 1.

Die Zahlen in Klammern geben an, in welchem Jahr unsere Arbeitsgruppe erstmals über die Reaktion berichtete. Solche Kupplungsreaktionen bieten mehrere Vorteile:

- (1) leicht verfügbare Reaktanten;
- (2) milde Reaktionsbedingungen und hohe Produktausbeuten;
- (3) Stabilität in Wasser;
- (4) leichte Anwendung der Reaktionen sowohl unter wässrigen als auch heterogenen Bedingungen;
- (5) Verträglichkeit mit einer Bandbreite von funktionellen Gruppen;
- (6) hohe Regio- und Stereoselektivität;
- (7) geringer Einfluss sterischer Hinderungen;
- (8) kleine Katalysatormengen;
- (9) mögliche Anwendung in Eintopfsynthesen;
- (10) ungiftige Reaktionen;
- (11) leichte Abtrennung anorganischer Borverbindungen;
- (12) umweltschonende Prozesse.

Als eine der Schwierigkeiten der Reaktion könnte man die erforderliche Verwendung von Basen nennen. Allerdings lassen sich die damit verbundenen Probleme durch Verwen-

dung geeigneter Lösungsmittelsysteme und Basen weitgehend überwinden. Folglich wurden diese Reaktionen nicht nur in akademischen Laboratorien, sondern auch in industriellen Prozessen umfänglich genutzt.

Kupplungsreaktionen von (sp^2)C-B-Verbindungen

Reaktionen von vinylicchen Borverbindungen mit vinylicchen Halogeniden: Synthese von konjugierten Alkadienen

Es konnten bisher keine Kreuzkupplungen zwischen vinylicchen Boranen und vinylicchen Halogeniden gefunden werden, die allein in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren glatt ablaufen. Zu Beginn unserer Forschungen an diesem Thema stellten wir die Vermutung an, dass dieses ungünstige Verhalten der Reaktion unmittelbar durch den Reaktionsmechanismus verursacht wird. Der allgemeine Mechanismus übergangsmetallkatalysierter Kupplungsreaktionen von metallorganischen Verbindungen mit organischen Halogeniden umschließt die Stufen: 1) oxidative Addition, 2) Transmetallierung und 3) reduktive Eliminierung.^[1] Es schien so, als läge eine der Hauptursachen dafür, dass 1-Alkenylborane nicht mit 1-Alkenylhalogeniden reagieren, im Schritt (2) begründet. Die Transmetallierung zwischen RMX (M = Übergangsmetall, X = Halogen) und Organoboranen läuft wegen des schwachen carbanionischen Charakters der Organoborane nicht bereitwillig ab. Um dieses Problem zu überwinden, zogen wir die Verwendung von vierfach anstelle von dreifach koordinierten Organoborverbindungen in Betracht. Nach Gropen und Haaland^[2] ist die Methylgruppe im Tetramethylborat 5.5-mal elektronegativer als

die Methylgruppe im Trimethylboran. Einen ähnlichen Trend erwarteten wir auch für die Reaktion von Triorganoboranen in Gegenwart einer Base. Dementsprechend fanden wir, dass die Reaktion von Vinylborverbindungen mit Vinylhalogeniden in Gegenwart von Base und katalytischen Mengen eines Palladiumkomplexes glatt abläuft und die erwarteten konjugierten Alkadiene und Alkine mit hoher Stereo- und Regioselektivität und in ausgezeichneten Ausbeuten liefert (Tabelle 1).

Tabelle 1: Kreuzkupplung von 1 mit 2.

1		2		3		
1 ^[a]	Kat. ^[b] (Mol-%)	Base (Äquiv./2)	Lösungsmittel	t [h]	Ausb. [%] an 3	
1b	PdL ₄ (3)	–	THF	6	0	
1b	PdL ₄ (3)	–	Benzol	6	0	
1a	PdL ₄ (3)	2 M NaOEt(2)/EtOH	THF	2	73	
1b	PdL ₄ (1)	2 M NaOEt(2)/EtOH	Benzol	2	86	

[a] 1a, X₂ = (Sia)₂ (Sia = 1,2-Dimethylpropyl); 1b, X₂ = Catechol. [b] L = PPh₃.

Während die Kupplungsreaktion von (*E*)-1-Alkenylboranen, die leicht über die Hydroborierung von geeigneten Alkinen mit Disiamylboran oder Dicyclohexylboran zugänglich sind, mit (*E*)- und (*Z*)-1-Alkenylbromiden und -ioden bereitwillig abläuft und die entsprechenden Diene liefert (Tabelle 2), ergaben (*Z*)-1-Alkenylborane, die durch

Tabelle 2: Kreuzkupplung von (*E*)-1-Vinylidisiamylboranen.^[a]

1-Alkenylboran	1-Alkenylbromid	Produkt	Ausb. [%] (Reinheit [%])
			86 (98)
			88 (99)
			89 (98)

[a] Reaktionsbedingungen: [Pd(PPh₃)₄], NaOEt, Benzol, Rückfluss, 2 h.

Hydroborierung von 1-Halogenalkinen und anschließende Umsetzung mit *tert*-Butyllithium erzeugt wurden, niedrige Produktausbeuten von nur etwa 50 % (Tabelle 3). Dagegen

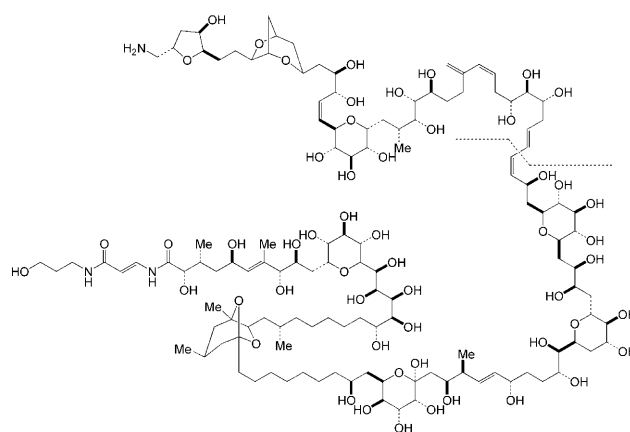
Tabelle 3: Kreuzkupplung von (*Z*)-1-Hexenylidisiamyl- oder (*Z*)-1-Hexenylisopropoxyboran.

4		5
BY ₂ in 4	Ausb. [%] an 5	Reinheit [%] von 5
B(Sia) ₂	49	> 98
B(OiPr) ₂	87	> 99

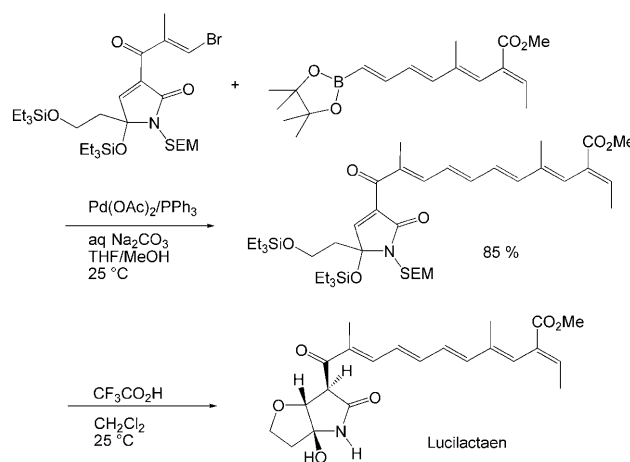
resultierten hohe Ausbeuten und Stereoselektivitäten, wenn wir (*Z*)-1-Alkenylhalogenide mit (*Z*)-1-Alkenyldialkoxyboranen anstelle von Disiamyl- und Dicyclohexylboranen umsetzten (Tabelle 3).^[3] Dementsprechend lassen sich durch die Kreuzkupplung von 1-Alkenylboranen mit 1-Alkenylhalogeniden alle Arten von konjugierten Alkadienen herstellen. Die Reaktion wurde zur Synthese vieler natürlicher und nichtnatürlicher Verbindungen mit konjugierter Alkadienstruktur genutzt.^[4–7] Unter den vielen Anwendungen der Suzuki-Kupplung zur Synthese konjugierter Alkadiene ragen einige Arbeiten besonders heraus, z. B. die Totalsynthese des komplexen toxischen Naturstoffs Palytoxin (Schema 2)^[8] oder die Totalsynthese von Lucilactaen (Schema 3).^[9]

Mechanismus der Vinyl-Vinyl-Kreuzkupplung

Die besonderen Merkmale der Kreuzkupplungsreaktion sind: a) Nur geringe Mengen des katalytischen Palladiumkomplexes werden benötigt (1–3 Mol-%). b) Die Kupplungsreaktionen sind hoch regio- und stereoselektiv und laufen unter Konfigurationserhaltung sowohl der Alkenylborane als auch der Halogenalkane ab. Die Isomerenreinheit

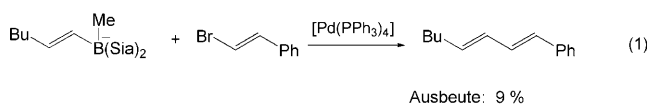


Schema 2. Synthese von Palytoxin.

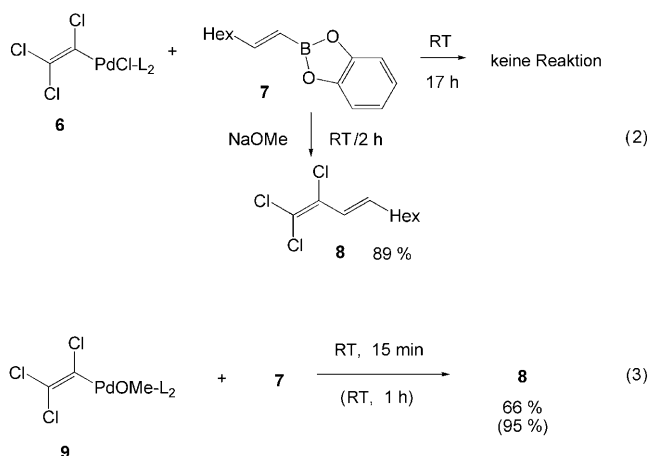


Schema 3. Synthese von Lucilactaen.

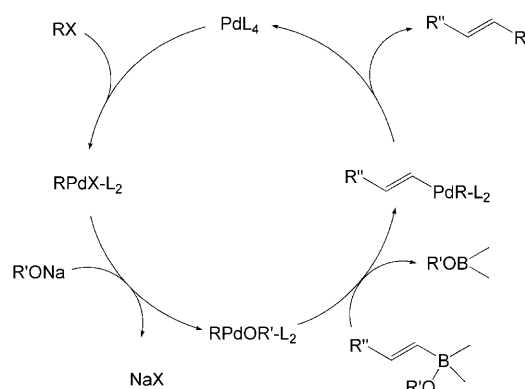
der Produkte liegt im Allgemeinen über 98 %. c) Eine Base wird benötigt, um eine erfolgreiche Kupplung auszuführen. Wie oben erwähnt, gingen wir am Anfang unserer Studien davon aus, dass bei vierfach koordinierten Organoborverbindungen der Transfer organischer Gruppen vom Bor zum Palladiumkomplex im Transmetallierungsschritt erleichtert ist. Um diese Hypothese zu prüfen, untersuchten wir die in Gleichung (1) dargestellte Reaktion von Lithium(1-hex-



nyl)methylidisiamylborat. Das Kupplungsprodukt wurde jedoch nur in 9 % Ausbeute erhalten. Andererseits fanden wir, dass die (Trichlorvinyl)palladium(II)-Komplexe **6** und **9**, die beide als Feststoffe hergestellt wurden, mit dem Vinylboran **7** zum Dien **8** reagieren [Gl. (2) und (3)]. Mit dem Komplex **6** findet ohne Zusatz von Base keine Reaktion statt, während die Kupplungsreaktion in Gegenwart einer Base glatt verläuft und das Produkt in 89 % Ausbeute ergibt. Die Zwischenstufe **9** reagiert auch ohne Base bereitwillig mit **7**



zum gleichen Produkt **8** in nahezu quantitativen Ausbeuten nach 1 h. Diese Befunde ließen den Schluss zu, dass vinylische Alkoxypalladium(II)-Verbindungen wie **9** notwendige Zwischenstufen in diesen Kreuzkupplungsreaktionen sind. Daher wurde vorgeschlagen, dass die Reaktion über den in Schema 4 gezeigten Katalysezyklus verläuft.^[10]



Schema 4. Katalysezyklus für die Kupplungsreaktion von Alkenylboranen mit Halogenalkenen.

Reaktion mit Arylhalogeniden

Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, hatten wir gefunden, dass Vinylborverbindungen bereitwillig mit Vinylhalogeniden zu konjugierten Alkadienen kuppeln. Als nächstes untersuchten wir die Reaktion von 1-Alkenylboranen mit Halogenarenen, die ebenfalls $sp^2(C)$ -Halogen-Bindungen enthalten, und fanden, dass die Reaktion glatt abläuft. Repräsentative Beispiele sind in Tabelle 4 angegeben.

Die Reaktion hat den zusätzlichen Vorteil, dass nur ein Produkt **11** (Kopf-Kopf-Kupplungsprodukt) gebildet wird. Weitere Kupplungsreaktionen von Vinylboranen sind in Tabelle 5 gezeigt. Aromatische Bromide und Iodide reagieren leicht mit Vinylborverbindungen, während von den aromatischen Chloriden nur reaktive Vertreter wie Allyl- und Benzyllderivate an der Kupplung teilnehmen. Heteroaromatische Halogenide können ebenfalls als Kupplungspartner eingesetzt werden, und *ortho*-Substituenten am Benzolring berei-

Tabelle 4: Kreuzkupplung von **10** mit Iodbenzol.

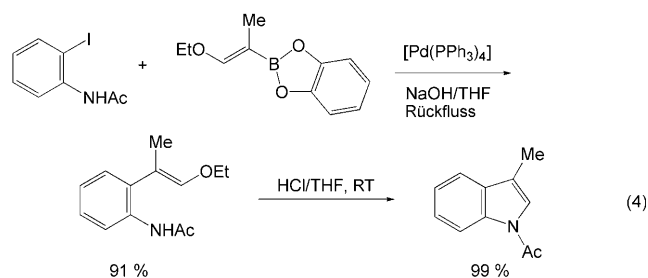
Base	<i>t</i> [h]	Ausb. [%]	Verh. 11 : 12
–	6	0	–
NaOEt	2	100	100:0
NaOMe	2	100	100:0
NaOH	2	100	100:0

Tabelle 5: Kupplung von 1-Alkenylboranen mit organischen Halogeniden.

1-Alkenylboran	Halogenid	Produkt ^[a]	Ausb. [%]
Bu-CH=CH-B(OMe) ₂	PhI	Bu-CH=CH-Ph	100
	PhBr	Bu-CH=CH-Ph	98
	PhCl	Bu-CH=CH-Ph	3
	Br-C ₆ H ₄ -Cl	Bu-CH=CH-C ₆ H ₄ -Cl	100
	Br-C ₆ H ₄ -COOEt	Bu-CH=CH-C ₆ H ₄ -COOEt	87
	Br-C ₆ H ₄ -N	Bu-CH=CH-C ₆ H ₄ -N	83
Ph-CH=CH-B(OMe) ₂	Cl-CH=CH-Ph	Ph-CH=CH-CH=CH-Ph	89
Me-CH=CH-B(OMe) ₂	PhCH ₂ Br	Ph-CH=CH-CH ₂ -Ph	97
Ph-CH=CH-B(OMe) ₂	BrC≡CPh	Ph-CH=CH-C≡CPh	93
	BrC≡CHex	Ph-CH=CH-C≡CHex	95

[a] Isomerenreinheit > 98 %.

ten keine Schwierigkeiten. Die Kreuzkupplung kann z. B. für die Synthese von benzanellierten heteroaromatischen Verbindungen angewendet werden [Gl. (4)].^[11]



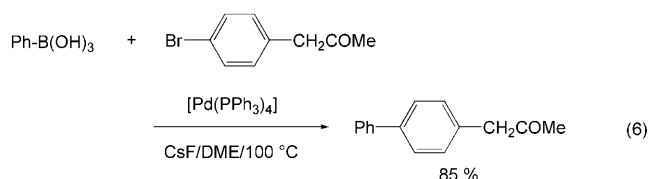
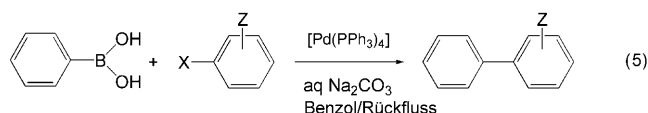
Aromatische Borverbindungen

Reaktion mit aromatischen Halogeniden: Synthese von Biarylen

Die Kupplung von Arylhalogeniden in Gegenwart von Kupfer bei sehr hohen Temperaturen wird als Ullmann-Reaktion bezeichnet. Die Reaktion hat eine große Anwen-

dungsbreite und wurde zur Herstellung vieler symmetrischer Biaryle genutzt. Setzt man allerdings eine Mischung von zwei Arylhalogeniden ein, erhält man drei mögliche Biarylprodukte. Die Entwicklung einer selektiven und universellen Synthese einzelner Biaryle war daher wünschenswert.

Die erste Methode zur Herstellung von Biarylen durch die Kreuzkupplung von Arylboranen mit Halogenarenen wurde 1981 beschrieben [Gl. (5)].^[12] Die Reaktion läuft sogar unter heterogenen Bedingungen ab und liefert die entsprechenden Kupplungsprodukte selektiv und in hohen Ausbeuten. Nach dieser ersten Entdeckung wurden die Reaktionsbedingungen vielfach modifiziert. Als Basen wurden Na_2CO_3 , NaHCO_3 , Ti_2CO_3 , K_3PO_4 usw. eingesetzt. In manchen Fällen kann CsF oder Bu_4NF anstelle der üblichen Basen verwendet werden [Gl. (6)].^[13] Als Palladiumkatalysatoren wurden im Allgemeinen Phosphankomplexe eingesetzt, da diese auch bei längerem Erhitzen stabil sind. In manchen Fällen lassen sich sehr hohe Reaktionsgeschwindigkeiten erzielen, wenn man Palladiumkatalysatoren ohne Phosphanliganden einsetzt, z. B. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ oder $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$.



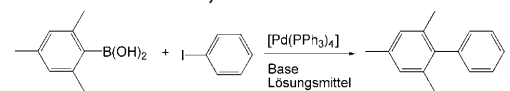
Reaktionen zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen unter Verwendung von Organoborverbindungen und organischen Elektrophilen wurden in neuerer Zeit als leistungsfähige Methoden für die Synthese neuartiger organischer Moleküle genutzt. Am häufigsten wurden Reaktionen zwischen aromatischen oder heteroaromatischen Borsäuren oder Borsäureestern und aromatischen Elektrophilen zur selektiven Bildung von symmetrischen und unsymmetrischen Biarylen eingesetzt. Biarylmotive trifft man bei vielen Arten von Molekülen an, z. B. in Pharmazeutika, Herbiziden und Naturstoffen, ebenso wie in funktionellen Materialien wie leitfähigen Polymeren, molekularen Drähten und Flüssigkristallen. Kupplungsreaktionen zwischen aromatischen und heteroaromatischen Komponenten wurden in einem Übersichtsartikel umfangreich behandelt.^[14]

Kupplung von Arylboronsäuren, die sterisch gehindert sind oder elektronenziehende Gruppen aufweisen

Während eine sterische Hinderung der Arylhalogenide kein Problem für die Bildung von substituierten Biarylen darstellt, resultieren niedrige Ausbeute, wenn *ortho*-disubstituierte Arylboronsäuren beteiligt sind. Zum Beispiel läuft die Reaktion mit Mesitylboronsäure wegen der sterischen

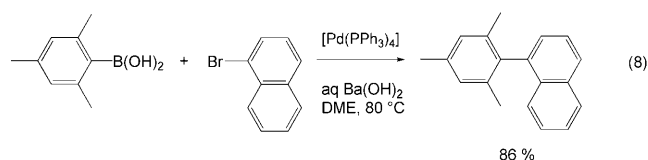
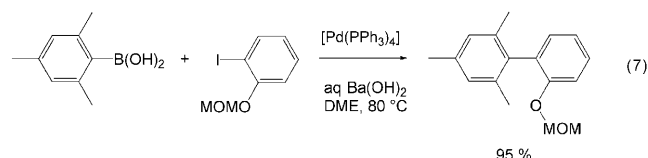
Hinderung im Transmetallierungsschritt zum Palladium(II)-Komplex nur sehr langsam ab. Über die Reaktion von Mesitylboronsäuren mit Iodbenzol bei 80 °C in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und verschiedenen Basen wurde berichtet.^[15] Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Reaktion von Mesitylboronsäure mit Iodbenzol.

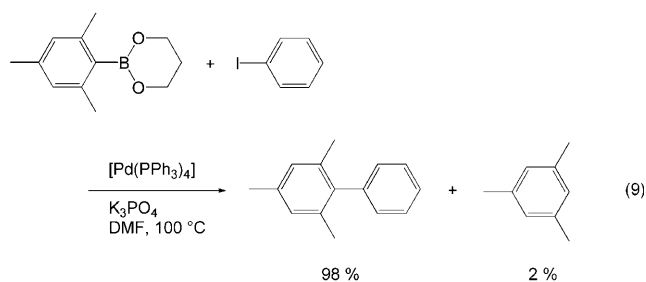
					
Base	Lösungsmittel	T [°C]	8 h	Ausb. [%] ^[a] 24 h	48 h
Na_2CO_3	Benzol/ H_2O	80	25 (6)	77 (12)	84 (25)
Na_2CO_3	DME/ H_2O	80	50 (1)	66 (2)	83 (7)
K_3PO_4	DME/ H_2O	80	70 (0)		
NaOH	DME/ H_2O	80	95 (2)		
$\text{Ba}(\text{OH})_2$	DME/ H_2O	80	99 (2)		

[a] Ausbeuten des Kupplungsprodukts laut Gas-Flüssigkeits-Chromatographie (GLC) bezogen auf Iodbenzol; Ausbeuten an Mesitylen sind in Klammern angegeben.

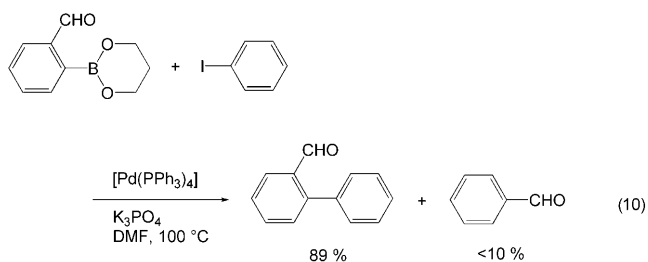
Wässriges Na_2CO_3 in Benzol oder DME (Dimethoxyethan) ist keine sehr wirksame Base für die Kupplung von Mesitylboronsäure, und die Reaktion ist selbst nach 2 Tagen noch nicht abgeschlossen. Nebenreaktionen, z. B. die Homokupplung, sind zwar vernachlässigbar, allerdings wurde die Bildung von Mesitylen durch hydrolytische Deborierung beobachtet. Festzuhalten ist auch, dass diese hydrolytische Deborierung in Benzol/ H_2O schneller ist als unter den modifizierten Bedingungen mit DME. Der Zusatz stärkerer Basen, z. B. von wässrigem NaOH oder $\text{Ba}(\text{OH})_2$, beschleunigt die Kupplungsreaktion sowohl in Benzol als auch in DME. Mit wässrigem $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in DME bei 80 °C koppelt Mesitylboronsäure mit Iodbenzol binnen 4 h in quantitativer Ausbeute zum entsprechenden Biaryl. Einige solcher Kupplungsreaktionen sind in den Gleichungen (7) und (8) gezeigt.



Eine alternativer Prozess mit wasserfreier Base wurde entwickelt, der sterisch gehinderte Arylboronsäureester in hohen Ausbeuten umsetzt. Der Trimethylenglycolester von Mesitylboronsäure lieferte in Gegenwart von Cs_2CO_3 oder K_3PO_4 in DMF bei 100 °C die Kupplungsprodukte in quantitativen Ausbeuten [Gl. (9)].^[15]



Unter wässrigen Bedingungen unterliegen auch sterisch ungehinderte Substrate oftmals der unerwünschten hydrolytischen Deborierung. Eine kinetische Studie^[16] der Reaktion von substituierten Arylboronsäuren zeigte, dass elektronenziehende Substituenten die Deborierung beschleunigen. Während *meta*- und *para*-substituierte Phenylboronsäuren keinen großen Effekt zeigen, können Substituenten in *ortho*-Position die Deborierung enorm beschleunigen. Zum Beispiel ist bekannt, dass die 2-Formylgruppe in Arylboronsäuren die Geschwindigkeit der hydrolytischen Deborierung erhöht.^[16] Tatsächlich ergibt die Kupplung von 2-Formylphenylboronsäure mit 2-Iodtoluol bei 80 °C mit Na₂CO₃ in DME/H₂O nur 54 % Ausbeute des Biaryls neben 39 % Benzaldehyd. Für solche Boronsäuren, die empfindlich gegen wässrige Base sind, sind aprotische Bedingungen wünschenswert. Dementsprechend ergibt die Kupplung des Trimethylenglycolesters der 2-Formylphenylboronsäure mit Iodobenzol bei 100 °C in DMF das Produkt in 89 % Ausbeute bei weniger als 10 % Benzaldehydbildung [Gl. (10)].^[15]



Vor kurzem stellten Buchwald et al. interessante Katalysatoren und Liganden für die Herstellung von vierfach *ortho*-substituierten unsymmetrischen Biarylen vor.^[17] Unter den eingesetzten Biphenylliganden ergab **14** ein ausgezeichnetes Ergebnis, während mit den Liganden **13** eine signifikante Reduktion des Arylbromids beobachtet wurde (Tabelle 7).

Kupplung mit aromatischen Chloriden

Mit Blick auf industrielle Anwendungen sind Arylchloride als sehr preisgünstige und leicht verfügbare Substrate besonders interessant. Mehrere Forschungsgruppen, darunter die von Fu^[18] und Buchwald,^[19] beschrieben sehr effiziente Methoden für die Kupplung von Arylchloriden. Zum Beispiel fanden Fu und Mitarbeiter,^[18] dass mit [Pd₂(dba)₃]/PrBu₃ als Katalysatorsystem ein breites Spektrum an Aryl- und Vinylhalogeniden, einschließlich Chloriden, in Suzuki-Kreuz-

Tabelle 7: Ligandeneffekte bei der Kupplung sterisch gehinderter Substrate.

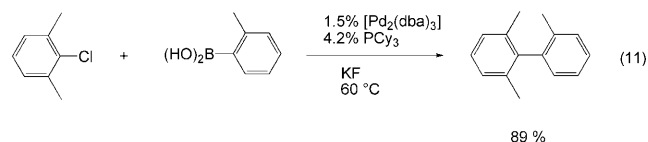
(9)

Ligand	Umsatz [%]	Biaryl [%]	Biaryl/ArH
13 a	47	33	2.3
13 b	20	10	0.9
13 c	74	40	1.9
14	100	91	10

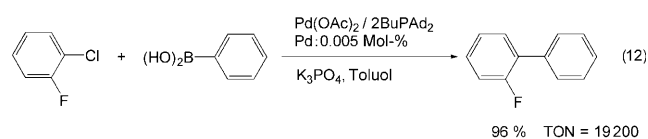
Tabelle 8: Suzuki-Kupplung von nichtaktivierten Arylchloriden.

Arylchlorid	Boronsäure	Produkt	T [°C]	Ausb. [%]
MeO-C ₆ H ₄ -Cl	(HO) ₂ B-C ₆ H ₄ -Me	MeO-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -Me	70	88
MeO-C ₆ H ₄ -Cl	(HO) ₂ B-C ₆ H ₄ -Me	MeO-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -Me	100	75

kupplungen mit Arylboronsäuren umgesetzt werden kann (Tabelle 8). Die Katalysatoren zeigten darüber hinaus neuartige Reaktivitätsmuster, z. B. in Gegenwart von [Pd₂(dba)₃]/PCy₃/KF die selektive Kupplung eines sterisch gehinderten aromatischen Chlorids [Gl. (11)].

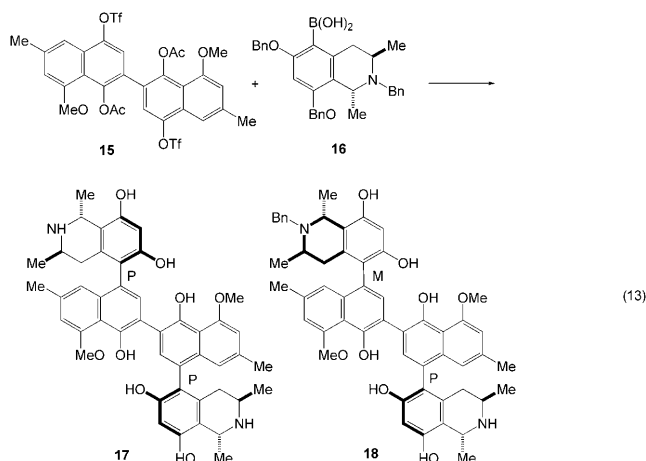


Die Suzuki-Reaktion von Chlorarenen liefert zumeist gute Ausbeuten, benötigt aber vergleichsweise große Katalysatormengen. Beller et al. berichteten über ein neues Katalysatorsystem, das mit nur 0.005 Mol-% Palladium die Kupplung von nichtaktivierten und deaktivierten Arylchloriden in guten Ausbeuten ermöglicht.^[20] So erwies sich ein System mit dem Liganden Diadamantyl-*n*-butylphosphan (BuPAD₂) als extrem reaktiv. Ein typisches Beispiel ist in Gleichung (12) gezeigt:



Anwendungen zur Synthese von Biarylen

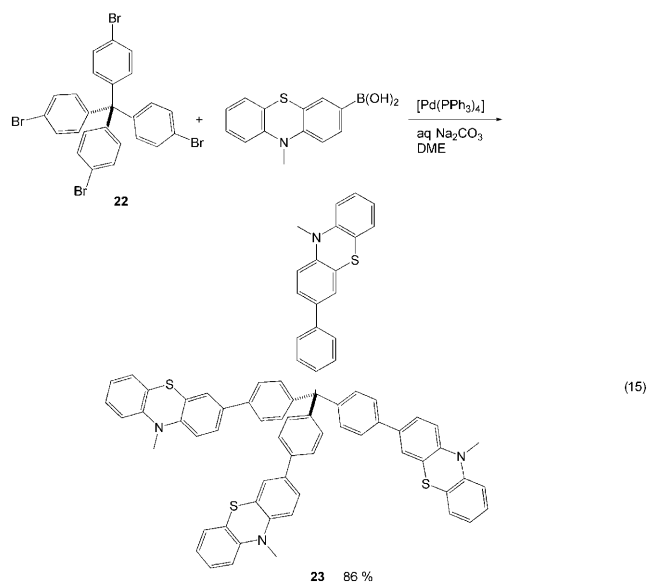
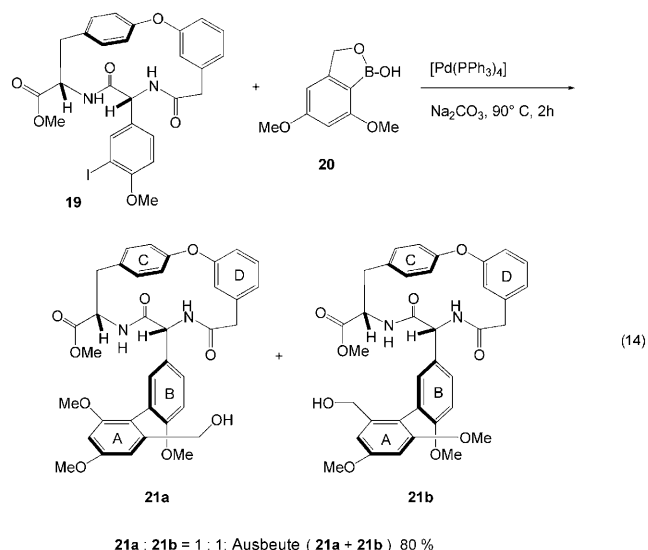
Bei der Synthese der Alkaloide Michellamin A (**17**) und B (**18**), die gegen HIV wirksam sind, kamen Suzuki-Kupplungen zum Einsatz. Das Tetraarylgerüst der Michellamine wurde mithilfe einer doppelten Suzuki-Kreuzkupplung zwischen dem Dinaphthalinditriflat **15** und der Isochinolinboronsäure **16** aufgebaut, wobei zunächst die innere (nichtstereogene) Biarylachse und anschließend die beiden anderen (stereogenen) Achsen gebildet wurden [Gl. (13)].^[21]



Die Entdeckung und Synthese von Penicillin und anderen antibakteriellen Wirkstoffen waren Meilensteine im Kampf des Menschen gegen Bakterien. Wirkstoffe dieser Art haben Millionen von Leben gerettet – gebändigt sind Bakterien aber noch lange nicht. Ganz im Gegenteil führte dieser Kampf zum Auftauchen neuer und gefährlicherer Bakterienstämme, die gegen bekannte antibakterielle Wirkstoffe resistent sind. Das Antibiotikum Vancomycin aus der Klasse der polycyclischen Glycopeptide erweist sich derzeit als letzte Verteidigungslinie gegen wirkstoffresistente Bakterien. Die große Herausforderung bei der Synthese dieser Struktur besteht in der sterisch gespannten Natur des 12-gliedrigen Biarylgerüsts (AB-Ringsystem) und der beiden 16-gliedrigen Biarylether (COD- und COE-Ringsystem). Nicolaou und Mitarbeiter beschrieben einen Ansatz mittels Suzuki-Kupplung zum Aufbau des bicyclischen AB-COD-Systems von Vancomycin.^[22] Die Suzuki-Kupplung des Iodids **19** mit **20** mit dem Katalysatorsystem $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]/\text{Na}_2\text{CO}_3$ führte zu einem äquimolaren Gemisch der beiden Atropisomere **21a** und **21b** in 80 % kombinierter Ausbeute [Gl. (14)]. Die Kupplung der Stammverbindung von **20** (ohne Methylgruppen) mit dem Iodid **19** führte zu einem einzigen Produkt. Die Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons wurde später von der gleichen Arbeitsgruppe beschrieben.^[23]

Die Verbindung Tetrakis(phenothiazinylphenyl)methan (**23**), die eine bemerkenswert große Stokes-Verschiebung und ein reversibles, niedriges Oxidationspotential aufweist, kann in guten Ausbeuten durch Suzuki-Kupplung von Tetrakis(*p*-bromphenyl)methan (**22**) hergestellt werden [Gl. (15)].^[24]

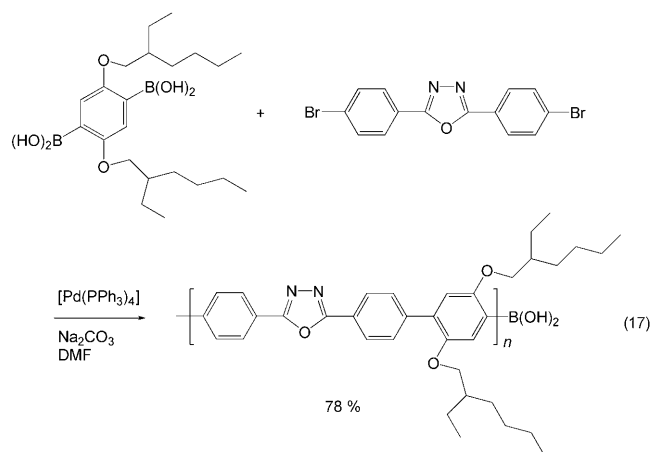
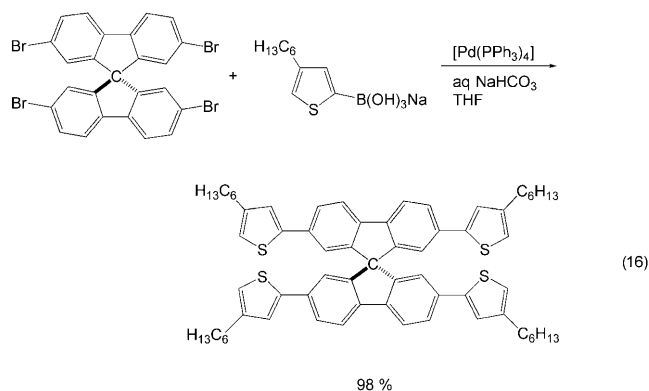
Oligothiophen-funktionalisierte 9,9-Spirobifluorenderivate wurden durch Suzuki-Kupplung in hohen Ausbeuten



synthetisiert. Die Negishi-Kupplung zwischen Oligothiophenylzinkchlorid und verschiedenen 9,9'-Spirobifluorenbromiden mit $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ als Katalysator liefert glatt die gewünschten Produkte, wenn auch in niedrigeren Ausbeuten als die entsprechende Suzuki-Kupplung [Gl. (16)].^[25]

Festphasensynthese (kombinatorische Methoden)

Festphasenreaktionen spielen eine wichtige Rolle in der kombinatorischen Chemie, vor allem im Bereich der medizinischen Chemie, wo sich die Möglichkeit der Automatisierung als besonders nützlich erwiesen hat. Besondere Anstrengungen wurden unternommen, um die Methoden der Festphasensynthese (SPS) für den Aufbau organischer Verbindungsbibliotheken anzuwenden. In diesem Zusammenhang können Übergangsmetallvermittelte Reaktionen effizient eingesetzt werden, da sie unter milden Bedingungen ablaufen und mit vielen funktionellen Gruppen verträglich sind.

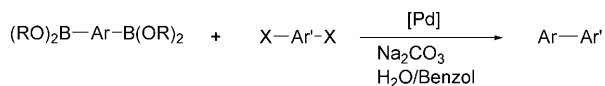


Ein sehr bekanntes Beispiel ist die Festphasen-Suzuki-Kupplung von harzgebundenen Arylhalogeniden mit gelösten Boronsäuren.^[14] Das umgekehrte Vorgehen, die Verwendung von festphasengebundenen Boronsäuren als Reagentien für die Suzuki-Kupplung, wurde ebenfalls beschrieben.^[26]

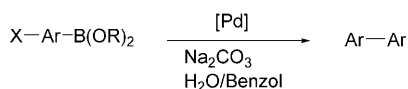
Anwendungen in der Polymerchemie

Aromatische Polymere spielen eine wichtige Rolle für diverse Technologien, z. B. als Hochleistungsmaterialien, leitfähige Polymere und nichtlineare optische Materialien. Die Suzuki-Polykondensation (SPC) von Aryldiboronsäuren und Dihalogenarenen zur Synthese von Poly(*p*-phenylenen) wurde erstmals durch Schlüter et al. beschrieben.^[27] Die SPC verläuft als eine Stufenpolymerisation von difunktionellen aromatischen Monomeren zu Poly(arenen) und verwandten Polymeren (Schema 5).^[28] Die benötigten funktionellen

AA/BB-Verfahren



AB-Verfahren



Schema 5. Suzuki-Polykondensation.

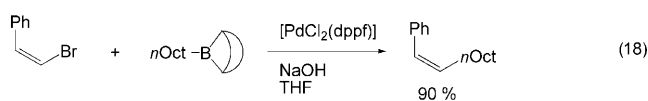
Gruppen – Boronsäuren oder Boronsäureester sowie Bromid, Iodid usw. – können in unterschiedlichen Monomeren (AA/BB-Verfahren) oder aber im selben Monomer (AB-Verfahren) vorhanden sein.

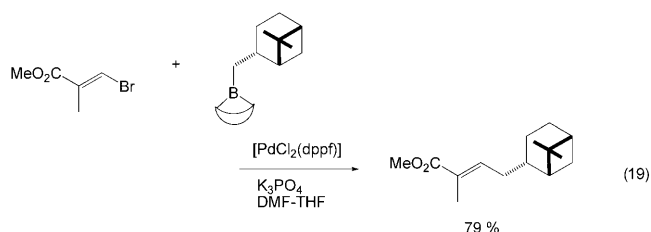
Die Methode wurde zur Synthese von monodispersen aromatischen Dendrimeren, wasserlöslichem Poly(*p*-phenylenen), planaren Poly(*p*-phenylenen) mit fixierten Ketoiminbindungen, Poly(phenylenen) mit anellierten polycyclischen Arenen und nichtlinearen optischen Materialien eingesetzt.^[14] Ein Beispiel für eine solche Anwendung ist in Gleichung (17) gezeigt.^[29]

Kupplungsreaktionen von (*sp*³)C-B-Verbindungen

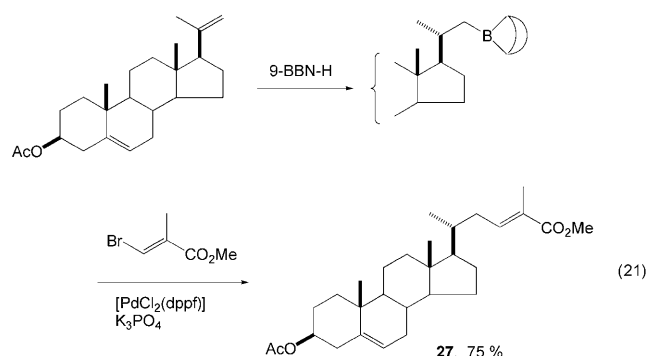
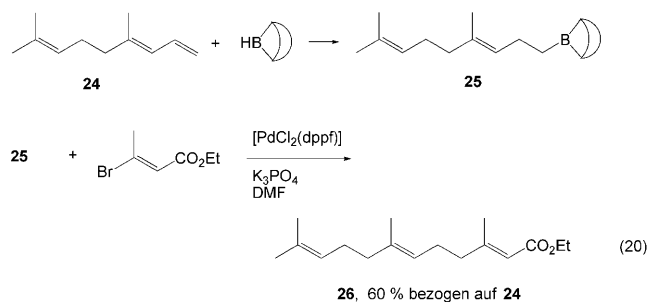
Während metallorganische Reagentien mit 1-Alkenyl-, 1-Alkynyl- und Arylgruppen erfolgreich in Kupplungsreaktionen eingesetzt wurden, blieb die Verwendung von Alkylreagentien mit β-Wasserstoffatomen aufgrund von konkurrierenden Nebenreaktionen stark eingeschränkt. Zwischen 1971 und 1972 berichteten Kochi, Kumada und Corriu unabhängig voneinander, dass die Reaktion von Alkyl-Grignard-Reagentien mit Alkenyl- oder Arylhalogeniden durch Fe^{III}- oder Ni^{II}-Komplexe katalysiert wird. Später beschrieben Negishi et al. die Verwendung von Alkylzinkverbindungen in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, und in der Folge wurden auch Alkyl-Lithium-, Alkyl-Zinn- und Alkyl-Aluminiumreagentien für solche Kreuzkupplungen eingeführt.

Die Reaktion von Alkylboranderivaten ist besonders dann nützlich, wenn die Synthese mit der Hydroborierung eines Alkens beginnen soll. Folglich wollten wir die Kupplungsreaktion zwischen Alkylborverbindungen und verschiedenen organischen Halogeniden in Gegenwart von Base und einem Palladiumkomplex untersuchen. Bei der versuchten Umsetzung von B-Alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonanen (B-R-9-BBN), die leicht durch Hydroborierung von Alkenen erhältlich sind, mit 1-Halogen-1-alkenen oder Halogenarenen fand jedoch unter den Standardkupplungsbedingungen mit [Pd(PPh₃)₄] als Katalysator keine Kreuzkupplung statt. Dagegen lief die Kupplungsreaktion glatt ab, wenn wir eine katalytische Menge von [PdCl₂(dppf)] und Basen wie NaOH, K₂CO₃ und K₃PO₄ einsetzten, und die entsprechenden substituierten Alkene oder Arene wurde in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten [Gl. (18)].^[30,31] Die Reaktion ist mit einer Vielzahl von Funktionalitäten in jedem der beiden Kupplungspartner verträglich ist, sodass enantiomerenreine funktionalisierte Alkene und Arene unter milden Bedingungen erhalten werden können [Gl. (19)]. Die Nützlichkeit der Reaktion wurde am Beispiel der stereoselektiven Synthese



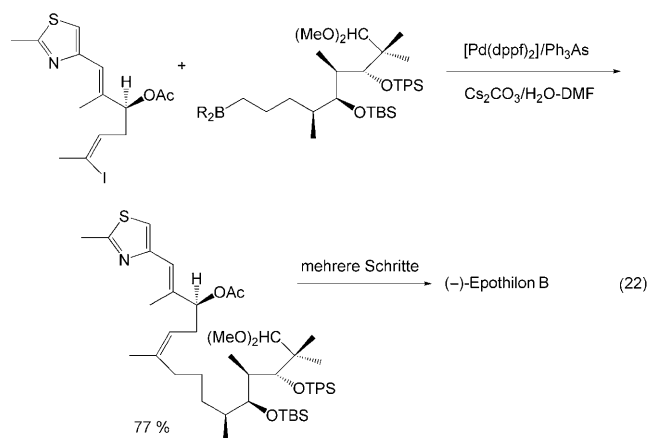


von 1,5-Alkadienen (**26**) [Gl. (20)] und der Verlängerung einer Seitenkette im Steroid **27** [Gl. (21)] demonstriert.^[30,31]

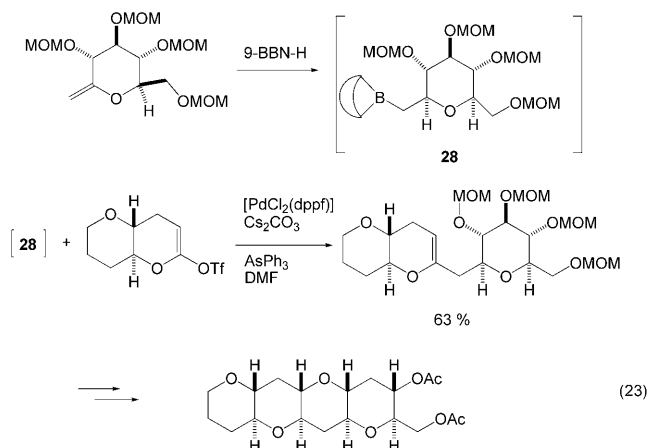


Viele Chemiker setzten die Suzuki-Kupplung mit B-ge-sättigten Alkylborverbindungen in der Synthese ein. Zum Beispiel beschrieben Danishefsky et al. eine Totalsynthese des vielversprechenden Krebswirkstoffs (–)-Epothilon B mithilfe einer Suzuki-Kupplung [Gl. (22)],^[32,33] und auch Epothilon A wurde durch eine ähnliche Prozedur synthetisiert.^[34] Die vollständige Totalsynthese der Epothilone A und B wurde außerdem in einem Full Paper beschrieben.^[35]

Marine Polyethertoxine sind aufgrund ihrer komplexen Strukturen und außergewöhnlichen biologischen Aktivitäten herausfordernde Synthesziele. Der entscheidende Aspekt bei der Synthese dieser großen Polyetherverbindungen ist die Entwicklung von Methoden für die konvergente Kupplung von Polyetherfragmenten. Trotz der jüngsten Fortschritte in der Synthese mittelgroßer cyclischer Ether wurden nur wenige Methoden für die konvergente Kupplung von sechsgliedrigen Polyetherstrukturen beschrieben. Eine neue Strategie für eine solche Synthese von *trans*-anellierten Polyethern auf der Grundlage einer Palladium(0)-katalysierten Suzuki-Kupplung von Alkylboranen mit cyclischen Enoltri-



flaten wurde durch Tachibana et al. entwickelt.^[36] Wie in Gleichung (23) gezeigt ist, wird die Kreuzkupplung in Gegenwart von Caesiumcarbonat als Base und Triphenylarsin als Coligand in DMF bei Raumtemperatur ausgeführt. Weitere Folgereaktionen ergeben dann den *trans*-anellierten Polyether.



Welche Base?

In Kreuzkupplungen von Organoborverbindungen ist die Gegenwart einer Base unabdingbar; ohne Base findet keine Reaktion statt. Auf der anderen Seite gibt es viele organische Verbindungen, die gegen Basen empfindlich sind, weshalb in solchen Fällen ein vorsichtiger Einsatz von Basen erforderlich ist. Zum Beispiel zeigt Tabelle 9, dass je nach Wahl der Base und des Lösungsmittelsystems deutlich verschiedene Ausbeuten der Kupplungsprodukte erzielt werden. Durch sorgfältige Auswahl der Reaktionsbedingungen (z. B. [PdCl₂(dppf)]/K₂CO₃/DMF) lassen sich hohe Ausbeuten der gewünschten Kupplungsprodukte erreichen [Gl. (24) und (25)].

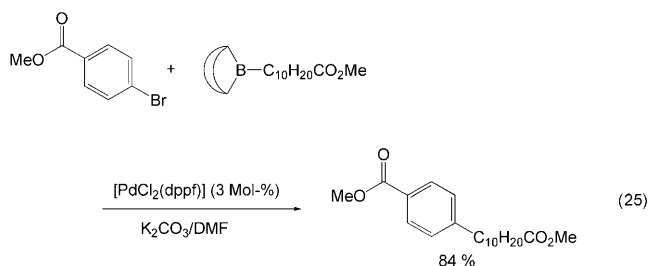
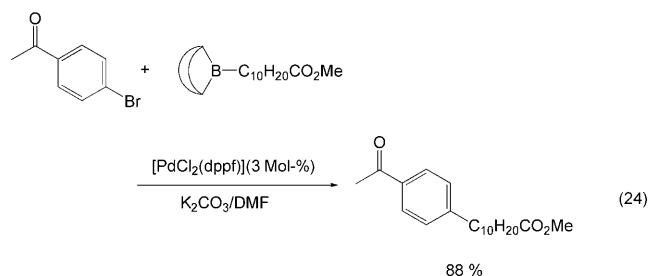
Kupplungsreaktionen von (sp)³C-B-Verbindungen

Alkynylborane kennt man als nützliche Zwischenverbindungen in der organischen Synthese. Da sie aber relativ leicht

Tabelle 9: Einfluss des Lösungsmittels und der Base auf die Kreuzkupplungsreaktion.^[a]

Lösungsmittel	Base (Äquiv.)	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]
DMF	KOAc (4)	50	18	18
DMF	K ₂ CO ₃ (2)	50	18	64
CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ (4)	50	18	46
DMF	K ₃ PO ₄ (4)	50	20	92

[a] Katalysator: [PdCl₂(dppf)].



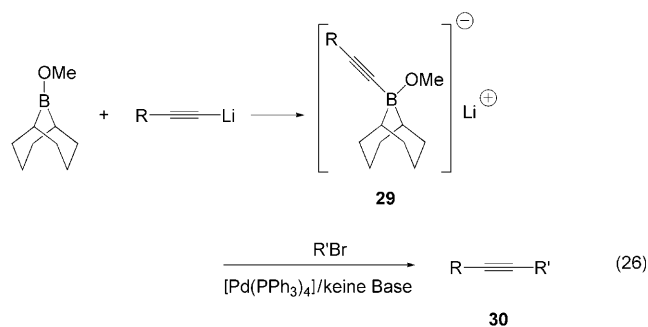
durch Basen hydrolysiert werden, konnten sie in Suzuki-Kupplungen – bei denen die Gegenwart einer Base essenziell ist – lange Zeit nicht eingesetzt werden. Vor kurzem fanden nun Soderquist et al. dass die Addition von B-Methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonan an Alkynyllithiumreagentien die stabilen Komplexe **29** liefert, die eine effiziente Suzuki-Kupplung unter Bildung einer Vielzahl von Alkynylderivaten **30** eingehen [Gl. (26), Tabelle 10].^[37]

Fast zur selben Zeit berichteten auch Fürstner und Seidel über die gleiche Reaktion.^[38] In diesem Fall wurden die für die Palladium-katalysierte C-C-Kupplung benötigten Alkynylborate aus 9-Methoxy-9-BBN und einem polaren metall-

Tabelle 10: Kupplungsprodukte von **29** [siehe Gl. (26)].

R	R'	Ausb. [%] ^[a]
nBu	C ₆ H ₅	60 (92)
SiMe ₃	C ₆ H ₅	64
Ph	C ₆ H ₅	94
nBu	p-MeOC ₆ H ₄	62 (68)
SiMe ₃	CH ₂ =CC ₆ H ₅	88
tBu	cis-CH=CH-tBu	56
SiMe ₃	trans-CH=CH-nBu	55

[a] Ausbeuten der isolierten, analysereinen Verbindungen (GC).



organischen Reagens RM (wie z. B. einer 1-Alkynyllithium-, 1-Alkynylkalium- oder 1-Alkynyllithiumverbindung) hergestellt, und nicht wie sonst üblich aus Boranen und Base. Dieser Ansatz ermöglicht die Kreuzkupplung von organischen Halogeniden mit z. B. Alkynyl-, Methyl- oder TMSCH₂-Gruppen. Die Methode ist hoch chemoselektiv und erwies sich als kompatibel mit Aldehyd-, Amid-, Keton-, Ester- und Cyanofunktionen sowie auch mit basischen Stickstoffatomen in den Substraten. Einige der Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengestellt. Die Reaktion wurde zur Synthese der Verbindung **31** verwendet, die wegen ihrer Chemolumineszenzeigenschaften interessant ist.

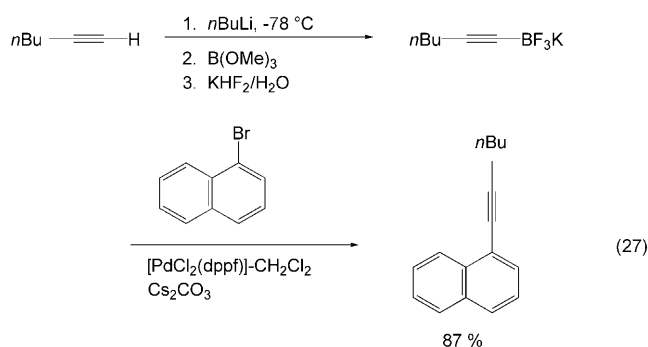
Tabelle 11: Pd-katalysierte Arylierung von Alkynylmetallreagentien in Gegenwart von 9-MeO-9-BBN-Derivaten.

Substrat	RM	Produkt	Ausb. [%]
4-Brombenzophenon	MeC≡CNa		89
4-Brombenzaldehyd	PhC≡CNa		77
Ethyl-4-brombenzoat	MeC≡CNa		86
4-Brombenzonitril	PhC≡CNa		93
9,10-Dibromanthracen	PhC≡CLi		84

Eine erst kürzlich beschriebene Anwendung der Suzuki-Reaktion ist die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Kaliumalkynyltrifluorboraten mit Arylhalogeniden oder -triflaten, die in glatter Reaktion zu den Kupplungsprodukten führte. Kaliumalkynyltrifluorborate sind luft- und feuchtigkeitsstabile kristalline Festkörper, die unbedenklich gelagert werden können, was Vorteile für Anwendungen in der kombinatorischen Chemie mit sich bringen wird [Gl. (27)].^[39]

Die Zukunft

Die Suzuki-Reaktion ist noch immer in der Entwicklung begriffen, und speziell im letzten Jahrzehnt wurden viele neue



Möglichkeiten aufgezeigt. Ein Beispiel ist die Festphasen-Suzuki-Kupplung, die entweder mit harzgebundenem Arylhalogenid und Boronsäure in Lösung^[14] oder umgekehrt durchgeführt werden kann.^[26] Solche Ansätze spielen eine wichtige Rolle für kombinatorische Methoden und hier ganz besonders für einen Einsatz in der medizinischen Chemie.

In der chemischen Industrie gibt es ein zunehmendes Bestreben zur Entwicklung umweltschonender Prozesse. Diese verlangen oftmals ausgeklügelte Ansätze, wofür sich die Suzuki-Kupplung sehr gut anbietet. Forschungsgruppen weltweit suchen nach Modifikationen der Reaktion, die in wässrigen Medien oder mit Spuren Mengen an Katalysatoren funktionieren. Zum Beispiel führten Leadbeater et al.^[40] Suzuki-Kupplungen mit ultraniedrigen Palladiumkonzentrationen (ppb) in Wasser aus, während Kabalka et al.^[41] eine lösungsmittelfreie Festkörpersynthese unter Mikrowellenbestrahlung beschrieben, die binnen Minuten zu den Kupplungsprodukten führte. Ionische Flüssigkeiten, die ausgezeichnete Lösungsmittel für Übergangsmetallkatalysatoren sind, werden ebenfalls erforscht.^[42]

Wir dürfen erwarten, in der Zukunft noch viele interessante Varianten der Suzuki-Kupplung zu sehen.

Ich danke dem verstorbenen Professor Herbert C. Brown für seine Unterstützung und Führung bei meinen Studien der Chemie und auf meinem Lebensweg. Dank geht außerdem an meine früheren Mitarbeitern, Studenten und Doktoranden an der Hokkaido University.

Eingegangen am 24. Februar 2011

Online veröffentlicht am 25. Mai 2011

Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

- [1] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [2] „Approximate Self Consistent Field Molecular Orbital Calculations on the Complexes of Trimethylboron, Boron Trichloride, Trimethylaluminum, Alane and Aluminium Trichloride with Trimethylamine“: O. Gropen, A. Haaland, *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 521–527.
- [3] „Stereo- and Regiospecific Syntheses to Provide Conjugated (E,Z)- and (Z,Z)-Alkadienes, and Arylated (Z)-Alkenes in Excellent Yields via the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling reactions of (Z)-1-alkenylboronates with 1-Bromoalkenes and Aryl iodides“: N. Miyaura, M. Satoh, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3745–3748.

- [4] „Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds“: N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [5] „Cross-coupling reactions of organoboron compounds with organic halides“: A. Suzuki in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 49–98.
- [6] „Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998“: A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147–168.
- [7] „The Suzuki Reaction with Arylboron Compounds in Arene Chemistry“: A. Suzuki in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 53–106.
- [8] „Total Synthesis of a Fully Protected Palytoxin Carboxylic Acid“: Y. Kishi, R. W. Armstrong, J. M. Beau, S. H. Cheon, H. Fujioka, W. H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-i. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7525–7530; „Total Synthesis of Palytoxin Carboxylic Acid and Palytoxin Amide“: R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. J. Sung, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. MacWhorter, Jr., M. Mizuno, J. A. Tino, K. Ueda, J.-i. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7530–7533.
- [9] „Total Synthesis of Lucilactaene, A Cell Cycle Inhibitor Active in p53-Inactive Cells“: R. S. Coleman, M. C. Walczak, E. L. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16038–16039.
- [10] „Novel and Convenient Method for the Stereo- and Regio-specific Synthesis of Conjugated Alkadienes and Alkynes via the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of 1-Alkenylboranes with Bromoalkenes and Bromoalkynes“: N. Miyaura, K. Yamada, H. Sugimoto, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972–980.
- [11] „Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of (1-Ethoxy-1-alken-2-yl)boranes With *ortho*-Functionalized Iodoarenes. A Novel and Convenient Synthesis of Benzo-Fused Heteroaromatic Compounds“: M. Satoh, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synthesis* **1987**, 373–377.
- [12] „The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases“: N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513–519.
- [13] „Fluoride-Mediated Boronic Acid Coupling Reactions“: S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6095–6097.
- [14] „Suzuki Coupling“: A. Suzuki, *Organic Syntheses via Boranes*, Vol. 3, Aldrich, USA, **2003**.
- [15] „Synthesis of Sterically Hindered Biaryls via the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Arylboronic Acids or their Esters with Haloarenes“: T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207–210.
- [16] „Heterolytic Cleavage of Main Group Metal-Carbon Bonds“: M. H. Abraham, P. L. Grellier in *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2 (Hrsg.: F. R. Hartley, S. Patai), Wiley, New York, **1985**, S. 25–150.
- [17] „A Highly Active Suzuki Catalyst for the Synthesis of Sterically Hindered Biaryls: Novel Ligand Coordination“: J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1162–1163.
- [18] „Versatile Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids with Aryl and Vinyl Halides and Triflates under Mild Conditions“: A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020–4028.
- [19] „Highly Active Palladium Catalysts for Suzuki Coupling Reactions“: J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550–9561.

- [20] „A New Highly Efficient Catalyst System for the Coupling of Nonactivated and Deactivated Aryl Chlorides with Arylboronic Acids“: A. Zapf, A. Ehrentaut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315–4317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153–4155.
- [21] „A Convergent Total Synthesis of the Michellamines“: G. Bringmann, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, M. R. Boyd, F. Lang, A. Garcia, J. J. Walsh, L. Tellitu, K. V. Bhaskar, T. R. Kelly, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1090–1097.
- [22] „A Suzuki Coupling-Macrolactamization Approach to the AB-COD Bicyclic System of Vancomycin“: K. C. Nicolaou, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, H. Li, C. N. C. Boddy, F. Rübsam, *Chem. Commun.* **1997**, 1899–1990.
- [23] „Total Synthesis of Vancomycin-Part 3: Synthesis of the Aglycon“: K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, M. Takayanagi, S. Natarajan, N. F. Jain, T. Bando, H. Li, R. Hughes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622–2647.
- [24] „Syntheses of Phenothiazinylboronic Acid Derivatives - Suitable Starting Points for the Construction of Redox Active Materials“: C. S. Krämer, T. J. Zimmermann, M. Sailer, J. J. Müller, *Synthesis* **2002**, 1163–1170.
- [25] „Head-to-Tail Regioregular Oligothiophene-Functionalized 9,9'-Spirobifluorene Derivatives. 1. Synthesis“: J. Pei, J. Ni, X.-H. Zhou, X.-Y. Cao, Y.-H. Lai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4924–4936.
- [26] „Boronic Ester as a Linker System for Solid Phase Synthesis“: B. Carboni, C. Pourbaix, F. Carreaux, H. Deleuze, B. Maillard, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7979–7983.
- [27] „Soluble poly(*para*-phenylene)s. 1. Extension of the Yamamoto synthesis to dibromobenzenes substituted with flexible side chains“: M. Rehahn, A. D. Schlüter, G. Wegner, W. Feast, *Polymer* **1989**, *30*, 1054–1059.
- [28] „The Tenth Anniversary of Suzuki Polycondensation (SPC)“: A. D. Schlüter, *J. Polym. Sci. Part A* **2001**, *39*, 1533–1556.
- [29] „Polymeric Alkoxy PBD [2-(4-Biphenyl)-5-Phenyl-1,3,4-Oxadiazole] for Light-Emitting Diodes“: C. Wang, M. Kilitzirak, L.-O. Palsson, M. R. Bryce, A. P. Monkman, D. W. Samuel I, *Adv. Funct. Mater.* **2001**, *11*, 47–50.
- [30] „Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of B-alkyl-9-BBN or Trialkylboranes with Aryl and 1-Alkenyl halides“: N. Miyaura, T. Ishiyama, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369–6372.
- [31] „Palladium-Catalyzed Inter- and Intramolecular Cross-Coupling Reactions of B-alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives with 1-Halo-1-alkenes or Haloarenes. Syntheses of functionalized alkenes, arenes, and cycloalkenes via a Hydroboration-Coupling Sequence“: N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314–321.
- [32] „Total Synthesis of (–)-Epothilone B: An Extension of the Suzuki Coupling Method and Insights into Structure-Activity Relationships of the Epothilones“: D.-S. Su, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 775–777; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 757–759.
- [33] „A Novel Aldol Condensation with 2-Methyl-4-pentenol and Its Application to an Improved Total Synthesis of Epothilone B“: A. Balog, C. Harris, K. Savin, X.-G. Zhang, T. C. Chao, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2821–2824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2675–2678.
- [34] „Total Synthesis of (–)-Epothilone A“: A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2801–2803.
- [35] „Total Syntheses of Epothilones A and B“: D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073–10092.
- [36] „New strategy for convergent synthesis of *trans*-fused polyether frameworks based on palladium-catalyzed suzuki cross-coupling reaction“: M. Sasaki, H. Fuwa, M. Inoue, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9027–9030.
- [37] „Alkynylboranes in the Suzuki-Miyaura coupling“: J. A. Soderquist, K. Matos, A. Rane, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401–2402.
- [38] „Palladium-Catalyzed Arylation of Polar Organometallics Mediated by 9-Methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonane: Suzuki Reactions of Extended Scope“: A. Fürstner, G. Seidel, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165–11178.
- [39] „Development of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction: Use of Air-Stable Potassium Alkynyltrifluoroborates in Aryl Alkynylation“: G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416–8423.
- [40] „A Reassessment of the Transition-Metal Free Suzuki-Type Coupling Methodology“: R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161–168.
- [41] „Solventless Suzuki Coupling Reactions on Palladium-Doped KF/Al₂O₃“: G. W. Kabalka, R. M. Pagni, C. M. Hair, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1423–1425.
- [42] „Palladium Catalysed Suzuki Cross-Coupling Reactions in Ambient Temperature Ionic Liquids“: C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, *Chem. Commun.* **2000**, 1249–1250.