

Tosylhydrazone – neue Anwendungen klassischer Reagentien in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen und metallfreien Umsetzungen

José Barluenga* und Carlos Valdés*

Diazoverbindungen · Hydrazone · Kreuzkupplungen ·

Olefine · Palladium

Tosylhydrazone sind wertvolle Zwischenverbindungen, die in der organischen Chemie seit fast 60 Jahren Anwendung finden. Die jüngste Entdeckung einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktion unter Beteiligung eines Tosylhydrazon-Kupplungspartners weckte ein neues Interesse an diesen Reagentien. Die Reaktion ist nahezu universell für Hydrazone und kann zur Synthese polysubstituierter Alkene genutzt werden. Im Verlauf dieser Forschungen wurden außerdem neue metallfreie C-C- und C-O-Kupplungen gefunden. Da Tosylhydrazone leicht aus Carbonylverbindungen zugänglich sind, bieten diese Umwandlungen neue Möglichkeiten für die Derivatisierung von Carbonylverbindungen. Dieser Kurzaufsatz behandelt diese neuartigen Reaktionen dieses klassischen Reagens.

1. Einleitung

Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen zählen zu den effektivsten und zuverlässigsten Methoden für den Aufbau von C-C-Bindungen.^[1] Im weiteren Sinne stellt eine Kreuzkupplung die Vereinigung eines Elektrophils mit einem Nucleophil in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators dar. Die meisten palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen zur C-C-Bindungsbildung können anhand der nucleophilen Komponente in zwei Gruppen eingeteilt werden: Heck-Reaktionen,^[2] in denen die nucleophile Komponente eine C-C-Mehrfachbindung ist, und Reaktionen, in denen das Nucleophil eine Organometallverbindung ist (Abbildung 1). Die zweite Reaktionsart kann nochmals unterteilt werden in Reaktionen, bei denen stöchiometrische Mengen des Organometallreagens als Nucleophil eingesetzt werden (z.B. Negishi-, Suzuki-, Stille-Reaktionen), und in Kupplungsprozesse, bei denen das Organometallreagens *in situ* erzeugt wird

(z.B. Sonogashira-Reaktion, α -Arylierung von Carbonylverbindungen und ähnlichen Systemen^[3] und decarboxylierende Kreuzkupplungen^[4]). Aus mechanistischer Sicht ist der erste Schritt des Katalyzyklus – die oxidative Addition des Elektrophils an den Pd⁰-Katalysator – bei beiden Reaktionstypen der gleiche. Im weiteren Reaktionsverlauf findet bei Reaktionen mit metallorganischen Nucleophilen Transmetallierung und reduktive Eliminierung statt, während bei Heck-Reaktionen eine Komplexierung des Alkens, Insertion sowie β -Hydrid-Eliminierung erfolgen (Abbildung 1).

In den letzten Jahren hat eine neue, mechanistisch andersartige Klasse palladiumkatalysierter C-C-Kreuzkupplungen an Bedeutung gewonnen. Hierbei ist der nucleophile Kupplungspartner eine Diazoverbindung, und die charakteristischen Schritte des Katalyzyklus sind die Bildung eines Palladium-Carben-Komplexes und die migratorische Insertion des Carbens (Abbildung 2). Die Verwendung von Tosylhydrazonen als praktische und allgemeine Quelle für Diazoverbindungen führte zur Entwicklung einer neuen palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktion mit bemerkenswerter Anwendungsbreite.

Die Verwendung von Tosylhydrazonsalzen für die Erzeugung von Metall-Carben-Komplexen in katalytischen Prozessen wurde von Aggarwal et al.^[5] eingeführt und in mehreren Prozessen erfolgreich genutzt, beispielsweise in Olefinierungen, Epoxidierungen, Cyclopropanierungen sowie C-H- und N-H-Insertionsreaktionen. Diese Chemie

[*] Prof. J. Barluenga, Dr. C. Valdés

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica e Instituto-Universitario de Química Organometálica „Enrique Moles“ Universidad de Oviedo
c/ Julián Clavería 8, Oviedo 33007 (Spanien)
Fax: (+34) 989-510-3450
E-Mail: barluenga@uniovi.es
acvg@uniovi.es

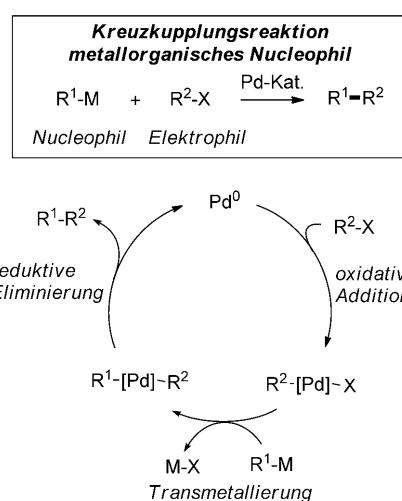
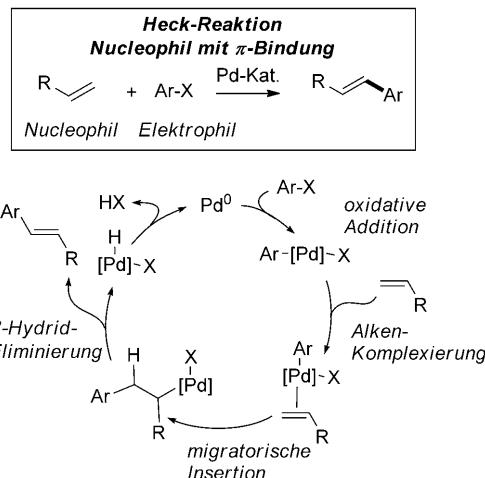
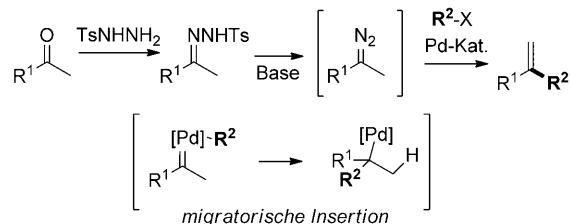


Abbildung 1. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen mit ihren vereinfacht dargestellten Mechanismen.

wurde kürzlich bereits zusammengefasst,^[6] übersteigt aber ohnehin den Rahmen dieses Kurzaufsatzes.

Das Interesse an Tosylhydrazenen hat auch zur Entdeckung neuer metallfreier C-C- und C-O-Kupplungen mit außergewöhnlichem Synthesepotenzial geführt. Da Tosylhydrazone leicht aus Carbonylverbindungen zugänglich sind, bieten diese Methoden neue Alternativen für die Modifizierung von Carbonylverbindungen. Dieser Kurzaufsatz be-



richtet über die Fortschritte auf diesen sich rasant entwickelnden Gebieten der palladiumkatalysierten und metallfreien Kreuzkupplungen.

2. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von Diazoverbindungen mit Benzylhalogeniden

Die erste palladiumkatalysierte Kreuzkupplung, die über eine Carben-Insertion verläuft, wurde 2001 durch Van Vranken et al. beschrieben. In dieser Reaktion wurde Trimethylsilyldiazomethan (**1**) als Carbenvorstufe mit Benzylhalogeniden **2** als Elektrophilen umgesetzt, und die Styrole **3** wurden erhalten.^[7] Weiterführende Arbeiten derselben Forschungsgruppe^[8] erweiterten die Reaktion auf Umsetzungen mit Ethyldiazoacetat (**4**), aus denen substituierte Cinnamate **5** in mittleren Ausbeuten hervorgingen (Schema 1).

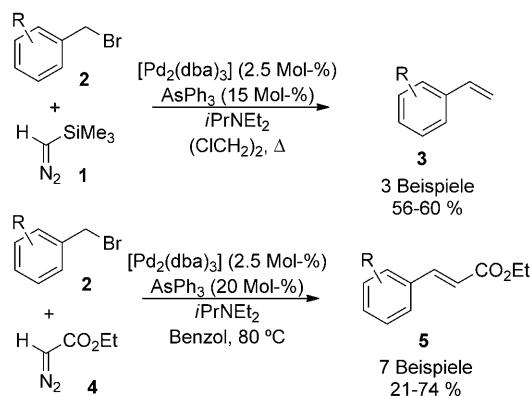
Der vorgeschlagene Mechanismus dieser Reaktion (Schema 2) enthält die folgenden Hauptschritte: I) oxidative Addition des Benzylhalogenids an die Pd^0 -Spezies, II) Bildung des Palladium-Carben-Komplexes, III) migratorische Insertion des Carbens und IV) β -Hydrid-Eliminierung. Diejenigen Schritte, die sich von anderen Kreuzkupplungsmechanismen unterscheiden, sind die Bildung des Palladium-Carben-Komplexes und die migratorische Insertion. Die Erzeugung von Metall-Carben-Komplexen aus Diazoverbindungen ist hinreichend bekannt.^[9] Zudem wurden in den letzten Jahren migratorische Insertionsreaktionen für N-heterocyclische,^[10] Amino- und Methoxycarbonyl-Palladium-Komplexe in nichtkatalytischen Prozessen vorgeschlagen.^[11–13] Doch Van Vranken et al. lieferten das erste Beispiel für die Einbindung dieser Einzelschritte in einen realisier-



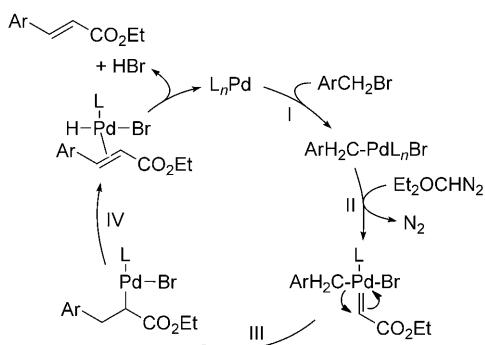
José Barluenga promovierte 1966 in Chemie an der Universität Zaragoza. Es folgten ein Postdoktorat bei Professor H. Hoberg am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung und die Berufung zum Associate Professor an der Universität Zaragoza (1972). 1975 wurde er Professor für organische Chemie an der Universität Oviedo, seit Juli 2010 ist er emeritiert. Seine Forschungen galten der Entwicklung von Syntheseverfahren mit metallorganischen Reagenzien und Iodverbindungen.



Carlos Valdés promovierte 1992 in Chemie bei Fernando Aznar und José Barluenga an der Universität Oviedo. Nach einem Postdoktorat bei Julius Rebek, Jr. am MIT (Selbstorganisation molekularer Kapseln) kehrte er 1995 an die Universität Oviedo zurück und wurde dort 2000 zum Associate Professor ernannt. Seine Forschungsschwerpunkte gelten der Entwicklung von Übergangsmetallkatalysierten C-C- und C-X-Kupplungen, katalytischen Kaskaden und Mehrkomponentenprozessen sowie umwelt-schonenden metallfreien Reaktionen.



Schema 1. Erste Beispiele für palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen von Diazoverbindungen.



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus für die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Ethyldiazoacetat mit Benzylbromiden.

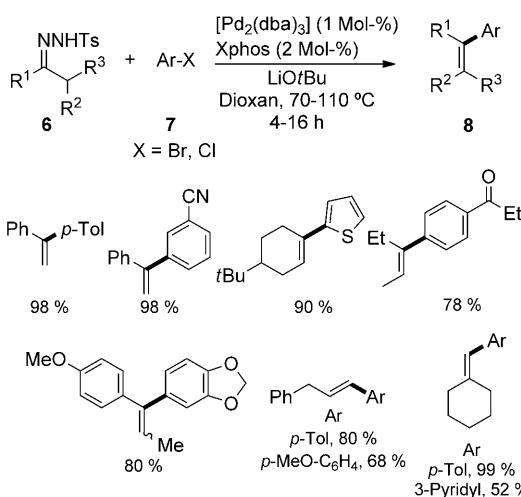
baren Katalysezyklus. Trotz seiner Bedeutung wurde dieser Prozess dennoch in den folgenden Jahren nicht weiter untersucht, vermutlich aufgrund seiner begrenzten Anwendungsbreite.^[14]

3. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen mit Tosylhydrazenen

3.1. Kreuzkupplungen von Tosylhydrazenen mit Arylhalogeniden: Synthese von di- und trisubstituierten Alkenen

Der Ausgangspunkt für die neuartigen Anwendungsmöglichkeiten von Tosylhydrazenen war eine Studie unserer Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2007, in der wir die Verwendung dieser Systeme als Kupplungspartner in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen beschrieben.^[15] Die Reaktion zwischen einem Tosylhydrazon **6** und einem Arylhalogenid **7** in Gegenwart von LiOtBu als Base und eines Katalysatorsystems aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ ($\text{dba} = \text{trans,trans-Dibenzylidenaceton}$) und dem Liganden Xphos (2-Dicyclohexylphosphanyl-2',4',6'-biphenyl) führte zur Bildung der Olefine **8** in meist sehr hohen Ausbeuten (Schema 3).

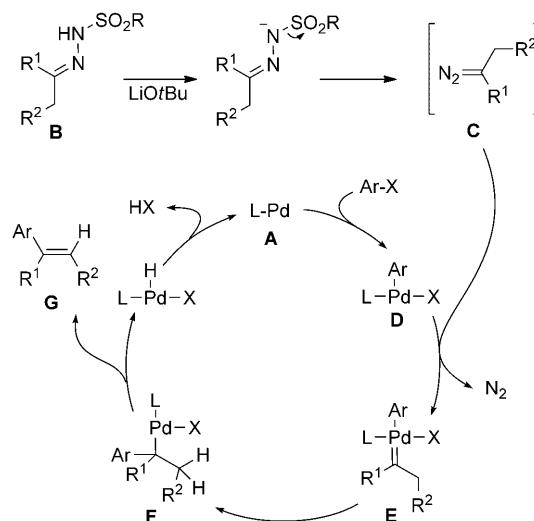
Bereits dieser erste Bericht unterstrich das Synthesepotenzial dieser Reaktion, die bezüglich beider Kupplungspartner breit anwendbar ist. Besonders interessant ist dabei die Vielseitigkeit bezüglich der Struktur des Tosylhydrazens,



Schema 3. Synthese von di- und trisubstituierten Oleinen **8** durch die Kreuzkupplung von Tosylhydrazenen mit Arylhalogeniden. Hervorgehobene Bindungen verdeutlichen die Verbindungsstelle zwischen den Kupplungspartnern. Diese Art der Hervorhebung wird im gesamten Kurzaufsatz angewendet.

das aus entweder acyclischen oder cyclischen Aryl- oder Alkylketonen sowie aus Aldehyden gebildet werden kann. Experimente mit Arylhalogeniden führten mit Chloriden und Bromiden zu ähnlichen Ergebnissen. Auch die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen ist außergewöhnlich, z.B. kann die Reaktion in Gegenwart von Nitrilgruppen und enolisierbaren Ketonen durchgeführt werden. Obwohl besondere Anforderungen an das Katalysatorsystem und die Reaktionsbedingungen gestellt werden (insbesondere die Verwendung von Xphos als Ligand und LiOtBu als Base erwiesen sich als entscheidend für eine erfolgreiche Reaktion), zeigen wir in diesem Kurzaufsatz, dass die Kupplung unter geeigneten Bedingungen sehr robust und breit anwendbar ist.

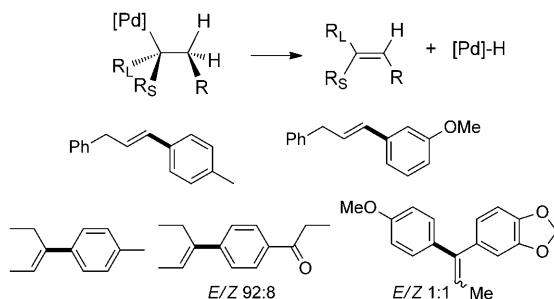
Der für diese Kupplungsreaktion postulierte Katalysezyklus (Schema 4) ist dem in Schema 2 für Diazoverbindungen



Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus für die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von *N*-Tosylhydrazenen.

gezeigten Mechanismus sehr ähnlich. Er beginnt mit der oxidativen Addition des Arylhalogenids an den Pd^0 -Katalysator **A** unter Bildung eines Aryl-Palladium-Komplexes **D**. Anschließend bildet die Diazoverbindung **C**, die durch basisenkatalysierte Zersetzung des Tosylhydrazons **B** entsteht,^[16] mit **D** den Palladium-Carben-Komplex **E**. Im instabilen Arylpalladium-Carben-Komplex **E** erfolgt eine migratorische Insertion des Carbenliganden, die zum Alkylpalladium-Komplex **F** führt. Durch β -Hydrid-Eliminierung wird schließlich das arylierte Olefin **G** gebildet und der Pd^0 -Katalysator zurückgewonnen (Schema 4).

Die Konfiguration des erhaltenen Olefins wird durch den *syn*- β -Hydrid-Eliminierungsschritt bestimmt. Im Übergangszustand der Bildung von 1,2-disubstituierten und trisubstituierten Olefinen sollte demnach die größere Gruppe R_L in ekliptischer Konformation zu dem kleineren Substituenten des benachbarten Kohlenstoffatoms stehen (Schema 5). Tat-

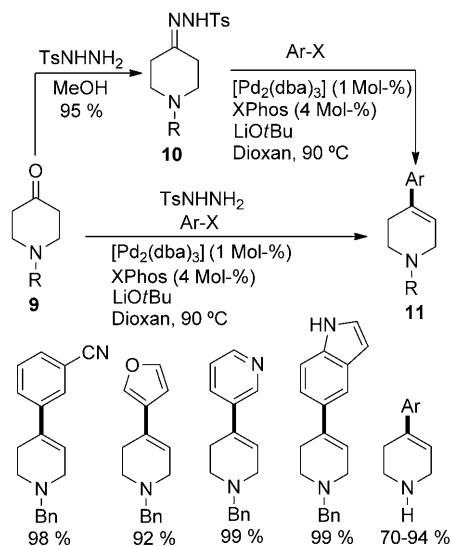


Schema 5. *syn*- β -Hydrid-Eliminierung, die die Konfiguration der Olefinprodukte bestimmt.

sächlich führen Hydrazone, die aus unverzweigten Aldehyden gebildet wurden, zu *trans*-Olefinen. Zudem befinden sich in trisubstituierten Olefinen die sterisch anspruchsvolleren Gruppen ebenfalls in einer *trans*-Stellung zueinander. Folglich wird im Fall, dass die Substituenten R_S und R_L von ähnlicher Größe sind, ein 1:1-Isomerengemisch erhalten.

3.2. Direkte Kupplungen von Carbonylverbindungen mit Arylhalogeniden

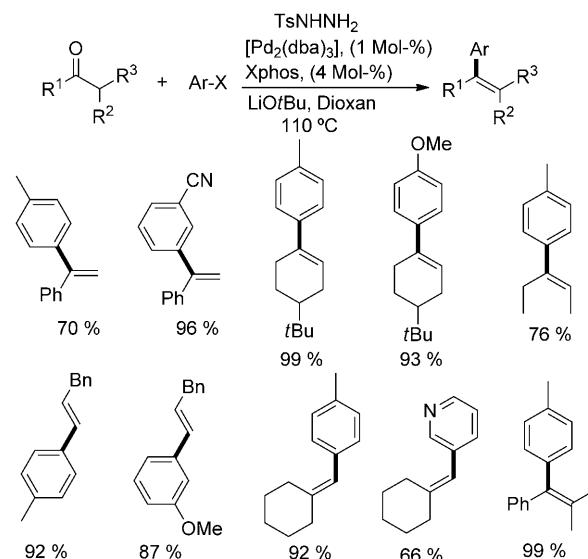
Die erste Anwendung dieser Reaktion war die Synthese von 4-Aryltetrahydropyridinen aus 4-Piperidonen. Diese privilegierte Struktur kommt in zahlreichen biologisch aktiven und therapeutisch nützlichen Verbindungen vor und ist für die Wirkstoffforschung interessant.^[17] Die benötigten Tosylhydrazone **10** wurden durch die Kondensation von Tosylhydrazid mit 4-Piperidonen **9** erhalten. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen lief dann die Kupplungsreaktion mit Arylhalogeniden glatt ab und lieferte eine Reihe von 4-Aryltetrahydropyridinen **11** in sehr hohen Ausbeuten (Schema 6). Da das Tosylhydrazonsubstrat leicht aus der entsprechenden Carbonylverbindung und Tosylhydrazid zugänglich ist, wurde die Entwicklung eines einstufigen Mehrkomponentenverfahrens untersucht. Die Behandlung des 4-Piperidons **9** mit Tosylhydrazid, dem Arylhalogenid und den für die



Schema 6. Direkte Synthese von 4-Aryltetrahydropyridinen **11** aus 4-Piperidonen. Bn = Benzyl.

katalytischen Reaktion erforderlichen Reagentien führte zur Bildung von 4-Aryltetrahydropyridinen **11** in ähnlichen Ausbeuten wie beim zweistufigen Prozess (Schema 6).^[18] Die Reaktion hat eine außergewöhnliche Anwendungsbreite und toleriert verschiedene funktionelle Gruppen – insbesondere kann die Kupplung auch mit NH-ungeschütztem 4-Piperidon durchgeführt werden. Demnach ist diese direkte Umwandlung von 4-Piperidonen in 4-Aryltetrahydropyridine eine sehr geeignete und vorteilhafte Methode für die Synthese dieser Strukturen.^[19]

Das Mehrkomponentenverfahren kann auch mit anderen Carbonylverbindungen sehr erfolgreich ausgeführt werden. Schema 7 veranschaulicht die große Anwendungsbreite dieser Reaktion, die Aryl-, Alkyl- und cyclische Ketone sowie

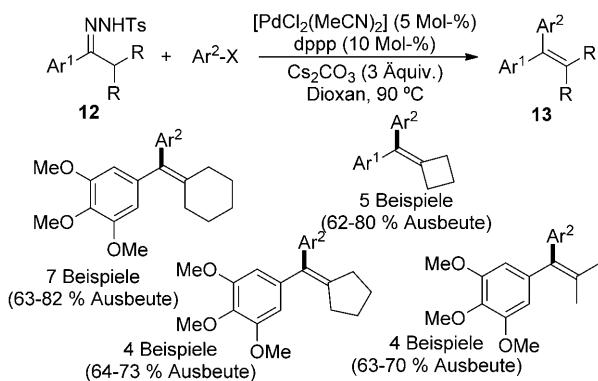


Schema 7. Direkte palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Carbonylverbindungen: ausgewählte Beispiele.

lineare und verzweigte Aldehyde in di-, tri- und sogar tetrasubstituierte Alkene überführen kann.^[18,20] Folglich kann die Reaktion als eine universelle direkte Kupplung von Carbonylverbindungen gesehen werden, die als nucleophile Kupplungspartner eingesetzt werden.

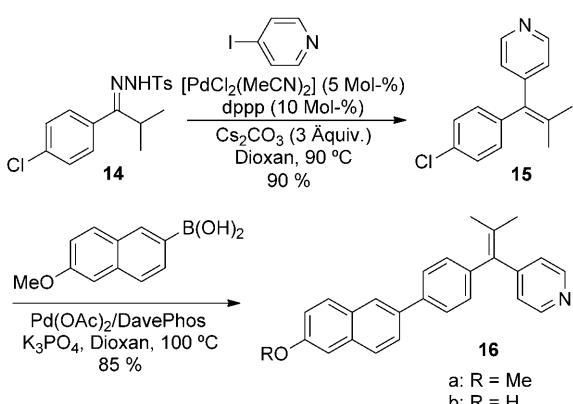
3.3. Synthese von tetrasubstituierten Alkenen

Auf der Suche nach einer allgemeinen Methode für die Synthese von tetrasubstituierten Alkenen entwickelten Alami et al. kürzlich Reaktionsbedingungen für die Kupplung von sterisch gehinderten Tosylhydrazenen **12** mit Aryliodiden und -bromiden (Schema 8). Mithilfe eines Katalysatorsystems bestehend aus $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ als Metallquelle, dem zweizähnigen Liganden 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan (dppp) und der Base Cs_2CO_3 wurde damit eine Reihe tetrasubstituierter Olefine **13** synthetisiert.^[21]



Schema 8. Synthese tetrasubstituierter Olefine durch Kreuzkupplung mit sterisch gehinderten Tosylhydrazenen.

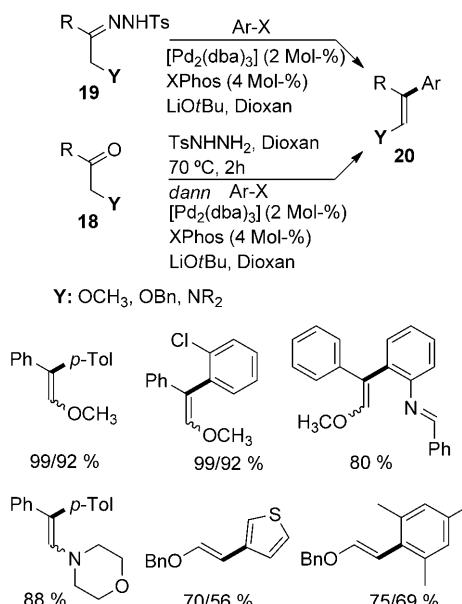
Das Synthesepotenzial dieser Methode wurde anhand einer sehr kurzen Formalsynthese des Isopropyliden-CYP17-Inhibitors **16** demonstriert. Die Synthese gelang durch ein zweistufiges Verfahren aus der Kreuzkupplung des Hydrazons **14** mit Pyridyliodid und einer anschließenden Suzuki-Kreuzkupplung (Schema 9).



Schema 9. Kurze Synthese eines CYP17-Inhibitors. DavePhos = 2-Dicyclohexylphosphanyl-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl.

3.4. Synthese von funktionalisierten Alkenen

Kreuzkupplungen mit Tosylhydrazenen können auch zur Synthese funktionalisierter Alkene aus den entsprechenden Carbonylverbindungen genutzt werden. Beispielsweise führte die Verwendung von α -Alkoxy- oder α -Aminocarbonylverbindungen **18** zu den entsprechenden Enolethern bzw. Enaminen **20**. Diese Reaktionen können sowohl mit vorab hergestelltem Tosylhydrazon **19** als auch in einem Eintopfverfahren durchgeführt werden (Schema 10).^[22] In letzterem Fall wird das Hydrazid zunächst mit der Carbonylverbindung **18** gerichtet, und die anderen Reagentien und der Katalysator werden anschließend zur Reaktionsmischung zugegeben.

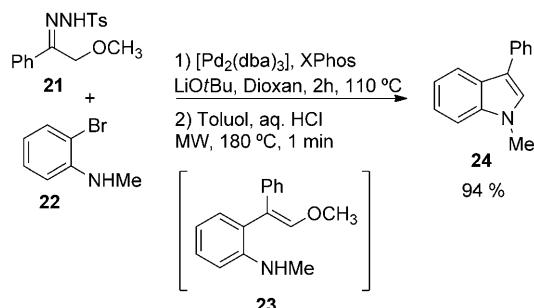


Schema 10. Synthese von Enolethern und Enaminen aus α -Alkoxy- und α -Aminocarbonylverbindungen: ausgewählte Beispiele

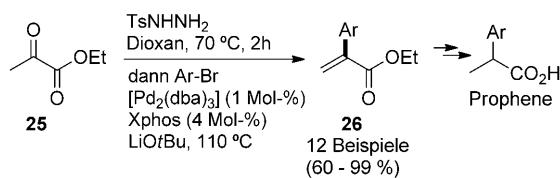
Diese Reaktionen können als Synthese von geschützten Carbonylverbindungen gesehen werden, die dann zu einem bestimmten Zeitpunkt einer Synthesesequenz durch Säurezugabe entschützt oder in weiteren chemischen Umsetzungen eingesetzt werden können. Beispielsweise wurde nach palladiumkatalysierter Kupplung des Hydrazons **21** von α -Methoxyacetophenon mit *o*-Brom-*N*-methylanilin (**22**) durch Behandlung der Reaktionsmischung mit verdünnter Säure das Indol **24** erhalten, das sich durch die intramolekulare Cyclisierung des intermediären Enolethers **23** bildet (Schema 11).

Das Eintopfverfahren wurde auch für die Synthese von elektrophilen Olefinen genutzt. Ethylpyruvat (**25**) konnte in 2-Arylacrylate **26** umgewandelt werden, die wertvolle Zwischenverbindungen und direkte Vorstufen der entzündungshemmenden Prophen-Wirkstoffe sind (Schema 12).^[23] Die Esterfunktion wurde durch das stark basische Alkoxid nicht angegriffen. Weiterhin führten Reaktionen mit Hydrazonen **27**, die von substituierten 2-Oxoestern abgeleitet wurden, zu den entsprechenden tri- und sogar tetrasubstituierten funktionalisierten Alkenen **28** (Schema 13).

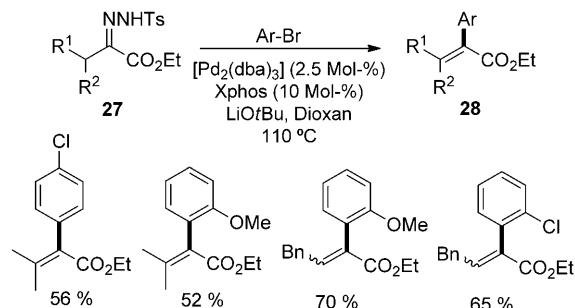
Tosylhydrazone



Schema 11. Synthese von Indol **24** durch Kreuzkupplung und Heterocyclisierung. MW = Mikrowellen.



Schema 12. Synthese von 2-Arylacrylaten aus Ethylpyruvat.

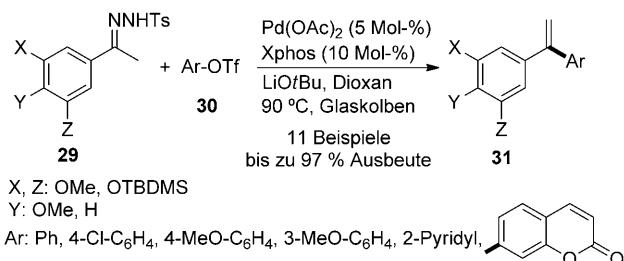


Schema 13. Synthese tri- und tetrasubstituierter funktionalisierter Alkene.

3.5. Kupplungen mit Arylsulfonaten

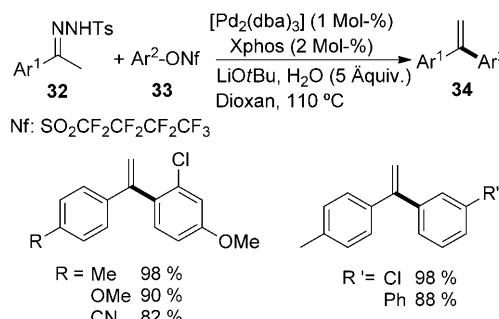
Die Einführung von Sulfonaten anstelle von Halogenatomen erweitert den Anwendungsbereich von Kreuzkupplungsprozessen, zumal Sulfonate leicht aus Phenolen erhalten werden können, die in industriellen Prozessen reichlich anfallen. Im Zusammenhang mit der Synthese von Isocombretastatin-Analoga^[24] optimierten Alami et al. die Kreuzkupplungsreaktion der polysubstituierten Acetophenonhydrazone **29** mit Aryltriflatten **30**. Die katalytischen Bedingungen entsprechen etwa den Standardbedingungen für Reaktionen mit Halogeniden, außer dass größere Mengen an Katalysator benötigt werden. Interessanterweise wurde eine beachtliche Verbesserung der Ausbeute beobachtet, wenn die Reaktionen in einem verschlossenen Gefäß durchgeführt wurden. Die Methode wurde für die Synthese verschiedener polyoxygenierter 1,1-Diarylethylen **31** angewendet (Schema 14).^[25]

Die Verwendung von Arylnonaflaten, die stabiler sind als Triflate, doch eine ähnliche Reaktivität zeigen,^[26] ermöglichte die Entwicklung einer sehr allgemeinen Ausführung der Re-

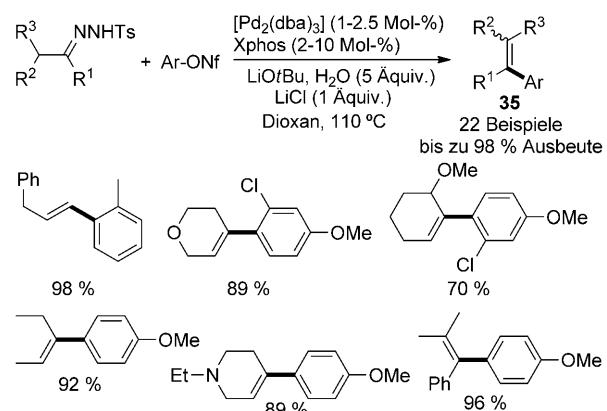


Schema 14. Synthese polyoxygenierter Diarylethylene aus Aryl triflaten. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethylsulfonyl.

aktion. Die Reaktionsbedingungen mussten erneut für gute Umsetzungen und Ausbeuten leicht modifiziert werden. Beispielsweise wurden die Kupplungsreaktionen von Acetophenonderivaten **32** mit Arylnonaflaten **33** zur Bildung von 1,1-Diarylethylenen **34** durch die Zugabe von Wasser (5 Äquiv.) beschleunigt (Schema 15). Diese Reaktionsbedingungen waren jedoch für Kupplungsreaktionen mit anspruchsvolleren Tosylhydrazenen völlig unbefriedigend. Durch die Zugabe von LiCl (1 Äquiv.) wurde das Ergebnis der Reaktion entscheidend beeinflusst. Unter diesen veränderten Bedingungen wurden di-, tri- und sogar tetrasubstituierte Alkene **35** in ausgezeichneten Ausbeuten synthetisiert (Schema 16).^[27]

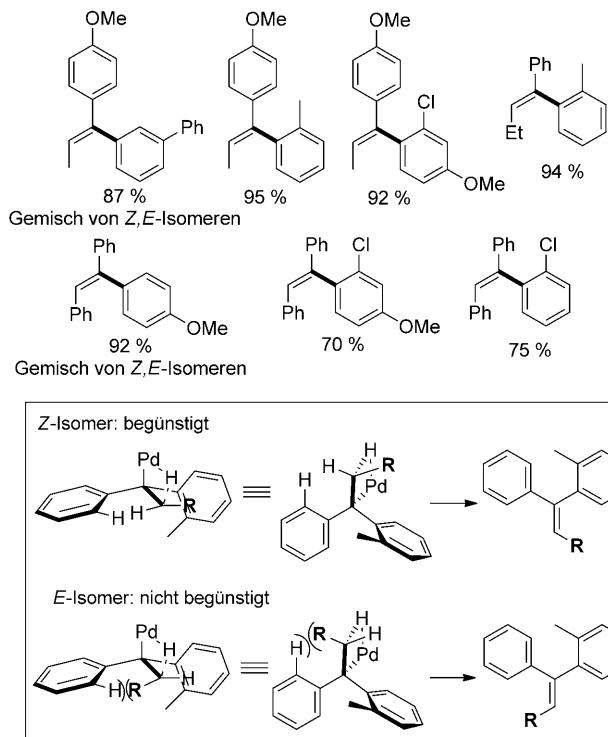


Schema 15. Synthese von Diarylethylenen aus Arylnonaflaten.



Schema 16. Allgemeine Synthese von Arylalkenen aus Arylnonaflaten: ausgewählte Beispiele.

In Untersuchungen von Reaktionen *ortho*-substituierter Nonaflate wurde bei der Synthese von trisubstituierten 1,1-Diarylolefinen eine sehr interessante Stereoselektivität beobachtet. Die *ortho*-substituierte Arylgruppe befindet sich immer in einer *cis*-Position zum Substituenten am benachbarten Kohlenstoffatom der neu gebildeten Doppelbindung (Schema 17). Dieser überraschende *ortho*-dirigierende Effekt kann auf die Ausrichtung des *ortho*-substituierten Arens im



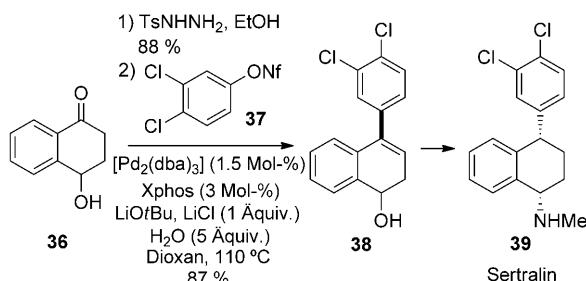
Schema 17. Dirigierende Wirkung eines *ortho*-Substituenten auf die Stereoselektivität der β -Hydrid-Eliminierung.

Übergangszustand zur *syn*- β -Hydrid-Eliminierung zurückgeführt werden (Schema 17). Diese mechanistische Erklärung wird durch Molekulardynamiksimulationen mithilfe von DFT-Rechnungen bestätigt.

Ein weiteres Beispiel für die Vielseitigkeit dieser Kupplungsreaktion ist die Synthese von Dihydronaphthalin **38**, der direkten Vorstufe des Antidepressivums Sertralin (**39**), aus dem handelsüblichen Hydroxytetralon **36** und dem Arylnonaflat **37** (Schema 18). Die Kupplung verlief mit sehr hoher Ausbeute in Gegenwart der freien OH-Gruppe. Durch dieses Vorgehen waren für die Synthese von **38** weniger Schritte notwendig als mit bisher bekannten Verfahren.

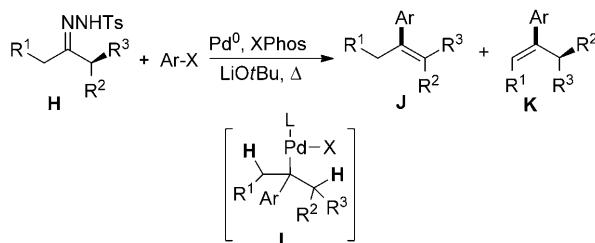
3.6. Modifizierung von α -chiralen Carbonylverbindungen

Eine reizvolle Anwendung der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung von Tosylhydrazenen ist die Modifizierung von α -chiralen Ketonen unter Konfigurationserhaltung des stereogenen α -Kohlenstoffzentrums. Bei Einsatz eines Hydrazons **H**, das aus einem Keton mit zwei enolisierbaren



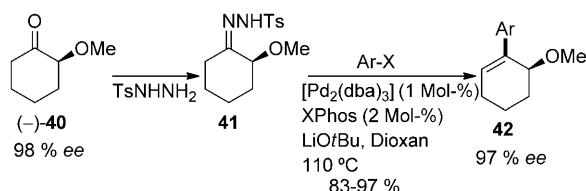
Schema 18. Kurze Formalsynthese von Sertralin.

Positionen hervorgegangen ist, muss für die Bildung des weniger substituierten Alkens **K** eine regioselektive β -Hydrid-Eliminierung aus einem Alkylpalladium-Komplex **I** erfolgen (Schema 19). Die vollständige Reaktionssequenz sollte ohne Epimerisierung des stereogenen Zentrums ablaufen.



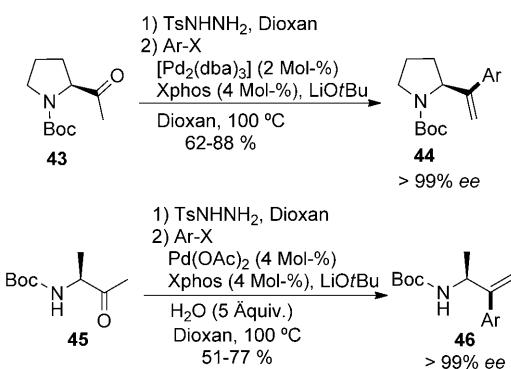
Schema 19. Mögliche Verläufe der β -Hydrid-Eliminierung bei der Kreuzkupplung von Hydrazonen aus Ketonen mit zwei enolisierbaren Stellen.

Diese Bedingungen sind im Fall von α -substituierten Cyclohexanonen erfüllt, wie die Reaktion des enantiomerenangereicherten 2-Methoxycyclohexanon (**40**) zeigt.^[28] Die Reaktionssequenz führte nach Bildung des Tosylhydrazone (**41**) und anschließender Kreuzkupplung ohne Verlust der α -Chiralität zu den Allylethern **42** (Schema 20). Die Bildung des tetrasubstituierten Alkens wurde nicht beobachtet.



Schema 20. Synthese enantiomerenreiner Allylether.

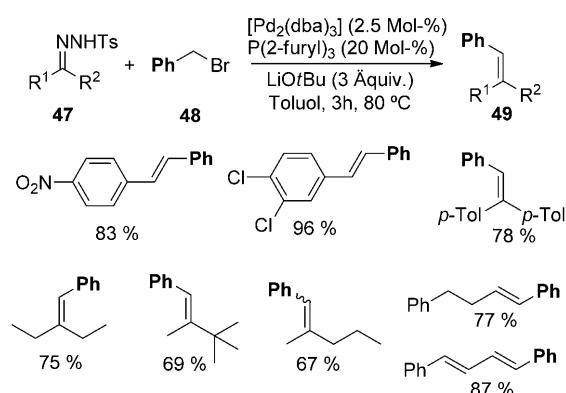
Diese Strategie war auch für die Reaktion der α -chiralen Methylketone **43** und **45** erfolgreich, die aus den α -Aminosäuren L-Prolin bzw. L-Alanin gebildet wurden. Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurden unter Konfigurationserhaltung die Allylamine **44** und **46** erhalten, wobei abermals kein tetrasubstituiertes Alken nachgewiesen werden konnte (Schema 21).



Schema 21. Synthese enantiomerenreiner Allylamine aus Methylketonen, die aus α -Aminosäuren erhalten wurden. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

3.7. Kreuzkupplungen von Tosylhydrazenen mit Benzylhalogeniden

Wang et al. berichteten 2009 über die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung der Benzylhalogenide **48** mit Tosylhydrazenen **47** unter Bildung der di- und trisubstituierten Olefine **49** (Schema 22).^[29] Der wesentliche Unterschied zu den

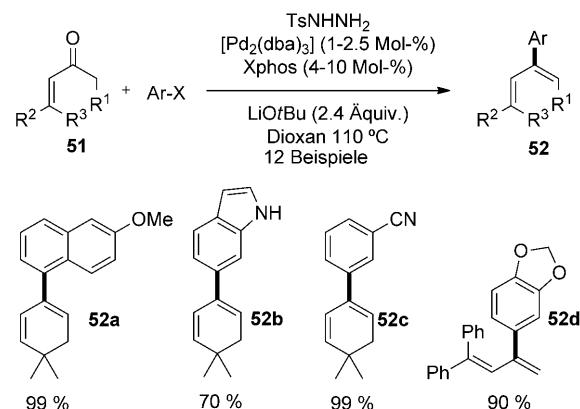


Schema 22. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen mit Benzylhalogeniden: ausgewählte Beispiele.

zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen liegt hier in der Verwendung von Tris(2-furyl)phosphoran als Ligand. Obwohl diese Reaktionen den wegweisenden Arbeiten von Van Vranken et al. mit Diazoverbindungen sehr ähnlich sind (Schema 1), erweitert die Verwendung von Tosylhydrazenen als Quelle für Diazoverbindungen die Anwendungsmöglichkeiten der Reaktion wesentlich. Tatsächlich konnten Hydrazone von Aryl- oder Alkylaldehyden und -ketonen, und sogar eines α,β -ungesättigten Aldehyds, als Kupplungspartner eingesetzt werden. Es wurde eine ausgezeichnete Regioselektivität der β -Hydrid-Eliminierung festgestellt: In allen Fällen bildete sich ausschließlich ein Alken mit einer konjugierten Doppelbindung zum aromatischen Ring.

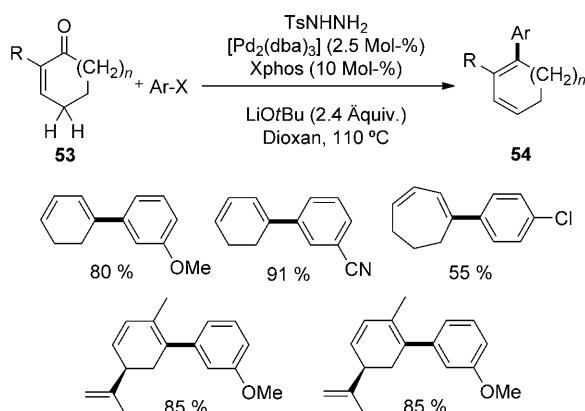
3.8. Synthese von konjugierten Dienen durch Kreuzkupplung mit α,β -ungesättigten Tosylhydrazenen

Erwartungsgemäß sollte die Kreuzkupplung von α,β -ungesättigten Tosylhydrazenen zu konjugierten Dienen führen. Die Synthese von 1,4-Diphenylbutadien aus dem Hydrazon von Zimtaldehyd und Benzylbromid ist in Schema 22 dargestellt. Außerdem wurde die Herstellung von konjugierten Dienen aus Arylhalogeniden und Tosylhydrazenen von α,β -ungesättigten Ketonen **51** untersucht. In der Tat erwies sich die Reaktion als ausgezeichnete Methode für die Synthese der homoannularen cyclischen Diene **52a-c** aus cyclischen Enonen (Schema 23).^[20]

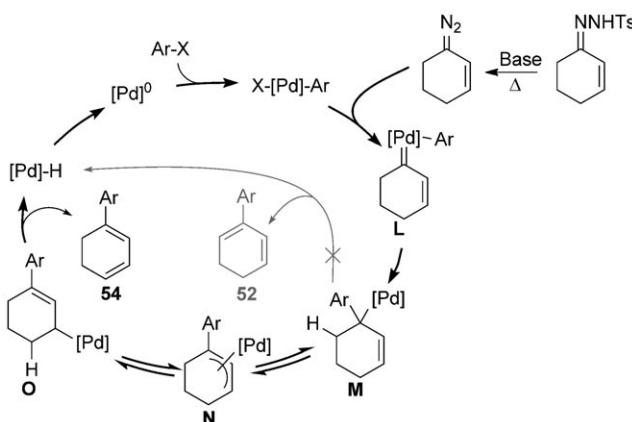


Schema 23. Synthese homoannularer kreuzkonjugierter cyclischer Diene.

Überraschend wurden durch die Reaktion der Enone **53**, die Wasserstoffatome in γ -Position aufwiesen, die linearen konjugierten Diene **54** anstelle der erwarteten kreuzkonjugierten Diene erhalten (Schema 24).^[20] Als Erklärung für die Bildung der linearen konjugierten Systeme **54** wurde eine formale δ -Hydrid-Eliminierung entsprechend dem Katalyzyklus in Schema 25 vorgeschlagen. Der anfangs gebildete σ -



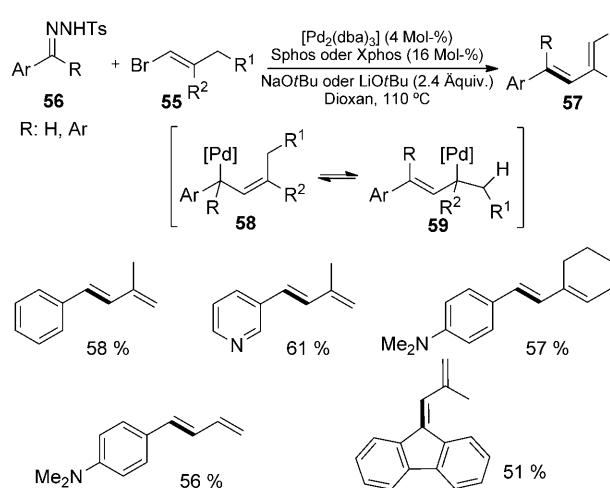
Schema 24. Synthese linearer konjugierter Diene: ausgewählte Beispiele.



Schema 25. Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung linearer konjugierter Cyclohexadiene.

Allyl-Palladiumkomplex **M** kann über den π -Allyl-Palladiumkomplex **N** einen neuen σ -Allyl-Palladiumkomplex **O** bilden, der dann nach β -Hydrid-Eliminierung das Dien **54** abgibt.

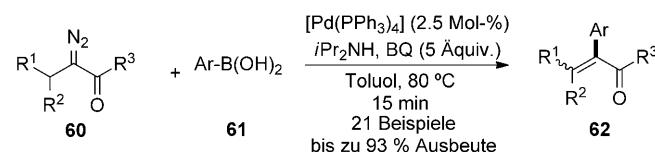
Auch in den Reaktionen der Alkenylbromide **55** mit den Tosylhydrazenen **56** von nichtenolisierbaren Carbonylverbindungen wurde eine formale δ -Hydrid-Eliminierung beobachtet. In diesen Fällen findet im Allylpalladium-Komplex **58** eine [1,3]-palladatrope Umlagerung zum Palladiumkomplex **59** statt, gefolgt von einer β -Hydrid-Eliminierung. Auf diese Weise wurden die konjugierten Diene **57** erhalten, wenn auch nur in mäßigen Ausbeuten (Schema 26).^[20] Nichtsdestotrotz sind diese Umwandlungen die ersten Beispiele für die Verwendung von Alkenylhalogeniden in Kreuzkupplungen mit Tosylhydrazenen.



Schema 26. Synthese konjugierter Diene aus Alkenylhalogeniden: ausgewählte Beispiele. Die neu gebildete C-C-Bindung ist fett hervorgehoben. SPhos = 2-Dicyclohexylphosphanyl-2',6'-dimethoxybiphenyl.

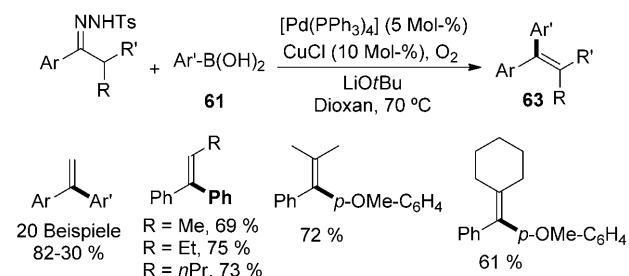
3.9. Oxidative Kreuzkupplungen von Tosylhydrazenen mit Boronsäuren

Wang et al. berichteten 2008 über die oxidative Kreuzkupplung der Arylboronsäuren **61** mit α -Diazocarbonylverbindungen **60**, die zu α,β -ungesättigten α -Arylcyclen **62** führt (Schema 27).^[14a,30] Für die Reaktion wird Benzochinon als Oxidationsmittel zur Rückgewinnung des Pd^{II} -Katalysators benötigt.



Schema 27. Oxidative Kreuzkupplung von Diazoverbindungen mit Arylboronsäuren. BQ = Benzochinon.

Die gleiche Forschungsgruppe führte später eine ähnliche Umsetzung durch, in der Tosylhydrazone als Quelle für Diazosubstrate dienten. Ebenso wie die zuvor beschriebenen Kupplungsreaktionen mit Arylhalogeniden führt diese Reaktion zur Synthese von di-, tri- und tetrasubstituierten Alkenen **63** (Schema 28). Unter optimierten Reaktionsbedingungen werden LiOtBu als Base, $[Pd(PPh_3)_4]$ als Pd-Quelle und eine Kombination aus CuCl (10 Mol-%) und O_2 als Oxidationsmittel für Palladium verwendet.^[31]



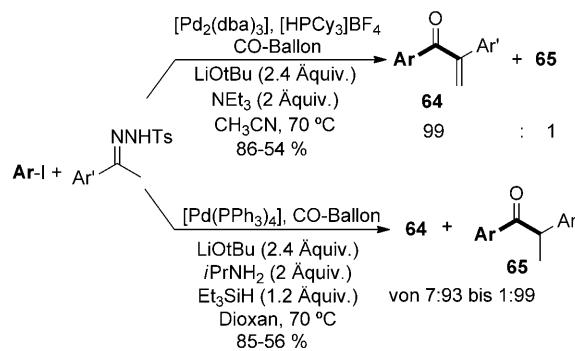
Schema 28. Oxidative Kreuzkupplung von Tosylhydrazenen mit Arylboronsäuren: ausgewählte Beispiele.

4. Palladiumkatalysierte Kaskadenreaktionen

4.1. Carbonylierung/migratorische Insertion

Wang et al. berichteten kürzlich über die palladiumkatalysierte Reaktion von Diazoverbindungen sowie von Tosylhydrazenen mit Arylhalogeniden in Gegenwart von CO (Schema 29).^[32] In den Reaktionen mit Tosylhydrazenen können zwei verschiedene Verbindungen entstehen: Abhängig von den speziellen Bedingungen entsteht entweder das acyierte Alken **64** oder, wenn die Reaktion mit Triethylsilan als Hydridquelle durchgeführt wird, das Keton **65**, das sich durch die reduktive Acylierung des Tosylhydrazons bildet.

Es wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, der die Bildung beider Ketone erklärt (Schema 30). Der Pd^0 -Komplex



Schema 29. Synthese von Arylketonen durch palladiumkatalysierte Reaktionen von Arylhalogeniden mit Tosylhydrazonen in Gegenwart von CO. Cy=Cyclohexyl.

durchläuft eine oxidative Addition unter Erzeugung des Aryl-Palladium-Komplexes **P**. Eine typische Carbonylierung führt dann zum Acyl-Palladium-Komplex **Q**. Anschließend wird ein Palladium-Carben-Komplex **R** gebildet, aus dem nach migratorischer Insertion das Schlüsselintermediat **S** entsteht. Der Komplex **S** kann eine β -Hydrid-Eliminierung eingehen und das α,β -ungesättigte Keton **64** bilden. In Gegenwart einer Hydridquelle kann der Acylpalladium-Komplex allerdings über ein Palladiumenolat **T** reduziert werden und zum gesättigten Keton **65** führen.

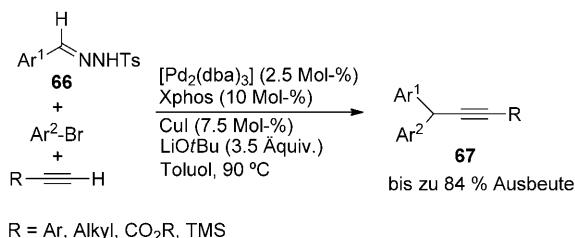
Diese elegante Methode ist gegenwärtig nur begrenzt einsetzbar, doch könnte eine allgemein anwendbare Variante ein vielseitiges Syntheseverfahren für Arylkette liefern.

4.2. Kaskaden mit intermediärem Alkyl-Palladium-Komplex

Einer der Schlüsselschritte der bisher behandelten palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen ist die migratorische Insertion, die zum Alkyl-Palladium-Komplex **F** führt (Sche-

ma 4). Dieser Komplex durchläuft normalerweise eine β -Hydrid-Eliminierung. Falls jedoch dieser Reaktionsweg nicht begünstigt ist, sollten Kaskadenprozesse nach Art der Domino-Heck-Reaktionen entwickelt werden können.^[33] Basierend auf diesem Konzept nutzten Van Vranken et al. die Umsetzung von Diazoverbindungen für eine Reihe von sehr eleganten Mehrkomponentenreaktionen^[34] und intramolekularen Cyclisierungen.^[35] Ein entsprechender Ansatz mit Tosylhydrazonen als Ausgangsverbindungen ist bislang kaum erforscht.

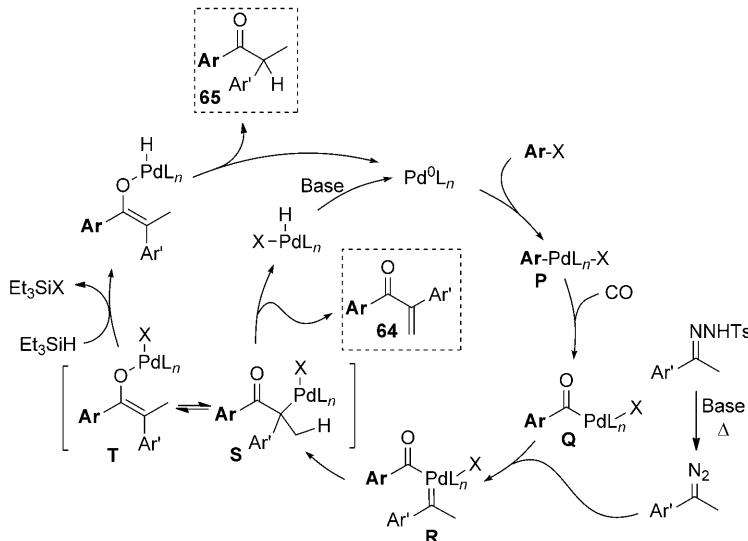
Das einzige Beispiel einer Kaskadenreaktion dieser Art mit Tosylhydrazonen wurde kürzlich von Wang et al. beschrieben,^[36] die eine Dreikomponentenreaktion entwickelten, in der die Kreuzkupplung des Tosylhydrazons mit einer Sonogashira-Alkinierung kombiniert wird (Schema 31). Auf



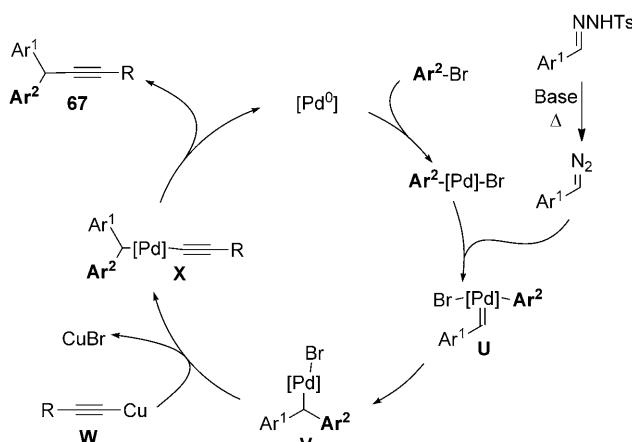
Schema 31. Dreikomponentenreaktion von Tosylhydrazonen mit Arylhalogeniden und terminalen Alkinen.

diese Weise lieferte die Reaktion des Tosylhydrazons **66** eines aromatischen Aldehyds mit einem Arylhalogenid und einem terminalen Alkin unter den typischen Reaktionsbedingungen für die Kreuzkupplung von Tosylhydrazonen ([Pd₂(dba)₃], Xphos/LiOtBu) plus dem Zusatz von CuI (7.5 mol %) das Produkt **67** einer Dreikomponentenkupplung.

In dem für diese Reaktion vorgeschlagenen Mechanismus (Schema 32) kann der Alkyl-Palladium-Komplex **V** nach der migratorischen Insertion keine β -Hydrid-Eliminierung ein-



Schema 30. Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung der Ketone **64** und **65** über eine Reaktionsfolge aus Carbonylierung und migratorischer Insertion.



Schema 32. Vorgeschlagener Mechanismus der Dreikomponentenreaktion. TMS = Trimethylsilyl.

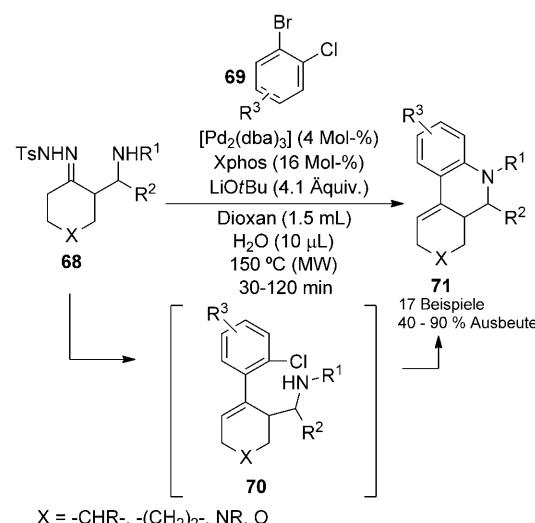
gehen. Stattdessen findet in Gegenwart des Kupferacetylids **W** eine Transmetallierung zu **X** statt, der eine reduktive Eliminierung zur Bildung des Benzhydrylacetylen-Products **67** folgt.

Der Prozess enthält die Bildung von zwei C-C-Bindungen am selben Kohlenstoffatom in einer einzigen Reaktion, was ein vielversprechendes Prinzip für die Erforschung weiterer Reaktionen ist.

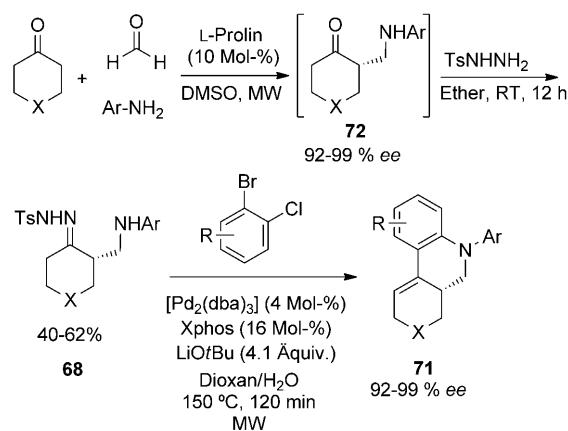
4.3. Autotandemkatalysen

Autotandemkatalysen sind metallkatalysierte Kaskadenreaktionen, bei denen ein einziges Katalysesystem zwei oder mehr unabhängige Reaktionen katalysiert.^[37] Es gibt viele Beispiele von palladiumkatalysierten Prozessen, die auf diesem Konzept beruhen.^[38] Auch unsere Forschungsgruppe entwickelte vor kurzem palladiumkatalysierte Autotandemprozesse unter Einbeziehung von Kreuzkupplungen mit Tosylhydrazenen.^[39] Dabei führte die Kreuzkupplung der Tosylhydrazone **68** von β -Aminoketonen mit *o*-Bromchlorbenzozederivaten **69** über die Zwischenstufe **70** und anschließende intramolekulare Arylierung des Amins zu den kondensierten Chinolinverbindungen **71**. Beide Einzelschritte werden durch denselben Pd-Katalysator katalysiert (Schema 33).

Interessanterweise können β -Aminoketone **72** in enantiomerenangereicherter Form durch eine L-Prolin-katalysierte Mannich-Reaktion synthetisiert werden.^[40] Obwohl die Konfiguration der Mannich-Addukte sehr instabil ist, konnte ein sequenzielles Protokoll für die Herstellung der Chinolinverbindungen **71** mit den hohen ee-Werten der β -Aminoketone aus der organokatalytischen Reaktion ausgearbeitet werden (Schema 34). Dies ist ein interessantes Beispiel für die erfolgreiche Kombination von Organokatalyse und Pd-Katalyse, die in diesem Fall zur Synthese von wertvollen heterocyclischen Strukturen in enantiomerenangereicherter Form führt. Die Ergebnisse sind vielversprechend für die Entwicklung weiterer palladiumkatalysierter Kaskaden, die durch Kreuzkupplungen von Tosylhydrazenen ausgelöst werden können.



Schema 33. Palladiumkatalysierte Autotandemreaktion zur C-C/C-N-Kupplung.



Schema 34. Synthese enantiomerenangereicherter Chinolin-Derivate **71** durch die Kombination von Organokatalyse mit palladiumkatalysierter C-C/C-N-Kupplung im Autotandemverfahren. DMSO = Dimethylsulfoxid.

5. Metallfreie Reaktionen mit Tosylhydrazenen

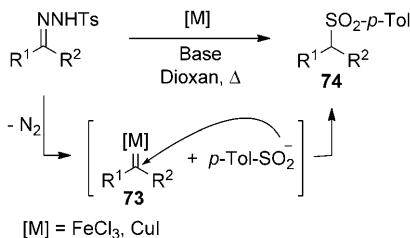
Die angeführten Untersuchungen zeigen, dass Tosylhydrazone in Gegenwart eines Pd-Katalysators als allgemeine Quelle für Diazoderivate von Carbonylverbindungen verwendet werden können. Zugleich haben wir festgestellt, dass die gleiche Strategie auch ohne Metallkatalysator angewendet werden kann. Auf diese Weise wurden einige neuartige Umsetzungen von Carbonylverbindungen entwickelt.

5.1. Reduktive Kreuzkupplungen von Tosylhydrazenen mit Boronsäuren

Im Verlauf von Untersuchungen der Kreuzkupplungsreaktion von Tosylhydrazenen mit Arylhalogeniden in Ge-

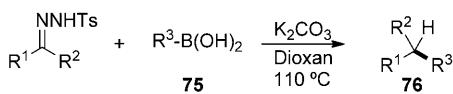
Tosylhydrazone

genwart verschiedener Metallkatalysatoren wurde die Bildung eines Sulfons **74** beobachtet.^[41–43] Die Entstehung dieses Produkts kann mit einem nucleophilen Angriff des Sulfinat-Ions am Metall-Carben-Komplex **73** erklärt werden (Schema 35).



Schema 35. Metallvermittelte Zersetzung von Tosylhydrazen zu Sulfonen **74**.

Aufgrund dieser Beobachtungen wendeten wir uns der Untersuchung eines ähnlichen Prozesses zu, diesmal in Gegenwart externer Nucleophile. Die Verwendung von Boronsäuren führte zur Entwicklung einer neuen reduktiven Kupplung von Carbonylverbindungen, die keinen Metallkatalysator benötigt. Die Umsetzung des Tosylhydrazen mit einer Boronsäure **75** und der Base K_2CO_3 lieferte unter reduktiver Kupplung die Produkte **76** in hohen Ausbeuten (Schema 36).^[44]



Schema 36. Reduktive Kupplung von Tosylhydrazenen mit Boronsäuren.

Die Vielseitigkeit der Reaktion ist außergewöhnlich (Abbildung 3) – es können Hydrazone von sowohl Aldehyden als auch Ketonen und Aryl- oder Alkylboronsäuren als Ausgangsverbindungen eingesetzt werden. Besonders effizient ist die Synthese von Diarylmethanen. Die meisten funktionellen Gruppen bleiben unbeeinflusst, auch solche, die mit anderen Organometallverbindungen gewöhnlich unverträglich sind. Beispielsweise können Substrate mit einer Ester- oder anderen Carbonylgruppe oder einer freien Azol- oder NH-Aminogruppe eingesetzt werden. Reaktionen mit Alkenylboronsäuren führen gleichfalls zu effizienten Umsetzungen, lieferten aber ein Gemisch von Doppelbindungs-isomeren und sind daher aus präparativer Sicht weniger interessant.

Ähnlich wie die palladiumkatalysierten Prozesse kann die Reaktion als Eintopfreaktion und in einem relativ großen Maßstab durchgeführt werden. Ein Beispiel ist die Synthese von 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)ethan (**77**; Schema 37). Die experimentelle Durchführung dieser neuartigen einstufigen reduktiven Kupplung einer Carbonylverbindung ist äußerst einfach: Die beiden Reagentien werden einfach mit Tosyl-

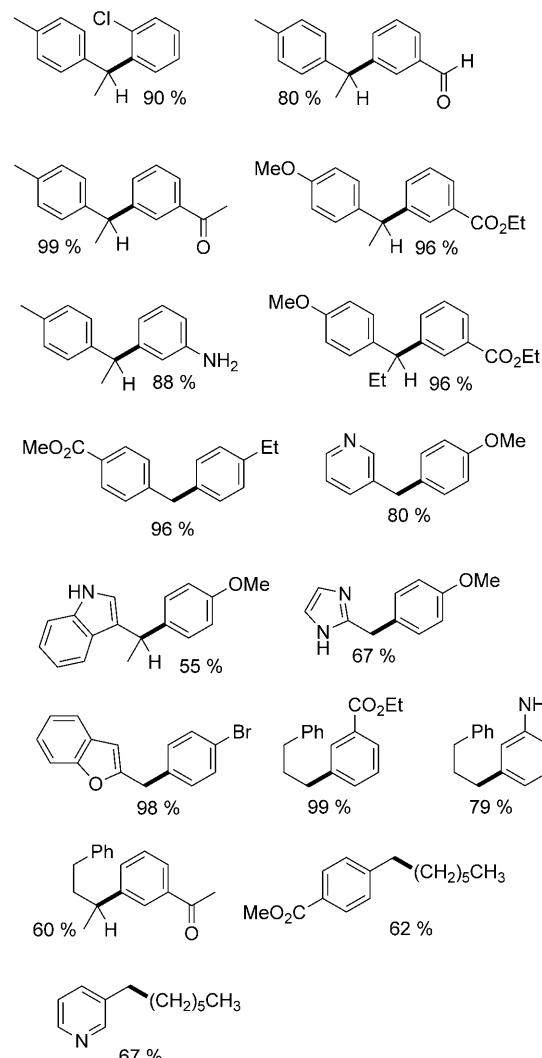
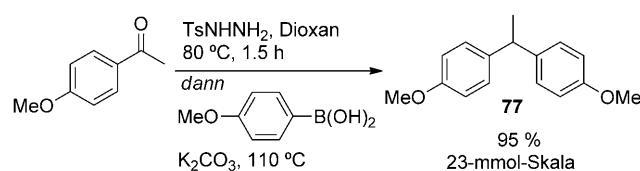


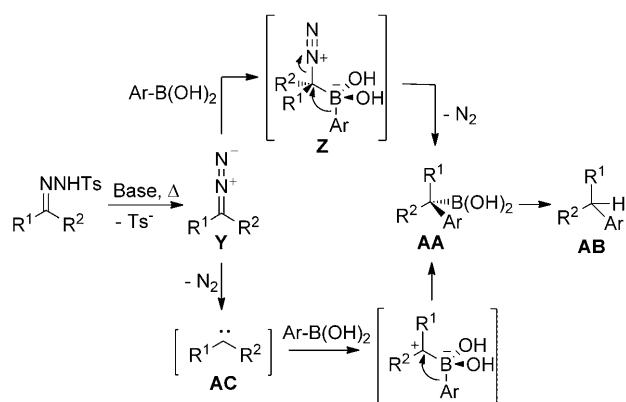
Abbildung 3. Reduktive Kupplung von Tosylhydrazenen mit Boronsäuren: ausgewählte Produktbeispiele.

hydrazid und K_2CO_3 vermischt, wobei keine wasserfreien Lösungsmittel oder eine Inertgasatmosphäre notwendig sind.

Der postulierte Mechanismus dieser Reaktion (Schema 38) ähnelt den Mechanismen der klassischen Hooz-^[45] und Brown-Reaktionen^[46] stabilisierter Diazoverbindungen mit Alkylboranen sowie der kürzlich von Wang et al.^[47] beschriebenen Reaktion mit Boroxinen. Die Diazoverbindung **Y**, die aus dem Tosylhydrazen entstand, reagiert mit der Boronsäure zu einem intermediären Boronat **Z**. Durch Wandelung der Ar-Gruppe und gleichzeitige Abspaltung von N_2



Schema 37. Direkte reduktive Kupplung einer Carbonylverbindung mit einer Boronsäure.

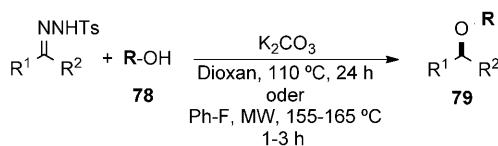


Schema 38. Vorgeschlagener Mechanismus der reduktiven Kupplung.

wird eine neue Alkylboronsäure **AA** erhalten, aus der nach Protodeborierierung das Endprodukt **AB** gebildet wird. Ein ähnlicher Mechanismus, der über die Bildung eines Carbens **AC** aus der Diazoverbindung verläuft, ist ebenfalls denkbar.

5.2. Reduktive Veretherung von Tosylhydrazenen mit Phenolen und Alkoholen

Die katalytische Insertion von Metall-Carben-Komplexen in X-H-Bindungen (C-H, N-H, O-H) ist eine überaus bekannte Reaktion mit großem Synthesepotenzial. Die Insertion in O-H-Bindungen wurde in metallfreien reduktiven Kupplungsreaktionen mit Boronsäuren untersucht. Dazu wurde eine sehr einfache Vorschrift für die Umwandlung von Tosylhydrazenen in die Ether **79** durch Behandlung mit den entsprechenden Alkoholen oder Phenolen **78** entwickelt (Schema 39).^[48,49] Die Gesamtreaktion ist eine reduktive Veretherung einer Carbonylverbindung.



Schema 39. Reduktive Veretherung von Tosylhydrazenen.

Wieder werden die Reaktionen einfach durch Erhitzen einer Lösung aus beiden Reaktanten in Gegenwart von K₂CO₃ ausgelöst, was durch konventionelles Erwärmen oder durch Mikrowellenstrahlung erfolgen kann. Die Umwandlung ist bezüglich beider Reaktionspartner breit anwendbar (Abbildung 4). So können Tosylhydrazone aus verschiedenen Aldehyden und Ketonen umgesetzt werden. Beziiglich des Alkoholsubstrats wurden die besten Ergebnisse mit Phenolen erhalten, doch es können alle Arten von Alkoholen verwendet werden. Die Reaktion mit Phenolen stellt in vielen Fällen eine umweltschonende Alternative zur Mitsunobu-Reaktion für die Synthese von Arylethern dar, einer Struktureinheit in zahlreichen biologisch relevanten Molekülen.

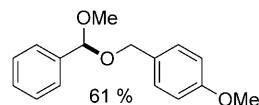
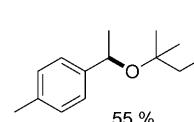
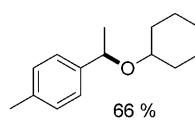
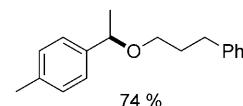
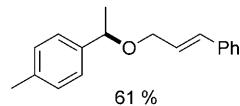
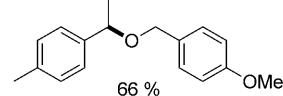
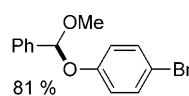
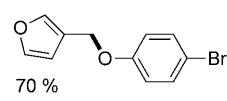
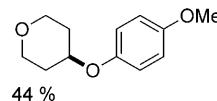
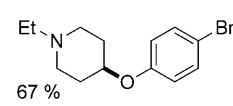
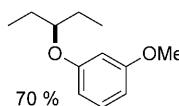
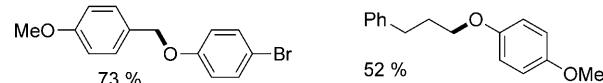
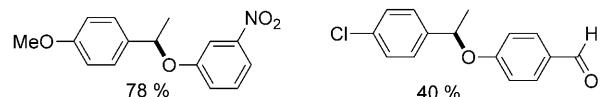
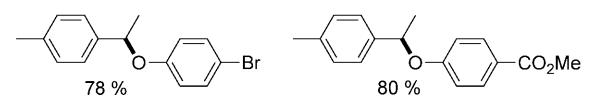


Abbildung 4. Anwendungsbreite der reduktiven Veretherung von Tosylhydrazenen: ausgewählte Produktbeispiele.

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Sulfonylhydrazone finden in der organischen Chemie seit der wegweisenden Arbeit von Bamford und Stevens^[16] vor fast 60 Jahren ihre Anwendung, und es ist bekannt, dass diese Reagentien als Quelle für Diazoderivate von Carbonylverbindungen eingesetzt werden können. Dennoch zeigen neuere Entwicklungen, dass ihr Synthesepotenzial noch nicht voll ausgeschöpft wurde. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen können verschiedene neue Umwandlungen für Diazoverbindungen mit Tosylhydrazenen, fast ohne strukturelle

Einschränkungen, durchgeführt werden. Die palladiumkatalysierte Reaktion von Tosylhydrazonen mit organischen Halogenverbindungen oder Pseudohalogeniden stellt eine wertvolle Ergänzung zum Repertoire der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen dar.

Die Reaktionen bilden eine konzeptionell neue Klasse von Kreuzkupplungen mit einem charakteristischen Mechanismus, bei dem keine Organometallspezies in stöchiometrischem Umfang auftreten. Aus präparativer Sicht wurde hier eine neuartige und sehr effiziente Methode zur Modifizierung von Carbonylverbindungen entwickelt. Es wurden bereits Varianten der einfachen Reaktion beschrieben, wie beispielsweise oxidative Kreuzkupplungsreaktionen und verschiedene Kaskadenreaktionen. Dennoch steht man auf diesem Gebiet noch am Anfang, und es bleibt viel Spielraum für weitere Entwicklungen, wie beispielsweise die Einführung verschiedener Arten von Elektrophilen, die Entwicklung verfeinerter Kaskaden, die Einführung dieser Reaktion in C-H-Funktionalisierungssequenzen und die Anwendung in der Synthese von Naturstoffen. Auf der anderen Seite ermöglichen die metallfreien C-C- und C-O-Bindungsbildungsreaktionen komplexe Modifizierungen von Carbonylverbindungen auf außerordentlich einfache Weise.

Diese neuen Methoden unter Verwendung von Tosylhydrazonen werden zweifellos ihre Anwendung in vielen Syntheseverfahren finden und zweifelsohne zur Entdeckung weiterer neuartiger Umwandlungen mit Sulfonylhydrazonen verhelfen.

7. Addendum (22. Juni 2011)

Seit Einreichen der revidierten Fassung dieses Kurzaufsatzen sind bemerkenswerte Fortschritte in der Fachliteratur beschrieben worden, die das Synthesepotenzial dieses schnell wachsenden Feldes verdeutlichen. So ist die Pd-katalysierte Arylierung in der Synthese von 4-Arylchromenen und verwandten Heterocyclen zum Einsatz gekommen.^[50] Wang et al. haben eine Kupfer(I)-katalysierte Kupplung von *N*-Tosylhydrazonen mit terminalen Alkinen^[51] entwickelt und diese Methode in Synthesen von Benzofuranen und Indolen eingesetzt.^[52] Tosylhydrazone wurden auch in einer Kupferkatalysierten direkten C-H-Benzylierung und -Allylierung von 1,3-Azolen verwendet.^[53] Die Gruppe von Wang berichtete zudem über einen vielversprechenden Zugang zu Ketenen durch eine Palladium-katalysierte Carbonylierung von Diazoverbindungen oder *N*-Tosylhydrazonen.^[54] Die zur reduktiven Veretherung beschriebene Methode wurde in der Synthese von Thioethern verwendet.^[55]

Wir danken Prof. Fernando Aznar für hilfreiche Diskussionen zum Manuskript. Dank gilt unseren Mitarbeitern, die an den hier beschriebenen Studien beteiligt waren: María-Paz Cabal, María Escribano, Lucía Florentino, Patricia Moriel, Noelia Quiñones und María Tomás-Gamasa. Wir danken der spanischen DGI (CTQ2007-61048/BQU) und der Consejería de Educación y Ciencia des Principado de Asturias (IB08-088)

für finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten mit Tosylhydrazonen.

Eingegangen am 16. Dezember 2010
Online veröffentlicht am 11. Juli 2011

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [1] a) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley, New York, **2002**; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **2004**.
- [2] *The Mizoroki-Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Chichester, **2009**.
- [3] Neuere Übersicht: C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 686; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676.
- [4] a) L. J. Gooßen, G. J. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662; b) L. J. Gooßen, N. Rodriguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824.
- [5] V. K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, J.-L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926.
- [6] Übersicht: J. R. Fulton, V. K. Aggarwal, J. de Vicente, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.
- [7] K. L. Greenman, D. S. Carter, D. L. Van Vranken, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5219.
- [8] K. L. Greenman, D. L. Van Vranken, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6438.
- [9] Übersicht: Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
- [10] A. A. Danopoulos, N. Tsoureas, J. C. Green, M. B. Hursthouse, *Chem. Commun.* **2003**, 756.
- [11] a) A. C. Albéniz, P. Espinet, R. Manrique, A. Pérez-Mateo, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2469; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2363; b) A. C. Albéniz, P. Espinet, R. Manrique, A. Pérez-Mateo, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1565.
- [12] D. Solé, L. Vallverdú, X. Solans, M. Font-Badía, J. Bonjoch, *Organometallics* **2004**, *23*, 1438.
- [13] M. P. López-Alberca, M. J. Mancheño, I. Fernández, M. Gómez-Gallego, M. A. Sierra, R. Torres, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1757.
- [14] Nach der Veröffentlichung der ersten palladiumkatalysierten Kreuzkupplung mit Tosylhydrazonen^[15] sind mehrere Beispiele für die Verwendung von Diazoverbindungen in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen beschrieben worden: a) C. Peng, Y. Wang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566; b) S. Chen, J. Wang, *Chem. Commun.* **2008**, 4198; c) W.-Y. Yu, Y.-T. Tsoi, Z. Zhou, A. S. C. Chan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 469; d) X. Zhao, G. Wu, C. Yan, K. Lu, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5580.
- [15] J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5587.
- [16] W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.
- [17] a) B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235; b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- [18] J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4792.
- [19] C. Morrill, N. S. Mani, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1505, zit. Lit.
- [20] J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3235.
- [21] E. Brachet, A. Hamze, J.-F. Peyrat, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4042.

- [22] J. Barluenga, M. Escribano, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13291.
- [23] J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12801.
- [24] S. Messaoudi, B. Tréguier, A. Hamze, O. Provot, J.-F. Peyrat, J. R. Rodrigo De Losada, J.-M. Liu, J. Bignon, J. Wdzieczak-Bakala, S. Thoret, J. Dubois, J. D. Brion, M. Alami, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4538.
- [25] B. Tréguier, A. Hamze, O. Provot, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6549.
- [26] J. Högermeier, H.-U. Reissig, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2747.
- [27] J. Barluenga, L. Florentino, F. Aznar, C. Valdés, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 510.
- [28] J. Barluenga, M. Escribano, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *122*, 7008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6856.
- [29] Q. Xiao, J. Ma, Y. Yang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4732.
- [30] Y. Wang, C. Peng, G. Yan, Y. Jiang, Y. Zhang, J. Wang, *Synthesis* **2010**, *4154*.
- [31] X. Zhao, J. Jing, K. Lu, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1724.
- [32] Z. Zhang, Y. Liu, M. Gong, X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *122*, 1157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1139.
- [33] Übersicht: L. F. Tietze, L. M. Levy in *The Mizoroki-Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Chichester, **2009**, S. 281.
- [34] a) S. K. J. Devine, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2047; b) S. K. J. Devine, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1909; c) R. Kudirka, S. K. J. Devine, C. S. Adams, D. L. Van Vranken, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3677.
- [35] R. Kudirka, D. L. Van Vranken, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3585.
- [36] L. Zhou, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13590.
- [37] a) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365; b) N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12168.
- [38] Beispiele für palladiumkatalysierte Autotandemprozesse: a) M. C. Willis, G. N. Brace, I. P. Holmes, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 403; b) J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2276; c) J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1551; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1529; d) L. Ackermann, A. Althammer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627; e) C. Meyers, G. Rombouts, K. T. J. Loones, A. Coelho, B. U. W. Maes, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 353; f) Y.-Q. Fang, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 538; g) C. S. Bryan, J. A. Brauner, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7064; h) C. S. Bryan, M. Lautens, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2754; i) T.-P. Liu, C.-H. Xing, Q.-S. Hu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2971; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2909, zit. Lit.
- [39] J. Barluenga, N. Quiñones, M.-P. Cabal, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2350.
- [40] a) I. Ibrahim, J. Casas, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528; b) B. Rodríguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888, zit. Lit.
- [41] J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1520.
- [42] Eine rutheniumkatalysierte Variante dieser Reaktion: J.-L. Zhang, P. W. H. Chan, C.-M. Che, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8733.
- [43] Eine kupferkatalysierte Variante dieser Reaktion: X. W. Feng, J. Wang, J. Zhang, J. Yang, N. Wang, X.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4408.
- [44] J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 494.
- [45] J. Hooz, S. Linke, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5936.
- [46] H. C. Brown, M. M. Midland, A. B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3662.
- [47] C. Peng, W. Zhang, G. Yan, J. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667.
- [48] Ein Vorläufer dieser Reaktion ist die Synthese von *tert*-Butylethern durch die Zersetzung von Tosylhydrazenen von Arylaldehyden in *t*BuOH/*t*BuOK: S. Chandrasekhar, G. Rajaiyah, L. Chandraiah, D. N. Swamy, *Synlett* **2001**, 1779.
- [49] J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4993.
- [50] E. Rasolofonjatovo, B. Treguier, O. Provot, A. Hamze, E. Morvan, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1036.
- [51] Q. Xiao, Y. Xia, H. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1114.
- [52] L. Zhou, Y. Shi, Q. Xiao, Y. Liu, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 968.
- [53] X. Zhao, G. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3296.
- [54] Z. Zhang, Y. Liu, L. Ling, D. Yuxue, G. Yian, Z. Mingxing, X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4330.
- [55] Q. Ding, B. Cao, J. Yuan, X. Liu, Y. Peng, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 748.