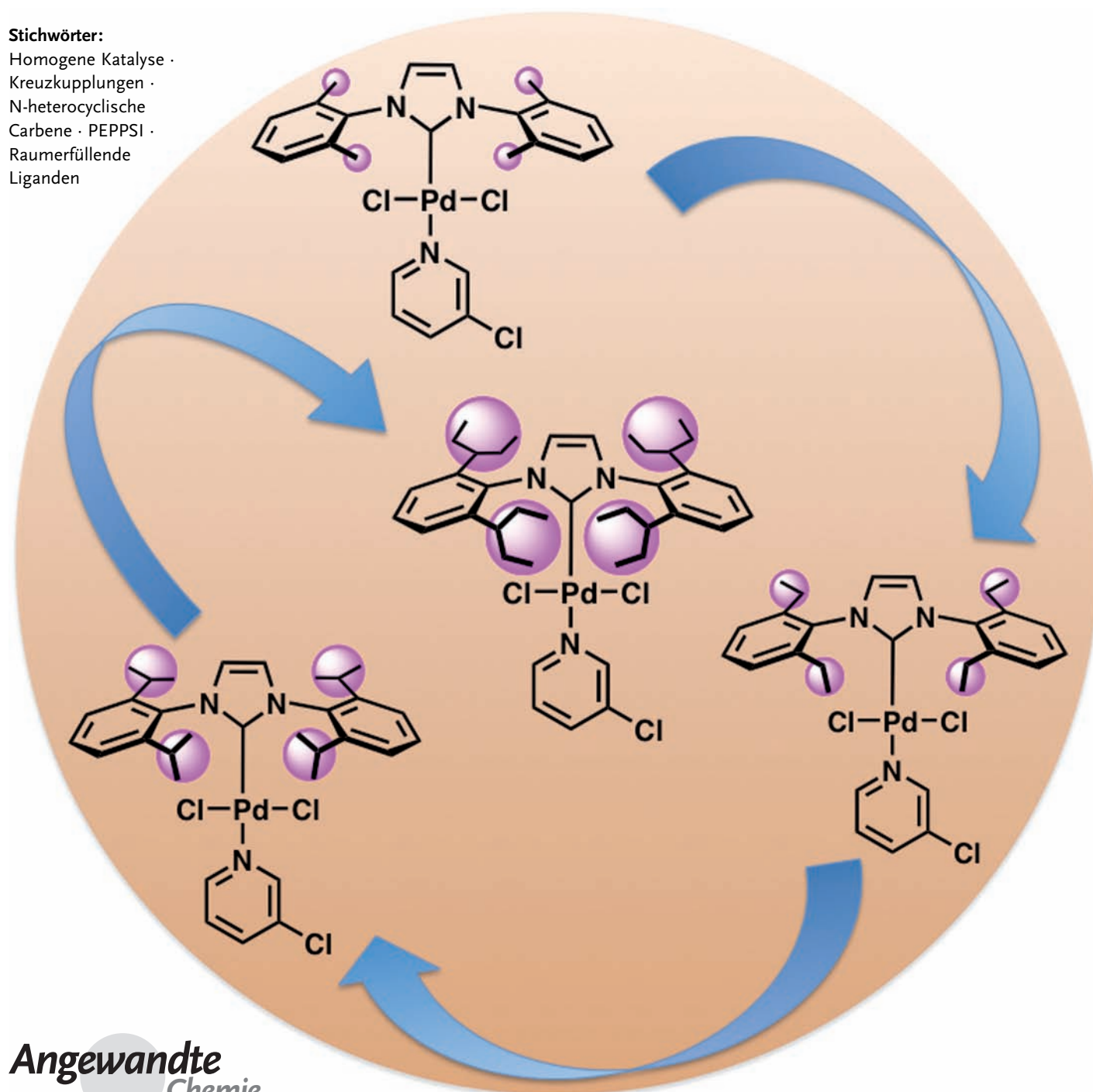


Die Entwicklung raumerfüllender Palladium-NHC-Komplexe für anspruchsvollste Kreuzkupplungsreaktionen

Cory Valente, Selçuk Çalimsiz, Ka Hou Hoi, Debasis Mallik, Mahmoud Sayah und Michael G. Organ*

Stichwörter:

Homogene Katalyse ·
Kreuzkupplungen ·
N-heterocyclische
Carbene · PEPPSI ·
Raumerfüllende
Liganden



Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen versetzten Organiker in die Lage, C-C-Bindungen gezielt und unter milden Reaktionsbedingungen zu einzuführen. Während Phosphanliganden in diesen Umsetzungen am intensivsten erforscht wurden, sind seit kurzem auf der Suche nach leistungsfähigeren Katalysatoren für Kreuzkupplungen auch N-heterocyclische Carbenliganden (NHC), die eine starke Bindung zum Palladiumzentrum bilden, beachtet worden. PEPPSI-Pd-Präkatalysatoren („Pyridin-verstärkte Präkatalysatorherstellung, -stabilisierung und -initiierung“) mit sperrigen NHC-Liganden haben sich mittlerweile als Alternative neben Palladium-Phosphan-Komplexen etabliert. Über ihre Leistungsfähigkeit in Suzuki-Miyaura-, Negishi- und Stille-Migita-Kreuzkupplungen sowie in Aminierungen und Sulfinierungen berichtet dieser Aufsatz.

1. Einleitung

Der Nobelpreis für Chemie 2010 wurde gemeinsam an Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi und Akira Suzuki „für palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen in der organischen Synthese“ verliehen.^[1] Diese Verfahren, die in letzter Zeit außerordentlich von den Fortschritten beim Liganden-Design profitiert haben, versetzten Organiker in die Lage, C-C-Bindungen gezielt und unter milden Reaktionsbedingungen zu bilden.^[2] Während Phosphanliganden am intensivsten erforscht wurden, um die leistungsfähigere Katalysatoren für Kreuzkupplungen zu erzeugen, erfuhren kürzlich auch N-heterocyclische Carbenliganden (NHC) Beachtung. Diese Liganden verfügen über viele vorteilhafte Merkmale, unter anderem die relativ hohe thermische Stabilität der Pd-NHC-Bindung.^[3,4] Das elektronenreiche Carben geht eine starke Bindung an das Pd-Zentrum ein, woraus eine längere Katalysatorlebensdauer und eine gleichbleibende Reaktivität während der gesamten Transformation resultieren. Insbesondere Caddick und Cloke,^[5] Bellemin-Laponnaz und Gade,^[6] Nolan,^[7,8] Beller,^[9] Herrmann^[10] sowie Organ^[11] haben über eine Reihe von Pd-NHC-Komplexen mit nur einem Liganden berichtet, die ein hohes Reaktivitätsniveau aufweisen (Abbildung 1). Die Aktivitäten der Komplexe 1–14 wurden mit der sterischen Umgebung am Pd in Beziehung gesetzt; je raumerfüllender das NHC im Allgemeinen ist (typischerweise war IPr in Bezug auf Struktur und elektronische Eigenschaften ideal zur allgemeinen Anwendung), desto höher ist die katalytische Aktivität.^[12,13] Gestützt auf empirische Daten wiesen Espinet und Mitarbeiter zuvor darauf hin, dass sperrige Liganden dazu neigen, ein dreifach koordiniertes Palladium-Intermediat zu begünstigen und dadurch die Gesamtaktivierungsenergie bei Kreuzkupplungen zu senken.^[14] In einer theoretischen Studie zur Alkyl-Alkyl-Negishi-Reaktion^[13,15] wies die Arbeitsgruppe Organ vor kurzem nach, dass eine vergrößerte sterische Beladung nahe am Metallzentrum mehr als einen Schritt des Katalysezyklus

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	3371
2. Anwendung von Pd-PEPPSI-Katalysatoren in Kreuzkupplungen	3373
3. Zusammenfassung	3386

fördern könnte; der größte Einfluss war jedoch in der Transmetallierung zu sehen, die zumindest für diese spezielle Kupplung als geschwindigkeitsbestimmend betrachtet wird.

Im Verlauf der letzten fünf Jahre entwickelten Organ und Mitarbeiter eine Serie von luftstabilen und an-

wenderfreundlichen Pd-NHC-Präkatalysatoren und variierten systematisch die elektronischen und sterischen Eigenschaften am Metallzentrum, um die Neigung des Pd zur oxidativen Insertion und reduktiven Eliminierung mit vergleichbarer Effizienz unabhängig voneinander abzustim-

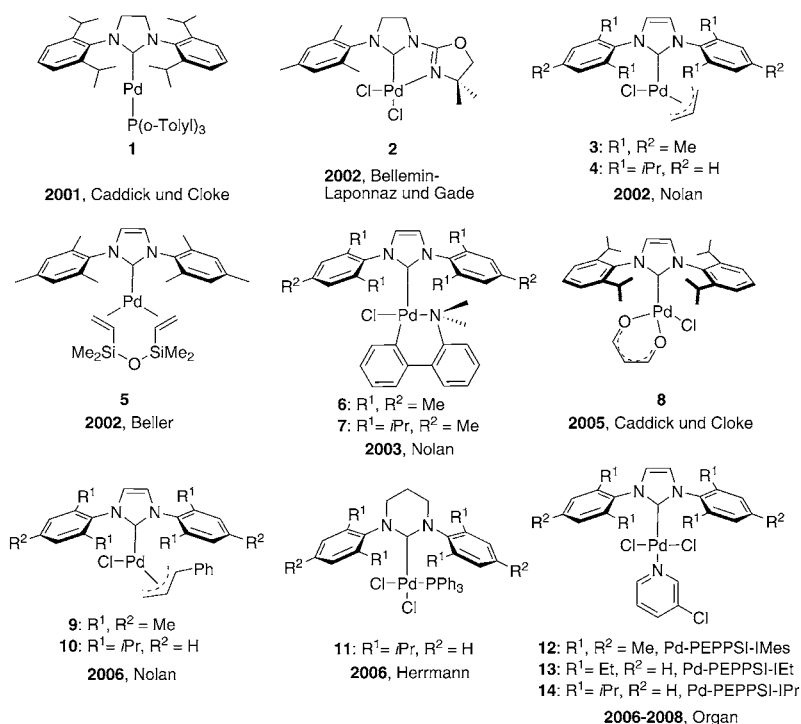
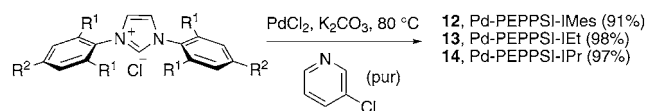


Abbildung 1. Eine Auswahl von Pd-NHC-Komplexen mit einem Liganden, eingesetzt in Pd-katalysierten Kreuzkupplungen.

[*] Dr. C. Valente, Dr. S. Çalimsiz, K. H. Hoi, Dr. D. Mallik, M. Sayah, Prof. M. G. Organ
Department of Chemistry, York University
4700 Keele Street, Toronto, ON M3J 1P3 (Kanada)
E-Mail: organ@yorku.ca

men.^[16–18] Die erste Generation von Präkatalysatoren (**12–14**) in der Pd-PEPPSI-Reihe wird an der Luft durch Erhitzen der Azoliumsalze als Vorstufen mit PdCl₂ und K₂CO₃ in reinem 3-Chlorpyridin in nahezu quantitativen Ausbeuten hergestellt (Schema 1).^[11–13] PEPPSI ist ein Akronym für „Pyridin-verstärkte Präkatalysatorherstellung, -stabilisierung und -initiation“.



Schema 1.

Besonders die Einflüsse des Carbenliganden auf die Katalysatorleistung in Negishi-,^[19] Suzuki-Miyaura-^[11] und Kumada-Tamao-Corriu-Kreuzkupplungen^[20] sowie die Buchwald-Hartwig-Yagupolskii-Aminierung^[21] wurden untersucht.^[22] Im Einklang mit der Bedeutung der sterischen Eigenschaften des Katalysators wurden mit Pd-PEPPSI-IPr (**14**) viel höhere Ausbeuten erzielt als mit den weniger sterischen Präkatalysatoren Pd-PEPPSI-IEt (**13**) oder Pd-PEPPSI-IMes (**12**). Die Bedeutung der sterischen Eigenschaften hin-

sichtlich der Aktivität von **14** wurde mithilfe zahlreicher Methoden erforscht, unter anderem auch mit Rechnungen^[13,15,17] und NMR-Spektroskopie.^[23] Weil die σ -Donorfähigkeiten von IMes-, IEt- und IPr-Carbenen vergleichbar sind,^[15] kommen bei der verbesserten Leistung von **14** wahrscheinlich sterische Faktoren ins Spiel.

In jüngster Zeit richtete sich die Aufmerksamkeit auf die Einführung noch größerer Substituenten an den *ortho*-Positionen der N-Phenylgruppen der NHCs, da dies den Trend fortsetzen und zu einem weiteren Anstieg der Katalysatorreaktivität führen sollte. Auf der Grundlage dieser Hypothese wurden die Pd-PEPPSI-Komplexe der zweiten Generation, nämlich Pd-PEPPSI-IBu (**15**), Pd-PEPPSI-IPent (**16**) und Pd-PEPPSI-cPent (**17**) synthetisiert (Abbildung 2).^[18]

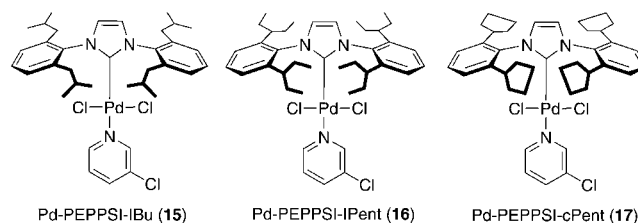


Abbildung 2. Pd-PEPPSI-Komplexe der zweiten Generation mit erhöhter Raumerfüllung am NHC.



Cory Valente erlangte 2003 den HBS in biologischer Chemie an der York University. Anschließend begann er bei Professor Michael G. Organ am gleichen Institut seine Promotion in organischer Chemie (NSERC-Stipendium). Seine Doktorarbeit über die Totalsynthese von Neodolabellan-artigen Diterpenoiden und Pd-katalysierte Kreuzkupplungen wurde 2009 mit der Governor Generals Gold Medal ausgezeichnet. Als Postdoktorand bei Sir Fraser Stoddart an der Northwestern University untersuchte er die Synthese neuer Kohlenstoffallotrope, die Konformationskontrolle in Polyrotaxanen und neuartige Anwendungen Metallorganischer Gerüste. Zurzeit ist er leitender Chemiker in der Abteilung für Advanced Materials der Dow Chemical Company.



Debasis Mallik wechselte nach Abschluss seines B.Sc. (Hons.) in Chemie am Presidency College, Kolkata (Indien), und des M.Sc. (Chemie) am Indian Institute of Technology in Kanpur an die York University in Toronto (Kanada), wo er unter der Anleitung von Professor Michael G. Organ eine siliciumvermittelte [2+2]-Photocyclisierung untersuchte und in der Naturstoffsynthese einsetzte. 2003 trat er Total Synthesis Ltd. in Toronto bei, wo er industrielle und akademische Projekte leitete, zu denen die Entwicklung des Pd-PEPPSI-IPent-Präkatalysators gehörte. Zurzeit arbeitet er mit Professor Organ an der Automatisierung eines mikrowellenunterstützten organischen Fluss-Synthesystems (MACOS) für kommerzielle Anwendungen.



Selçuk Calimsiz studierte Chemie an der Fakultät für Wissenschaften der Universität von Ankara. 2003 erreichte er den MSc in der Arbeitsgruppe von Professor George M. Bodner an der Purdue University mit einem Vollstipendium des türkischen Ministeriums für Erziehung. Er promovierte unter der Anleitung von Professor Mark A. Lipton an der Purdue University mit einer Arbeit zur Totalsynthese von Callipetinen und Papuamiden. 2007 trat er der Arbeitsgruppe von Professor Michael G. Organ bei. Seine Arbeiten konzentrierten sich auf die Entwicklung des Pd-PEPPSI-IPent-Präkatalysators und seine Anwendung in Kreuzkupplungen. Gegenwärtig arbeitet er als Wissenschaftler bei Gilead in Alberta (Kanada).



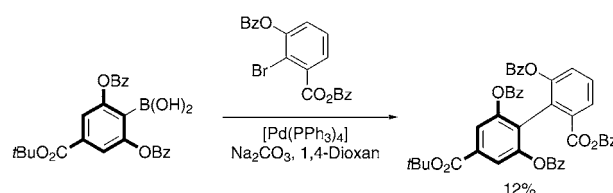
Ka Hou Hoi wurde 1985 in China geboren. 2007 erlangte er den BSc in biologischer Chemie an der York University in Toronto (Kanada). Er arbeitet gegenwärtig an gleicher Stelle an seiner Promotion in organischer Chemie unter Anleitung von Professor Michael G. Organ. Zu seinen Hauptforschungsinteressen gehören übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen, insbesondere die Pd-NHC-katalysierte C-N-Bindungsbildung, sowie die Aufklärung der zugehörigen Mechanismen.

2. Anwendung von Pd-PEPPSI-Katalysatoren in Kreuzkupplungen

Wiederholt wurde gezeigt, dass Pd-PEPPSI-IPr (**14**) ein leistungsfähiger und vielseitiger Katalysator für Kreuzkupplungen ist.^[12,13,24,25] Allerdings existieren Einschränkungen bei einer Handvoll von schwierigen, aber nützlichen Kreuzkupplungen. Ausgehend von Literaturangaben und unveröffentlichten Ergebnissen konzentrierte sich die Aufmerksamkeit auf Kreuzkupplungen und Aminierungen, die allgemein als schwierig gelten, um die Katalysatoren **14–17** zu bewerten und zu vergleichen. Hierzu gehören 1) Suzuki-Miyaura- und 2) Negishi-Kreuzkupplungen zur Erzeugung tetra-*ortho*-substituierter (Hetero)Biaryle, 3) Negishi-Kreuzkupplungen von sekundären Alkylzinkhalogeniden mit Arylhalogeniden, 4) Stille-Migita-Kreuzkupplungen von Heteroarylstananen mit Arylhalogeniden, 5) Buchwald-Hartwig-Yagupolskii-Aminierungen unter mild basischen Bedingungen und 6) Sulfinierungen von elektronisch und sterisch deaktivierten Aryl- und Heteroarylhalogeniden und -sulfiden. In dieser Übersicht werden die modernsten Pd-katalysierten Methoden für diese Kreuzkupplungen zusammengefasst und anschließend Experimente zum direkten Vergleich von Pd-PEPPSI-Komplexen (und, falls relevant, von weiteren Ligandensystemen) vorgestellt, einhergehend mit einer allgemeinen Übersicht zum bislang reaktivsten Katalysator in dieser Reihe, Pd-PEPPSI-IPent (**16**).

2.1. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen zur Bildung von tetra-*ortho*-substituierten (Hetero)Biarylen

In Anbetracht der kommerziellen Verfügbarkeit einer großen Auswahl an luft- und feuchtigkeitsstabilen Boronsäuren, der begrenzten Toxizität dieser Reagentien und der aus ihnen entstehenden Beiprodukte sowie der milden Reaktionsbedingungen, die mit einer Vielzahl an funktionellen Gruppen vereinbar sind, hat sich die Kreuzkupplung von Organoborreagentien mit organischen Elektrophilen als das am meisten genutzte Kupplungsverfahren durchgesetzt. Eine der anspruchsvollsten Kupplungen bleibt jedoch die Bildung von tetra-*ortho*-substituierten Biarylen, besonders unter milden Bedingungen. 1997 berichteten Johnson und Fogleson über die Synthese eines unsymmetrischen tetra-*ortho*-substituierten Biaryls in 12 % Gesamtausbeute mithilfe von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und Na_2CO_3 als Base (Schema 2, ohne Tempe-



Schema 2. Bz = Benzoyl.



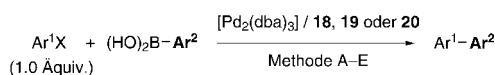
Mahmoud Sayah schloss sein Grund- und Masterstudium im Jahr 2006 am Institut für organische Chemie der Universität Stockholm (Schweden) ab. 2007 trat er als Doktorand der Arbeitsgruppe von Professor Michael G. Organ an der York University in Toronto (Kanada) bei. Einen Schwerpunkt seiner Forschung bilden die Synthese und die katalytische Anwendung metallorganischer Reagentien. Er leistete bedeutende Beiträge zur Entwicklung des Pd-PEPPSI-IPent-Präkatalysators sowie zu dessen Anwendung in C-C- und C-S-Bindungsbildung.



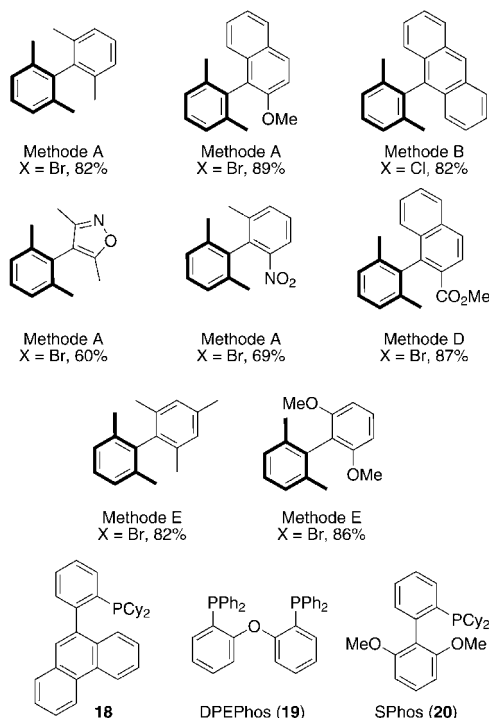
Michael G. Organ ist Professor für organische Chemie an der York University in Toronto (Kanada). Er erforscht effiziente Syntheseverfahren und ihre Anwendungen in Katalyse, Naturstoffsynthese und Flußchemie. Seine Arbeitsgruppe leistete bahnbrechende Arbeiten bei der Entwicklung hoch-effizienter Pd-Katalysatoren mit N-heterocyclischen Carbenliganden. Pd-PEPPSI-IPr und Pd-PEPPSI-IPent, eingeführt in den Jahren 2006 bzw. 2009, sind die beiden vorrangigen Mitglieder dieser Katalysatorfamilie. Er entwickelte außerdem das Konzept der mikrowellenunterstützten organischen Fluß-Synthese.

raturangabe).^[26] Danach veröffentlichten Buchwald und Mitarbeiter Suzuki-Miyaura-Reaktionen zur Synthese von tetra-*ortho*-substituierten Biarylen aus Arylbromiden, vermittelt durch die gehinderten Biarylphosphanliganden **18**, **19** und **20** in Verbindung mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (dba = Dibenzylidenacetone) bei 110 °C (Schema 3).^[27] 2004 wurde eine ähnliche Reihe von Biarylen von Glorius und Mitarbeitern hergestellt, indem sie substituierte Arylchloride und Boronsäuren in Gegenwart ihres Bisoxazolin-Liganden IBiox12-HOTf (**21**) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 110 °C kuppelten (Schema 4).^[28] 2008 nutzten Hoshi, Hagiwara und Mitarbeiter das Ruthenocenylphosphan RPhos (**22**) und $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, um drei tetra-*ortho*-substituierte Biaryle aus Arylchloriden und Boronsäuren bei 100 °C zu erhalten (Schema 5).^[29] Die erforderlichen hohen Reaktionstemperaturen legen diesem Verfahren Beschränkungen auf. Daher wäre die Entwicklung eines Katalysators, der solche Umsetzungen bei einer relativ niedrigen Temperatur herbeiführen könnte, eine bedeutende Weiterentwicklung für die Herstellung von sterisch gehinderten und funktionalisierten Biarylen.

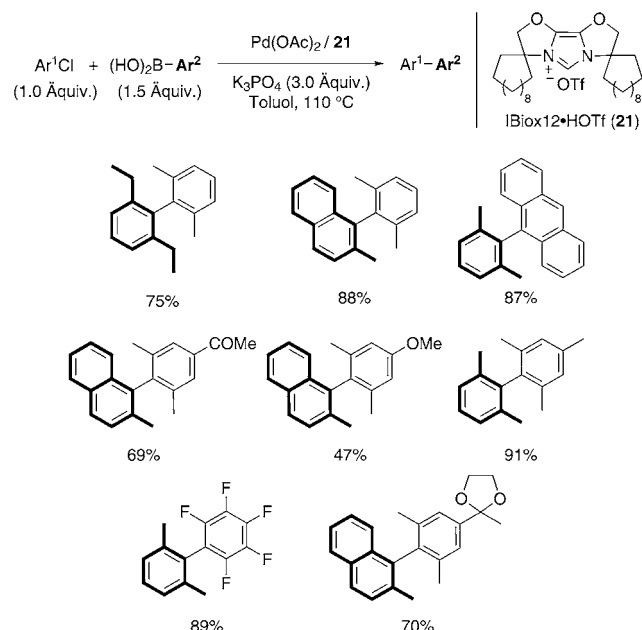
Pd-PEPPSI-Komplexe wurden anhand der Kupplung von 2,6-Dimethylphenylboronsäure (**23**) und 1-Brom-2-methoxynaphthalin (**24**) als Modellreaktion evaluiert (Tabelle 1). Erste Untersuchungen wurden in zwei Base-Solvens-Systemen ausgeführt: KOH/Dioxan und KOtBu/tBuOH. Das zuerst genannte System lieferte bei 65 °C mit einem geringen Überschuss der Arylboronsäure (1.2 Äquiv.) und 2 Mol-% Pd-PEPPSI-IPr (**14**) das gewünschte Produkt (**25**) in 41 % Ausbeute (Nr. 1). Unter den gleichen Bedingungen führte Pd-



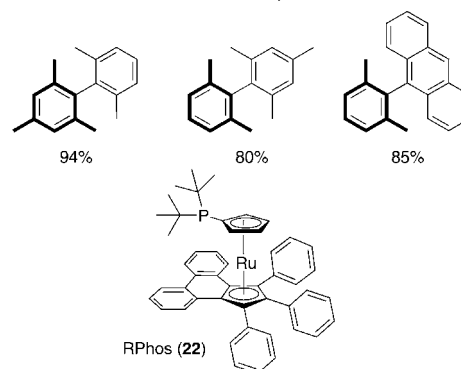
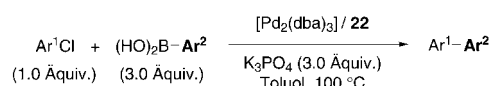
Methode A: **18**, $\text{Ar}^2\text{-B(OH)}_2$ (1.5 Äquiv.), K_3PO_4 (3.0 Äquiv.), Toluol, 110 °C.
Methode B: **18**, $\text{Ar}^2\text{-B(OH)}_2$ (2.0 Äquiv.), K_3PO_4 (3.0 Äquiv.), *o*-Xylol, 110 °C.
Methode C: **19**, $\text{Ar}^2\text{-B(OH)}_2$ (2.0 Äquiv.), K_3PO_4 (3.0 Äquiv.), 4 Å M.S., Toluol, 130 °C.
Methode D: wie Methode C, nur 110 °C anstelle von 130 °C.
Methode E: **20**, $\text{Ar}^2\text{-B(OH)}_2$ (2.0 Äquiv.), K_3PO_4 (4.0 Äquiv.), Toluol, 110 °C.



Schema 3. Cy = Cyclohexyl.

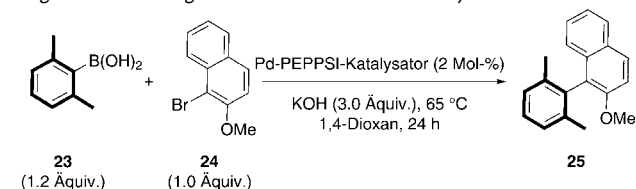


Schema 4. Tf = Trifluormethylsulfonyl.



Schema 5.

Tabelle 1: Die Pd-PEPPSI-Komplexe **14–17** in der Suzuki-Miyaura-Kupplung zur Herstellung tetra-*ortho*-substituierter Biaryle.



Nr.	Pd-PEPPSI-Katalysator	Umsatz [%] ^[a]
1	Pd-PEPPSI-IPr (14)	41
2	Pd-PEPPSI-IPent (16)	91
3	Pd-PEPPSI-IBu (15)	4
4	Pd-PEPPSI-cPent (17)	9

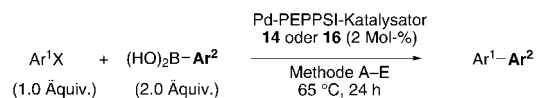
[a] Bestimmt durch GC-Analyse mit Undecan als internem Standard; die Reaktionen wurden zweifach durchgeführt.

PEPPSI-IPent (**16**) zu 91 % Ausbeute von **25** (Nr. 2), während die geringfügig weniger gehinderten Derivate Pd-PEPPSI-IBu (**15**) und Pd-PEPPSI-cPent (**17**) 4 bzw. 9 % Ausbeute lieferten (Nr. 3 und 4).

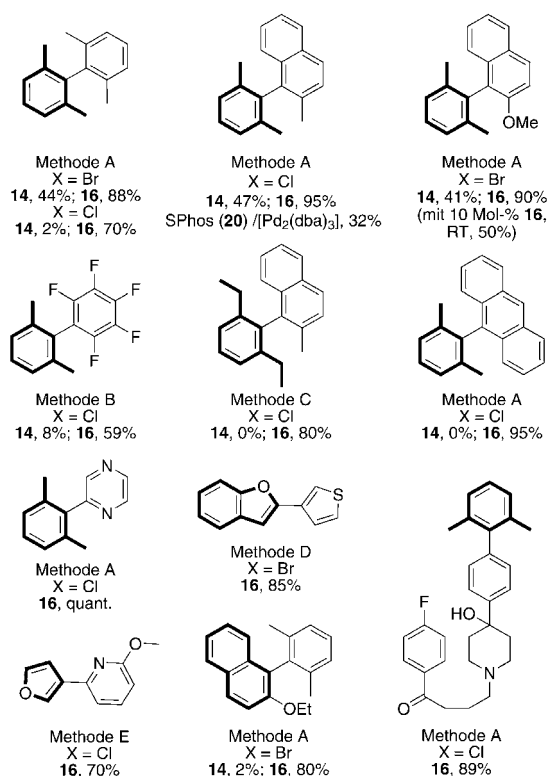
Diese ersten Ergebnisse stimmen mit vorherigen Befunden überein, denen zufolge das sterische Umfeld des Pd-Zentrums ausschlaggebend ist. Es wurde erkannt, dass die Beladung um das Metall „fließend“ oder „konformativ flexibel“ sein sollte, um einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Kreuzkupplung auszuüben.^[13, 15–18, 28, 30] Eine systematische Versuchsreihe offenbart, dass folgende Faktoren für eine brauchbare Katalysatorleistung von Pd-NHC-Komplexen unerlässlich sind:

- 1) Eine Verzweigung am benzylichen Kohlenstoffzentrum des *ortho*-Alkylsubstituenten ist notwendig, vergleiche IMes (**12**) und IPr (**14**) sowie IBu (**15**) und IPent (**16**).
- 2) Eine Zunahme der Raumerfüllung, vorausgesetzt Punkt (1) ist erfüllt, verbessert die Katalysatorleistung, vergleiche IPr (**14**) und IPent (**16**), und
- 3) eine flexible sterische Beladung durch den Alkylsubstituenten ist essenziell, vergleiche IPent (**16**) und cPent (**17**).

Als nächstes wurden Pd-PEPPSI-IPr (**14**) und Pd-PEPPSI-IPent (**16**) einem direkten Vergleich unterzogen: Dies geschah anhand der Kupplung einer Auswahl an gehinderten Arylbromiden und Arylchloriden mit gehinderten Arylboronsäuren in Gegenwart von 4-Å-Molekularsieb im System KOtBu/tBuOH (Schema 6).^[31] Pd-PEPPSI-IPent (**16**)



Methode A: KOtBu (3.0 Äquiv.), tBuOH, 4 Å M.S.
Methode B: KOH (3.0 Äquiv.), 1,4-Dioxan.
Methode C: wie Methode A, nur 80 °C anstelle von 65 °C.
Methode D: KOtBu (3.0 Äquiv.), iPrOH, 4 Å M.S., 30 °C.
Methode E: wie Methode A, nur 30 °C anstelle von 65 °C.

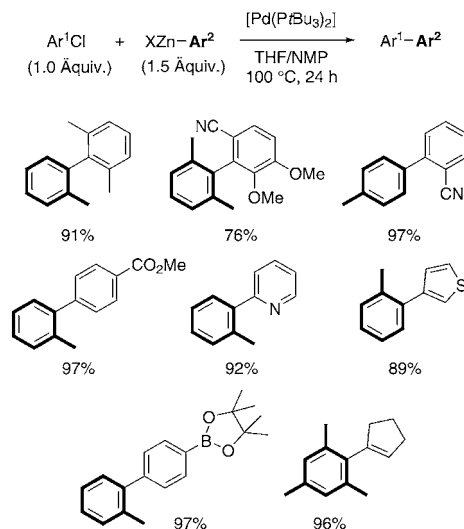


Schema 6.

erwies sich als ausgezeichneter Katalysator für diese anspruchsvollen Kreuzkupplungen und bildete tetra-*ortho*-substituierte Biaryle in guten Ausbeuten unter relativ milden Bedingungen. Eingbracht wurden *ortho*-Substituenten wie beispielsweise Methyl-, primäre Alkyl-, Phenyl-, Fluor- und Alkoxygruppen. Mit wenigen Ausnahmen lieferte Pd-PEPPSI-IPr (**14**) unter identischen Bedingungen erheblich geringere Produktausbeuten. In bestimmten Fällen ist Pd-PEPPSI-IPent (**16**) reaktiv genug, um bei Raumtemperatur einen brauchbaren Umsatz zu leisten und tetra-*ortho*-substituierte Biaryle zu liefern (Schema 6).^[18]

2.2. Negishi-Kreuzkupplungen zur Bildung von tetra-*ortho*-substituierten (Hetero)Biarylen

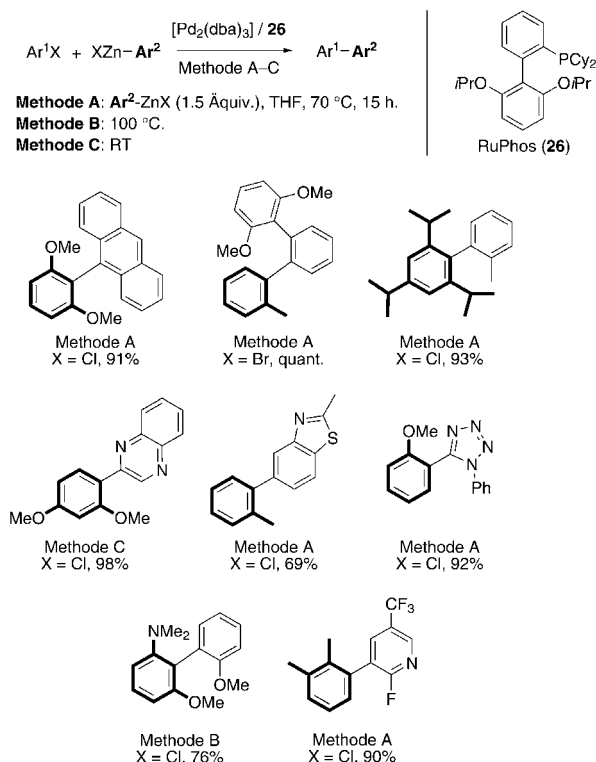
Die Negishi-Kreuzkupplung ist aufgrund der milden und effizienten Präparation von Organozinkreagentien, deren ausgezeichneter Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und ihrer milden Reaktionsbedingungen eine interessante Alternative für die Synthese von Biarylen.^[32] Dai und Fu beschrieben 2001 das erste allgemeingültige Verfahren für Pd-katalysierte Negishi-Kupplungen zwischen Arylzinkreagentien und (Hetero)Arylchloriden, das in Gegenwart von [Pd(PrBu₃)₂] in THF/NMP bei 100 °C gute Ausbeuten lieferte (Schema 7).^[33] 2004 stellten Milne und Buchwald eine Viel-



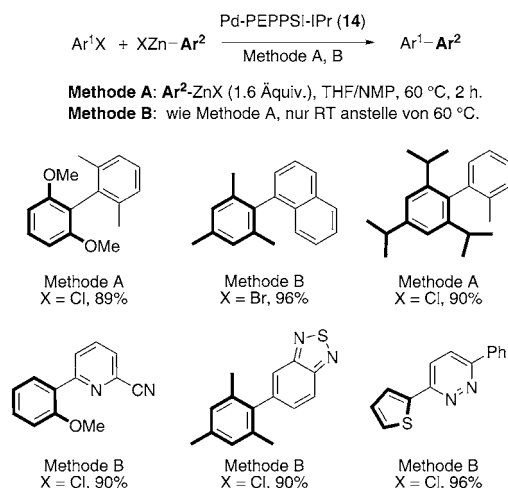
Schema 7. NMP = N-Methylpyrrolidon.

zahl sterisch gehinderter Biaryle mit funktionalisierten Heterocyclen durch die Kupplung von (Hetero)Arylhalogeniden mit Arylzinkreagentien her, die in situ mithilfe des gehinderten RuPhos-Liganden (**26**) in Verbindung mit [Pd₂(dba)₃] bei 70 °C erzeugt wurden (Schema 8).^[34] Organ und Mitarbeiter entwickelten im Jahr 2006 ein anwenderfreundliches Negishi-Verfahren, das zur Kreuzkupplung von Arylzinkhalogeniden mit Arylbromiden und -chloriden in hervorragenden Ausbeuten durch Pd-PEPPSI-IPr (**14**) unter milden Bedingungen imstande ist (Schema 9).^[19] In ähnlicher Weise berichteten Knochel und Mitarbeiter 2008 über ein Eintopfverfahren, das Pd-PEPPSI-IPr (**14**) einsetzt und (Hetero)Biaryle aus in situ erzeugten (Hetero)Arylzinkreagentien und Arylbromiden, -chloriden und -triflaten unter relativ milden Bedingungen aufbaut (Schema 10).^[25] In einer Reihe von Publikationen beschrieben Knochel und Mitarbeiter zudem Negishi-Reaktionsbedingungen zur Kupplung von Organozinkreagentien mit Arylhalogeniden, die relativ azide Protonen tragen, durch Pd(OAc)₂ in Verbindung mit Buchwalds SPhos-Liganden (**20**; Schema 11).^[35]

In einer Vergleichsstudie von Pd-PEPPSI-IPent (**16**), Pd-PEPPSI-IPr (**14**) und den maßgeschneiderten Dialkylbiarylphosphanliganden **20** und **27** (in Kombination mit [Pd₂(dba)₃] als Pd-Quelle) wurde die Kupplung von 2-Mesitylzinkhalo-

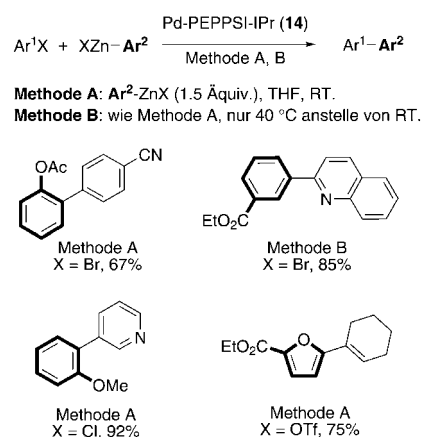


Schema 8.

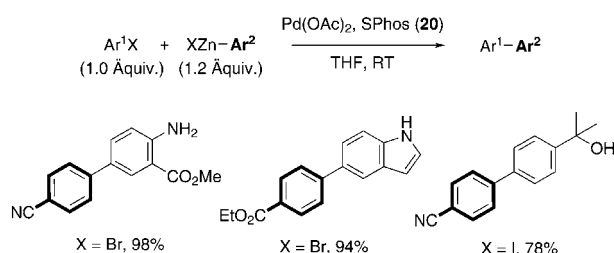


Schema 9.

genid mit 1,3-Dimethyl-2-brombenzol durchgeführt (Abbildung 3).^[36] Jede Umsetzung wurde nach 2.5 h vorzeitig abgebrochen, um eine Momentaufnahme der vorhandenen Spezies und Spielraum für eine Temperaturuntersuchung zu erhalten. Bei Raumtemperatur waren lediglich die NHC-basierten Katalysatoren unter diesen milden Bedingungen aktiv, wobei Pd-PEPPSI-IPent (**16**) Pd-PEPPSI-IPr (**14**) übertraf. Sämtliche Katalysatoren waren beim Erhitzen des Reaktionsgemischs auf 70 °C in THF/NMP aktiv, wobei **14** und die Systeme mit **20** und **27** vergleichbare Ergebnisse lieferten (45–55 % gewünschtes Produkt bei einer Homokupplung des Arylbromids in bedeutendem Ausmaß).^[37] Das Fortlassen



Schema 10.



Schema 11.

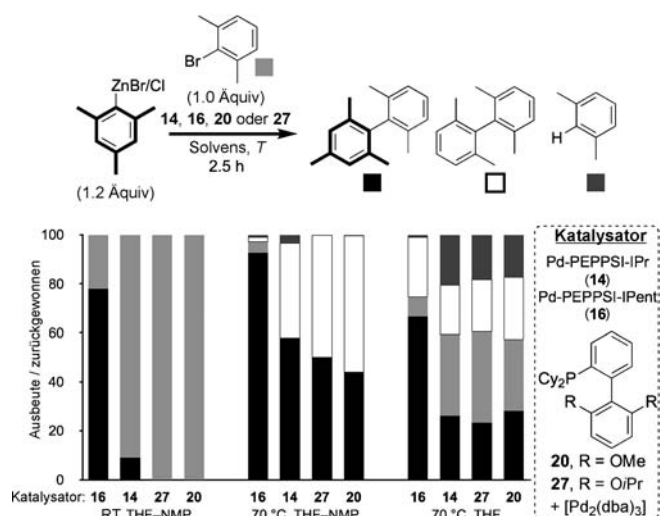
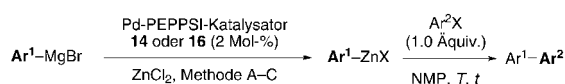


Abbildung 3. Vergleich der Katalysatoren **14** und **16** sowie der Liganden **20** und **27**/[$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$] unter verschiedenen Negishi-Reaktionsbedingungen in Kreuzkupplungen, die zu tetra-ortho-substituierten Biarylen führen.

von NMP übte bei allen ausgewerteten Katalysatorsystemen eine nachteilige Wirkung auf diese Kreuzkupplung aus.

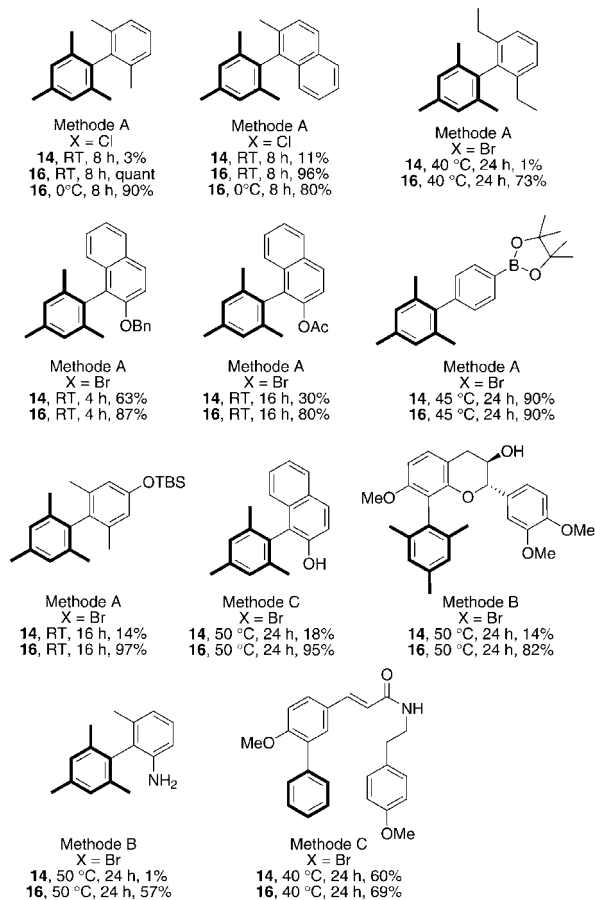
Eine Untersuchung von Pd-PEPPSI-IPent (**16**) und Pd-PEPPSI-IPr (**14**) verglich als nächstes ihren Anwendungsbereich mit Arylzinkreagentien (in situ hergestellt durch Transmetallierung von Organomagnesiumbromiden mit



Methode A: $\text{Ar}^1\text{-MgBr}$ (1.2 \AAquiv.), ZnCl_2 (1.4 \AAquiv.), THF, RT, 20 min.

Methode B: $\text{Ar}^1\text{-MgBr}$ (2.6 \AAquiv.), ZnCl_2 (3.0 \AAquiv.), THF, RT, 20 min.

Methode C: $\text{Ar}^1\text{-MgBr}$ (1.2 \AAquiv.), ZnCl_2 (1.4 \AAquiv.), THF, RT, 20 min; NaH (1.0 \AAquiv.).

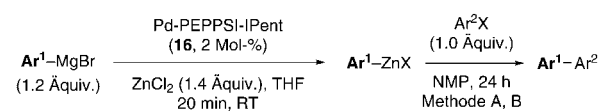


Schema 12. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

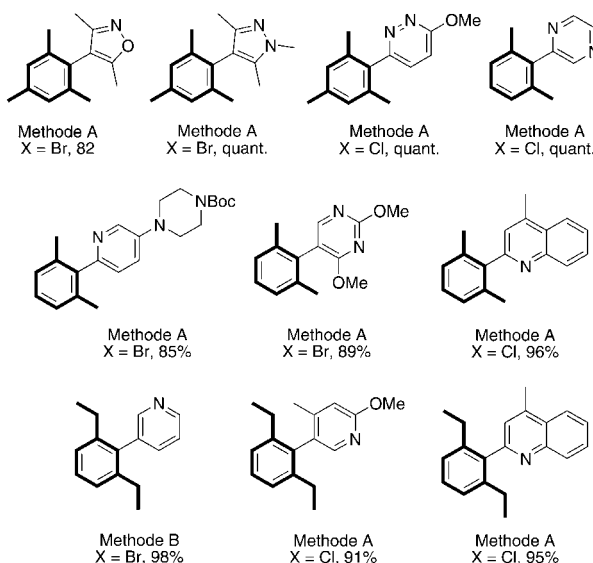
ZnCl_2) und oxidativ addierenden Reaktionspartnern, die eine beträchtliche sterische Beladung und/oder verschiedene funktionelle Gruppen tragen, bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erhitzen (Schema 12). Relativ azide Spezies wie Aniline, Phenole, Alkylalkohole und Amide waren gut verträglich. Mit wenigen Ausnahmen lieferte **14** erheblich geringere Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukt als **16**, das sich auch bei 0 °C in charakteristischen Kupplungen als aktiv herausstellte.^[36]

Unter Verwendung von Pd-PEPPSI-IPent (**16**) wurde die Kupplung zwischen Heteroarylhalogeniden und gehinderten Arylzinkreagentien geprüft (Schema 13). Eine Vielzahl von heterocyclischen Chloriden und Bromiden wurde mit ausgezeichneten Ausbeuten gekuppelt, einschließlich Pyrazinen, Chinolinen, raumerfüllenden Isoxazolen und Pyrazolen, sowie auch substituierten Pyrimidinen, Pyridazin und Pyridinen.^[36]

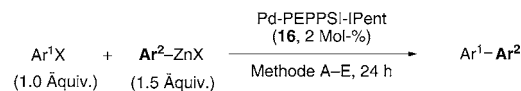
Unterschiedliche Heteroarylzinkreagentien, darunter 2-Pyridyl, 4-Isochinoliny, 2-Thiophenyl, 2-Thiazolyl und 5-



Methode A: RT.
Methode B: 60 °C.



Schema 13.



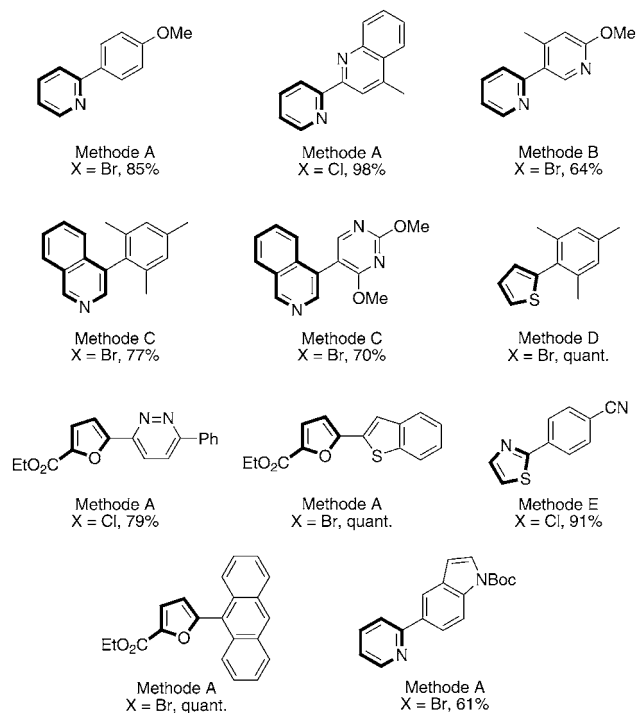
Methode A: ZnCl_2 (1.0 \AAquiv.), THF, RT.

Methode B: ZnCl_2 (1.0 \AAquiv.), THF, 60 °C.

Methode C: ZnCl_2 (1.0 \AAquiv.), THF, 70 °C.

Methode D: ZnCl_2 (1.0 \AAquiv.), THF/NMP (2:1), RT.

Methode E: ZnCl_2 (4.5 \AAquiv.), THF, 60 °C.



Schema 14.

Ethoxycarbonyl-2-furyl, konnten ebenfalls bei Raumtemperatur oder unter schwachem Erhitzen mit (Hetero)Arylbromiden und -chloriden erfolgreich gekuppelt werden (Schema 14).^[36]

2.3. Negishi-Kreuzkupplung von sekundären Alkylzinkhalogeniden mit Arylhalogeniden

Die Kreuzkupplung zwischen C_{sp^2} - und sekundären C_{sp^3} -Zentren stellt immer noch eine Herausforderung dar. Während des letzten Jahrzehnts entwickelte eine Reihe von Arbeitsgruppen Katalysatorsysteme, die in einzigartiger Weise für die Kupplung von sekundären Alkylhalogeniden mit sp^2 -hybridisierten Aryl- und Alkenynucleophilen geeignet sind.^[38] Andererseits wurden nur eine Handvoll Untersuchungen veröffentlicht, welche die genauso nützliche Kreuzkupplung von sekundären C_{sp^3} -hybridisierten Organometallverbindungen mit Arylhalogeniden betreffen. Eine der Hauptschwierigkeiten dieser Transformation bleibt die β -Hydrideliminierung und migratorische Insertion (zu **28a** führend), die mit der reduktiven Eliminierung (zu **28b** führend) konkurriert und unerwünschte Produktisomere liefert (Abbildung 4).

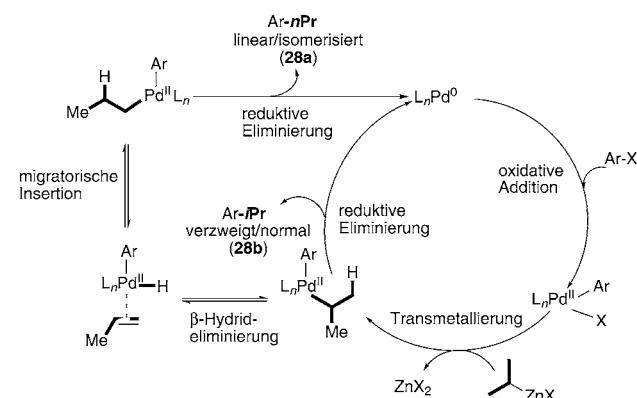
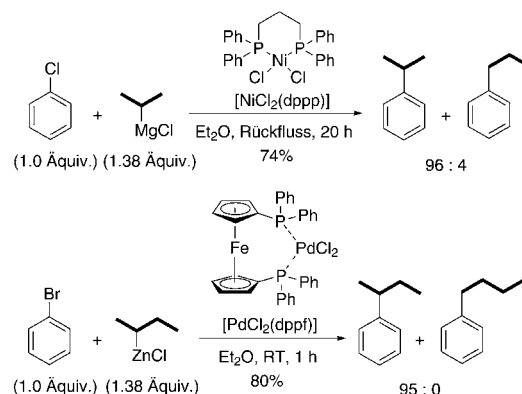
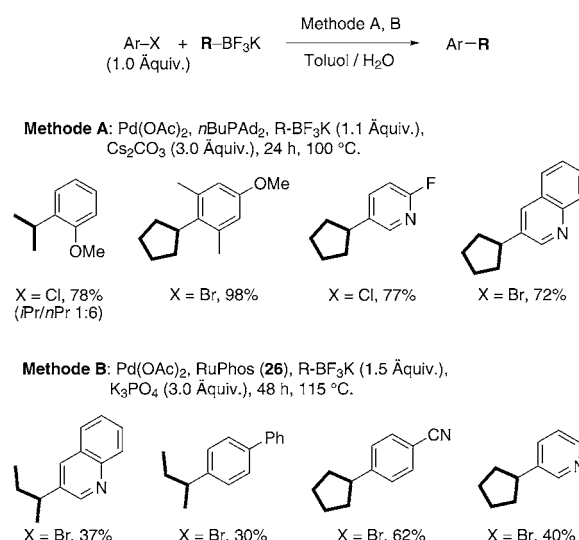


Abbildung 4. Mechanismus für die Bildung von verzweigten (normalen) alkylsubstituierten Arylprodukten (**28b**) und linearen (isomeren) alkylsubstituierten Arylprodukten (**28a**) durch die übergangsmetallkatalysierte Negishi-Kreuzkupplung von sekundären Alkylzinkhalogeniden mit Arylhalogeniden.

Der Mechanismus verdeutlicht, dass Veränderungen der Katalysatorstruktur, welche die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung beschleunigen, die β -Hydrideliminierung und somit eine Isomerisierung unterdrücken. Mehrere Forschungsgruppen haben sich mit diesem Aspekt beschäftigt, indem sie Katalysatoren mit sperrigen Phosphanliganden einsetzten. Diese vergrößern den sterischen am Pd-Zentrum, welches die Kupplungsfragmente für die reduktive Eliminierung in günstiger Weise positioniert. 1972 und 1984 berichteten Kumada/Tamao^[39] bzw. Hayashi,^[40] dass die Komplexe $[NiCl_2(dppp)]$ und $[PdCl_2(dppf)]$ in situ erzeugte sekundäre Alkyl-Grignard-Reagentien und in situ erzeugte sekundäre Alkylzinkreagentien mit einer begrenzten Reihe an Arylhalogeniden zu kuppeln (Schema 15). Molander^[41] und Hoo-



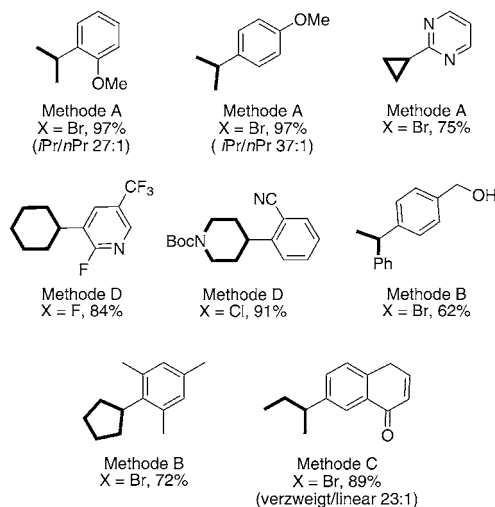
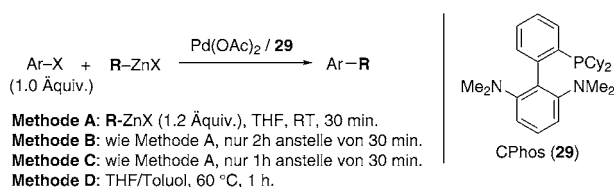
Schema 15.



Schema 16.

genband^[42] veröffentlichten im Jahr 2008 unabhängig voneinander die Suzuki-Miyaura-Kupplung von sekundären Alkyltrifluorboraten mit Arylhalogeniden in Gegenwart von $nBuPAD_2$ bzw. RuPhos (**26**; Schema 16). Diese Publikationen beschreiben vornehmlich die effiziente Kupplung cyclischer Alkyltrifluorborate, weshalb unklar bleibt, ob eine Isomerisierung stattgefunden hat oder nicht; wurden lineare Alkyltrifluorborate verwendet, war das Verhältnis von gewünschtem zu isomerisiertem Produkt mäßig, und Inkompatibilitäten mit funktionellen Gruppen kamen zum Vorschein. Kürzlich veröffentlichten Han und Buchwald einen Beitrag, welcher die Pd-katalysierte Kupplung von sekundären Alkylzinkhalogeniden mit Arylbromiden und aktivierten Arylchloriden mithilfe des sperrigen Liganden CPhos (**29**) ausführlich beschreibt.^[43] Obgleich die β -Hydrideliminierung nicht vollständig zu unterbinden war, zeigten sich unter ihren optimalen Reaktionsbedingungen mit verschiedenen Substraten günstige Verhältnisse von sekundären zu primären Alkylkupplungen (isomerisiert; Schema 17).

Da Gruppe-VIII-Übergangsmetallkomplexe mit sperrigeren Liganden im Allgemeinen schneller eine reduktive



Schema 17.

Eliminierung eingehen als Komplexe mit kleineren Hilfsliganden,^[44] wäre zu erwarten, dass Pd-PEPPSI-IPent (**16**) eine gute Leistung bei der Kupplung von sekundären C_{sp}³-hybridisierten Organometallverbindungen mit Arylhalogeniden zeigt. Eine Reihe von *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierten Brombenzolderivaten wurde daher mit Isopropylzinkbromid in Gegenwart von 1 Mol-% Pd-PEPPSI-IPr (**14**) oder Pd-PEPPSI-IPent (**16**) gekuppelt (Tabelle 2). Der Komplex **16** erbrachte gute Ausbeuten, zeigte aber, was noch wichtiger ist, eine ausgezeichnete Selektivität für die verzweigten Produkte **30** gegenüber den linearen Produkten **31**. Während die Umsätze mit **14** ebenfalls hoch waren, waren in diesen Fällen die Verhältnisse der verzweigten zu den linearen Produkten deutlich kleiner.^[45]

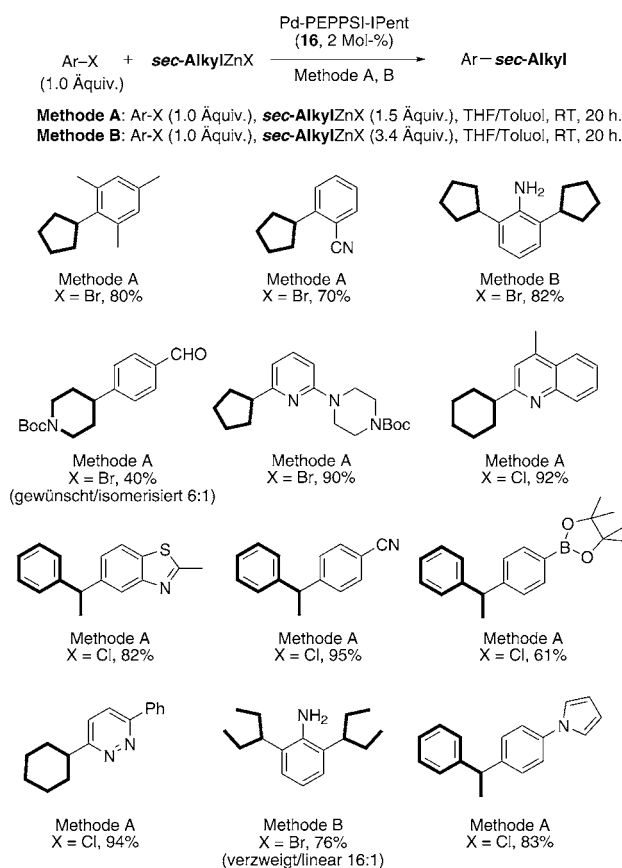
Eine allgemeine Versuchsreihe mit Pd-PEPPSI-IPent (**16**), in der eine Vielzahl von cyclischen und acyclischen sekundären Alkylzinkreagentien sowie verschiedene Arylhalogenide zur Anwendung kamen, ergab hervorragende Ausbeuten für eine Reihe von Substraten (Schema 18). Heteroarylhalogenide, darunter Pyridine, Chinoline, Pyridazine und Benzothiazole, wurden mit hohen Ausbeuten gekuppelt, wobei Aldehyd- oder Nitrilgruppen, die anfällig für einen nucleophilen Angriff sind, unter diesen Bedingungen intakt blieben. Genau wie in der Modellstudie mit acyclischen Alkylzinkreagentien blieb das Verhältnis von verzweigten zu linearen Produkten gut bis ausgezeichnet.^[45]

2.4. Stille-Migita-Kreuzkupplungen bei niedrigen Temperatur

In der Naturstoffsynthese ist die Anwendung von Organostannanen aufgrund ihrer relativ unkomplizierten Synthese und Lagerfähigkeit gut bekannt.^[46] Die Stille-Migita-

Tabelle 2: Durch Pd-PEPPSI-IPr (**14**) und Pd-PEPPSI-IPent (**16**) katalysierte Negishi-Kreuzkupplung von iPrZnBr mit Arylbromiden: Selektivität für verzweigte/lineare Produktisomere.

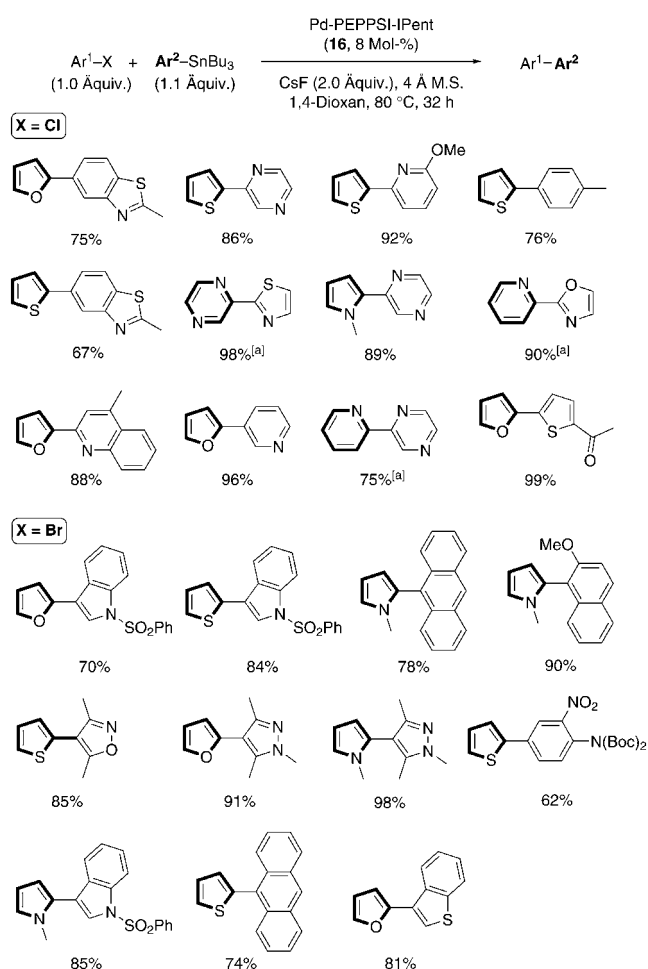
Nr.	Ar-Br	Katalysator	Ausbeute [%]	30/31
1	R = 4-CN	14	85	3:1
		16	92	27:1
2	R = 4-CHO	14	64	6:1
		16	78	39:1
3	R = 4-COCH ₃	14	99	6:1
		16	98	30:1
4	R = 4-CO ₂ CH ₃	14	83	5:1
		16	99	40:1
5	R = 4-OCH ₃	14	89	2.5:1
		16	95	33:1
6	R = 3-CN	14	77	1:1.4
		16	84	11:1
7	R = 3-CHO	14	78	1.6:1
		16	71	22:1
8	R = 3-OCH ₃	14	31	3.5:1
		16	57	34:1
9	R = 2-CN	14	99	1:8
		16	80	2.4:1
10	R = 2-OCH ₃	14	99	1:9
		16	46	2:1



Schema 18. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

Kreuzkupplung wurde eingesetzt, um Heterobiaryle herzustellen, die ein verbreitetes Strukturmotiv in vielen pharmazeutischen Wirkstoffen,^[47] in Liganden für die Übergangsmetallkatalyse^[48] und in funktionellen Polymeren sind.^[49] Allerdings führt die Stabilität der C-Sn-Bindung, welche diese Reagentien derart praktisch zu handhaben macht, zu einer geringeren Reaktivität in der Katalyse, sodass häufig Temperaturen über 100 °C erforderlich sind, um einen brauchbaren Umsatz zu erzielen.^[50] Die PEPPSI-Katalysatoren wurden mit dem Ziel evaluiert, einen Katalysator zu finden, der Stille-Migita-Kreuzkupplung unterhalb von 100 °C vermittelt.

Wie sich herausstellte, zeigt Pd-PEPPSI-IPent (**16**) allgemein eine hohe Leistungsfähigkeit gegenüber einer Vielzahl anspruchsvoller (Hetero)Arylhalogenide mit thiophen-, furan-, pyrrol-, piperazin-, oxazol- und thiazolbasierten Organostannanen (Schema 19). Suzuki-Miyaura-Methoden zur



Schema 19. [a] Die Reaktion wurde wegen mangelnder Stabilität des Organostannans bei 60 °C ausgeführt.

Aryl-Aryl-Kupplung unter Einbeziehung von heteroaromatischen Boronsäuren (z.B. 2-Thiophenboronsäure) führen häufig zur Protodeboronierung, besonders in Gegenwart eines polaren protischen Solvens.^[51] Bei sterisch anspruchsvollen oder elektronenreichen Elektrophilen verläuft die

oxidative Addition nur schleppend, und Nebenreaktionen bereiten zunehmend Sorgen. Zurückgehend auf Erfahrungen mit Kreuzkupplungen von gehinderten Boronsäuren,^[18] war vorgesehen, dass die flexible Raumerfüllung der flankierenden Isopentylgruppen die notwendige Umgebung bereitstellt, um eine reduktive Eliminierung zu unterstützen. Sämtliche Kreuzkupplungen mit Thiophensubstraten ergaben schon bei niedrigen Temperaturen wie 60 °C gute bis ausgezeichnete Ausbeuten.^[52] Diese milden Bedingungen erleichterten die Synthese anderer empfindlicher Einheiten wie Isoxazole, Benzothiazole, Sulfonamide und Furane. Eine gravierende Einschränkung in der Synthese substituierter Furane bildet der leichte Zerfall von Furanmetalloiden (z.B. 2-Furanboronsäure und das entsprechende Trifluorboratsalz) in polaren, protischen Medien.^[53] Aus diesem Grund wurden vorwiegend reaktive elektrophile Partner wie Iod- oder Brom-(hetero)arene als Kupplungspartner für diese Organometallverbindungen eingesetzt. Die optimierten Bedingungen waren für die Kupplung von 2-Furylorganostannan-Reagentien mit weniger reaktiven Arylbromiden und -chloriden gut geeignet. Weiterhin war das Verfahren mit reaktiven funktionellen Gruppen wie Sulfonamid- und Ketogruppen kompatibel, was die Leistungsfähigkeit und Vielseitigkeit von Pd-PEPPSI-IPent (**16**) veranschaulicht.

Die Umsetzungen lieferten gleichermaßen erfolgreich und mit ausgezeichneten Ausbeuten eine Vielzahl von pyrrolhaltigen Biarylen ausgehend von einem breitgefächerten Spektrum an oxidativ addierenden Reaktionspartnern, einschließlich gehinderten (Hetero)Arylbromiden. Bemerkenswert ist, dass eine Vergiftung des Pd-Katalysators^[54] als übliche Ursache für das Versagen von Kreuzkupplungen mit Pyrrolsubstraten bei Pd-PEPPSI-IPent (**16**) nicht zu beobachten war. Ferner waren die Bedingungen für noch anspruchsvollere Substrate mit mehreren Heteroatomen gut geeignet (Thiazole, Oxazole, Piperazine usw.).

Der Wunsch, die Temperatur bei Stille-Migita-Kreuzkupplungen zu senken, ging zum Teil auf die „Temperaturempfindlichkeit“ vieler potenziell wertvoller Kreuzkupplungspartner (z.B. stannylierte Thiazole oder Oxazole) zurück. Ein gründliches Screening verschiedener Bedingungen ergab, dass die Kupplung ohne jegliche Ausbeuteeinbuße bei bis zu 40 °C stattfinden kann. Zum Beispiel wurde 2-(Tributylstannyl)thiophen mit 2-Chlorpyrazin bei 40 °C mithilfe von Pd-PEPPSI-IPent (**16**) quantitativ gekuppelt. Eine weitere Absenkung der Temperatur auf 30 °C war bei dieser Kupplung durch den Einsatz von Pd-PEPPSI-SIPr möglich.^[55]

2.5. Buchwald-Hartwig-Yagapolskii-Arylaminierung unter milden Bedingungen

Die Pd-katalysierte Arylaminierung hat sich zu einem der wertvollsten Verfahren für den Aufbau von C-N-Bindungen entwickelt.^[56] Seit Entdeckung der ersten katalytischen Arylaminierung^[57] wurden umfangreiche Anstrengungen zur Entwicklung des bestmöglichen Katalysator-Ligand-Systems unternommen, um die Reaktionseffizienz zu verbessern. Raumerfüllende tertiäre Phosphane zeigten die weitaus breiteste Anwendbarkeit für diese Transformation.^[58] Zu ei-

nigen bemerkenswerten Liganden (Abbildung 5), die in der Aminierung von Arylhalogeniden und -pseudohalogeniden hochreaktiv sind, gehören Koies PrBu_3 ,^[59] Bellers einzähnige

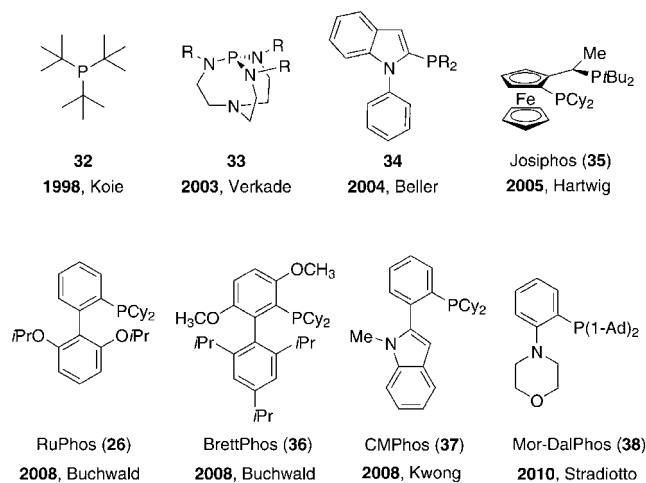


Abbildung 5. Eine Auswahl von sperrigen, hochreaktiven Phosphanliganden, verwendet in Pd-katalysierten Arylaminierungen.

N-substituierte Heteroarylphosphane,^[60] Buchwalds Biarylphosphane,^[61] Hartwigs Ferrocenyldialkylphosphane,^[62,63] Verkades und Kwongs Aminophosphane^[64] sowie Stradiottos phenylenverbrückte P,N-Liganden.^[65] NHC-artige Liganden wurden hingegen in dieser Transformation weit weniger erforscht.^[3,8,21,66,67]

Der allgemein akzeptierte Mechanismus dieser Transformation ist in Abbildung 6 dargestellt.^[68] Mehrere Studien sprechen für die Koordination des Amins und/oder die Deprotonierung des resultierenden Metall-Ammoniumkomplexes als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Katalyse-

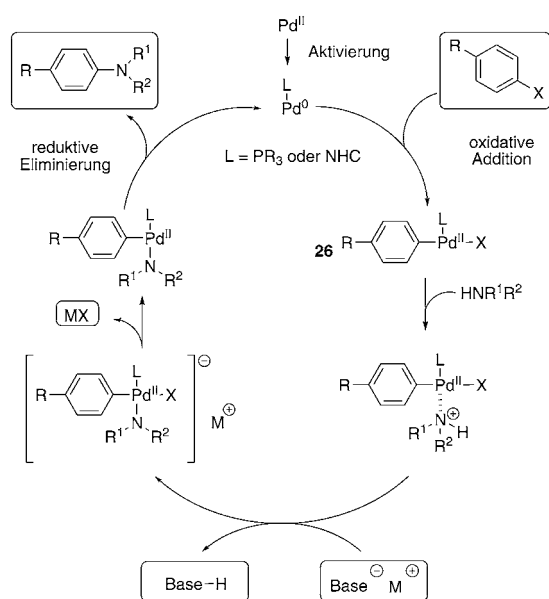


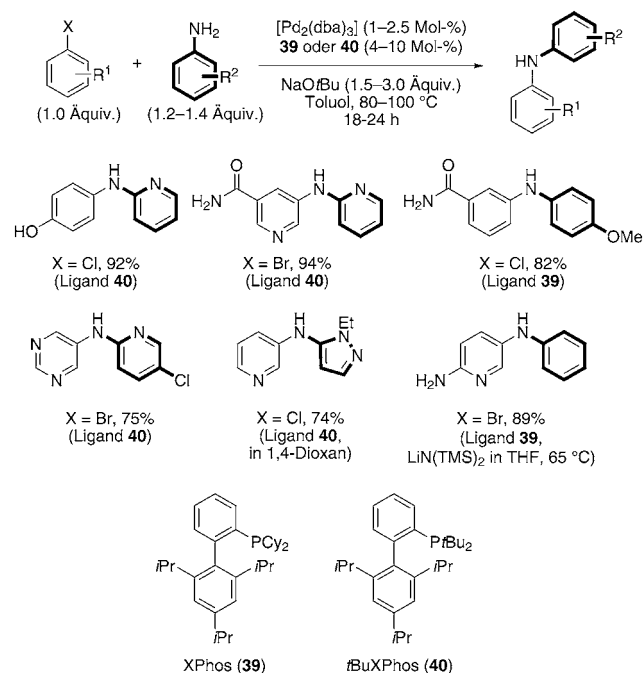
Abbildung 6. Mutmaßlicher Mechanismus der Pd-katalysierten Aminierung.

zyklus.^[21,67,69] Oftmals werden daher starke Basen eingesetzt, um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu begünstigen.^[63,70] So gelang es beispielsweise Hartwig und Mitarbeitern, (Hetero)Arylhalogenide mit primären Aminen in Gegenwart von NaOtBu oder Lithiumbis(trimethylsilyl)amid durch Josiphos (**35**)/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zu kuppeln (Tabelle 3).^[63] Eine

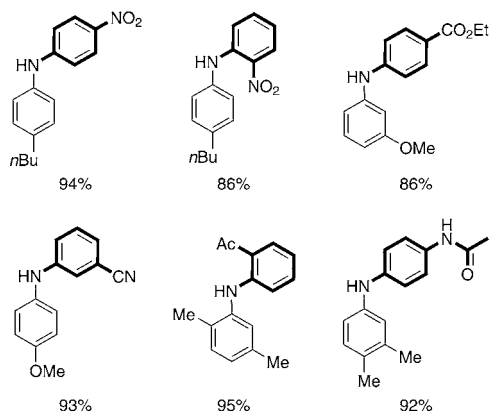
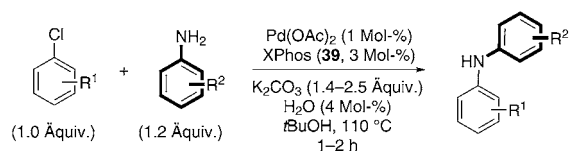
Tabelle 3: Kreuzkupplung von (Hetero)Arylhalogeniden mit primären Aminen, katalysiert durch $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Josiphos (**35**) (1:1) in Toluol.

Nr.	Ar-R ¹	X	R ²	Kat. [%]	Ausbeute [%]
1	2-Py	Cl	Octyl	0.01	98
2	3-Py	Cl	Octyl	0.05	98
3	3-Py	Cl	4-Tolylamino	0.1	66
4	Ph	Cl	Octyl	0.05	99
5	4-Tol	Cl	<i>i</i> Bu	0.02	99
6	2-Py	Br	Octyl	0.01	92
7	3-Py	Br	Bn	0.01	99
8	Ph	Br	Bn	0.005	99
9	3-Py	I	<i>i</i> Bu	0.2	99
10	2-Tol	I	Cyclohexyl	0.05	93

anspruchsvollere Umsetzung, welche die Kupplung von Anilin und Aminoheterocyclen umfasst, wurde ebenfalls unter ähnlich stark basischen Reaktionsbedingungen erreicht (Schema 20).^[71] Allerdings war eine schlechte Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen zu beobachten, sodass die Entwicklung von milden basischen Bedingungen bei niedrigen Temperaturen von Interesse ist, um den Anwendungsbereich dieser nützlichen Reaktion zu erweitern.

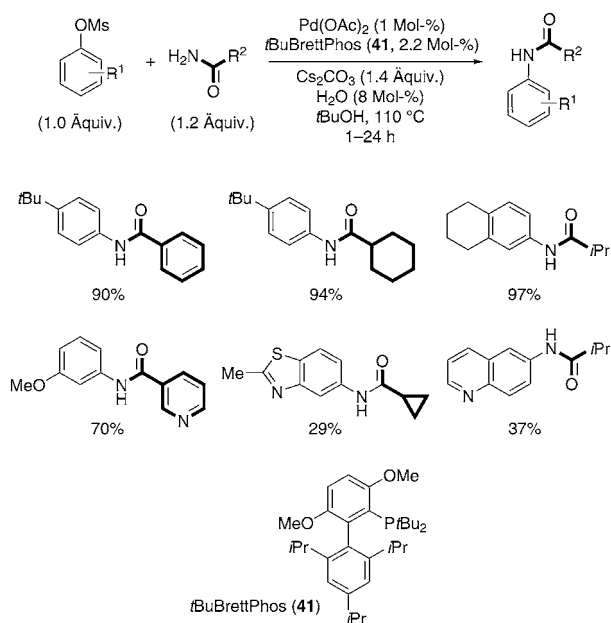


Schema 20.

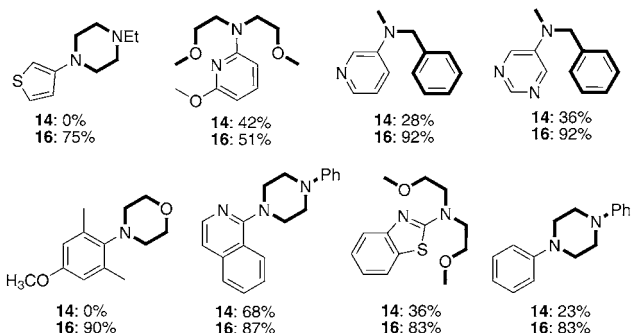
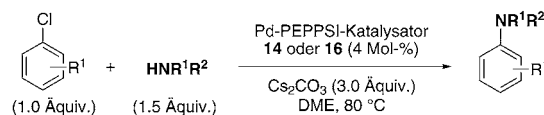


Schema 21.

Zu diesem Zweck arbeiteten Buchwald und Mitarbeiter ein Verfahren zur Kupplung von elektronenarmen Anilinen mit Arylchloriden aus, das K_2CO_3 als Base bei 110 °C verwendet (Schema 21).^[72] Vermutlich senken elektronenziehende Substituenten den pK_s -Wert des Pd-Ammoniumkomplexes so stark, dass die Deprotonierung durch die „schwächere“ Carbonatbase möglich wird. Dieselbe Arbeitsgruppe entwickelte eine weitere effiziente Methode, die es ermöglichte, eine Reihe von (Hetero)Arylmesylaten mit mäßigen bis ausgezeichneten Ausbeuten in die entsprechenden *N*-Arylamide umzuwandeln (Schema 22).^[73] Wie kürzlich nachgewiesen wurde, ist Pd-PEPPSI-IPr (**14**) ein leistungs-



Schema 22.



Schema 23.

fähiger und vielseitiger Präkatalysator für Arylaminierungen in Gegenwart von Cs_2CO_3 in DME.^[21]

Unter Verwendung der für **14** entwickelten optimierten Bedingungen^[21] wurde eine Vielzahl anspruchsvoller Arylchloride mit sekundären Aminen gekuppelt (Schema 23).

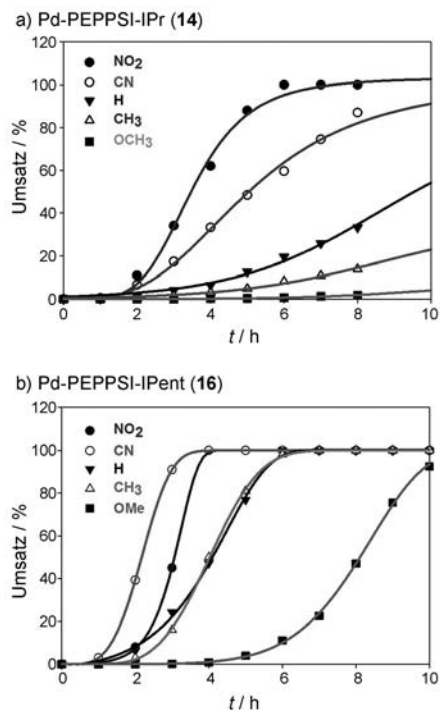
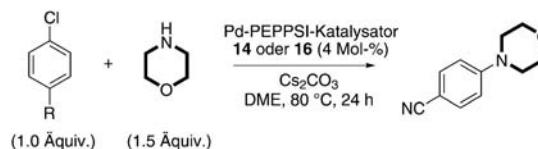


Abbildung 7. Substituenteneinflüsse auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Aminierung von *para*-substituierten Arylchloriden mit Morpholin, katalysiert durch a) Pd-PEPPSI-IPr (**14**) und b) Pd-PEPPSI-IPent (**16**).

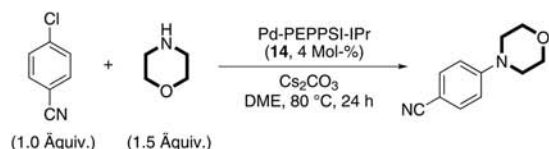
Durchweg konnte Pd-PEPPSI-IPent (**16**) dabei Pd-PEPPSI-IPr (**14**) übertreffen.^[67] Während **14** keine Aktivität bei der Kupplung von Morpholin an 2-Chlor-5-methoxy-1,3-dimethylbenzol zeigte, das sowohl elektronisch als auch sterisch nicht begünstigt ist, lieferte **16** hervorragende Ausbeuten.

Um die Gründe für die unterschiedliche Leistungsfähigkeit von Pd-PEPPSI-IPr (**14**) und Pd-PEPPSI-IPent (**16**) mit Alkylaminsubstraten zu klären, wurde eine kinetische Untersuchung zu der Aminierung einer Auswahl von *p*-substi-

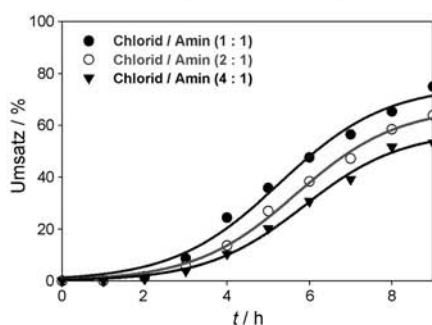
tuieren Arylchloriden mit Morpholin durchgeführt (Abbildung 7).^[67a] Das raumerfüllendere Pd-PEPPSI-IPent übertraf Pd-PEPPSI-IPr in jedem Testfall und in jedem Beispiel; **16** erzielte den maximalen Umsatz in einer kürzeren Zeitspanne und kuppelte auch die elektronenreichsten Arylchloride, bei denen **14** versagte.

Eine detailliertere kinetische Untersuchung zu Alkylaminen hielt die Menge an **14** konstant, variierte aber in systematischer Weise die Konzentrationen von 4-Chlorbenzonitril, Morpholin und Cs₂CO₃ (Abbildung 8). Wurde die Morpholin-Konzentration verdoppelt (Abbildung 8b), stieg die Maximalgeschwindigkeit um etwa 20 % – ein Hinweis darauf, dass die Koordination des Amins an Pd zwar von Bedeutung, aber nicht geschwindigkeitsbestimmend ist. Während die Ordnung der Reaktion bezüglich des Arylchlorids geringfügig kleiner als null war, beeinflusste eine Erhöhung der Cs₂CO₃-Äquivalente die Reaktionsgeschwindigkeit erheblich (Abbildung 8c). Die Verdopplung der Basenäquivalente führte zu einer ungefähren Verdopplung der Maximalgeschwindigkeit, was mit der Deprotonierung als geschwindigkeitsbestimmendem Schritt des Katalysezyklus in Einklang ist.

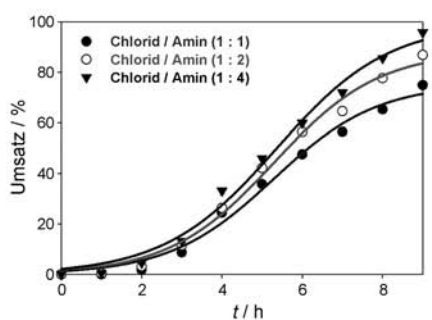
Um eine genauere Analyse der Aminierungen mit den weitaus weniger basischen und daher azideren Anilinderivaten zu erhalten, wurden erneut kinetische Untersuchungen ausgeführt.^[67b] Bei der Aminierung elektronisch unter-



a) Veränderung von [4-Chlorbenzonitril]



b) Veränderung von [Morpholin]



c) Veränderung des Cs₂CO₃-Zusatzes

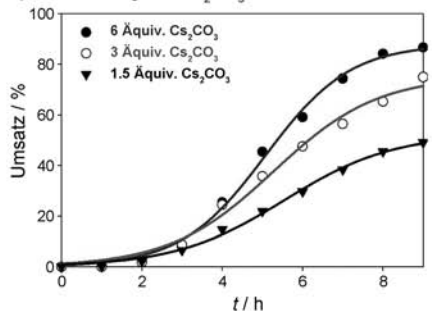
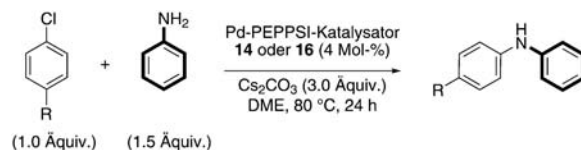
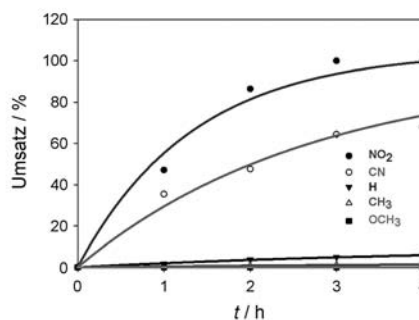


Abbildung 8. Bestimmung des Einflusses des Elektrophils, des Nucleophils und der Base auf die Geschwindigkeit der Aminierung von *para*-Chlorbenzonitril mit Morpholin, katalysiert durch Pd-PEPPSI-IPr (**14**). a) Änderung von [*para*-Chlorbenzonitril] bei konstant gehaltener Base und Morpholin. b) Änderung von [Morpholin] bei konstant gehaltenem *para*-Chlorbenzonitril und Base. c) Änderung von [Cs₂CO₃] bei konstant gehaltenem *para*-Chlorbenzonitril und Morpholin.



a) Pd-PEPPSI-IPr (**14**)



b) Pd-PEPPSI-IPent (**16**)

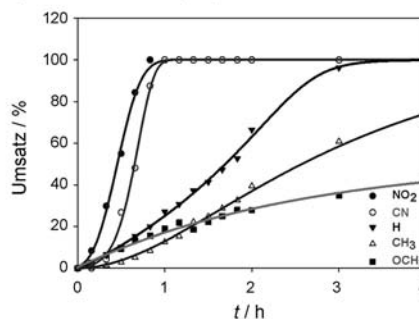


Abbildung 9. Substituenteneffekte auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Arylaminierung von *para*-substituierten Arylchloriden mit Anilin, katalysiert durch a) Pd-PEPPSI-IPr (**14**) und b) Pd-PEPPSI-IPent (**16**).

schiedlicher Arylchloride mit Anilin in Gegenwart von Pd-PEPPSI-IPr (**14**) oder Pd-PEPPSI-IPent (**16**) wirkten sich die Substituenteneffekte in der erwarteten Form auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus (Abbildung 9). Hinsichtlich der Kupplung mit Morpholin zeigte sich, dass die Konzentration des Arylchlorids einen geringen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausübt (Abbildung 10a), was angesichts der

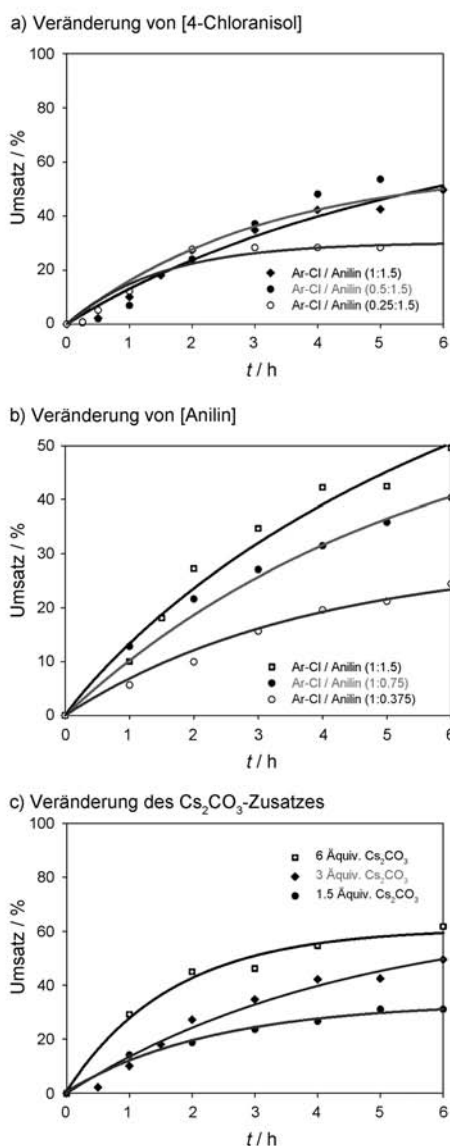
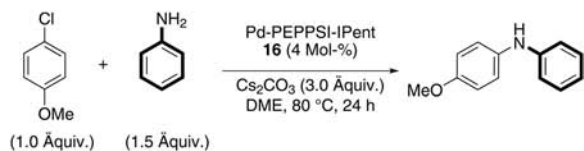


Abbildung 10. Bestimmung des Einflusses des Elektrophils und des Nucleophils, basierend auf der Geschwindigkeit der Arylaminierung von *para*-Anisol mit Anilin, katalysiert durch Pd-PEPPSI-IPent (**16**). a) Änderung von [*para*-Anisol] bei konstant gehaltener Base und Anilin. b) Änderung von [Anilin] bei konstant gehaltenem *para*-Anisol und Base. c) Änderung von [Cs_2CO_3] bei konstant gehaltenem *para*-Anisol und Anilin.

starken σ -Donorwirkung des NHC-Liganden nicht überrascht. Allerdings war festzustellen, dass sowohl die Anilin-Konzentration als auch die Basenäquivalente offenbar einen Einfluss erster Ordnung auf die Geschwindigkeit der Reaktion hatte (Abbildung 10b und c). Zusammen mit den Untersuchungen zu der Reaktion mit Morpholin scheint es, dass die Eigenschaften des Amins festlegen, ob die Bildung des Pd-Ammoniumkomplexes oder die Deprotonierung dieses Komplexes geschwindigkeitsbestimmend ist. Dies kann intuitiv derart erklärt werden, dass es mit zunehmender Nucleophilie des Amins (d.h. Morpholin verglichen mit Anilin) umso leichter wird, die Energiebarriere zu überwinden und den Pd-Ammoniumkomplex zu erhalten, der aus Sicht der induktiven Effekte stabiler sein sollte. Andererseits haben Anilin und dessen Derivate einen niedrigeren $\text{p}K_s$ -Wert (ca. 25) als Morpholin (ca. 36), und ihre entsprechenden Pd-Ammoniumkomplexe ($\text{p}K_s \ll 10$) werden daher leichter deprotoniert. Weiterhin offenbart eine kinetische Untersuchung der Aminierung von Chlorbenzol mit verschiedenen *para*-substituierten Anilinen, dass elektronenarme Aniline sowohl in Gegenwart von Pd-PEPPSI-IPr (**14**) als auch Pd-PEPPSI-IPent (**16**) schlechte Ergebnisse erbringen (Abbildung 11). Angesichts der stärkeren Azidität elektronenarmer Aniline weist diese Studie darauf hin, dass die Koordination des Amins an Pd bedeutsamer als die Deprotonierung sein könnte.

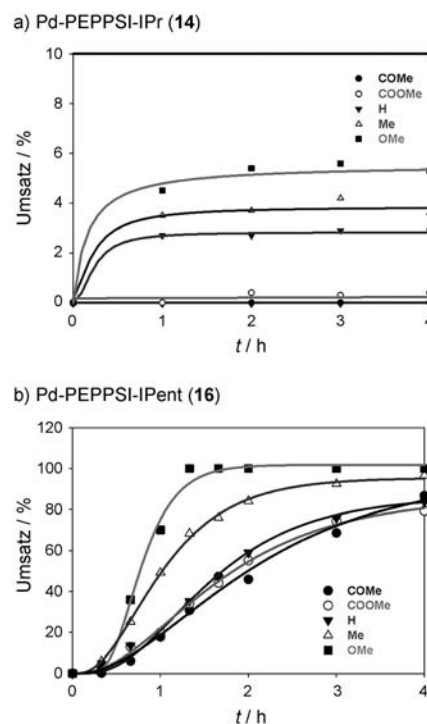
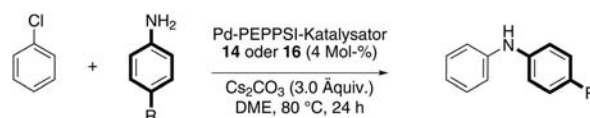
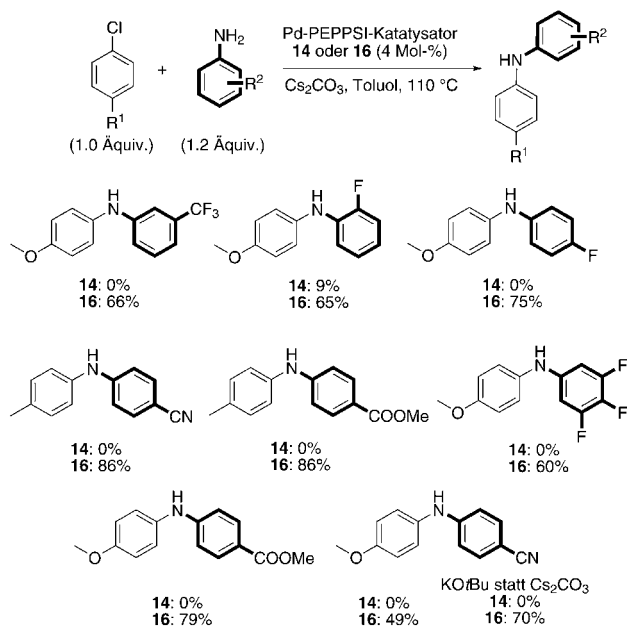


Abbildung 11. Substituenteneinflüsse auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Arylaminierung von Chlorbenzol mit *para*-substituierten Anilinen, katalysiert durch a) Pd-PEPPSI-IPr (**14**) und b) Pd-PEPPSI-IPent (**16**).

Ungeachtet dieser mechanistischen Erwägungen wurde eine Reihe elektronenarmer Aniline in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten mit elektronenreichen Arylchloriden erfolgreich gekuppelt (Schema 24). Dies ist bemerkenswert,



Schema 24.

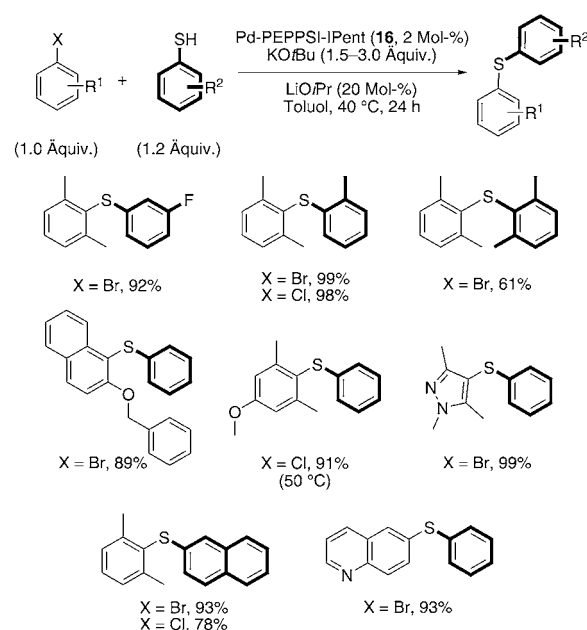
weil hierbei, basierend auf den kinetischen Studien, die ungünstigste Kombination von Reaktionspartnern (elektronenreiche Arylchloride und elektronenarme Aniline) für diese Transformation umgesetzt wird; folglich unterstreicht dieses Resultat die hohe Reaktivität von Pd-PEPPSI-IPent (**16**) in Arylaminierungen. Bezüglich des oben angeführten Gesichtspunkts, dass die Koordination für Aniline aufgrund ihrer schwachen Basizität von größerer Bedeutung ist, ist bemerkenswert, dass Pd-PEPPSI-IPr (**14**) bei der Umsetzung mit *p*-Cyananilin unter Verwendung der starken Base KO^tBu kein Produkt erzeugte, während **16** bei der identischen Transformation eine Ausbeute von 70 % lieferte. Auffallenderweise erbrachte **16** sogar mit einer Carbonatbase 50 % Ausbeute! Dies deutet stark darauf hin, dass nicht allein sterische Eigenschaften am Metallzentrum für die hohe Reaktivität von **16** in dieser Transformation von Bedeutung sind.

2.6. Kohlenstoff-Schwefel-Bindungsbildung bei niedrigen Temperaturen

Während die Arylaminierung das wichtigste Kreuzkuppelungsverfahren zur Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungsbildung ist, existieren auch Beispiele für die Bildung von Aryl-ethern und Thioethern, die bedeutsam und häufige funktionelle Gruppen in Naturstoffen und Pharmazeutika sind.^[74] Die Kreuzkuppelungsmethoden zur Herstellung von Thioethern erfordern üblicherweise erhöhte Temperaturen für einen brauchbaren Umsatz,^[75] wobei Josiphos (**35**) im Allgemeinen als der beste Ligand gilt.^[75e,76] Gestützt auf die in den

vorhergehenden Abschnitten vorgestellten Schlussfolgerungen, wurde Pd-PEPPSI-IPent (**16**) auf seine Fähigkeit geprüft, die Thiolierung von Elektrophilen bei Raumtemperatur oder darunter auszuführen. Ein Hindernis derartiger Kreuzkupplungen bildet der vom Thiolat herrührende Abzug des Pd aus dem Katalysezyklus zu katalytisch inaktiven Pd-Addukten (d.h. [ArPd(SR)₂]⁻ und das dimere [(ArPdSR)₂] über eine Thiolatverbrückung).^[76c] Um diese Ruhezustände zu umgehen, sollte die reduktive Eliminierung, die durch eine optimale sterische Umgebung in **16** unterstützt würde, schnell sein.

Die Sulfinierung von (Hetero)Arylhalogeniden mit Arylsulfiden lief bei 40 °C erfolgreich ab und ergab diverse Diarylthioether unter den bislang mildesten für diese Transformation beschriebenen Reaktionsbedingungen (Schema 25).^[77] Sowohl Arylbromide als auch Arylchloride

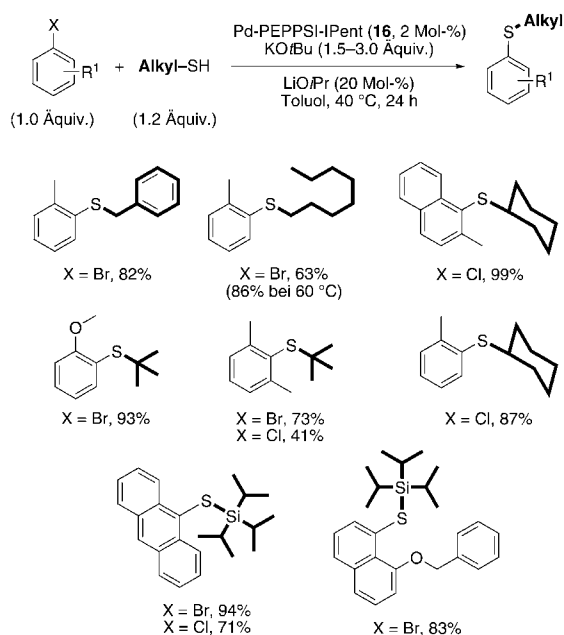


Schema 25.

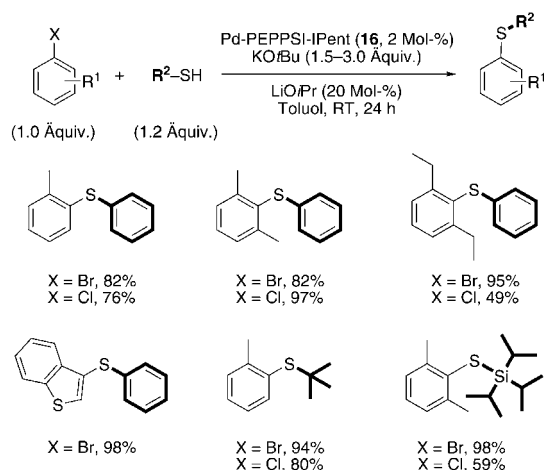
(letztere erforderten für optimale Ergebnisse eine zusätzliche Base) mit Heteroatomen und/oder sterischer Hinderung konnten routinemäßig mit hohen Produktausbeuten gekuppelt werden.

Alkylthiole, die als träge Kuppelungspartner bekannt sind, erwiesen sich bei diesen Kreuzkupplungen als ebenso effektiv wie Arylthiole (Schema 26); sämtliche Substitutionsmuster, einschließlich primär, sekundär und tertiär, wurden toleriert.^[77] Ferner wurde Triisopropylsilanthiol, eine maskierte Form des Schwefels, trotz seiner erheblich raumerfüllenden Komponente routinemäßig gekuppelt. Diese praktikable Route, um freie Thiolgruppen an sp²-hybridisierten Kohlenstoffatomen einzuführen, geht auf Hartwigs Arbeitsgruppe zurück.^[78]

Eine kinetische Untersuchung zeigte auf, dass die meisten Kreuzkupplungen innerhalb von 4–5 h vollendet waren,



Schema 26.



Schema 27.

obwohl die Standardreaktionsvorschrift volle 24 h vorsieht. In einer hiervon ermutigten Überprüfung der Arylsulfonierung bei Raumtemperatur schnitten auch sterisch gehinderte Substrate gut ab (Schema 27). Dieses Verfahren verfügt über die mildesten und am allgemeinsten anwendbaren Reaktionsbedingungen, die für die Bildung von Thioethern über metallkatalysierte Sulfonierungen bisher veröffentlicht wurden.

3. Zusammenfassung

Seit ihrer ersten veröffentlichten Anwendung als Liganden in Pd-katalysierten Kreuzkupplungen vor etwas mehr als einem Jahrzehnt haben NHCs einen langen Weg zurückgelegt – von chemische Kuriositäten hin zu etablierten, kommerziell erhältlichen Liganden für die Katalyse. Die NHC-Metall-

Präkatalysatoren sind äußerst stabil gegenüber Luft und Feuchtigkeit und zeigen eine großartige Reaktivität in einer wachsenden Zahl von Anwendungen. Eine zunehmende sterische Beladung am NHC-Liganden, der das Metall tief in einer Tasche verbirgt, wurde mit einer erhöhten Reaktivität in Kreuzkupplungen in Verbindung gebracht. Eine eingehende Analyse dieser Strukturuntersuchungen hatte die Gestaltung einer Reihe von einzigartigen imidazolbasierten Carben-Pd-Komplexen zur Folge, in denen der Grad an sterischer Beladung stetig zunahm. Dieses Design führte zu Pd-PEPPSI-IPent (16), das nachweislich zu den reaktivsten und allgemeinsten Katalysatoren in Suzuki-Miyaura-, Negishi- und Stille-Migita-Kupplungen zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung sowie in Aminierungen und Sulfinierungen zur Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungsbildung gehört.

Eingegangen am 30. August 2011

Online veröffentlicht am 27. Januar 2012

Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel

- [1] http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html.
- [2] a) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E.-i. Negishi), Wiley, New York, **2002**; b) A. de Meijere, F. Diederich in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Band 1, 2. Aufl. (Hrsg.: N. Miyaura), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 41–123.
- [3] E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2824–2870; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768–2813.
- [4] a) N. Marion, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440–1449; b) F. Glorius, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 1–20.
- [5] L. R. Titcomb, S. Caddick, F. G. N. Cloke, D. J. Wilson, D. McKerrecher, *Chem. Commun.* **2001**, 1388–1389.
- [6] V. César, S. Bellemin-Lapontaz, L. H. Gade, *Organometallics* **2002**, *21*, 5204–5208.
- [7] a) M. S. Viciu, R. F. Germaneau, O. Navarro, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 5470–5472; b) M. S. Viciu, R. A. Kelly, E. D. Stevens, F. Naud, M. Studer, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1479–1482; c) O. Navarro, N. Marion, N. M. Scott, J. González, D. Amoroso, A. Bell, S. P. Nolan, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9716–9722.
- [8] N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101–4111.
- [9] R. Jackstell, M. G. Andreu, A. Frisch, K. Selvakumar, A. Zapf, H. Klein, A. Spannenberg, D. Rottger, O. Briel, R. Karch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1028–1031; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 986–989.
- [10] S. K. Schneider, W. A. Herrmann, E. Herdtweck, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *245*, 248–254.
- [11] C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743–4748.
- [12] Bezüglich Übersichten zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Pd-NHC-Komplexen siehe Lit. [13] sowie: E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 97–111.
- [13] M. G. Organ, G. A. Chass, D.-C. Fang, A. C. Hopkinson, C. Valente, *Synthesis* **2008**, 2776–2797.
- [14] M. Pérez-Rodríguez, A. A. Braga, M. Garcia-Melchor, M. H. Pérez-Temprano, J. A. Casares, G. Ujaque, A. R. de Lera, R. Álvarez, F. Maseras, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3650–3657.

- [15] C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, G. A. Chass, N. Hadei, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, D. H. Setiadi, T.-H. Tang, D.-C. Fang, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9723–9735.
- [16] N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1991–1994.
- [17] G. A. Chass, C. J. O'Brien, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, W.-H. Mu, D.-C. Fang, A. C. Hopkinson, I. G. Csizmadia, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4281–4288.
- [18] M. G. Organ, S. Çalimsiz, M. Sayah, K. H. Hoi, A. J. Lough, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2419–2423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2383–2387.
- [19] M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749–4755.
- [20] M. G. Organ, M. Abdel-Hadi, S. Avola, N. Hadei, J. Nasielski, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 150–157.
- [21] M. G. Organ, M. Abdel-Hadi, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2443–2452.
- [22] J. Nasielski, N. Hadei, G. Achonduh, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, A. Lough, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10844–10853.
- [23] Unveröffentlichte NMR-Spektroskopie-Untersuchungen von M. G. Organ und Mitarbeitern.
- [24] Zu Studien über den Einsatz von Pd-PEPPSI-IPr in der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung siehe Lit. [11] und: a) A. Åslund, A. Herland, P. Hammarström, K. P. R. Nilsson, B. H. Jonsson, O. Inganäs, P. Konradsson, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 1860–1868; b) C. Valente, S. Baglione, D. Candito, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2008**, 735–737; c) J. R. Perkins, R. G. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3290–3291; d) P. Nun, J. Martinez, F. Lamaty, *Synlett* **2009**, 1761–1764; e) D. L. Browne, J. B. Taylor, A. Plant, J. P. A. Harrity, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 396–400; f) C. Bengtsson, F. Almqvist, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 972–975; g) I. Larrosa, C. Somoza, A. Banquy, S. M. Goldup, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 146–149. Zu Studien über den Einsatz von Pd-PEPPSI-IPr in der Negishi-Kreuzkupplung siehe Lit. [19] und: h) L. R. Moore, D. A. Vicić, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1046–1049; i) G. Wang, Z. Huang, E.-i. Negishi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3223–3226; j) I. N. Houpsis, D. Shilds, U. Nettekoven, A. Schnyder, E. Bappert, K. Weerts, M. Canters, W. Vermuelen, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 598–606; k) G. Wang, Z. Huang, E.-i. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3220–3223; l) G. T. Achonduh, N. Hadei, C. Valente, S. Avola, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4109–4111; m) Z. Peng, B. A. Haag, P. Knochel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5398–5401; n) C. Valente, M. E. Belowich, N. Hadei, M. G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4343–4354; o) N. Hadei, G. T. Achonduh, C. Valente, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3982–3985; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3896–3899. Zu Studien über den Einsatz von Pd-PEPPSI-IPr in der Kumada-Tamao-Corriu-Kreuzkupplung siehe Lit. [20] und: p) G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 211–215; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 205–209; q) E. Yagodkin, C. J. Douglas, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3037–3040. Zu Studien über den Einsatz von Pd-PEPPSI-IPr in carbonylierenden Kreuzkupplungen siehe: r) B. M. O'Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5301–5304.
- [25] S. Sase, M. Jaric, A. Metzger, V. Malakhov, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7380–7382.
- [26] M. G. Johnson, M. R. J. Foglesong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7001–7002.
- [27] a) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1907–1912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871–1876; b) T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696.
- [28] G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195–15201.
- [29] T. Hoshi, T. Nakazawa, R. Saitoh, A. Mori, T. Suzuki, J. I. Sakai, H. Hagiwara, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2063–2066.
- [30] Den Begriff „flexible sterische Beladung“ wurde zuerst geprägt in: G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3818–3821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3690–3693.
- [31] Wie zuvor veröffentlicht, erweisen sich streng wasserfreie Bedingungen als unerlässlich, um eine konkurrierende Protodeboronierung der Arylboronsäure zu minimieren. Bezüglich weiterer Informationen zu diesem Vorgang siehe Lit. [24e] sowie: A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6832–6835.
- [32] a) P. Knochel, P. Jones, *Organozinc Reagents—A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, **1999**; b) E. Erdik, *Organozinc Reagents in Organic Synthesis*, CRC, Boston, **1996**.
- [33] C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719–2724.
- [34] J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028–13032.
- [35] a) G. Manolikakes, C. M. Hernandez, M. A. Schade, A. Metzger, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8422–8436; b) G. Manolikakes, M. A. Schade, C. M. Hernandez, H. Mayr, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2765–2768; c) G. Manolikakes, J. Li, P. Knochel, *Synlett* **2009**, 681–686.
- [36] S. Çalimsiz, M. Sayah, D. Mallik, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2058–2061; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2014–2017.
- [37] Q. Liu, Y. Lan, J. Liu, G. Li, Y.-D. Wu, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10201–10210.
- [38] a) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340–1341; b) F. González-Bobes, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360–5361; c) D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788–7789; d) N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3626–3628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556–3558; e) X. Dai, N. A. Strotman, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302–3303; f) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686–3687; g) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297–1299; h) M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, *Synlett* **2005**, 1794–1798.
- [39] K. Tamao, Y. Kiso, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9268–9269.
- [40] T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158–163.
- [41] S. D. Dreher, P. G. Dormer, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9257–9259.
- [42] A. van den Hoogenband, J. H. M. Lange, J. W. Terpstra, M. Koch, G. M. Visser, M. Visser, T. J. Korstanje, J. T. B. H. Jastrzebski, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4122–4124.
- [43] C. Han, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7532–7533.
- [44] a) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **1987**; b) R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 3. Aufl., Wiley, New York, **2001**; c) J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936–1947.
- [45] S. Çalimsiz, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5181–5183.
- [46] a) C. Li, E. A. Pace, M. C. Liang, E. Lobkovsky, T. D. Gilmore, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11308–11309; b) S. Liras, C. L. Lynch, A. M. Fryer, B. T. Vu, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5918–5924; c) S. Hong, M. C. McIntosh, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 19–21.
- [47] Zur Synthese von Misoprostol siehe: a) C. G. Antczak, Y.-F. Lu, S. Raymond, D. To, US-Patent 5,684,177, **1997**. Zur Synthese von Zolofit siehe: b) M. Lautens, T. Rovis, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8967–8976.
- [48] a) C.-M. Liu, B.-H. Chen, W.-Y. Liu, X.-L. Wu, Y.-X. Ma, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *598*, 348–352; b) C.-M. Liu, Y.-L. Guo,

- X.-L. Wu, Y.-M. Liang, Y.-X. Ma, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 612, 172–175; c) I. Weber, F. W. Heinemann, P. Bakatselos, U. Zenneck, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 834–845.
- [49] Z. Bao, W. K. Chan, L. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12426–12435.
- [50] Bezüglich bemerkenswerter neuer Fortschritte in der Stille-Migita-Kreuzkupplung siehe: a) G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 119–122; b) A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6343–6348; c) S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1152–1156; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132–1136; d) W. Su, S. Urgaonkar, P. A. McLaughlin, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16433–16439; e) J. R. Naber, S. L. Buchwald, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 957–961; f) D.-H. Lee, A. Taher, W.-S. Ahn, M.-J. Jin, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 478–480.
- [51] C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3236–3244.
- [52] M. Dowlut, D. Mallik, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4279–4283.
- [53] a) D. Florentin, M. C. Fournie-Zaluski, M. Callanquin, B. P. Roques, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 1265–1272; b) S. Gronowitz, D. Peters, *Heterocycles* **1990**, 30, 645–648; c) L. M. Klingensmith, M. M. Bio, G. A. Moniz, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8242–8245.
- [54] a) M. Yoneyama, M.-A. Kakimoto, Y. Imai, *Macromolecules* **1988**, 21, 1908–1911; b) P. Albers, J. Pietsch, S. F. Parker, *J. Mol. Catal. A* **2001**, 173, 275–286.
- [55] Unter ähnlichen Bedingungen ausgeführte Kontrollexperimente mit PdCl₂ erzeugten keine Biaryl-Kreuzkupplungsprodukte.
- [56] Zu ausgewählten neuen Veröffentlichungen, die Pd-katalysierte Aminierungen zur Herstellung biologisch aktiver Verbindungen nutzen, siehe: a) M. Decker, Y.-G. Si, B. I. Knapp, J. M. Bidlack, J. L. Neumeier, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 402–418; b) V. Sandanayaka, B. Mamat, R. K. Mishra, J. Winger, M. Krohn, L.-M. Zhou, M. Keyvan, L. Enache, D. Sullins, E. Onau, J. Zhang, G. Hallorsdottir, H. Sigthorsdottir, A. Thorlaksdottir, G. Sigthorsson, M. Thorsteinsdottir, D. R. Davies, L. J. Stewart, D. E. Zembower, T. Andreasson, A. S. Kiselvov, J. Singh, M. E. Gurney, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 573–585.
- [57] M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927–928.
- [58] a) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131–209; b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534–1544; c) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6438–6461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338–6361.
- [59] M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617–620.
- [60] F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2983–2990.
- [61] a) M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6686–6687; b) B. P. Fors, D. A. Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13552–13554; c) D. Maiti, B. P. Fors, J. L. Henderson, Y. Nakamura, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 57–68.
- [62] N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553–5566.
- [63] a) Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1395–1399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1371–1375; b) Q. Shen, T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6586–6596.
- [64] a) S. Urgaonkar, J.-H. Xu, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8416–8423; b) C. V. Reddy, J. V. Kingston, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3047–3062; c) C. M. So, Z. Zhou, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6502–6506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6402–6406.
- [65] R. J. Lundgren, B. D. Peters, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 4165–4168; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4071–4074.
- [66] a) J. Huang, G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1307–1309; b) S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1423–1426; c) S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1440–1449; d) A. K. K. Lewis, S. Caddick, F. G. N. Cloke, N. C. Billingham, P. B. Hitchcock, J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10066–10073.
- [67] a) K. H. Hoi, S. Çalimsiz, R. D. J. Froese, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3086–3090; b) K. H. Hoi, S. Çalimsiz, R. D. J. Froese, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 145–151.
- [68] S. Shekhar, P. Ryber, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3584–3591.
- [69] T. Ikawa, T. E. Barder, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13001–13007.
- [70] a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27–50; ein von Hartwig vorgeschlagener, alternativer anionischer Reaktionsweg hilft, die beobachteten hohen Reaktivitäten bei Verwendung von KOtBu zu erklären. Siehe: b) L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12905–12906; c) S. Shekhar, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2007**, 26, 340–351.
- [71] K. W. Anderson, R. E. Tundel, T. Ikawa, R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6673–6677; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6523–6527.
- [72] B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3505–3508.
- [73] K. Dooleweerd, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2350–2353.
- [74] a) G. De Martino, M. C. Edler, G. La Regina, A. Coluccia, M. C. Barbera, D. Barrow, R. I. Nicholson, G. Chiosis, A. Brancale, E. Hamel, M. Artico, R. Silvestri, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 947–954; b) M. C. Bagley, T. Davis, M. C. Dix, V. Fusillo, M. Pigeaux, M. J. Rokicki, D. Kipling, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8336–8342.
- [75] Zu Sulfonierungen, katalysiert durch verschiedene Übergangsmetallkomplexe, siehe Lit. [76,77] sowie: a) T. Itoh, T. Mase, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4587–4590; b) C. Mispelaere-Canivet, J.-F. Spindler, S. Perrio, P. Beslin, *Tetrahedron* **2005**, 61, 5253–5259; c) Y.-C. Wong, T. T. Jayanth, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5613–5616; d) Y. Zhang, K. C. Ngeow, J. Y. Ying, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3495–3498; e) M. Carril, R. SanMartin, E. Domínguez, I. Tellitu, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5100–5105; f) A. Correa, M. Carril, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2922–2925; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2880–2883; g) M. T. Herrero, R. SanMartin, E. Domínguez, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1500–1503.
- [76] a) M. Murata, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7397–7403. Bezüglich unterhalb von 70 °C durchgeführter Sulfonierungen siehe: b) M. A. Fernández-Rodríguez, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1663–1672; c) M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7782–7796.
- [77] M. Sayah, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11719–11722.
- [78] M. A. Fernandez-Rodriguez, J. F. Hartwig, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2355–2359.