

Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen: eine historische Perspektive im Kontext der Nobel-Preise 2010

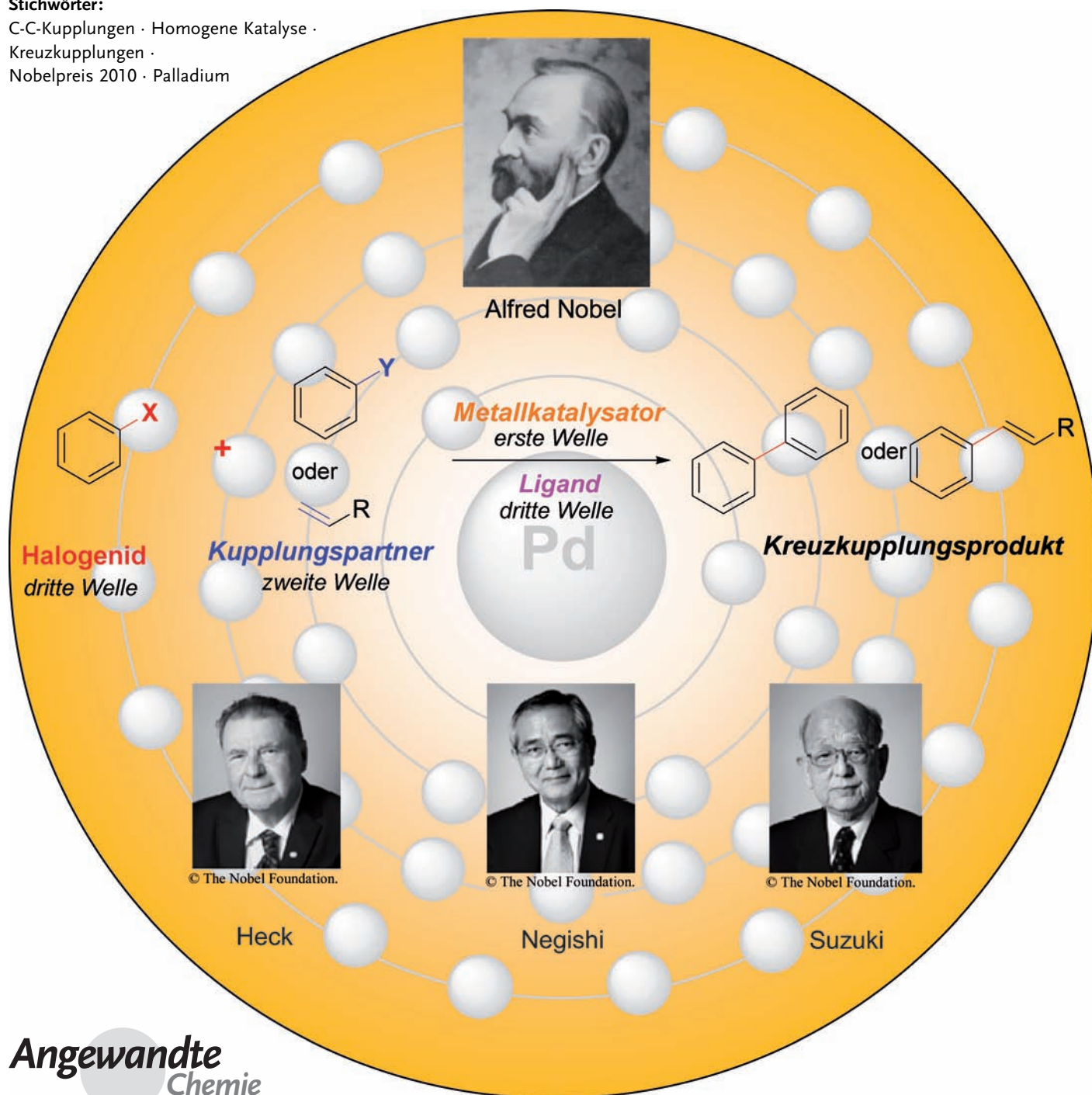
Carin C. C. Johansson Seechurn, Matthew O. Kitching, Thomas J. Colacot* und Victor Snieckus*

Stichwörter:

C-C-Kupplungen · Homogene Katalyse ·

Kreuzkupplungen ·

Nobelpreis 2010 · Palladium



Im Jahr 2010 wurden Richard Heck, Ei-ichi Negishi und Akira Suzuki in den illustren Kreis der Chemie-Nobelpreisträger aufgenommen. Begründet wurde diese Auszeichnung mit ihrer Rolle bei der Entdeckung und Entwicklung von praktischen Methoden zur C-C-Bindungsbildung. Ausgelöst durch ihre Beiträge über höchst nützliche palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen, hat sich seit den frühen 1970er Jahren die Auswahl an verfügbaren Strategien und Methoden in der modernen organischen Synthese grundlegend verändert – sowohl für Chemiker an Hochschulen wie auch in der Industrie. Dieser Aufsatz vollzieht die historische Entwicklung dieser leistungsstarken Reaktionen nach: von den bahnbrechenden Entdeckungen bis hin zu den Kreuzkupplungsverfahren, die heute in der Synthese angewendet und hoch geschätzt werden.

1. Einleitung

Die Verleihung des Chemie-Nobelpreises 2010 an Richard Heck (Abbildung 1a), Ei-ichi Negishi^[2] (Abbildung 1b) und Akira Suzuki^[3] (Abbildung 1c) war ein großes Ereignis für Chemiker auf der ganzen Welt. Schon vor der öffentlichen Bekanntgabe waren ihre Namen – natürlich neben einigen anderen – immer wieder zu vernehmen, wenn die Sprache auf die aussichtsreichsten Kandidaten kam, hatten sie doch mit ihren Arbeiten die Grundlagen für das Gebiet der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen geschaffen. Ihre Beobachtungen führten zu neuen Konzepten beim Aufbau molekularer Verbindungen, und sie ermöglichten äußerst wichtige, bis dahin aber undenkbbare C-C-Bindungsbildungen. Im Laufe der Zeit wurde nach dem Vorbild dieser Entdeckungen ein breites Spektrum an weiteren Kreuzkupplungsreaktionen entwickelt, darunter etwa die heute jedem Synthesechemiker geläufigen Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungen, α -Arylierungen, direkten Arylierungen unter C-H-Aktivierung oder decarboxylierenden Kupplungen. Wohin man sieht, wurden und werden diese leistungsfähigen Verfahren angewendet, erweitert und in neuen Varianten modifiziert – heute mehr denn je zuvor. Die Abbildung 2 belegt den substanziellen Zuwachs an wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Patenten auf diesem Gebiet im vergangenen Jahrzehnt;^[4] dabei war die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung bei Weitem am populärsten, gefolgt von der Heck- und der Sonogashira-Kupplung. Aber auch alle anderen palladiumvermittelten Transformationen erfreuen sich in Hochschulforschung und Industrie eines großen Interesses.

Schema 1 zeigt die allgemein anerkannten Mechanismen dieser palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen.^[5] Der Katalysezyklus beginnt jeweils mit der oxidativen Addition eines Arylhalogenids (oder -pseudohalogenids) an eine katalytisch aktive L_nPd^0 -Spezies. Danach scheiden sich die Wege der Namensreaktionen: In der Mizoroki-Heck-Kupplung^[6] koordiniert ein Olefin an die Pd^{II} -Spezies, und es folgt eine migratorische Insertion im *syn*-Modus. Die Regioselektivität dieser Insertion hängt vom Olefin, vom Katalysator und von den Reaktionsbedingungen ab. Die in diesem Schritt erzeugte

Organopalladiumspezies setzt dann das Alkenprodukt durch eine *syn*- β -Hydrideliminierung frei, und die baseunterstützte Eliminierung von H-X aus $[L_nPd(H)(X)]$ führt wieder zu L_nPd^0 (typischerweise mit $n=2$).^[7] In Negishi- und Suzuki-Miyaura-Reaktionen (ebenso wie in den verwandten Corriu-Kumada-, Stille- und Hiyama-Kupplungen) führt nach der oxidativen Addition hingegen eine Transmetallierung mit einer Organometallspezies zu einem Pd^{II} -Intermediat mit zwei organischen Gruppen. Die anschließende reduktive Eliminierung kuppelt diese beiden Fragmente unter Bildung einer C-C-Bindung; außerdem entsteht eine Pd^0 -Spezies, die erneut in den Katalysezyklus eintritt.

Die Geschichte dieser Kreuzkupplungsprozesse reicht bis in das 19. Jahrhundert zurück. Länger bekannte, konzeptuell ähnliche metallvermittelte Homokupplungsverfahren, etwa die Ullmann- und die Kharasch-Reaktion, haben Chemiker vielleicht schon früh dazu angeregt, auch über Wege zur selektiven Bildung von C-C-Bindungen zwischen zwei verschiedenen Struktureinheiten zu spekulieren. Ein entscheidender Punkt in Kreuzkupplungen ist die Selektivität: Zahlreiche Nebenreaktionen, wie Homokupplung, Isomerisierung, β -Hydrideliminierung und unerwünschte Umwandlungen an funktionellen Gruppen, müssen vermieden werden, wenn eine Methode eine allgemeine praktische Bedeutung für die organische Synthese erlangen soll. Die 1970er Jahre sahen zahlreiche Neuerungen bei Übergangsmetallkataly-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5151
2. Die Ursprünge der Kreuzkupplungsreaktionen	5154
3. Die dritte Welle: Verfeinerung von Kreuzkupplungen	5163
4. Kreuzkupplungen mit alternativen Kupplungspartnern: Geschichte wiederholt sich	5166
5. Industrielle Anwendungen	5168
6. Ausblick: Herausforderungen auf dem Gebiet der Kupplungsreaktionen	5169

[*] Dr. C. C. C. Johansson Seechurn
Johnson Matthey Catalysis & Chiral Technologies, Protech Building
Orchard Road, Royston, SG8 5HE (Großbritannien)

Dr. T. J. Colacot
Johnson Matthey Catalysis & Chiral Technologies
2001 Nolte Drive, West Deptford, NJ 08066 (USA)
E-Mail: colactj@jmtusa.com

Dr. M. O. Kitching, Prof. V. Snieckus
Department of Chemistry, Queen's University
90 Bader Lane, Kingston ON K7L 3N6 (Kanada)
E-Mail: snieckus@chem.queensu.ca



Abbildung 1. a) Prof. Heck während eines Forschungssemesters an der Queen's University (Kanada) mit Prof. Snieckus (2006). b) Prof. Negishi gibt seinen Nobel-Vortrag (2010). c) Prof. Suzuki (Mitte), eingerahmt von Prof. Tamao und Prof. Fu (links) sowie Dr. Colacot und Prof. Hiyama (rechts) vor einer Photographie von Victor Grignard an der Universität Lyon (Frankreich, 2007). Grignards Zitat lautet: „Chacun de nous a son étoile. Suivons-la en nous félicitant de la voir chaque jour un peu plus loin.“^[1]

sierten Prozessen. Wichtige Beiträge lieferten – neben natürlich Heck, Negishi und Suzuki – auch die Gruppen um Beletskaya, Corriu, Kumada, Kochi, Murahashi, Sonogashira, Stille, Trost, Tsuji und Akio Yamamoto. Diese Forscher zeigten, dass Kohlenstoffatome in allen Hybridisierungszuständen (vor allem aber sp^2) palladiumkatalysierte C-C-Bindungsbildungen eingehen können. Im Anschluss an diese Arbeiten wurde die Anwendungsbreite all dieser Reaktionen ständig erweitert. Das Ergebnis waren Kupplungsreaktionen unter milderen Bedingungen, mit geringeren Palladiummengen und effizienteren Katalysatorsystemen, in denen vielfältige Liganden mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften zum Einsatz



Carin Johansson Seechurn studierte am Institute of Science and Technology der University of Manchester und absolvierte dabei einen einjährigen Auslandsaufenthalt an der Ecole Supérieure Chimie, Physique, Electronique de Lyon (Frankreich). An ihren MChem (mit Französisch, 2003) schloss sie eine Doktorarbeit über Organokatalyse unter Anleitung von Dr. Matthew Gaunt (University of Cambridge, Großbritannien) an, in dessen Gruppe sie nach ihrer Promotion (2006) weiter über Palladiumkatalyse forschte. Im Jahr 2008 stieg sie in die Abteilung Catalysis and Chiral Technologies von Johnson Matthey in Royston

(Großbritannien) ein, wo sie metallhaltige Homogenkatalysatoren entwickelt.



Matthew O. Kitching studierte Naturwissenschaften an der University of Cambridge (Abschluss 2006) und wechselte anschließend in die Gruppe von Prof. Steven V. Ley für eine Doktorarbeit über organisch-chemische Methoden im Rahmen des Innovative Technology Centre. Seit 2010 erforscht er in der Gruppe von Prof. Victor Snieckus die Synthese mehrfach substituierter Heterocyclen über kombinierte Ansätze aus dirigierter ortho-Metallierung und Kreuzkupplung.



Thomas J. Colacot promovierte 1989 am Indian Institute of Technology, Madras, in Chemie und erhielt 2004 einen MBA (Strategy & New Venture) der Penn State University. Seit 2004 beschäftigt er sich als ein (globaler) Forschungsleiter für homogene Katalyse der Abteilung Catalysis & Chiral Technologies von Johnson Matthey mit der Entwicklung und wirtschaftlichen Umsetzung neuer Katalysatoren, katalytischer organischer Prozesse und Liganden sowie mit Fragen der Maßstabsvergrößerung und des Technologietransfers. Er ist Fellow der Royal

Society of Chemistry und Coautor von 100 wissenschaftlichen Publikationen, darunter auch Übersichtsartikel und Bücher.



Victor Snieckus ist gebürtiger Litauer. Er studierte an der University of Alberta (BSc Honours) und anschließend an der University of California, Berkeley (bei D. S. Noyce) und der University of Oregon (bei V. Boekelheide). Nachdem er bis 1998 an der University of Waterloo tätig war, übernahm er den Bader Chair of Organic Chemistry an der Queen's University in Kingston. Er wurde mit einem ACS Cope Scholar Award, dem Arfvedson-Schlenk-Preis der GDCh, dem CSC Bernard Belleau Award und dem Ehrenpreis der Litauischen Akademie der Wis-

senschaften ausgezeichnet. In seiner Freizeit spielt er noch immer Eishockey, aber leider nicht mehr Klarinette.

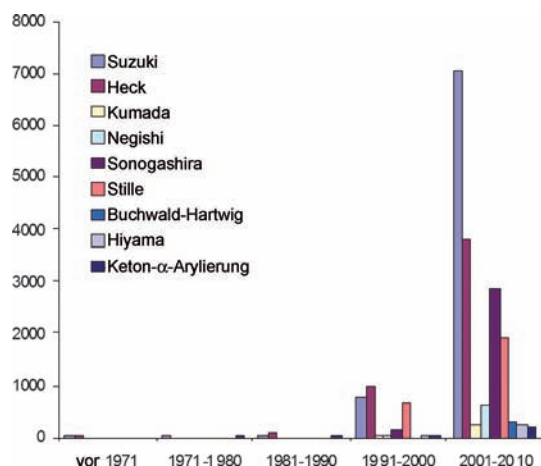
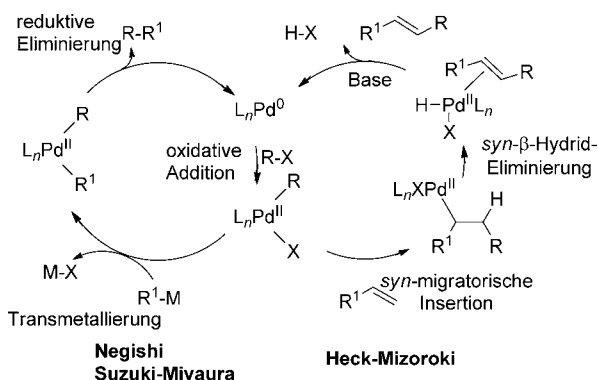


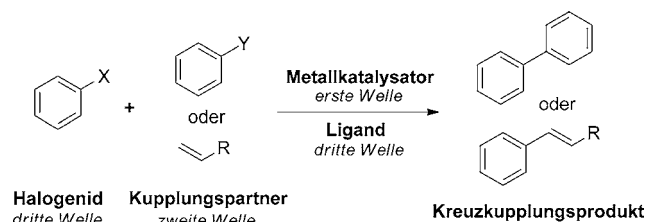
Abbildung 2. Zahlenmäßiger Zuwachs an Veröffentlichungen und Patenten über metallkatalysierte Kreuzkupplungen.



Schema 1. Allgemeine Katalysezyklen für die Mizoroki-Heck-Reaktion sowie die Negishi- und Suzuki-Miyaura-Reaktion.

kamen. Mithilfe dieser leistungsfähigen Liganden wurden schließlich auch neue Kreuzkupplungsverfahren unter Bildung anderer Bindungen entdeckt (z. B. C-N, C-O, C-P, C-S, C-B).

Grob vereinfacht lässt sich die historische Entwicklung der Kupplungsverfahren, nach der Entdeckung des Konzepts, in drei Abschnitte oder Wellen gliedern: die erste Welle mit der Untersuchung der Metallkatalysatoren, die solche Transformationen selektiv vermitteln, die zweite Welle mit der Vergrößerung des Spektrums an Kupplungspartnern, und die dritte Welle mit der (kontinuierlichen und immer noch andauernden) Verbesserung und Erweiterung jeder Reaktionsart durch Variation der Liganden und Optimierung der Reaktionsbedingungen (Schema 2).



Schema 2. Die Entwicklung der Kupplungschemie in drei Wellen, eingeteilt nach den modifizierten Reaktionskomponenten.

In diesem Aufsatz wollen wir Entwicklung dieser Namensreaktionen im Laufe des vergangenen Jahrhunderts nachvollziehen. Die drei Wellen bilden einen Rahmen für eine Zeitreise (Abbildung 3), die uns und die Leser zu den frühesten einschlägigen Berichten führt und über die entscheidenden Durchbrüche bei der Entwicklung der Kupplungsprozesse wieder zurück ins 21. Jahrhundert geleitet.^[8] Bei diesem chemischen Kraftakt können wir die einzelnen

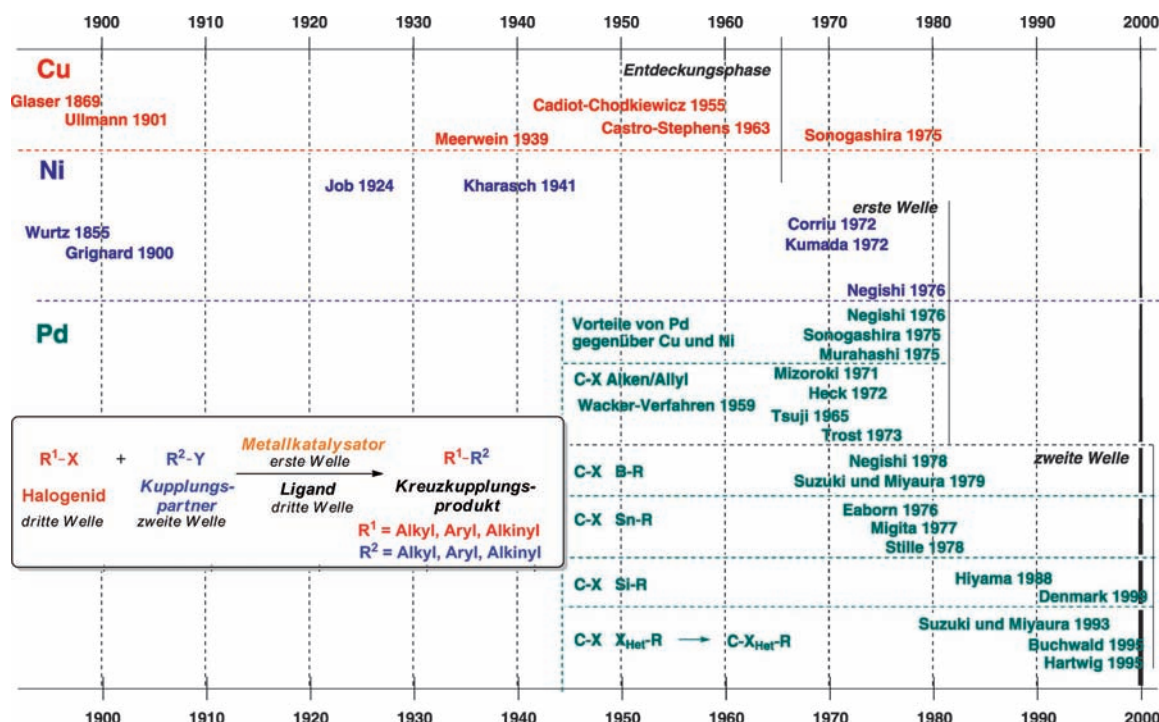


Abbildung 3. Zeitlicher Ablauf der Entdeckung und Entwicklung von metallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.

Reaktionen leider nur in der gebührenden Kürze vorstellen, wofür wir uns hier schon entschuldigen möchten – und, mit der oft bemühten Phrase „unseres besten Wissens“, auch für etwaige unbeabsichtigte Auslassungen. Weil der Nobelpreis im Jahr 2010 spezifisch für Beiträge auf dem Gebiet palladiumkatalysierter Kreuzkupplungen verliehen wurde, werden wir uns auf dieses Metall konzentrieren. In einigen Diskussionen werden wir aber auch andere Metalle erwähnen, um den historischen Ausblick abzurunden. Bei der Beschreibung der aktuellsten Fortschritte werden wir aus Platzgründen nicht auf Details eingehen, sondern nur die wichtigen Ergebnisse herausheben.

2. Die Ursprünge der Kreuzkupplungsreaktionen

2.1. Entdeckung (1869–1963): metallkatalysierte Funktionalisierung von Alkyl- und Arylhalogeniden

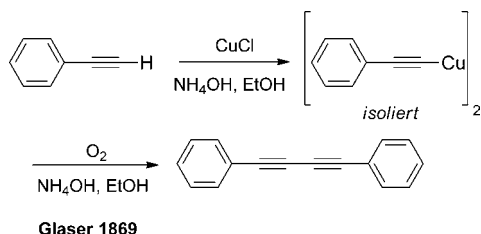
2.1.1. Stöchiometrische Kreuz- und Homokupplungen

Die Geschichte der metallkatalysierten Kreuzkupplungen beginnt mit einer der ältesten Umwandlungsarten der organischen Chemie: den stöchiometrischen metallvermittelten Homokupplungen. Die ersten Literaturbeispiele für Kupplungen – die Anwendung von Metallen, um Bindungen zwischen zwei in geeigneter Weise funktionalisierten sp -, sp^2 - oder sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffzentren aufzubauen – sind bereits 150 Jahre alt. Keine Diskussion der Ursprünge von Kreuzkupplungen wäre vollständig ohne eine zumindest kurze Beschreibung dieser ersten stöchiometrischen Prozesse, denn hier wurde die Grundlage für alle späteren Entwicklungen geschaffen. Mit diesem Wissen können Chemiker von heute die Leistungen würdigen, die hinter vielen der bahnbrechenden Berichte stehen, und die Entwicklungsgeschichte der Kreuzkupplungen besser verstehen.^[9]

Die frühen Entdeckungen zu Kupplungsreaktionen stammten vorrangig aus zwei Gebieten: der Organometallchemie von Kupfer und den Alkali- und Erdalkalimetallen.

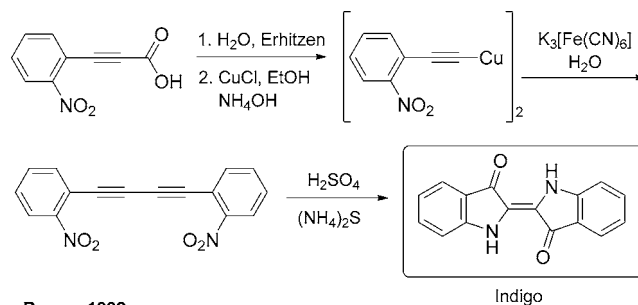
2.1.1.1. Kupfervermittelte Prozesse

Die Geschichte der kupfervermittelten Kupplungen beginnt im Jahr 1869 mit einem Bericht von Glaser über die Homokupplung von Metallacetylen (Schema 3).^[10,11] Seine bahnbrechenden Studien beschreiben die oxidative Dimerisierung von Kupfer- oder Silberphenylacetylid zu Diphenyldiacetylen im offenen Reaktionskolben. Zwar wurde bei dem ursprünglichen Protokoll noch das potenziell explosive^[12] Kupferacetylid isoliert, doch in den folgenden Jahr-



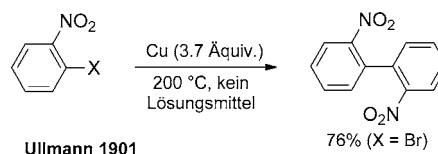
Schema 3. Die Glaser-Kupplung.^[11]

zehnten lernten Syntheschemiker die Vorteile dieser neuen $C(sp)-C(sp)$ -Kupplung zum Aufbau von Acetylenen zu schätzen. Ein eindrucksvolles Anwendungsbeispiel der Glaser-Kupplung liefert die Synthese von Indigo nach Baeyer aus dem Jahr 1882^[13] (Schema 4) – definitiv ein Vorläufer moderner übergangsmetallkatalysierter Synthesestrategien für Indole und verwandte Heterocyclen durch eine Kombination aus Sonogashira-Kupplung und Heteroanellierung.



Schema 4. Baeyers Indigosynthese.^[13]

Nach der Entwicklung der $C(sp)-C(sp)$ -Homokupplung wurden auch kupfervermittelte $C(sp^2)-C(sp^2)$ -Bindungsbildungen entdeckt. 1901 berichtete Ullmann über die Dimerisierung von 2-Brom- und 2-Chlornitrobenzol durch einen Überschuss einer Kupferquelle (Schema 5).^[14,15] Wie üblich

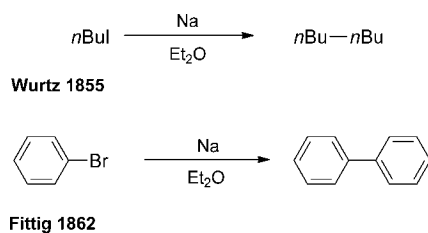


Schema 5. Die Ullmann-Reaktion.^[14]

für die frühen kupfervermittelten Reaktionen, erforderte auch diese Umwandlung recht harsche Bedingungen.^[16] Die Ullmann-Dimerisierung unterschied sich in einem grundlegenden Aspekt von ihrem Vorläufer, der Glaser-Kupplung: Bei der Dimerisierung werden keine nichtsubstituierten Kohlenstoffatome verknüpft, sondern zwei Kohlenstoffatome, die Halogensubstituenten tragen.^[14,15] Dieses Leitmotiv – Kupplungen von halogensubstituierten Kohlenstoffatomen – tauchte zeitgleich auch in Organomagnesium- (Grignard) und Organonatriumchemie auf (Wurtz-Fittig).

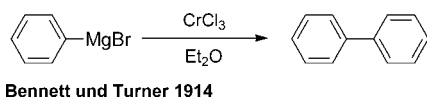
2.1.1.2. Kupplungen von Organomagnesium- und Organonatriumreagentien

Parallel zu den Anfängen der kupfervermittelten Prozesse gab es auch Fortschritte auf dem Gebiet der Organoalkalimetallreagentien. Studien zur Erzeugung von Organonatrium- und Organokaliumspezies hatten bereits deren pyrophoren Charakter und hohe Reaktivität offenbart.^[17] Schon im Jahr 1855^[18] hatte Wurtz die Homodimerisierung von Alkylhalogeniden in Gegenwart von Natrium beschrieben, und 1862 erweiterte Fittig diese Arbeiten um die Homodimerisierung von Arylhalogeniden^[19] und deren Reaktionen mit



Schema 6. Die natriumvermittelte Dimerisierung von Alkyl- und Arylhalogeniden.^[18, 19]

Alkylhalogeniden unter ähnlichen Bedingungen (Schema 6).^[20] Die extrem hohe Reaktivität von Na und K schränkte zweifellos die Anwendung dieser Reagentien ein. Folgerichtig wurden zu Anfang des 20. Jahrhunderts die weniger nukleophilen Grignard-Reagentien entwickelt,^[21] doch auch bei den Umsetzungen dieser milderen Reagentien mit Alkyl- und Arylhalogeniden kam es zu zahlreichen Nebenreaktionen. Zur Bildung von C(sp²)-C(sp²)-Bindungen mithilfe von Grignard-Reagentien war unseres Wissens nichts bekannt, bis Bennett und Turner im Jahr 1914^[22] die Dimerisierung von Phenylmagnesiumbromid bei Zusatz stöchiometrischer Mengen an Chrom(III)-chlorid beschrieben (Schema 7). Einige Jahre später gelang Krzewsky und Turner dann auch eine CuCl₂-vermittelte Homokupplung.^[23]



Bennett und Turner 1914

Schema 7. Chromchlorid-vermittelte Dimerisierung von Grignard-Reagentien.^[22]

Bei all diesen bemerkenswerten Fortschritten waren die frühen metallvermittelten Reaktionen jedoch in zweierlei Hinsicht eingeschränkt: 1) Es wurden schwerlösliche Metallreagentien in *stöchiometrischen Mengen oder im Überschuss* verwendet, und 2) die *Selektivität* zugunsten der Kupplung ließ zu wünschen übrig. Als Umsetzungen waren nur Homokupplungen möglich, und diese wurden von verschiedenen Nebenreaktionen begleitet, die zu unerwünschten Produkten führten. Erste Anzeichen für eine Lösung dieser beiden Probleme tauchten in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts auf. So wurde den weiteren Entwicklungen der Weg geebnet, die letztlich zu den leistungsfähigen selektiven Katalysemethoden von heute geführt haben.

2.1.2. Anfänge der Katalyse: Meerwein-Arylierungen (1939) und Kharasch-Kupplungen von Grignard-Reagentien (1941)

Obwohl Ullmann schon 1905 nachgewiesen hatte,^[24] dass katalytische Kupfermengen die C-O-Kupplung zwischen Phenolen und Arylhalogeniden vermitteln können, blieb der Einsatz von Metallkatalysatoren zur Bildung von C-C-Bindungen zu Beginn des 20. Jahrhunderts ein weitgehend unbeachtetes Konzept. Im Zusammenhang mit den Anfängen der katalytischen C-C-Kupplung hat Corriu^[25] auf die wenig beachteten Studien von Job verwiesen. Dieser französische Chemiker, der in der Zeit zwischen den Weltkriegen tätig

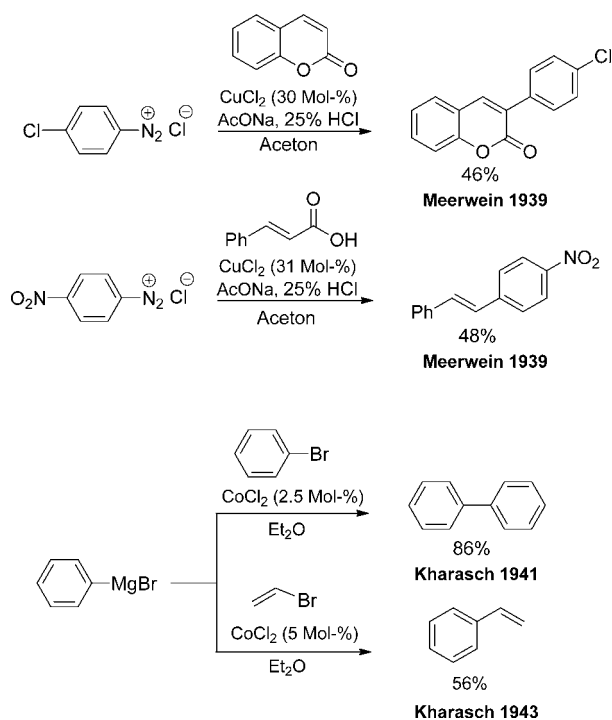
war, erkannte bereits 1923 die katalytische Wirkung von NiCl₂ in Umsetzungen von Phenylmagnesiumbromid mit Ethen, Kohlenmonoxid, Wasserstoff und anderen Gasen.^[26] In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1924 versuchte Job, die Fachwelt von der Bedeutung seiner Beobachtungen zu überzeugen:

„Bref, nous croyons réaliser un progrès en introduisant la catalyse dans le domaine des organométalliques.“^[27] – „Kurz gesagt glauben wir, dass das Feld der Metallorganik durch die Einführung der Katalyse vorangebracht werden kann.“

Jobs Arbeiten sind weitgehend vergessen, und seine Veröffentlichungen wurden von den Forschern, die in seinen Fußstapfen folgten, nicht zitiert. Ein ähnliches Schicksal erlitt auch andere frühe Studien (Schema 8). Im Jahr 1939 berichtete Meerwein über die katalytische Wirkung von Kupfer(II)-Salzen in der Kupplung von Aryldiazoniumsalzen mit substituierten Alkenen.^[28] Diese Reaktionen waren zunächst auf Cumarine und Cinnaminsäuren beschränkt und wurden erst in späteren Jahren erweitert. Wie dem auch sei – es scheint, dass auch die Bedeutung von Meerweins Beobachtungen für das Forschungsgebiet der Kreuzkupplungen, insbesondere der decarboxylierenden Kupplungen, in Vergessenheit geriet.

Die erste systematische Untersuchung zu übergangsmetallkatalysierten C(sp²)-C(sp²)-Kupplungen lieferte 1941 eine Publikation von Kharasch zur Homokupplung von Grignard-Reagentien;^[29] eine allgemeine Beschreibung dieser Reaktion findet sich später in seinem monumentalen Werk über Grignard-Reagentien.^[30] Im Jahr 1943^[31] und in Folgestudien während der 1940er Jahre wurde diese Arbeit um die Kreuzkupplung von Vinylbromid mit Arylmagnesiumspezies in Gegenwart von Cobaltchlorid erweitert. Dabei handelt es sich um die ersten Berichte über die Bildung eines *Kreuzkupplungsprodukts* – die Anwendung von Metallen zur Verknüpfung von zwei *verschiedenen Kupplungspartnern* (Schema 8). Und anders als Jobs Resultate beeinflusste dieses Ergebnis die nachfolgenden Chemikergenerationen, wenn auch mit einiger Verzögerung. So dauerte es bis in die 1970er Jahre, bis Kochi den Mechanismus dieser Prozesse untersuchte; er zeigte außerdem, dass auch Ag-^[32] Cu-^[33] und Fe-Salze^[34] unter ähnlichen Bedingungen katalytisch wirken können. Kochis aufschlussreiche Studien sind von größter Bedeutung für unser heutiges Wissen über die Mechanismen dieser Reaktionen.^[35, 36]

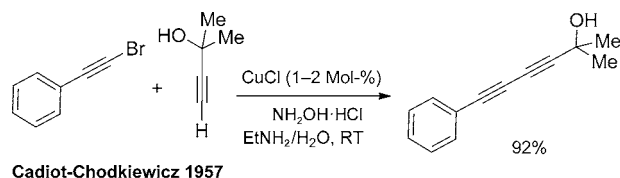
Die frühen Kupplungsreaktionen nach Meerwein und Kharasch mögen streng begrenzt in ihrer Substratauswahl und ihrer Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen gewesen sein, doch sie führten zu einer grundlegenden Erkenntnis: *Übergangsmetalle, in katalytischen Mengen eingesetzt, können die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen bewirken.* Nur leider verhinderten die hierfür zunächst erforderlichen Bedingungen eine verbreitete Anwendung in der Synthese. Ein wichtiges Selektivitätsproblem bei cobalt- und nickelvermittelten Kupplungen ergab sich aus dem stark substratspezifischen Verhältnis von Homokupplung zu Kreuzkupplung und den dadurch unkontrollierbar variierenden Produktausbeuten. Daher wurde in der Folge nach Bedingungen gesucht, unter denen selektiv das Kreuzkupplungsprodukt entsteht.



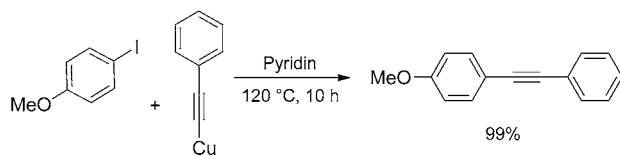
Schema 8. Erste katalytische C-C-Kupplungen nach Meerwein und Kharasch.^[28, 29, 31]

2.1.3. Erste selektive Kreuzkupplungen: Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung (1955) und Castro-Stephens-Kupplung (1963)

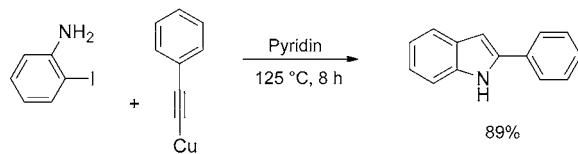
Im Jahr 1955 berichteten Cadiot und Chodkiewicz über die kupferkatalysierte C(sp)-C(sp)-Kupplung von Alkinen mit Bromalkinen,^[37] worauf 1957 eine ausführliche Publikation von Chodkiewicz folgte (Schema 9).^[38] 1963 beschrieben



Cadiot-Chodkiewicz 1957



Castro-Stephens 1963



Castro-Stephens 1963

Schema 9. Die Cadiot-Chodkiewicz- und die Castro-Stephens-Reaktion.^[38, 39]

Castro und Stephens die C(sp)-C(sp²)-Kupplung von Aryl- oder Vinylhalogeniden mit Kupferacetylenen.^[39] Sie erkannten außerdem, dass bei Reaktionen von Aryliodiden, die in *ortho*-Stellung eine nukleophilen Heteroatoms substituent tragen, durch die Cyclisierung des intermediär gebildeten Acetylen Indole oder Benzofurane als Produkte entstehen. Die Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung läuft unter milden Bedingungen ab, während die Vorschrift der Castro-Stephens-Kupplung den Einsatz des schlecht löslichen Kupfer(I)-phenylacetylids und Erhitzen erfordert. Löslichkeitsprobleme, die dazu führen, dass die Ausbeuten von Versuch zu Versuch irreproduzierbar schwanken, werden oft als ein Nachteil dieses Verfahrens genannt.^[40]

Trotz solcher praktischer Unzulänglichkeiten markieren diese bahnbrechenden Arbeiten einen Durchbruch, denn zum ersten Mal war das Selektivitätsproblem grundsätzlich gelöst worden. Durch die Entdeckung dieser ersten *selektiven C-C-Bindungsbildungen* zwischen zwei sp-hybridisierten (Cadiot, Chodkiewicz) oder sp- und sp²-hybridisierten Kohlenstoffzentren (Castro, Stephens) gewann das Konzept der Kreuzkupplung an Form.

Außerdem wurden um diese Zeit einige Grundvoraussetzungen für Kupplungsprozesse erkannt. Allgemein sind für jegliche selektive Kreuzkupplung drei Komponenten erforderlich: 1) ein *Organohalogenid*, meist ein Aryl- oder Alkynylhalogenid, als einer der Kupplungspartner; 2) ein *stöchiometrisch eingesetztes Organometallreagens* als der zweite Kupplungspartner, um die Homokupplung des Halogenids zu vermeiden; dieses kann entweder getrennt (wie bei der Kharasch-Kupplung) oder in situ (wie bei der Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung) erzeugt werden; 3) stöchiometrische oder katalytische Mengen eines *Übergangsmetalls*, das die C-C-Bindungsbildung vermittelt. Dieses Reaktivitätsmuster sollte über 50 Jahre hin als Richtlinie dienen.

Weil die meisten Organiker experimentell arbeiten, wurde das nächste Ziel, die Steuerung von Reaktivität und Selektivität in einer Kupplungsreaktion, mit einem systematischen empirischen Ansatz verfolgt. Bald wurden sowohl der Katalysator als auch das Organometallreagens ausgiebig variiert, um die Substratauswahl auch auf verschiedene sp²- und sp³-hybridisierte Kupplungspartner auszudehnen. In diesen frühen Tagen waren es aber industrielle Forschungsaktivitäten, bei Wacker und Hoechst, sowie Diskussionen zwischen zwei Chemikern bei Hercules, die schließlich – und mehr durch Zufall – zu einer überraschenden Entdeckung führten.

2.2. Die erste Welle (1968–1976): Untersuchung des Metallkatalysators – der Aufstieg des Palladiums

2.2.1. Prolog: Der Wacker-Prozess (1957–1959) offenbart das Potenzial von Palladium

Im Jahr 1805 berichtete Wollaston über die Entdeckung von Palladium (Abbildung 4), die ihm 1802 gelungen war,^[41] in der Folge scheiterten aber sämtliche seiner Versuche, finanziell davon zu profitieren.^[42] Ohne bekannte Anwendungen war das neue Element nur eine chemische Kuriosität: Zu Lebzeiten konnte sein Entdecker 97% des von ihm gewonnenen Palladiums nicht verkaufen.^[42] Während Wollaston auf

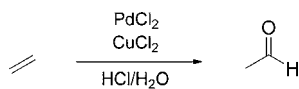


Abbildung 4. Durch Wollaston isolierte Proben von Palladium (links) und Rhodium (rechts), aufbewahrt im Science Museum in London.

seinen Vorräten sitzen blieb, gründete der Metallurge Percival Norton Johnson (der Gründer von Johnson Matthey) um die gleiche Zeit eine Goldraffinerie, und er pries Palladium für chemische Anwendungen, medizinische Instrumente und als Stahlersatz an.^[43] Als Forscher im folgenden 19. Jahrhundert metallvermittelte Oxidationen, Reduktionen und Hydrierungen ungesättigter Kohlenwasserstoffe untersuchten, stand Palladium stets im Schatten seiner aktiveren Gruppennachbarn Platin und Nickel.^[44] Im Laufe der Zeit wurden Katalysatoren mit abgestufter und modifizierter Aktivität entwickelt, als bekannte Beispiele wären etwa Palladium auf Aktivkohle^[45] und der Lindlar-Katalysator^[46] zu nennen. Diese Arbeiten über Palladium und die anderen Elemente seiner Gruppe offenbarten ihre Affinität für Doppel- und Dreifachbindungen und ihre Aktivität bei deren Umwandlungen. In den 1950er Jahren wurde diese Affinität dann in Europa auch industriell genutzt.

Nach dem Zweiten Weltkrieg wurde Europa wieder aufgebaut – und dafür benötigte man reichlich Material. Der wirtschaftliche Aufschwung führte zu einem steigenden Bedarf an bezahlbaren Kunststoffen und Feinchemikalien.^[47,48] In dieser Zeit suchten Chemiker in der zentralen Forschung der Wacker-Chemie, unter der Leitung von Walter Hafner, ursprünglich nach einem Syntheseverfahren, das Ethen in Ethylenoxid umwandelt, beim Überleiten eines Gasstroms aus Ethen und Sauerstoff über Palladium auf Aktivkohle war aber der intensive Geruch von Acetaldehyd wahrzunehmen. Diese Entdeckung und ihre Weiterentwicklung in den kommerziellen Prozess, den man heute als Wacker-Prozess bezeichnet (Schema 10), verschaffte dem Metall Palladium einen Platz in der Synthese organischer Verbindungen.

Im Zuge dieser Studie gelang Hafner auch die erste Isolierung und Charakterisierung eines Palladium- π -Allyl-



Wacker-Chemie GmbH 1959

Schema 10. Der Wacker-Prozess.^[47]

Komplexes.^[49] Nach Tsujis Beobachtung aus dem Jahr 1965, dass Kohlenstoffnukleophile mit Palladium- π -Allyl-Komplexen reagieren (siehe Abschnitt 4.1),^[50] entwickelte sich die Chemie dieser Komplexe parallel zu den länger bekannten Kupplungsverfahren. Die Forschungsprojekte der Wacker-Chemie sollten im Folgenden zu der vielleicht wichtigsten Entdeckung auf dem Gebiet der organischen Synthese im 20. Jahrhundert inspirieren.

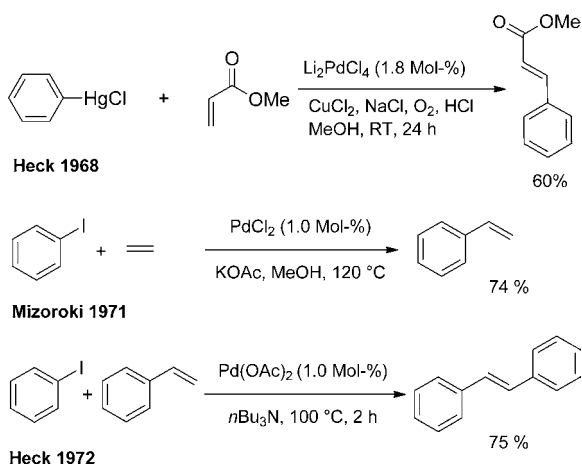
2.2.2. Die Heck-Reaktion (1968–1973): Palladiumkomplexe als Kreuzkupplungskatalysatoren – eine neuartige Reaktivität

Zur selben Zeit kam es auf dem Gebiet der Kupplungschemie zu weiteren interessanten Fortschritten. Zwar erschien in diesen Jahren eine Reihe von Berichten über die direkte Aktivierung von C-H-Bindungen und somit den Verzicht auf eigens funktionalisierte Kupplungspartner (siehe Abschnitt 4.4), doch Untersuchungen mit funktionalisierten Kupplungspartnern erhielten den Vorrang – wohl in der Hoffnung, die Sache zu vereinfachen und selektiver zu gestalten.

Es folgt der Auftritt Richard Hecks: Nach einer Tätigkeit als Postdoktorand stieg Heck bei Hercules Powder Co. ein, wo ihm bei der Projektwahl ein für moderne Industriechemiker kaum mehr vorstellbarer Spielraum eingeräumt wurde. Frei nach der Aufgabenstellung, „irgendetwas mit Übergangsmetallen anzustellen“,^[51] befasste sich Heck mit Reaktionen von Cobaltcarbonylkomplexen. Bei diesen Forschungen machte er wohl viele interessante Beobachtungen, doch die Umsetzung in profitable Anwendungen erwies sich als schwierig, sodass er sich, dem Vorbild seines Kollegen Pat Henry folgend, der Arbeiten zur Wacker-Oxidation ausführte,^[52] der Arylpalladiumchemie zuwandte:

„Im Labor gegenüber arbeitete Pat Henry, der den Mechanismus des kommerziell wichtigen ‘Wacker-Prozesses’ untersucht hatte. ... Pat schlug vor, dass ein β -(Hydroxyethyl)palladiumchlorid-Intermediat unter Eliminierung des Dichloropalladiumhydrid-Anions Acetaldehyd freisetzt. ... Damals hielt man Übergangsmetall-Kohlenstoff-Bindungen für vergleichsweise schwach und anfällig für eine homolytische Spaltung, weil sämtliche Versuche, Verbindungen wie Dimethylpalladium, Dimethylnickel, Methylcobalt oder Trimethyleisen herzustellen, gescheitert waren. Henrys Vorschlag ließ mich daran zweifeln, dass Metall-Kohlenstoff-Bindungen notwendigerweise so schwach sind; ihre Spaltung könnte auch bevorzugt nach anderen Mechanismen erfolgen. Ich entschied mich zu prüfen, was passiert, wenn eine Organopalladiumverbindung ohne β -Wasserstoffatome in Gegenwart von etwas anderem hergestellt wird ... *Im ersten Experiment gab ich Phenylquecksilberacetat zu einer Lösung von Lithiumtetrachloropalladat in Acetonitril, die bei 0°C unter Ethenatmosphäre gerührt wurde. Dabei kam es sofort zu einer Reaktion.*“^[51]

Diese Beobachtung zog im Jahr 1968 die Veröffentlichung einer Reihe von sieben Zuschriften nach sich, in denen Heck als einziger Autor die Reaktionen von Organoquecksilberverbindungen mit Olefinen in Gegenwart katalytischer Mengen von $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$ beschrieb (Schema 11).^[53] Diese interessanten Ergebnisse gaben einen Vorgeschmack auf Hecks



Schema 11. Die ersten Palladium(II)-katalysierten Kupplungen.^[53,55,56]

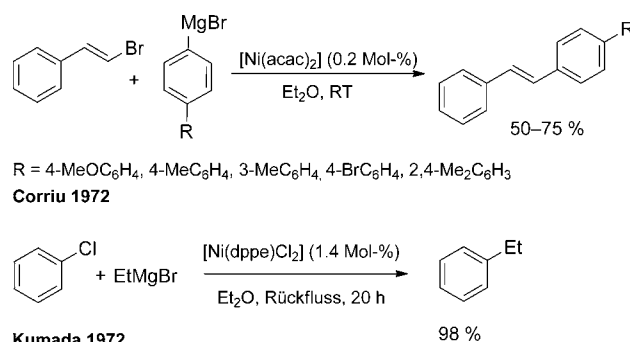
spätere, weit wichtigere Beiträge. Der Einsatz der giftigen Organoquecksilberreagentien ließ abgewandelte Protokolle wünschenswert erscheinen, und schon 1968 stießen Fitton und Mitarbeiter auf einen alternativen Ansatz, als sie das erste Produkt einer oxidativen Addition eines Arylhalogenids an den Katalysator $[\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4]$ charakterisierten.^[54] Unabhängig voneinander und fast zeitgleich beschrieben dann Mizoroki^[55] und Heck^[56,53a] in rascher Folge Kupplungen von Aryl-, Benzyl- und Styrylhalogeniden mit Olefinen unter Palladium(II)-Katalyse (Schema 11) – die heute Mizoroki-Heck-Reaktion^[6] genannte Umwandlung war entdeckt. Über die folgenden Jahrzehnte hin zeigten zahlreiche Forscher, dass diese Reaktionen mit vielen funktionellen Gruppen verträglich und vielseitig anwendbar sind. Gleichmaßen bedeutsam, insbesondere für die Naturstoffsynthese, sind die leistungsfähigen intramolekularen Varianten^[57] dieser Reaktion, was wohl am eindrucksvollsten von Overman demonstriert wurde.^[57] Überdies hat die Fähigkeit zur Einführung quartärer Stereozentren durch intramolekulare Prozesse,^[58] in Kombination mit der Entwicklung asymmetrischer Versionen,^[59] der Mizoroki-Heck-Reaktion eine Sonderstellung unter den Synthesemethoden eingetragen.^[7c]

Mizoroki und Heck hatten eine wundervolle Entdeckung gemacht. Heck hatte eine potenzielle Synergie zwischen zwei bis dahin getrennten Forschungsfeldern erkannt, zwischen der Palladiumchemie und der Kupplungschemie. Der Lohn war die Entdeckung einer neuen Reaktionsart – und die Erkenntnis, dass Palladium als Metall für die Katalyse eine wichtige Rolle spielt. Bezüglich ihres Mechanismus unterscheidet sich die Mizoroki-Heck-Reaktion von den meisten vor ihr beschriebenen Kreuzkupplungsreaktionen in einem entscheidenden Punkt: *Der Einsatz einer zuvor gebildeten Organometallspezies als Kupplungspartner ist nicht erforderlich.* Die kupferkatalysierte Cadiot-Chodkiewicz-Reaktion stellt formal eine analoge Kupplung eines nichtfunktionalisierten Alkins dar (Schema 9), bei dieser Reaktion wird aber vermutlich in situ das Kupferacetylid als Organometallspezies erzeugt. Wenn auch später weitere Ausnahmen entdeckt wurden, etwa die kupferfreie Sonogashira-Kupplung,^[60] kam zu ihrer Zeit einzig die Mizoroki-Heck-Reaktion ohne zwingend erforderlichen Transmetallierungsschritt aus. Dem

Konzept nach kann die Mizoroki-Heck-Reaktion somit als formale vinyliche C-H-Aktivierung eingestuft werden.

2.2.3. Die Corriu-Kumada-Reaktion: Anfänge der nickel-katalysierten selektiven Arylkupplung

Über die Entdeckungen von Heck und Mizoroki gerieten Kharaschs Arbeiten nicht in Vergessenheit. Man versuchte auch weiterhin, durch Verbesserung und Erweiterung von Kupplungen mit Grignard-Reagentien zu selektiven Aryl-Aryl-Verknüpfungsprozessen zu gelangen. Die wohl erste Lösung für das Selektivitätsproblem boten nickelvermittelte Reaktionen an. Bereits 1963 untersuchte Wilke die nickelvermittelte Cyclooligomerisierung von Butadien,^[61] und 1966 beobachtete A. Yamamoto die Bildung von Butan bei der thermischen Zersetzung von $[\text{Et}_2\text{Ni}(\text{byp})]$ (byp = 2,2'-Bipyridin).^[62] Yamamoto isolierte und charakterisierte 1970 auch das erste Produkt der oxidativen Addition eines Arylchlorids an Nickel.^[63] 1971 gelang Semmelhack, aufbauend auf diesen früheren Berichten, die Homodimerisierung eines Arylhalogenids durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen an $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ (cod = 1,5-Cyclooctadien).^[64] Wenig später beschrieben Corriu^[65] und Kumada^[66] unabhängig voneinander nickelkatalysierte Kreuzkupplungen von Aryl- und Alkenylhalogeniden mit Grignard-Reagentien (Schema 12). Diese bahnbrechende Entdeckung machte Hoffnung auf die Entwicklung selektiver Kharasch-Kupplungen, in denen die Bildung von Nebenprodukten durch Homokupplung kein Problem mehr darstellt. Kumada führte außerdem Phosphanliganden ein, um die Reaktivität des Metalls zu modifizieren, und löste dadurch einen lang anhaltenden Trend auf dem Gebiet der Kreuzkupplungsreaktionen aus.



Schema 12. Die Corriu-Kumada-Reaktion.^[65,66]

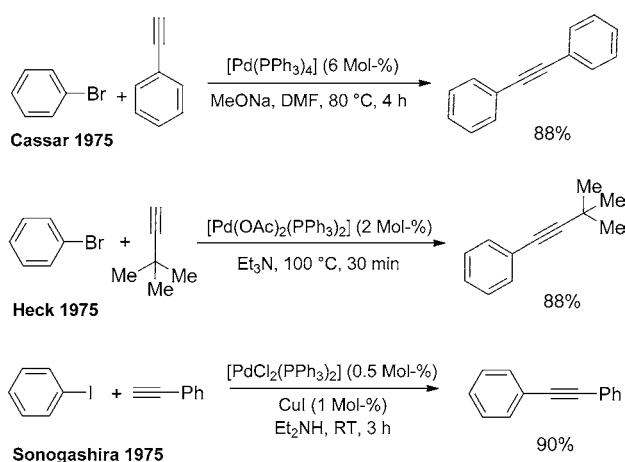
2.2.4. Der Aufstieg von Palladium

Bis in die Mitte der 1970er Jahre sah es nach einer Aufgabenteilung zwischen den drei Metallen aus, die bis dahin für die Kupplungschemie am nützlichsten gewesen waren: Kupfer beherrschte die Acetylenchemie, Nickel hatte das Selektivitätsproblem in Kupplungen mit Grignard-Reagentien gelöst, und Palladium war scheinbar auf die Rolle eines reinen „Alkenophils“ beschränkt, das die Hydrierung von Doppelbindungen oder – nach einem speziellen Mechanismus – die Mizoroki-Heck-Reaktion katalysierte. Während der folgenden fünf Jahre sollte sich das Spektrum der palla-

diumkatalysierten Kupplungsreaktionen aber deutlich verbreitern, wobei Palladium die beiden anderen Metalle in punkto Selektivität übertraf und bald als „Hans Dampf in allen Gassen“ dastand.^[5b]

2.2.4.1. Die Sonogashira-Reaktion (1975): Ein kupfervermittelter Prozess wird zur Palladium-Kupfer-Cokatalyse

Kupfersalze waren die wichtigsten Katalysatoren für die Acetylenkupplung, bis im Jahr 1975 die drei Gruppen um Sonogashira,^[67] Cassar^[68] und Heck^[69] unabhängig voneinander eine palladiumkatalysierte Kupplung von Acetylenen mit Aryl- oder Vinylhalogeniden vorstellten. Die von Sonogashira beschriebenen Reaktionsbedingungen, unter Zusatz eines Kupfer-Cokatalysators, waren ausgesprochen mild im Vergleich zu Cassars und Hecks Protokollen ohne Cokatalysatoren (Schema 13).



Schema 13. Die Sonogashira-Reaktion.^[67–69]

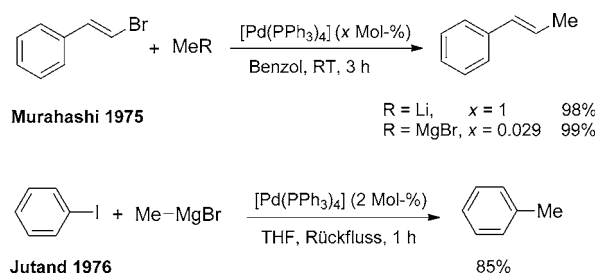
Die Unterschiede zwischen der Sonogashira- und der Castro-Stephens-Kupplung sind augenfällig: Für die Sonogashira-Reaktion genügen katalytische Mengen an Übergangsmetallverbindungen bei Raumtemperatur, während für die Castro-Stephens-Reaktion nach Zusatz stöchiometrischer Kupfermengen (zur Bildung der Kupferacetylide) in siedendem Pyridin erhitzt werden muss, sodass die Glaser-Homokupplung (Abschnitt 2.1.1.1) zur Bildung von Nebenprodukten führt. Die Nachteile der Castro-Stephens-Kupplung einerseits und die gute Verträglichkeit der Sonogashira-Kupplung mit funktionellen Gruppen andererseits geben der letztgenannten Reaktion den Vorzug für Kupplungen im fortgeschrittenen Stadium einer Synthese, gerade wenn als Zielverbindung eine komplexe Struktur wie ein empfindlicher Enin-Naturstoff angestrebt wird.^[70]

2.2.4.2. Die palladiumkatalysierte Corriu-Kumada-Reaktion (1975): Nickelkatalyse wird Palladiumkatalyse

Mit der palladiumkatalysierten Sonogashira-Reaktion war ein zuverlässiges C(sp²)-C(sp)-Kupplungsverfahren entwickelt worden. Die Vorteile der Palladiumkatalyse wurden zunehmend anerkannt, und auf der Suche nach weiteren Er-

folgen wurde sie auch in etablierten nickelkatalysierten Prozessen erprobt.

Kupplungen mit Grignard-Reagentien waren zu dieser Zeit grundsätzlich nickelkatalysierte Prozesse. Bei Versuchen, die Substratbreite der Corriu-Kumada-Reaktion zu vergrößern, wurde aber zwischen 1975 und 1979 von verschiedenen Gruppen eine Reihe aktiver Palladiumkomplexe entdeckt (Schema 14), und Murahashi stellte 1975 die erste palladiumkatalysierte Kupplung von Grignard-Reagentien vor.^[71] Erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind auch die Beiträge von Fauvarque und Jutand,^[72] Sekiya,^[73] Dang^[74] und Negishi.^[75] Organolithiumspezies als Kupplungspartner zu nutzen, war unter Nickelkatalyse unmöglich gewesen. Murahashi gelang auch dies, allerdings erst 1979 in katalytischer Weise.^[71b]



Schema 14. Die palladiumkatalysierte Corriu-Kumada-Kreuzkupplung.^[71,72]

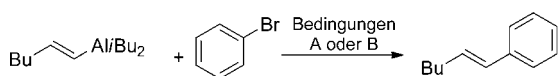
Ähnlich wie die palladiumkatalysierte Sonogashira-Reaktion wies auch die Corriu-Kumada-Kupplung unter Palladiumkatalyse gegenüber ihrem nickelkatalysierten Vorläufer einige spürbare Verbesserungen auf. Die palladiumkatalysierte Corriu-Kumada-Kupplung war stereochemisch zuverlässiger und für eine größere Auswahl an metallorganischen Kupplungspartnern geeignet. Die Selektivitätssteigerung wurde allerdings dadurch erkauft, dass die palladiumkatalysierten Protokolle nur auf die reaktiveren Arylbromide und -iodide anwendbar waren, nicht aber auf Arylchloride. Diese blieben vorerst der Nickelkatalyse vorbehalten, die bei der Kupplung hinsichtlich des Halogenids (und später Pseudohalogenids) weniger wählerisch war als die Palladiumkatalyse. Aber wie so oft in den folgenden Jahren verdrängte Palladium das Nickel auch hierbei, weil seine Reaktivität unter Beibehaltung der besseren Selektivität durch den Einsatz von Liganden gesteigert werden konnte. Wie unten diskutiert wird, zeigt sich dies nirgendwo deutlicher als in Negishis Versuchen, die Auswahl an metallorganischen Kupplungspartnern zu vergrößern.

2.3. Die zweite Welle (1976–1995): neue metallorganische Kupplungspartner

Kupplungsprotokolle mit den reaktiven, anionischen Organomagnesium- und Organolithiumverbindungen waren gleichermaßen durch deren inhärente Unverträglichkeit mit empfindlichen funktionellen Gruppen eingeschränkt. Daher begann um die Zeit, als Mizoroki und Heck ihre Entdeckungen machten, auch die Suche nach weniger reaktiven Organometallspezies.

2.3.1. Die Negishi-Reaktion (1976): Organoaluminium- und Organozinkreagentien als Kupplungspartner

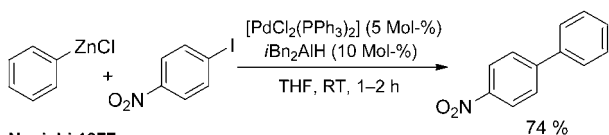
Im Jahr 1976 berichtete Negishi über nickelkatalysierte Kreuzkupplungen von Organoaluminiumreagentien (Schema 15).^[76] Allerdings verlief die Synthese konjugierter



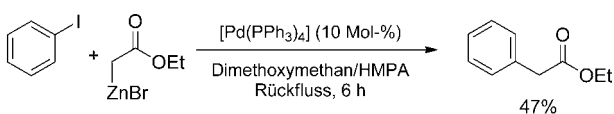
A: $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4]$, THF, 50 °C, 3 h (85% Ausbeute)

B: $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, THF/Hexan, Rückfluss, 24 h (89% Ausbeute)

Negishi 1976



Negishi 1977



Jutand 1977

Schema 15. Die Negishi-Kreuzkupplung.^[76–78]

Diene über Organoaluminiumreagentien in manchen Fällen alles andere als stereospezifisch. Dieses Problem konnte durch den Austausch der Nickelkatalysatoren gegen Palladiumkomplexe gelöst werden. Später setzten Negishi^[77] sowie Fauvarque und Jutand^[78] auch Zinkreagentien in Kreuzkupplungen ein (Schema 15). Der Ersatz der Magnesium- und Lithiumverbindungen durch Organoaluminiumintermediate und Zinkreagentien als Kupplungspartner zeigte vor allem, dass auch Verbindungen anderer Metalle den vermuteten Transmetallierungsschritt eingehen können. Vorausblickend führten Negishi und Mitarbeiter auch Versuchsreihen aus, um noch weitere metallorganische Reagentien als mögliche Kupplungspartner zu identifizieren.^[79] Dabei gelangen ihnen $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ -katalysierte Kupplungen eines Aryliodids mit Zink-, Bor- und Zinnacetylen zu den entsprechenden Alkinen (Tabelle 1).

Negishi und seine Schüler bauten die palladium- und nickelkatalysierten Kupplungsreaktionen ungesättigter organischer Halogenide mit Organozinkreagentien zu einer allgemeinen Methodik aus, die heute durch ihre milden Bedingungen und eine beeindruckende Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen besticht.^[77b] Indem er Alternativen bei den metallorganischen Substraten aufzeigte, erweiterte Negishi den Rahmen des Kreuzkupplungskonzepts beträchtlich. Die Suche nach Derivaten von weniger elektropositiven Metallen als mildere Kupplungspartner konnte beginnen.

2.3.2. Die Stille-Reaktion (1976–1978): Organostannane als Kupplungspartner

1973 beschrieben Atwell und Bokermen die Bildung von Organosilanen in den palladiumkatalysierten Reaktionen von Allylhalogeniden mit einem Disilan.^[81] In der Folge zeigte Matsumoto, dass Arylbromide mit Hexamethyldisilan analog

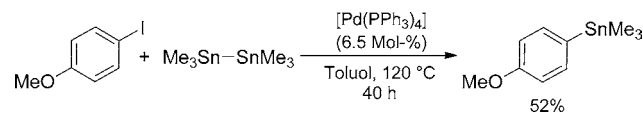
Tabelle 1: Kupplungen von Zink-, Bor- und Zinnacetylen mit einem Aryliodid.^[80]

M	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%] ^[a]	
			Produkt	Ausgangsmaterial
Li	25	1	Spuren	88
Li	25	24	3	80
MgBr	25	24	49	33
ZnCl	25	1	91	8
HgCl	25	1	Spuren	92
HgCl	Rückfluss	6	Spuren	88
BBu ₃ Li	25	3	10	76
BBu₃Li	Rückfluss	1	92	5
AltBu ₂	25	3	49	46
AlBu ₃ Li	25	3	4	80
AlBu ₃ Li	Rückfluss	1	38	10
SiMe ₃	Rückfluss	1	Spuren	94
SnBu ₃	25	1	75	14
SnBu₃	25	6	83	6
ZrCp ₂ Cl	25	1	0	91
ZrCp ₂ Cl	Rückfluss	3	0	80

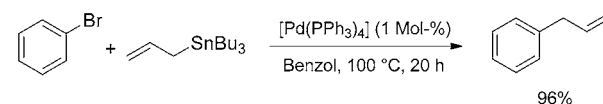
[a] Reaktionsbedingungen, die die besten Ausbeuten ergeben, sind fett hervorgehoben.

reagieren.^[82] Diese Organosilane gingen unter den Reaktionsbedingungen aber keine weitere Kupplung ein, sodass der nächste Durchbruch erst durch den Einsatz von Organozinnreagentien gelingen sollte. In einer bahnbrechenden Publikation stellte Eaborn 1976 die erste palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Organodistannanen mit Aryliodiden vor (Schema 16). Dabei fiel bereits eine wichtige Nebenreaktion auf – die Dimerisierung des eingesetzten Arylhalogenids!^[83] Kurz darauf berichtete Migita über palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von Organozinnreagentien mit Arylbromiden.^[84]

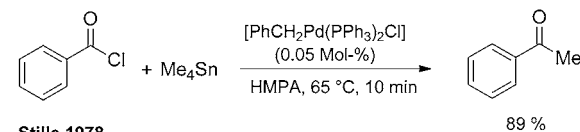
Nach diesen ersten Arbeiten beschrieben Stille und Mitarbeiter 1978 die Synthese von Ketonen^[85] durch die Kupplung von Arylchloriden mit Organostannanen (Schema 16) unter deutlich milderen Bedingungen als in Migitas und Kosugis Bericht. Anfang der 1980er Jahre verfeinerte Stille diese Reaktion weiter zu einer außerordentlich vielseitigen Methode mit bemerkenswerter Verträglichkeit für funktionelle Gruppen. Beispielhafte Anwendungen in Totalsynthe-



Eaborn 1976



Migita 1977



Stille 1978

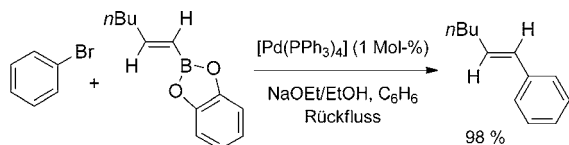
Schema 16. Bahnbrechende Kreuzkupplungen mit Stannanen.^[83–85]

sen änderten die Herangehensweise an C-C-Bindungsbildungen von Grund auf.^[86] In diesem Zusammenhang sind die Beiträge von Beletskaya zu palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen unter Verwendung von Arylzinnreagentien nicht gebührend gewürdigt worden, weil sie ursprünglich auf Russisch publiziert wurden.^[87]

Ohne Frage liegt der größte Nachteil der Migita-Stille-Reaktion im Einsatz der giftigen Organostannane. Trotzdem nimmt diese Reaktion bezüglich der Zahl an Publikationen und Patente im vergangenen Jahrzehnt den vierten Platz ein (Abbildung 2).^[88] Um dieses Toxizitätsproblem zu lösen, musste die Auswahl an metallorganischen Kupplungspartnern abermals vergrößert werden.

2.3.3. Die Suzuki-Miyaura-Reaktion (1979): aktivierte Organoborane als Kupplungspartner

Das letzte verbliebene der drei von Negishi identifizierten Metalle (Zink, Zinn und Bor) wurde von Suzuki nach seiner Heimkehr von einem Postdoktorat bei H. C. Brown nach Japan untersucht. 1979 berichtete er über die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zwischen 1-Alkenylboranen und Arylhalogeniden (Schema 17).^[89] Heck hatte schon 1975 erkannt, dass Boronsäuren in Gegenwart *stöchiometrischer Palladiummengen* als Kreuzkupplungspartner reagieren können,^[90] doch erst Suzuki entdeckte einen *katalytischen* Prozess, aus dem die Suzuki-Miyaura-Kupplung hervorging (Abbildung 2).



Suzuki und Miyaura 1979

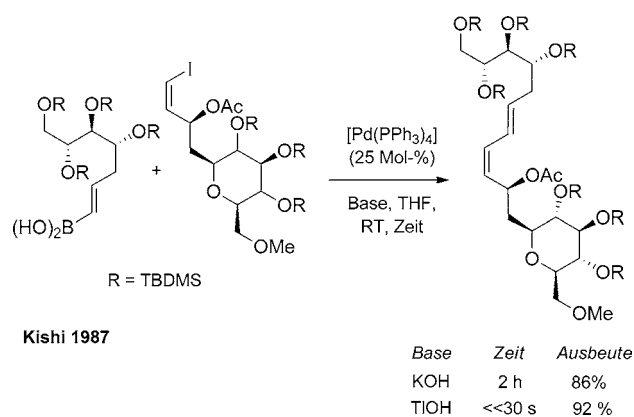
Schema 17. Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.^[89]

Ohne jede Übertreibung kann die Suzuki-Miyaura-Reaktion heute als eine extrem leistungsfähige und allgemeine Methode zur C-C-Bindungsbildung bezeichnet werden.^[91] Einige ihrer Vorteile sind: 1) die leicht zu handhabenden und im Regelfall luft- und feuchtigkeitsbeständigen Organoborreagentien, 2) milde Reaktionsbedingungen und eine bequeme Ausführung und 3) die Bildung kaum giftiger anorganischer Beiprodukte, die leicht entfernt werden können. Dadurch ist die Suzuki-Miyaura-Kupplung besonders nützlich für industrielle Anwendungen.

Modifizierungen der Organoborreagentien führten später zu noch milderen und selektiveren Varianten der Suzuki-Miyaura-Kupplung, namentlich mit BF_3K -Salzen (von Genêt und Molander)^[92,93] oder *N*-Methyliminodiessigsäure-(MIDA)-Boronaten (von Burke).^[94] Vor kurzem stellte Knochel Magnesiumdi(hetero)aryl- und Magnesiumdialkenylboronate als neuartige Reagentien für Suzuki-Kupplungen vor, die durch Umsetzung von Organohalogeniden mit $\text{B}(\text{O}i\text{Bu})_3$ und Mg in Gegenwart von LiCl erhalten werden können.^[95] Oft hat die genaue Beschaffenheit der Organoborspezies großen Einfluss auf die Effizienz einer Reaktion. In Abhängigkeit von den elektronischen und sterischen Ei-

genschaften des Substrats können die wässrig-organischen Lösungsmittelgemische, die für Suzuki-Miyaura-Reaktionen üblich sind, nicht nur eine Protodeborierung bewirken, sondern auch anderweitig beeinflussen, in welcher Form das Borreagens vorliegt (als Boronsäure, Halbester, Boroxin oder Borinsäure). Weil diese Spezies für gewöhnlich nicht charakterisiert werden, kann die Interpretation von gescheiterten Suzuki-Miyaura-Kupplungen oft Probleme bereiten, zumal wenn maßgeschneiderte Boronate eingesetzt werden.

Ein wichtiger Punkt bei Suzuki-Miyaura-Reaktionen ist die Auswahl der Base. Das wohl älteste Beispiel, und überdies ein sehr anschauliches, stammt aus Kishis Studien zum Einfluss von Basen auf eine Reaktion in einer Totalsynthese von Palytoxin (Schema 18).^[96] Hier führte der Wechsel zu Thalliumhydroxid als Base, praktisch schon beim Mischen der Reagentien, zu einer vollständigen Umsetzung. Üblicherweise fallen die Effekte nicht ganz so drastisch aus, aber solche Beispiele vermitteln einen Eindruck von der Bedeutung der eingesetzten Base sowie vom Potenzial der Suzuki-Miyaura-Reaktion in der Synthese.



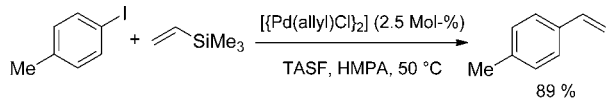
Schema 18. Kishis Untersuchungen zur Bedeutung der Base in der Suzuki-Miyaura-Kupplung.^[96]

Ein Meilenstein bei der Entwicklung der Suzuki-Reaktion war der Nachweis, dass durch die Bildung eines Boronatkomplexes auch metallorganische Komponenten für Kupplungen „aktiviert“ werden können, die unter den Standardbedingungen keine Transmetallierung eingehen. Folglich könnten auch andere metallorganische Verbindungen mit geringerem Elektronegativitätsunterschied zwischen dem Metall und der organischen Gruppe für Kupplungsreaktionen geeignet sein.^[97] Bis dies für eine neue Klasse metallorganischer Verbindungen nachgewiesen wurde, sollten allerdings noch zehn Jahre vergehen.

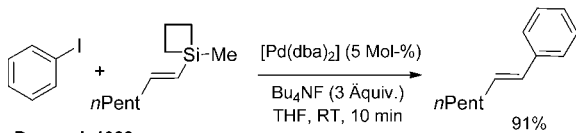
2.3.4. Die Hiyama-Reaktion (1988–1994): Organosilicium-Kupplungspartner

Im Jahr 1982 beschrieb Kumada palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von Organopentafluorosilicaten,^[98] und Hallberg berichtete im selben Jahr über eine Kupplung mit Vinyltrimethylsilan.^[99] Auf diesen Veröffentlichungen aufbauend, stellten Hiyama und Mitarbeiter 1988 palladium- und

nickelkatalysierte Kupplungen von Organosilanen mit Arylhalogeniden und -triflaten vor, bei denen sie der Reaktionsmischung zur Aktivierung eine Fluoridquelle zusetzten (Schema 19).^[100,101] Tris(dimethylamino)sulfonium-difluoro-



Hiyama 1988



Denmark 1999

Schema 19. Die Hiyama-Kreuzkupplung.^[100,103]

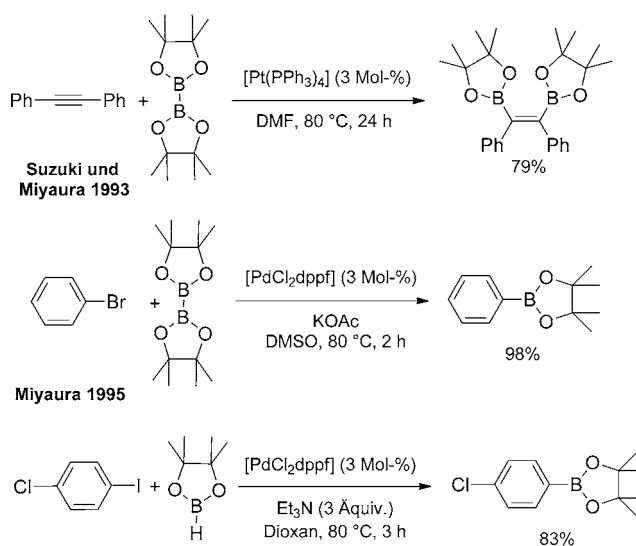
trimethylsilicat (TASF)^[100] oder CsF^[102] erwiesen sich als notwendig, um das Organosilan durch die Bildung einer Silicat-Zwischenstufe für die Transmetallierung zu aktivieren. Die Hiyama-Kupplung stellte eine umweltverträglichere und sichere Alternative zum Einsatz von Organobor- und Organozinkreagentien oder Organostannanen dar. Studien zu weiteren Siliciumreagentien, z. B. Siloxanen (unter anderem verwendet von Denmark^[103] und DeShong^[104]), deuten auf eine zunehmende Bedeutung der Hiyama-Reaktion in naher Zukunft hin.

2.4. Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungen

Bis zu diesem Punkt war für effiziente Kreuzkupplungen – mit Ausnahme der Mizoroki-Heck-Reaktion – stets eine stöchiometrische Menge eines metallorganischen Reaktionspartners erforderlich gewesen. Andersartige Reagentien waren mit wenigen Ausnahmen (z. B. $R_3Si-SiR_3$, $R_3Sn-SnR_3$) für die Funktionalisierung organischer Substrate nicht geeignet. Als in den 1990er Jahren dann aber auch Nicht-Kohlenstoff-Nukleophile in Kreuzkupplungen zum Einsatz kamen, taten sich neue Dimensionen für palladiumkatalysierte Prozesse auf.

2.4.1. Die Miyaura-Borylierung (1993): C-B-Bindungsbildung

Während zwischen 1970 und 1990 den metallorganischen Verbindungen ähnliche Dimere wie Hexamethyldisilan^[105] und Hexamethyldistannan^[83] als Kupplungspartner eingesetzt werden konnten, waren entsprechende Umsetzungen für Borverbindungen mit einer B-B-Bindung noch unbekannt. Erst 1993 berichtete Miyaura über die platinkatalysierte Boronester-Addition an eine Dreifachbindung unter Verwendung eines Diborans als Kupplungspartner (Schema 20).^[106] Wenig später beschrieb er, dass dasselbe Reagens – das heute gut etablierte Bis(pinakolato)dibor $B_2(pin)_2$ – Arylhalogenide in Gegenwart des Palladiumkomplex-Katalysators $[PdCl_2dppf]$ in Arylborationate überführt.^[107] Der Zusatz von KOAc war dabei entscheidend, um zu verhindern, dass das Produkt direkt in einer konkurrierenden

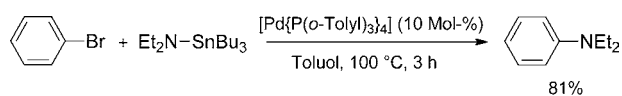


Schema 20. Die Miyaura-Borylierung.^[106–108]

Suzuki-Miyaura-Kupplung weiterreagiert. Im Jahr 1997 modifizierte Masuda dieses Protokoll durch die Verwendung von HB(pin)/Triethylamin,^[108] um die Abfallmenge bei der Einführung von C-B-Bindungen zu reduzieren. Diese Kupplungen mit Borreagentien bereiteten den Weg für eine Reihe katalytischer Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungen.

2.4.2. Die Buchwald-Hartwig-Kupplung (1995): C-N-Bindungsbildung

Migita und Mitarbeiter stellten 1983 die erste palladiumkatalysierte C-N-Kupplung vor, ihr Protokoll verlangte allerdings den Einsatz stöchiometrischer Mengen von wärme- und feuchtigkeitsempfindlichen Tributylzinnamiden (Schema 21),^[109] die zudem teuer und giftig waren. Weil dies die Anwendungsmöglichkeiten stark einschränkte, begann die Suche nach Reaktionsbedingungen, unter denen die freien Amine gekuppelt werden können.



Migita 1983

Schema 21. Migitas Kupplungen mit Amidostannanen.^[109]

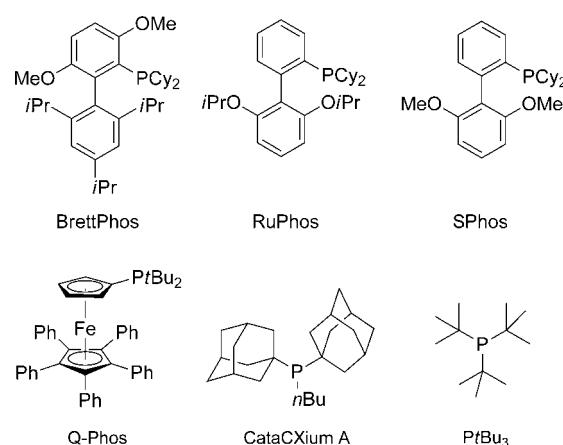
Der früheste Hinweis auf den möglichen Einsatz eines freien Amins mit N-H-Bindung als Kupplungspartner lieferte ein Bericht von Yagupol'skii (Schema 22).^[110] Weil dieser Beitrag in einer russischen Zeitschrift publiziert wurde, blieb er aber weitgehend unbeachtet; außerdem fehlten Kontrollexperimente, die eine S_NAr -Reaktion als alternativen Mechanismus der Produktbildung ausschließen. Im Jahr 1995 setzten Buchwald und Hartwig unabhängig voneinander anstelle des von Migita verwendeten Amidozinnreagens (Schema 21) ein freies Amin ein, und durch den Zusatz einer starken Base wie LiHMDS oder NaOtBu gelang ihnen eine C-N-Kreuzkupplung.^[111] Nach dieser viel beachteten Entdeckung wurden rasch Bedingungen entwickelt, die neben

Schon vor Osborns Beobachtungen hatte Nicholas das pyrophore PtBu_3 in der palladiumkatalysierten carbonylierenden Amidierung von Vinylchloriden eingesetzt.^[124] Fu und Koie wendeten Pd/PtBu_3 -Katalysatorsysteme daraufhin auch in Kupplungsreaktionen mit unaktivierten Substraten wie Arylchloriden an.^[125] Fus erste Veröffentlichung^[125a] löste im Jahr 1998 in akademischer und industrieller Forschung ein erneutes Interesse an diesen Reaktionen aus, das zu einer starken Zunahme der Ligandenvariationsstudien im vergangenen Jahrzehnt führte. 2000 berichteten Fu und Mitarbeiter über den Einsatz des sperrigen elektronenreichen pyrophoren PtBu_3 und des weniger luftempfindlichen PCy_3 als Liganden in Suzuki-Miyaura-Kupplungen von Arylboronsäuren mit $\text{C}(\text{sp}^2)$ -Halogeniden bzw. -Triflaten.^[126] Durch die Auswahl eines geeigneten Liganden erreichten sie eindrucksvolle Chemoselektivitäten, weil sich die Reaktivitätsabfolge für Ar-OTf und Ar-Cl beim Wechsel zwischen den beiden Liganden ändert. DFT-Rechnungen von Schoenebeck und Houk haben eine Erklärung für diese Chemoselektivität geliefert.^[127] Demnach führt eine einfach koordinierte PdPtBu_3 -Spezies zur C-Cl-Insertion, während eine zweifach koordinierte $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ -Spezies die C-OTf-Insertion begünstigt. Schoenebeck zeigte allerdings später durch theoretische und experimentelle Studien, dass auch alleine mit PtBu_3 in polaren Lösungsmitteln in Gegenwart koordinierender Kupplungspartner oder Additive infolge der Bildung anionischer Pd-Spezies ein Selektivitätswechsel zwischen C-Cl und C-OTf eintreten kann.^[128]

Ein Jahr nach seiner richtungsweisenden Arbeit berichtete Fu über den vorteilhaften Einsatz des weniger sperrigen Liganden PCy_3 in der Kupplung von Alkylhalogeniden mit Alkyl- oder Vinylborreagentien.^[129] Zwar war Suzuki schon 1986 die Kupplung von *B*-Alkyl-9-BBN mit Aryliodiden gelungen,^[130] doch durch den Einsatz von Alkylhalogeniden als Kupplungspartnern konnte Fu die Substratpalette deutlich erweitern. Die analoge Umwandlung mit Boronsäuren blieb allerdings weiterhin eine Herausforderung, weil in deren Katalysezyklus die β -Hydrideliminierung als konkurrierender Prozess auftrat. Dieses Problem wurde 2002 teilweise gelöst: Fu beschrieb eine Reaktion bei Raumtemperatur, die durch den Einsatz von PtBu_2Me ermöglicht wird – ein Ligand, der hinsichtlich seiner sterischen und elektronischen Eigenschaften zwischen PCy_3 und PtBu_3 einzuordnen ist.^[131] Dieses Resultat soll hier stellvertretend für die Entwicklung zahlreicher neuer Liganden in den vergangenen zehn Jahren stehen.^[114a, 132, 133] Weitere erwähnenswerte Beispiele sind die Diadamantyl-Liganden von Beller (CataCXium),^[134] die Dialkylbiarylphosphane von Buchwald^[135] und die hoch aktiven Dialkylferrocenphosphan-Liganden von Hartwig (Q-Phos; Schema 24)^[136] sowie die nukleophilen Carbene, die neuerdings unter anderem durch Nolan in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen eingesetzt werden.^[137]

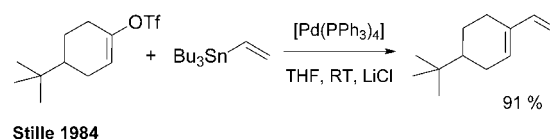
3.2. Pseudohalogenide als Kreuzkupplungspartner

Während in der zweiten Entwicklungswelle der Kreuzkupplungen vor allem die Auswahl an metallorganischen Komponenten vergrößert wurde, blieben die Organohalogenide



Schema 24. Hoch aktive tertiäre Phosphanliganden.^[124, 125, 134–136]

nide immer die gleichen: meist Aryliodide und -bromide, zuweilen auch aktivierte Arylchloride. Erst später wurde diese Komponente stärker variiert, und es kamen andere Abgangsgruppen zum Einsatz, die heute als *Pseudohalogenide* bezeichnet werden – Funktionalitäten, die in Kreuzkupplungen in derselben Weise reagieren wie Aryliodide oder -bromide. Zu Anfang der 1980er Jahre wurde die Möglichkeit der oxidativen Addition einer C-O-Bindung an Palladium(0) nachgewiesen, als Negishi und Semmelhack unabhängig voneinander über palladiumkatalysierte Kupplungen von Allylsulfonaten mit unterschiedlichen Nukleophilen berichteten.^[138] Stille erweiterte diese Arbeit im Jahr 1984 durch die erste erfolgreiche Kupplung von Vinyltriflaten mit Organozinreagentien (Schema 25).^[139]



Schema 25. Die ersten C-N-Kreuzkupplungen von Vinyltriflaten.^[139]

Weil Vinyltriflate leicht verfügbar sind, erweiterte diese Beobachtung das Substratspektrum für Kreuzkupplungen beträchtlich. Auf der langen Liste von Pseudohalogeniden, die an palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen teilnehmen können, finden sich mittlerweile unter anderem auch Sulfonate wie OMs^[140] und OTs,^[141, 142] Diazoniumsalze^[143] und hypervalente Iodreagentien.^[144] Wegen Problemen bei der oxidativen Addition eignen sich nicht alle Pseudohalogenide für palladiumkatalysierte Kupplungen; in diesen Fällen scheinen sich Nickelkatalysatoren als Alternative anzubieten, was die Liste an erfolgreichen Transformationen noch verlängert.^[145]

3.3. Kreuzkupplungen im großen Maßstab – der Einsatz zuvor gebildeter Komplexe als Katalysatoren

Im Jahr 1969 verglich Woodward die unterschiedlichen Aspekte und Triebkräfte der Forschung an Hochschulen und in der Industrie.^[146] Wie so oft brachte er die Sache auf den

Punkt: Im akademischen Umfeld machte er die Intuition als die wichtigste Fähigkeit aus, während in der Industrie logisches Denken entscheidend sei (Tabelle 2). Diese Ansicht hat

Tabelle 2: R. B. Woodwards Vergleich von akademischer und industrieller Forschung.^[146]

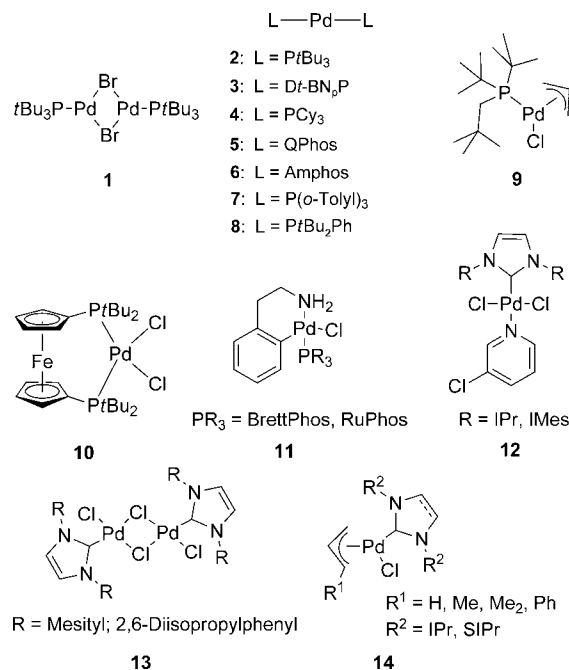
Entdecken	Verstehen
Rechte Hirnhälfte – Intuition (künstlerische und handwerkliche Fähigkeiten)	Linke Hirnhälfte – logisches Denken
Hochschule	Industrie
Ausbildung – Lehre – Anleitung	Effizienz – Zweckmäßigkeit – Gewinn

in den Grundzügen bis heute ihre Gültigkeit bewahrt. Industrie- und Hochschulchemiker mögen grundsätzlich verschiedene Ziele verfolgen, beiden Gruppen werden aber durch eine gemeinsame Kraft angetrieben – durch ihre Neugier, die zu wissenschaftlichen Neuerungen führt! Die bemerkenswerten Fortschritte akademischer Forschergruppen bei der Erweiterung des Substratspektrums und der Entwicklung von immer milderen Bedingungen für Kreuzkupplungen lassen sich den Herausforderungen gegenüberstellen, die Industriechemiker bei der Übertragung dieser Prozesse in den großen Maßstab für die Herstellung von Feinchemikalien und pharmazeutischen Produkten zu bewältigen haben.

Die Wirtschaftlichkeit ist der wichtigste Faktor bei der Entwicklung von industriellen Herstellungsverfahren für Pharmaka, Agrochemikalien und Feinchemikalien. Für jeden katalytischen Prozess bedingt das Ziel der Kostenminimierung den Einsatz möglichst geringer Mengen an billigen und extrem aktiven Katalysatoren, die das Produkt in hoher Ausbeute liefern. Bei Kreuzkupplungen muss überdies der Preis der Kupplungspartner beachtet werden; im Allgemeinen sind beispielsweise Organochloride billiger als Organobromide. Schließlich bestimmt auch die Zweckmäßigkeit entscheidend die Wirtschaftlichkeit eines Prozesses: Stark vereinfacht könnte man sagen, dass eine schnelle Reaktion bei Raumtemperatur deutlich weniger Kosten verursacht als eine Reaktion, für die über Nacht erwärmt werden muss. Während in Woodwards Bild die Hochschulforschung durch Wissensdurst angetrieben wird, versuchen Industriechemiker durch den Einsatz von effektiveren, praktikablen Katalysatoren die benötigte Metallmenge zu verringern, die Selektivität zu erhöhen und die Abfallmenge zu minimieren – wichtige Faktoren im Hinblick auf ökonomischen Reagentieneinsatz und Nachhaltigkeit.

Auch zu bedenken ist, dass sperrige elektronenreiche Trialkylphosphane sich im akademischen Bereich zwar als hoch effektive Liganden für Kupplungsreaktionen etabliert haben, viele dieser Verbindungen aber *hoch pyrophore* Flüssigkeiten oder Feststoffe sind. Diese Eigenschaft ist ein ernster Nachteil beim Einsatz im großen Maßstab. Beispielsweise demonstrierte Fu die Überlegenheit des sperrigen Trialkylphosphans PtBu_3 in zahlreichen Kupplungsreaktionen,^[114a] dieser pyrophore Ligand konnte aber aus prakti-

schen Gründen in vielen industriellen Produktionsstätten nicht genutzt werden, weil die entsprechende Ausstattung fehlte. Davon abgesehen werden diese Liganden typischerweise im Überschuss eingesetzt. Eine Lösung für dieses Problem bietet die Anwendung von Palladiumkomplexen des PtBu_3 -Liganden. Die prominentesten kristallinen Präkatalysatoren dieser Art sind $[\{\text{Pd}(\mu\text{-Br})\text{-PtBu}_3\}_2]$ (**1**) und $[\{\text{Pd-PtBu}_3\}_2]$ (**2**, Schema 26). Beide Verbindungen sind nur wenig luftempfindlich (vergleichbar mit $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$) und dadurch

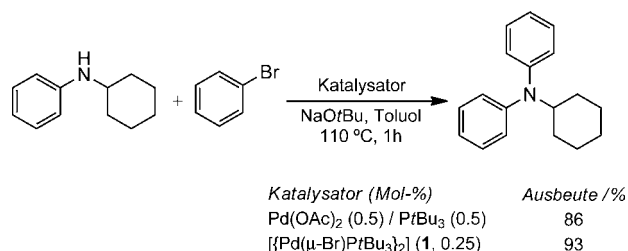


Schema 26. Eine Auswahl von Palladiumkomplex-Katalysatoren für verschiedene Kreuzkupplungen.^[147–150, 153–159] Amphos = $\text{PtBu}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$; Dt-BNpP = Di(*tert*-butyl)neopentylphosphan.

attraktiv für Anwendungen im großen Maßstab. Hartwig und andere lieferten Belege für die Effizienz des Palladium(I)-Dimers **1** in Suzuki-Miyaura-Kupplungen und Buchwald-Hartwig-Aminierungen,^[147] und der Palladium(0)-Katalysator **2** hat seine Aktivität selbst beim Einsatz geringer Mengen unter anderem in Heck-, Suzuki- und Negishi-Reaktionen unter Beweis gestellt.^[147, 148] Diese Beobachtungen lösten die Entwicklung und Kommerzialisierung einer großen Auswahl von $[\text{L}_2\text{Pd}^0]$ -Komplex-Katalysatoren mit verschiedenen tertiären Phosphanliganden (**2–8**) für den Einsatz im großen wie im kleinen Maßstab aus.^[149] All diese neuen Palladium(0)-Katalysatoren erwiesen sich als besonders vorteilhaft für spezielle Reaktionen; beispielsweise vermittelt $[\text{Pd}(\text{Q-Phos})_2]$ eine neuartige C-C-Bindungsbildung durch Carbohalogenierung.^[150]

Der Einsatz von Palladiumkomplex-Katalysatoren kann einen weiteren Vorteil haben: Häufig wird beobachtet, dass solche zuvor gebildeten Komplexe effizienter reagieren als in situ gebildete. Prashad und Mitarbeiter konnten ein tertiäres Amin als Produkt einer Buchwald-Hartwig-Aminierung beim Einsatz des Präkatalysators **1** in höheren Ausbeuten isolieren als bei Verwendung der Kombination $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PtBu}_3$

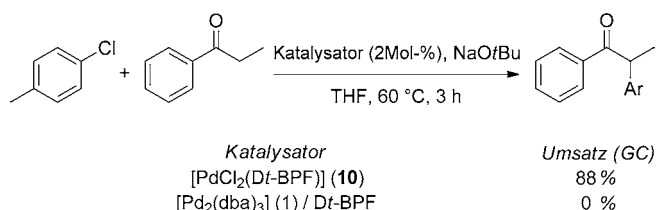
(Schema 27).^[151] Ein weiteres aktuelles Beispiel ist die Einpotpfreaktion von Isoindolin zu 1-Arylisoindolen,^[152] in der mit dem Katalysator **2** ein Umsatz von 98 % zum Produkt



Schema 27. Komplex-Katalysatoren in den Buchwald-Hartwig-Aminierungen von Prashad.^[151]

erzielt wurde, während das In-situ-System [Pd(dba)₂]/2PrBu₃ nur 69 % Ausbeute ergab. Shaughnessy und Colacot beobachteten weiterhin, dass der π -Allyl-Komplex **9** nicht nur luftbeständig ist, sondern als Katalysator in Aminierungen auch besser abschneidet als das In-situ-System [Pd₂(dba)₃]/Dt-BNP mit einem Überschuss an Ligand.^[153] Eine Reihe hoch aktiver Palladium- π -Allyl- und -Crotyl-Katalysatoren mit Dialkylarylphosphan-Liganden wurde vor kurzem von Colacot und Mitarbeitern beschrieben.^[154]

In ähnlicher Weise war der luftbeständige Palladium(II)-Komplex **10** von 1,1'-Bis(di-*tert*-butylphosphanyl)ferrocen (Dt-BPF) einem aus [Pd₂(dba)₃] und dem Ligand Dt-BPF in situ erzeugten Katalysator in Suzuki-Miyaura-Reaktionen und in α -Arylierungen in punkto Aktivität klar überlegen (Schema 28).^[155]



Schema 28. Vorteile durch den Einsatz von Komplex-Katalysatoren.^[155] Ar = *p*-Tolyl.

In den vergangenen Jahren haben einige Forschergruppe noch weitere hoch effektive Palladiumkomplex-Katalysatoren für Kreuzkupplungen eingeführt; erwähnenswerte Beispiele sind Buchwalds Palladacyclen **11**,^[156] die PEPPSI-Katalysatoren **12**^[157] sowie Nolans Carbenkomplexe **13**^[158] und **14**.^[159]

Neben Zweckmäßigkeit und Effizienz gibt es noch einen dritten Punkt, der aus Sicht der Industrie wichtiger ist als aus Sicht der akademischen Forschung: das Ausmaß der Verunreinigung des Produkts durch Palladium.^[160] Üblicherweise liegt der zulässige Grenzwert hierfür bei ungefähr 5 ppm. Dieser Faktor kann bei der Wahl der Syntheseroute für eine pharmazeutische Substanz den Ausschlag geben. Eine offen-

sichtliche Lösung des Problems liegt in der Verwendung eines hoch aktiven Katalysatorsystems, das in kleineren Mengen eingesetzt werden kann; eine Alternative bieten immobilisierte Palladiumkomplexe, die mittlerweile auch kommerzialisiert worden sind.^[161] Diese polymerunterstützten Katalysatoren haben oft zusätzliche Vorteile wie Luftbeständigkeit (wichtig bei pyrophoren Phosphanliganden) und höhere Aktivitäten. Ein Beispiel hierfür ist die Entwicklung der luftbeständigen Pd-FibreCat-Reihe, die Komplexe mit luftempfindlichen oder pyrophoren ein- und zweizähligen Liganden wie PrBu₃ und dippf (1,1'-Bis(diisopropylphosphanyl)ferrocen) umfasst.^[162]

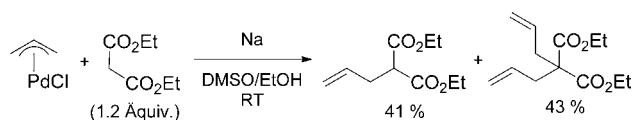
4. Kreuzkupplungen mit alternativen Kupplungspartnern: Geschichte wiederholt sich

Wie die vorangehende Diskussion zeigt, stoßen wir in der historischen Entwicklung der Kreuzkupplungen von Organohalogeniden mit metallorganischen Partnern auf ein wiederkehrendes Motiv: Zuerst wurde eine Kupplungsreaktion unter Einsatz stöchiometrischer Mengen eines Übergangsmetalls, gewöhnlich Kupfer oder Nickel, studiert, und anschließend wurde eine katalytische Variante unter optimierten Bedingungen entwickelt. Oft lösten diese Beobachtungen weitere Forschungsarbeiten aus, die schließlich zu einer palladiumkatalysierten Variante des jeweiligen Prozesses führten. Im Lauf des 20. Jahrhunderts wurden nach diesem stets gleichbleibenden Muster immer wieder neuartige Kupplungsprotokolle erarbeitet.

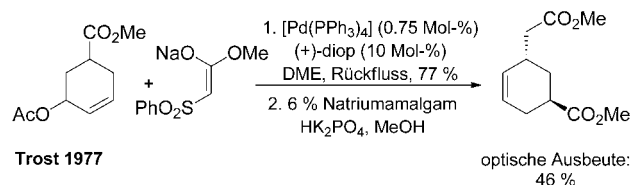
Der Mechanismus der bis hierher diskutierten Kreuzkupplungen wurde mit dem in Schema 1 gezeigten allgemeinen Katalysezyklus erklärt, in dem jeweils ein Organohalogenid (oder -pseudohalogenid) und ein metallorganisches Reagens (oder ein Substrat mit nukleophilem Heteroatom) gekuppelt werden. Es wurden außerdem einige Kreuzkupplungsreaktionen entwickelt, in denen ein Kupplungspartner (oder beide) durch ein Reagens ersetzt wurde, das nicht in dieses allgemeine Schema passt. Solche Methoden sollen im Folgenden kurz angesprochen werden.

4.1. Allylische Alkylierung

Die Tsuji-Trost-Allylierung^[164] ist dem Wesen nach ebenfalls eine Palladium(0)-vermittelte Kupplung, doch ihr Mechanismus unterscheidet sich von demjenigen herkömmlicher Kreuzkupplungen, denn die allylische Substitution wird über ein π -Allylpalladium-Intermediat erreicht. Als erste derartige Reaktion wurde 1965 durch Tsuji die Umsetzung von Diethylmalonsäureester mit einer stöchiometrischen Menge eines Palladiumallylkomplexes beschrieben (Schema 29).^[50] Nach ersten Resultaten aus dem Jahr 1973^[164] ließ Trost 1977 seinen Bericht über die erste asymmetrische Transformation folgen.^[165] Vor diesem bahnbrechenden Beitrag waren wegen Komplikationen durch die β -Hydrideliminierung keine Chiralität induzierenden palladiumvermittelten Reaktionen bekannt.



Tsuji 1965

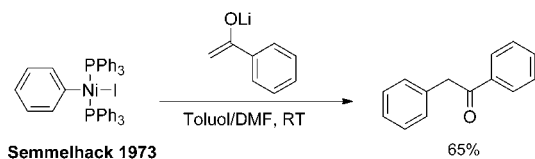


Trost 1977

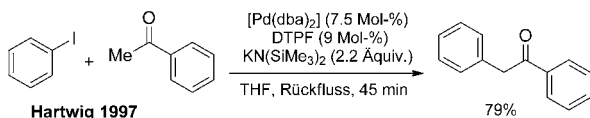
Schema 29. Die Tsuji-Trost-Allylierung.^[163]

4.2. α -Arylierung von Carbonylverbindungen^[166]

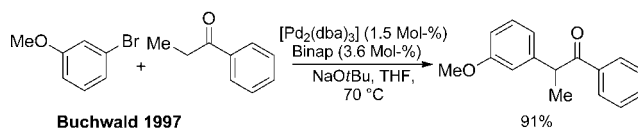
Bei α -Arylierungen wird ein Enolat – in situ erzeugt aus einer Carbonylverbindung und Base – in Gegenwart eines Nickel(0)- oder Palladium(0)-Katalysators mit einem Arylhalogenid oder -pseudohalogenid gekuppelt. Die historische Entwicklung dieser formalen $C(sp^3)H-C(sp^2)$ -Kupplung folgte dem üblichen Schema: Semmelhack entdeckte 1973 die α -Arylierung mit einer stöchiometrischen Menge einer Organonickelspezies (Schema 30) und wendete eine solche



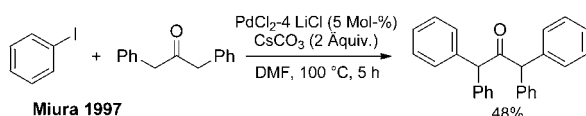
Semmelhack 1973



Hartwig 1997



Buchwald 1997



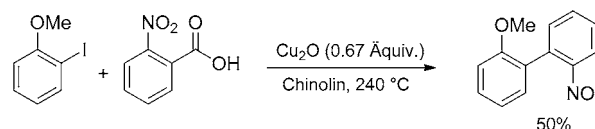
Miura 1997

Schema 30. Historische Entwicklung der α -Arylierung.^[167–170]
DTPF = 1,1'-Bis(di-*o*-tolylphosphanyl)ferrocen.

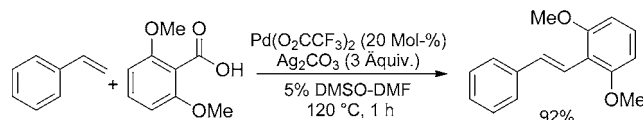
Umsetzung bald darauf in der Totalsynthese von Cephalotaxus-Alkaloiden an.^[167] Fast 20 Jahre später folgten zeitgleiche Berichte der Gruppen von Hartwig,^[168] Buchwald^[169] und Miura^[170] über palladiumkatalysierte α -Arylierungen, die bis heute zu einem vielversprechenden Verfahren für die C-C-Bindungsbildung mit industrieller Anwendung^[166] weiterentwickelt wurden.

4.3. Decarboxylierende Kupplungen

Die ursprüngliche decarboxylierende Kreuzkupplung von Nilsson aus dem Jahr 1966 erforderte nahezu stöchiometrische Kupfermengen und harsche Bedingungen (Schema 31).^[171] Knapp 40 Jahre später stellte Myers einen katalytischen Prozess mit Palladium(II)-Salzen vor;^[172]



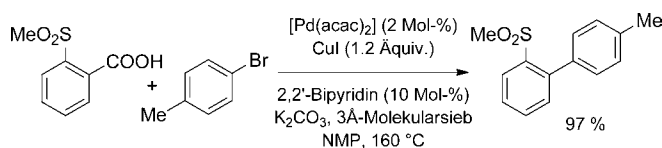
Nilsson 1966



Myers 2002

Schema 31. Die ersten decarboxylierenden Kreuzkupplungen.^[171, 172]

andere Forscher zeigten dann, dass die metallorganische Komponente in situ aus einer Carbonsäure erzeugt werden kann, beispielsweise durch die Einwirkung einer zusätzlichen Metallverbindung (Schema 32)^[173] oder eines Additivs wie nBu_4NCl .^[174]


Schema 32. Beispiel für eine decarboxylierende Kreuzkupplung.^[173]

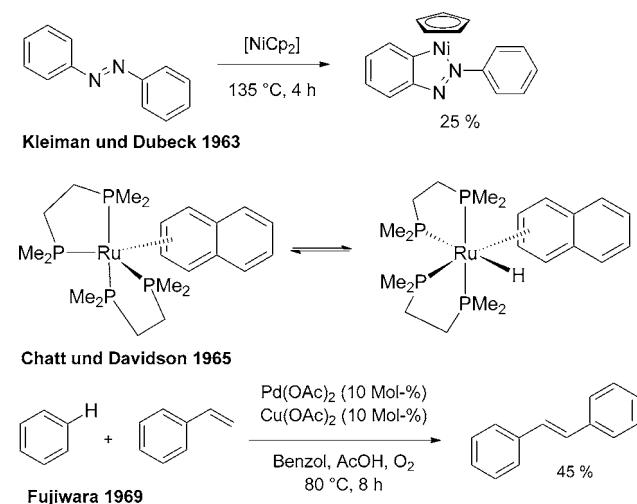
Anders als die im nächsten Abschnitt diskutierten C-H-Aktivierungsmethoden umgeht die decarboxylierende Kupplung Probleme bei der Regioselektivität, weil die Kupplung an einer festgelegten Position erfolgt. Um die decarboxylierende Kupplung zu einer konkurrenzfähigen Methode weiterzuentwickeln, müssen die hohen Reaktionstemperaturen gesenkt sowie die Verfügbarkeit der Benzoesäurederivate und die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen verbessert werden. Für weiterführende Informationen zu diesem Thema sei auf eine Übersicht von Goossen et al. verwiesen.^[173b]

4.4. C-H-Aktivierungsreaktionen

Ein wichtiges Ziel in der organischen Chemie ist die Entwicklung von Kupplungsreaktionen mit nicht eigens zu diesem Zweck funktionalisierten Kupplungspartnern. Somit ließen sich wahrhaft atomökonomische Routen entwerfen, die ohne den Umweg über Arylhalogenide oder -pseudohalogenide und metallorganische Reagentien auskommen und formal H_2 als einziges weiteres Produkt ergeben. Diesem

Ziel sind wir bereits sehr nahe gekommen, denn unter dem Stichwort C-H-Aktivierung arbeiten heute zahlreiche Forschergruppen an der Entwicklung solcher neuer Synthesemethoden.

Die ersten Hinweise auf erfolgreiche C-H-Aktivierungen sind übrigens älter als die Berichte über palladiumvermittelte Kreuzkupplungen: Im Jahr 1963 isolierten Kleiman und Dubeck einen Cyclopentadienylnickel-Komplex, der durch eine *ortho*-C-H-Aktivierung von Azobenzol in der stöchiometrischen Reaktion mit einem Nickelkomplex entstanden war (Schema 33).^[175] Kurz darauf entdeckten Chatt und Da-



Schema 33. Frühe C-H-Aktivierungsprozesse.^[175–177]

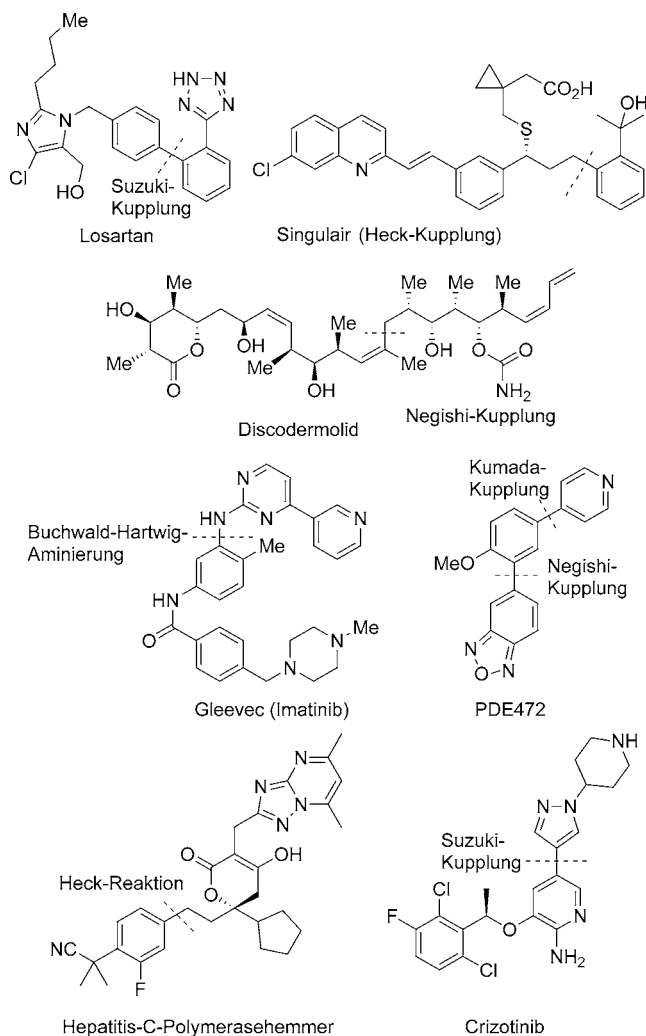
vidson ein Gleichgewicht zwischen π -Komplex und C-H-Insertionskomplex für eine Ruthenium-Naphthalin-Spezies.^[176] Gleichfalls waren auch katalytische C-H-Aktivierungen vor palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen bekannt: Dies belegt eine Arbeit von Fujiwara über eine „oxidative Heck-Reaktion“ aus dem Jahr 1969^[177] – zwei Jahre vor den ersten Berichten von Heck und Mizoroki.

Nach diesen frühen Resultaten kam die C-H-Aktivierung erst wieder vor 20 Jahren in Mode. Hier übernahmen Murai und seine Schüler mit ihren Arbeiten zur Rutheniumkatalyse eine Vorreiterrolle.^[178] Bergman und Graham verfolgten dieses höchste Ziel der Kreuzkupplungschemie durch Studien mit anderen Metallen.^[179] Heute schieben die Gruppen von Du Bois, Fagnou,^[180] Gaunt, Hartwig, Miura, Sanford, Yu und anderen mit ihren Ergebnissen zur palladiumkatalysierten direkten C-H-Aktivierung die Grenzen der Methodik immer weiter nach vorne.^[181] Wir möchten uns hier mit diesem kurzen Abriss zu dem sich rasch entwickelnden Gebiet der C-H-Aktivierung begnügen und verweisen interessierte Leser auf spezialisierte Übersichten.^[182,183]

5. Industrielle Anwendungen

Der alles entscheidende Test für eine organische Synthesemethode ist die Frage nach ihrer Anwendungsfähigkeit. Die Heck-, Suzuki- und Negishi-Kupplung bestätigen dies, ebenso wie die anderen hier beschriebenen Entdeckungen und

Techniken. Unzählige Naturstoff- und Wirkstoffsynthesen werden durch metallkatalysierte Kreuzkupplungen als Schlüsselschritte ermöglicht. Ausgewählte Beispiele hierfür sind die etablierte Synthese von Losartan (BMS, ursprünglich Dupont-Merck),^[184] der Singulair-Prozess von Merck (eine Heck-Kupplung unter Beteiligung einer Isomerisierung eines Allylalkohols)^[185] und die Totalsynthese von Discodermolide von Smith (Negishi-Kupplung) und später Novartis (Suzuki-Kupplung) (Schema 34).^[186] Über weitere Beispiele wird un-



Schema 34. Kreuzkupplungen in Totalsynthesen von bioaktiven Molekülen.^[184–190]

ablässig berichtet, so etwa über die Novartis-Synthese von Gleevec (Imatinib) mit einer Buchwald-Hartwig-Aminierung als Schlüsselschritt.^[187] Manley und Mitarbeiter nutzten großskalige Corriu-Kumada- und Negishi-Kupplungen in der Synthese von PDE472, einem Wirkstoffkandidaten zur Asthmabehandlung.^[188] Ein Herstellungsprozess für einen Hepatitis-C-Polymerasehemmer bei Pfizer umfasst eine Heck-Reaktion im 40-kg-Maßstab.^[189] Kürzlich lieferten Koning und Mitarbeiter ein Beispiel für eine Suzuki-Miyaura-Kupplung im 50-kg-Maßstab bei der Synthese des wirksamen Tumortheraeutikums Crizotinib.^[190] Viele Übersichten zur

Anwendung von Kreuzkupplungen in Totalsynthesen^[191] spiegeln die Fortschritte auf diesem Gebiet wider und bestätigen die Umwälzungen, die diese Methoden in der Synthese von Natur- und Wirkstoffen eingeleitet haben. Die Würdigung dieser Verfahren mit dem Nobelpreis 2010 war von daher vollauf berechtigt.

6. Ausblick: Herausforderungen auf dem Gebiet der Kupplungsreaktionen

Auch nach einer Vielzahl wichtiger Entdeckungen und Verbesserungen seit den ersten Berichten über übergangsmetallkatalysierte organische Reaktionen verbleiben noch viele ungelöste Probleme. So waren $C(sp^3)-C(sp^3)$ -Kupplungen und $C(sp^2)-C(sp^3)$ -Kreuzkupplungen mit Alkylhalogeniden bislang nur bedingt erfolgreich. Ein weiterer Punkt ist die selektive einfache α -Monoarylierung, wenn das Reaktionsprodukt eine zweite Kupplung eingehen kann (z. B. bei der α -Arylierung von CH_3COR oder der Arylierung primärer Amine). Was asymmetrische Katalysen betrifft, sind bereits einige einfache Protokolle mit chiralen Liganden vorgestellt worden, die enantiomerenangereicherte Produkte liefern, aber für die Erweiterung zu einer breit anwendbaren Methodik fehlt es noch an grundlegenden Studien. Schließlich ist die Absicherung des Mechanismus eine notwendige Voraussetzung für einen erfolgreichen Einsatz in der Synthese. Während die sterischen und elektronischen Effekte der Liganden in den verschiedenen Schritten des Katalysezyklus mittlerweile hinreichend aufgeklärt sind, ist in vielen Fällen nicht gut genug etabliert, auf welchem Weg die katalytisch aktiven Pd^0 -Spezies aus den eingesetzten Pd^{II} -Komplexen gebildet werden. Die neueste Welle der C-H-Aktivierungen wird vorteilhafte Prozesse mit alternativen Metallen wie Ruthenium, Iridium und Kupfer (dem dienstältesten Metall in Katalysen) hervorbringen, sodass man nicht sagen kann, ob Palladium auch in Zukunft das Metall der Wahl bleiben wird. Zurzeit sieht es jedenfalls gut aus für Palladium: Die einzigartigen Qualitäten dieses Metalls, insbesondere bei der Bildung von C-C-Bindungen zeigen sich in einer Reihe von Verknüpfungsmodi unter verschiedensten Reaktionsbedingungen.

In den vergangenen 40 Jahren sind riesige Fortschritte bei palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen zwischen Substraten mit Abgangsgruppen und metallorganischen Kupplungspartnern gemacht worden. Aktuell verschiebt sich der Schwerpunkt auf die Entwicklung direkter Prozesse unter C-H-Aktivierung – hier ist die nächste große Welle von Reaktionen für die Synthese zu erwarten. Vor der Anwendung solcher Reaktionen im großen Maßstab müssen aber zweckmäßigere und ökonomischere Bedingungen und Protokolle herausgearbeitet werden. Außerdem müssen tragfähige Lösungen für das Selektivitätsproblem bei der Funktionalisierung nicht eigens funktionalisierter Kupplungspartner gefunden werden. Gelegentliche Äußerungen, dass mittlerweile genügend Katalysatoren und Protokolle für Kupplungsreaktionen verfügbar seien, lassen sich ebenso leicht beiseite drängen wie Kommentare des Kalibers „... well, now you have shown that anything can be synthesized, so the field has

had it ...“ – ein weiteres Zitat von Woodward aus dem Jahr 1969.^[146] Die Verleihung von drei Chemie-Nobelpreisen für homogene Katalysen im vergangenen Jahrzehnt,^[192] mit dem Nobelpreis 2010 für palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen als krönendem Abschluss,^[193] widerlegt diese Ansicht, und sie unterstreicht die Bedeutung der Grundlagenforschung für die Entdeckung solcher Reaktionen und ihre praktische Anwendung zum Wohle der Gesellschaft.

Eine Übersicht über die jüngsten Entwicklungen von Präkatalysatoren für Pd -katalysierte Kreuzkupplungen wird in Kürze erscheinen.^[194]

C.J.S und T.J.C. danken Fred Hancock (Technical Director) und Gerard Compagnoni (General Manager) von Johnson Matthey Catalysis & Chiral Technologies für ihre Unterstützung. M.O.K. und V.S. danken Dr. C. Schneider, Dr. E. David, Dr. T. Rantanen, Dr. T. Robert und Dr. P. Eisenberger für die Übersetzung von Originalliteraturstellen. Außerdem danken sie Dr. T. E. Hurst für hilfreiche Diskussionen bei der Planung und Fertigstellung dieses Beitrags. Wir danken der Nobel-Stiftung für die Genehmigung zur Verwendung der Photographien im Vortitel (Photos: Ulla Montan).

Eingegangen am 4. Oktober 2011

Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Weinheim

- [1] R. Grignard, *Centenaire de La Naissance de Victor Grignard*, AUDIN—Lyon, MCMLXXII, S. 112.
- [2] Nobel-Vortrag: E. Negishi, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6870–6897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6738–6764.
- [3] Nobel-Vortrag: A. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6854–6869; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722–6737.
- [4] T. J. Colacot, *Platinum Met. Rev.* **2011**, 55, 84–90.
- [5] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi, A. de Meijere), Wiley, New York, **2002**.
- [6] Heute allgemein als Mizoroki-Heck-Reaktion bezeichnet, um die Entdeckungen des früh verstorbenen Mizoroki zu würdigen, wie es schon Heck getan hat.^[56b]
- [7] a) I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13178–13179; b) F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5842–5843; c) *The Mizoroki-Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Chichester, **2009**.
- [8] Bei diesem Unterfangen waren folgende Bücher und Nachschlagewerke eine große Hilfe: a) L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, Dordrecht, **2005**; b) J. J. Li, *Name Reactions. A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, Springer, Heidelberg, **2003**; c) M. J. O'Neil, P. E. Heckelman, C. B. Koch, K. J. Roman, C. M. Kenny, M. E. D'Arecca, *The Merck Index*, 14. Aufl., Merck & CO., Inc. **2006**.
- [9] Ein lehrreicher Abriss der historischen Entwicklung von Kreuzkupplungsreaktionen: L. Ackermann in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 1–24.
- [10] Eine Beschreibung der Entwicklung von Acetylenkupplungen: P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2740–2767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632–2657.
- [11] a) C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422–424; b) C. Glaser, *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137–171.

- [12] Kupferphenylacetylid-Komplexe sind unseres Wissens sicherheitstechnisch unbedenklich, andere Kupferacetylide sind aber als explosiv bekannt: J. F. Walker, T. E. Londergan, US-Patent 2,439,765, **1948**.
- [13] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 50–56.
- [14] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174–2185.
- [15] Übersichten: a) J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359–1470; b) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5558–5607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400–5449.
- [16] Ullmann formulierte es so: „Sollte die Masse sich zu stark erhitzen und die Temperatur rapid über 260° steigen, so ist durch Hinzugabe von Sand oder Aufspritzen einiger Tropfen Alkohol die Reaktion zu mässigen.“ Siehe Lit. [14].
- [17] Ein gehaltvoller Beitrag zur historischen Entwicklung der Organoalkalimetallverbindungen: D. Seyferth, *Organometallics* **2006**, 25, 2–24.
- [18] a) A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* **1855**, 44, 275–312; b) A. Wurtz, *Ann. Chem. Pharm.* **1855**, 96, 364–375.
- [19] R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1862**, 121, 361–365. Als Produkt dieser Reaktion wurde zunächst fälschlicherweise das eng assoziierte Dimer des Phenylradikals angenommen. Für Details siehe Lit. [20].
- [20] a) B. Tollens, R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, 131, 303–323; b) B. Tollens, R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, 129, 369–370.
- [21] Originalveröffentlichung: V. Grignard, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1900**, 130, 1322–1325.
- [22] G. M. Bennett, E. E. Turner, *J. Chem. Soc. Trans.* **1914**, 105, 1057–1062.
- [23] J. Krizewsky, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1919**, 115, 559–561.
- [24] F. Ullmann, P. Sponagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2211–2212.
- [25] R. J. P. Corriu, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 20–22.
- [26] A. Job, R. Reich, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1923**, 177, 1439–1441.
- [27] A. Job, R. Reich, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1924**, 179, 330–332.
- [28] H. Meerwein, E. Buchner, K. van Emster, *J. Prakt. Chem.* **1939**, 152, 237–266.
- [29] M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316–2320.
- [30] M. S. Kharasch, O. Reinmuth in *Grignard Reactions of Non-metallic Substances*, Prentice-Hall, New York, **1954**.
- [31] M. S. Kharasch, C. F. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 504–507.
- [32] J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1483–1485.
- [33] J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1485–1487.
- [34] J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487–1489.
- [35] M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303–305.
- [36] Ein historischer Beitrag zu mechanistischen Elementen dieser Reaktion: J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 11–19.
- [37] W. Chodkiewicz, P. Cadot, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1955**, 241, 1055–1057.
- [38] a) W. Chodkiewicz, *Ann. Chim. Paris* **1957**, 2, 819–869; b) Übersicht: P. Cadot, W. Chodkiewicz in *Chemistry of Acetylenes* (Hrsg.: H. G. Viehe), Marcel Dekker, New York, **1969**, S. 597–647.
- [39] a) C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2163; b) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313–3315.
- [40] Ein Beispiel für ein solches Literaturzitat: R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4315–4317.
- [41] W. H. Wollaston, *Philos. Trans. R. Soc. London* **1805**, 95, 316–330.
- [42] B. I. Kronberg, L. L. Coatsworth, M. C. Usselman, *Ambix* **1981**, 28, 20–32.
- [43] a) <http://www.precious-metal.net/palladium/history-of-palladium/>; b) <http://www.platinummetalsreview.com/article/47/4/175-183/>.
- [44] Diese Hydrierungsreaktion wurde mit einem Chemie-Nobelpreis bedacht: 1912 teilte sich der französische Chemiker Paul Sabatier den Preis mit Victor Grignard, der für seine Arbeiten über Organomagnesiumreagentien ausgezeichnet wurde.
- [45] Ein frühes Beispiel für die Herstellung dieser Katalysatoren: R. Mozingo, *Org. Synth.* **1946**, 26, 77–82.
- [46] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 446–450.
- [47] J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, H. Kojer, R. Rüttinger, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176–182.
- [48] Ein erhellender Essay: R. Jira, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9196–9199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9034–9037.
- [49] J. Smidt, W. Hafner, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 284–284.
- [50] a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387–4388; b) J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1539–1547.
- [51] Ein persönlicher Rückblick: R. F. Heck, *Synlett* **2006**, 2855–2860. Im englischen Wortlaut: „In the laboratory across the hall from me ... worked ... Pat Henry. He had been studying the mechanism of the commercially important ‘Wacker Process’... Pat proposed that an intermediate β -hydroxyethylpalladium chloride species decomposed by the elimination of dichloropalladium hydride anion ... forming acetaldehyde. ... There was the widespread belief at this time that transition-metal-carbon bonds were quite weak and easily decomposed by homolytic cleavage. This belief arose because attempts to prepare compounds such as dimethylpalladium, dimethylnickel, methylcobalt or trimethyliron all failed. Henry’s proposal ... raised the doubt in my mind that maybe the metal-carbon bond wasn’t so weak but that decomposition may occur preferably by other mechanisms. I decided to try an experiment to see what would happen if an organopalladium compound without β -hydrogens was prepared in the presence of something else ... The first experiment I tried was to add phenylmercuric acetate to a stirred solution of lithium tetrachloropalladate in acetonitrile at 0°C under an atmosphere of ethylene. An immediate reaction occurred.“
- [52] P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1595–1597.
- [53] a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518–5526; b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5526–5531; c) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5531–5534; d) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5535–5538; e) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5538–5542; f) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5542–5546; g) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5546–5548.
- [54] P. Fitton, M. P. Johnson, J. E. McKeon, *Chem. Commun.* **1968**, 6–7.
- [55] a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 1505–1508; b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581–581.
- [56] a) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1133–1136; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322.
- [57] a) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945–2963; b) A. B. Dounay, L. E. Overman in *The Mizoroki-Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Chichester, **2009**, Kap. 16.
- [58] J. T. Link, *Org. React.* **2002**, 60, 157–534.
- [59] a) Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4738–4739; b) N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5846–5848.

- [60] a) A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4191–4194; b) T. Ljungdahl, T. Bennur, A. Dallas, H. Emténäs, J. Mårtensson, *Organometallics* **2008**, 27, 2490–2498, zit. Lit.
- [61] G. Wilke, B. Bogdanović, P. Borner, H. Breil, P. Hardt, P. Heimbach, G. Herrmann, H.-J. Kaminsky, W. Keim, M. Kröner, H. Müller, E. W. Müller, W. Oberkirch, J. Schneider, J. Stedefeld, K. Tanaka, K. Weyer, G. Wilke, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 10–20; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 105–115.
- [62] T. Saito, Y. Uchida, A. Misono, A. Yamamoto, K. Morifuji, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5198–5201.
- [63] M. Uchino, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Organomet. Chem.* **1970**, 24, C63–C64.
- [64] M. F. Semmelhack, P. M. Helquist, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5908–5910.
- [65] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a.
- [66] a) K. Tamao, Y. Kiso, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9268–9269; b) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374–4376; c) K. Tamao, K. Sumitani, Y. Kiso, M. Zembayashi, A. Fujioka, S. Kodama, I. Nakajima, A. Minato, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1958–1969.
- [67] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470.
- [68] L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253–257.
- [69] H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259–263.
- [70] I. Paterson, R. D. M. Davies, R. Marquez, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 623–627; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 603–607.
- [71] a) M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, C39–C42; b) S. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2408–2417.
- [72] J. F. Fauvarque, A. Jutand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 765–770.
- [73] A. Sekiya, N. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 125, 281–290.
- [74] H. P. Dang, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 191–194.
- [75] S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729–6731.
- [76] E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596b–597b.
- [77] a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821–1823; b) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683–684.
- [78] J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 132, C17–C19.
- [79] Übersichtsartikel: E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340–348.
- [80] E. Negishi in *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry* (Hrsg.: J. H. Brewster), Plenum, New York, **1978**, 285–317. Wiedergabe von Tabelle 1 mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media B.V. und Prof. Negishi.
- [81] W. H. Atwell, G. N. Bokerman, U.S.-Patent 3772347, **1973**; W. H. Atwell, G. N. Bokerman, U.S.-Patent, 3746732, **1973**; W. H. Atwell, G. N. Bokerman, U.S.-Patent, 7966585, **1973**.
- [82] H. Matsumoto, S. Nagashima, K. Yoshihiro, Y. Nagai, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 85, C1–C5.
- [83] D. Azarian, S. S. Dua, C. Eaborn, D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 117, C55–C57.
- [84] Acylhalogenide: a) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 301–302; b) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 129, C36–C38. Arylhalogenide: c) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 1423–1424.
- [85] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636–3638.
- [86] a) M. Kosugi, K. Fugami in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley, New York, **2002**, S. 263–283; b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508–524.
- [87] I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 551–564, zit. Lit.
- [88] Ein Beispiel für eine Stille-Kupplung im großen Maßstab: J. A. Ragan, J. W. Raggon, P. D. Hill, B. P. Jones, R. E. McDermott, M. J. Munchhof, M. A. Marx, J. M. Casavant, B. A. Cooper, J. L. Doty, Y. Lu, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 676–683.
- [89] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867. Eine Würdigung der Arbeiten von Akira Suzuki: V. Snieckus, *Heterocycles* **2010**, 80, 7–11.
- [90] H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1083–1090.
- [91] Übersichten zur Anwendung von Organoborreagentien in Kreuzkupplungen: a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147–168; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [92] S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313–4327.
- [93] a) G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9404–9425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9240–9261; b) G. A. Molander, N. O. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275–286.
- [94] D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6961–6963.
- [95] B. A. Haag, C.-S. Mann, A. Jana, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 7428–7432; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7290–7294.
- [96] a) J.-I. Uenishi, J.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4756–4758; b) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7530–7533; c) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11205–11206.
- [97] Der Mechanismus der Suzuki-Reaktion ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Für aktuelle Diskussionen und alternative Reaktionspfade siehe: a) B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2116–2119; b) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 664–674.
- [98] J. Yoshida, K. Tamao, H. Yamamoto, T. Kakui, T. Uchida, M. Kumada, *Organometallics* **1982**, 1, 542–549.
- [99] A. Hallberg, C. Westerlund, *Chem. Lett.* **1982**, 1993–1994.
- [100] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918–920.
- [101] Ein historischer Beitrag: T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58–61.
- [102] N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3626–3628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3556–3558.
- [103] a) S. E. Denmark, J. Y. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5821–5822; b) S. E. Denmark, C. S. Regens, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1486–1499.
- [104] a) M. E. Hoke, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1684–1688; b) M. E. Mowery, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3266–3270; c) P. DeShong, C. J. Handy, M. Mowery, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1655–1658.
- [105] W. Atwell, G. N. Bokerman, U.S. Patent 3772347, **1973**.
- [106] T. Ishiyama, N. Matsuda, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11018–11019.
- [107] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508–7510.
- [108] M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6458–6459.
- [109] M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927–927.

- [110] N. V. Kondratenko, A. A. Kolomeitsev, V. O. Mogilevskaya, N. M. Varlamova, L. M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1986**, 22, 1721–1729.
- [111] a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1456–1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1348–1350; b) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609–3612.
- [112] a) J. F. Hartwig, M. Kawatsura, S. I. Hauck, K. H. Shaughnessy, L. M. Alcazar-Roman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5575–5580; b) G. Mann, C. Incarvito, A. L. Rheingold, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3224–3225; c) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046–2067.
- [113] Übersichten zu kupferkatalysierten Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungen: a) J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis* **2011**, 829–856; b) „Reactions of Organic Halides and Pseudohalides“: J. Tsuji in *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, Großbritannien, **2003**; DOI: 10.1002/0470854766.ch3. Übersicht zur C–O-Kupplung: c) B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1346–1416; Übersichten zur C–S-Kupplung: d) I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596–1636; e) T. Kondo, T. Mitsudo, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3205–3220; Übersichten zur C–N-Kupplung: f) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534–1544; g) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805–818.
- [114] Interessierten Lesern empfehlen wir die folgenden Übersichten: PrBu_3 und PCy_3 als Liganden: a) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1555–1564; Suzuki-Kupplung: b) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461–1473; N-heterocyclische Carbenliganden: c) N. Marion, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1440–1449; d) 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; e) einfach koordinierte Palladiumspezies: U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 370–378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 366–374; f) Kreuzkupplungen in wässrigen Medien: J.-P. Genêt, M. Sauvignac, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 305–317; g) Arylchloride in Kreuzkupplungen: A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176–4211; h) Ferrocenylphosphan-Liganden: A. Fihri, P. Meunier, J.-C. Hierro, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 2017–2055.
- [115] a) T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1871–1874; b) T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 158–163.
- [116] Ausgewählte Beispiele für Kupplungen von sp^3 -hybridisierten Organometallverbindungen mit Arylhalogeniden: Suzuki-Miyaura-Kupplung: a) S. D. Dreher, P. G. Dormer, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9257–9259, zit. Lit.; b) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4676–4701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4544–4568; Negishi-Kupplung: c) A. Boudier, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 687–690; d) C. Dai, G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2719–2724; e) E. G. Corley, K. Conrad, J. A. Murry, C. Savarin, J. Holko, G. Boice, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5120–5123; f) I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, *Organometallics* **2006**, 25, 5219–5222; g) X. Luo, H. Zhang, H. Duan, Q. Liu, L. Zhu, T. Zhang, A. Lei, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4571–4574; h) L. Melzig, A. Gavryushin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5529–5532.
- [117] a) C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313–348; b) C. A. Tolman, W. C. Seidel, L. W. Gosser, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 53–60; c) C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2956–2965.
- [118] Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Dalton Trans.* **2003**, 1890–1901.
- [119] R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345–390.
- [120] A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 258, 101–108.
- [121] M. Beller, T. H. Riermeier, S. Haber, H.-J. Kleiner, W. A. Herrmann, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1259–1264, zit. Lit.
- [122] M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1427–1430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1386–1388.
- [123] Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8742–8744.
- [124] P. P. Nicholas, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5266–5272.
- [125] a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3586–3587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387–3388; b) M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617–620; c) T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2367–2370; d) eine Übersicht zur palladiumkatalysierten Kupplungen mit Arylchloriden: A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176–4211.
- [126] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020–4028.
- [127] F. Schoenebeck, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2496.
- [128] F. Proutiere, F. Schoenebeck, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8342–8345; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8192–8195 (siehe auch Lit. [22] und [24]).
- [129] a) M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099–10100; b) J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2025–2027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1945–1947; eine aktuelle Übersicht zu Kupplungen mit Alkylmetallreagentien: c) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1417–1492.
- [130] N. Miyaura, T. Ishiyama, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6369–6372.
- [131] J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13662–13663.
- [132] Übersicht zu PrBu_3 - und PCy_3 -Liganden: J. M. Brunel, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 1, 249–277.
- [133] Ausgewählte Literaturverweise: a) sperrige Trialkylphosphane: C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 694–711; b) *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; c) Themenheft zu Kreuzkupplungen: *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1439–1564.
- [134] A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4315–4317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4153–4155.
- [135] a) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550–9561; b) A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4369–4378.
- [136] a) Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10718–10719; b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534–1544.
- [137] S.-D. González, S. P. Nolan, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, 21, 47–82.
- [138] a) H. Matsushita, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4161–4165; b) M. F. Semmelhack, S. J. Brickner, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3945–3947.
- [139] W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4630–4632.
- [140] Ein Beispiel: B. P. Fors, D. A. Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13552–13554.
- [141] Das erste Beispiel mit Nickelkatalyse: J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4222–4223.
- [142] Ein Beispiel: H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11818–11819.

- [143] A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Manas, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643.
- [144] Ein Beispiel: S.-K. Kang, H.-W. Lee, S.-B. Jang, P.-S. Ho, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4720–4724.
- [145] Eine Übersicht zu neuen C-O-Elektrophilen in der nickelkatalysierten Corriu-Kumada-Kupplung: D.-G. Yu, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1486–1495.
- [146] R. B. Woodward in *Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conference on Chemical Research XII. Organic Synthesis* (Hrsg.: W. O. Milligan), Welch Foundation, Houston, TX, **1969**, S. 4.
- [147] J. P. Stambuli, R. Kuwano, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4940–4942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4746–4748. Kurzübersicht: T. J. Colacot, *Platinum Met. Rev.* **2009**, *53*, 183–188.
- [148] T. J. Colacot, *Platinum Met. Rev.* **2012**, DOI: 10.1595/1470612X634774.
- [149] H. Li, G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3332–3335.
- [150] a) S. G. Newman, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1778–1780; b) S. G. Newman, J. K. Howell, N. Nicolaus, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14916–14919.
- [151] M. Prashad, X. Y. Mak, Y. Liu, O. Repic, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1163–1164.
- [152] T. Ohmura, A. Kijima, M. Suginome, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1238–1241.
- [153] L. H. Hill, J. L. Crowell, S. L. Tutwiler, N. L. Massie, C. Corey Hines, S. T. Griffin, R. D. Rogers, K. H. Shaughnessy, G. A. Grasa, C. C. C. Johansson Seechurn, H. Li, T. J. Colacot, J. Chou, C. J. Woltermann, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6477–6488.
- [154] C. C. C. Johansson Seechurn, S. L. Parisel, T. J. Colacot, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7918–7932.
- [155] a) G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 522–529; b) G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5489–5492; c) für die erste Anwendung des Präkatalysators **10**, siehe: T. J. Colacot, H. A. Shea, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3731–3734.
- [156] M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686–6687.
- [157] a) 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; b) Übersicht: C. Valente, S. Çalimsiz, K. H. Hoi, D. Mallik, M. Sayah, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, DOI: 10.1002/ange.201106131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, DOI: 10.1002/anie.201106131.
- [158] a) M. S. Viciu, R. M. Kissling, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2229–2231; b) O. Diebolt, P. Braunstein, S. P. Nolan, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2008**, 3190–3192.
- [159] N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101–4111.
- [160] A. Hinchcliffe, C. Hughes, D. A. Pears, M. R. Pitts, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 477–481.
- [161] a) C. Ramarao, S. V. Ley, S. C. Smith, I. M. Shirley, N. DeAmleida, *Chem. Commun.* **2002**, 1132–1133; b) S. V. Ley, C. Ramarao, R. S. Gordon, A. B. Holmes, A. J. Morrison, I. F. McConvey, I. M. Shirley, S. C. Smith, M. D. Smith, *Chem. Commun.* **2002**, 1134–1135.
- [162] a) T. J. Colacot, W. A. Carole, B. A. Neide, A. Harad, *Organometallics* **2008**, *27*, 5605–5611; b) W. Carole, T. J. Colacot, *Chimica Oggi/Chemistry Today* **2010**, *22*, 23–25; c) T. J. Colacot, *FibreCat*, eEROS, Wiley, 2009.
- [163] a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388; b) K. E. Atkins, W. E. Walker, R. M. Manyik, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3821–3829; c) G. Hata, K. Takahashi, A. Miyake, *Chem. Commun.* **1970**, 1392–1393.
- [164] B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294.
- [165] B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649–1651.
- [166] C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 686–718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676–707.
- [167] a) M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4519–4522; b) M. F. Semmelhack, B. P. Chong, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, A. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2507–2516.
- [168] B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382–12383.
- [169] M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108–11109.
- [170] T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1820–1822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740–1742.
- [171] M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423–426.
- [172] A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250–11251.
- [173] a) L. J. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824–4833; b) N. Rodríguez, L. K. Goossen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048.
- [174] P. Forgiione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351.
- [175] J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544–1545.
- [176] J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843–855.
- [177] Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166–7169.
- [178] a) „Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis“: *Topics in Organometallic Chemistry*, Band 3 (Hrsg.: S. Murai), Springer, Berlin, **1999**; b) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826–834.
- [179] a) A. H. Janowicz, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 352–354; b) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154–162; c) J. K. Hoyano, W. A. G. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3723–3725.
- [180] Keith Fagnou verstarb im November 2009 im jungen Alter von 38 Jahren.
- [181] Übersichten zu palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen unter C-H-Aktivierung: a) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; b) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761.
- [182] Ausgewählte Übersichten: a) D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749–823; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; c) M. Miura, T. Satoh in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann) Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 335–362.
- [183] Anmerkung: Übliche Katalysatoren der dritten Welle mit sperrigen elektronenreichen Liganden sind in Reaktionen dieser Art nicht sonderlich effizient. Normalerweise werden große Mengen an Pd(OAc)₂ oder ähnlichen Palladium(II)-Verbindungen verwendet. In dieser Hinsicht war vor kurzem ein Bericht über den Einsatz von 2 Mol-% [[Pd-PrBu₃]₂] (**2**) in der direkten Arylierung von Heterocyclen wie Thiazol, Benzothiofophen und Thiazin mit Arylbromiden oder -chloriden bei 100 °C höchst ermutigend: S. Tamba, Y. Okubo, S. Tanaka, D. Monguchi, A. Mori, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6998–7001.
- [184] R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, E. G. Corley, B. S. Foster, F. E. Roberts, C. Yang, D. R. Liebermann, R. A. Reamer, D. M. Tschaen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, Y. S. Lo, L. T. Rossano, A. S. Brookes, D. Meloni, J. R. Moore, J. F. Arnett, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391–6394.
- [185] a) I. Shinkai, A. O. King, R. D. Larsen, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1551–1556; b) A. O. King, E. G. Corley, R. K. Anderson,

- R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, Y. B. Xiang, M. Belley, Y. Leblanc, M. Labelle, P. Prasit, R. J. Zamboni, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3731–3735; c) G. Higgs, *Chem. Ind.* **1997**, 827–830.
- [186] a) A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8654–8664; b) A. B. Smith III, M. D. Kaufman, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, H. Arimoto, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1823–1826; c) zum Novartis-Prozess siehe: S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Bérod, K. Schaer, R. Gamboni, S. Chen, W. Chen, C. T. Jagoe, F. R. Kinder, Jr., M. Loo, K. Prasad, O. Repič, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, D. D. Xu, S. Xue, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 92–100; S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, D. Grimler, G. Koch, R. Daeffler, A. Osmani, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, A. Chaudhary, S. Chen, W. Chen, B. Hu, C. T. Jagoe, H.-Y. Kim, F. R. Kinder, Jr., Y. Liu, Y. Lu, J. McKenna, M. Prashad, T. M. Ramsey, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 101–106; S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, G. Koch, E. Kuesters, R. Daeffler, A. Osmani, M. Seeger-Weibel, E. Schmid, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, S. Chen, W. Chen, P. Geng, C. T. Jagoe, F. R. Kinder, Jr., G. T. Lee, J. McKenna, T. M. Ramsey, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 107–112; S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, M. Seger, K. Schreiner, R. Daeffler, A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cercus, H. Stettler, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, G.-P. Chen, W. Chen, P. Geng, G. T. Lee, E. Loeser, J. McKenna, F. R. Kinder, Jr., K. Königsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, N. Reel, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, S. Xue, G. Florence, I. Paterson, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 113–121; S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, W. Chen, E. Loeser, F. R. Kinder, Jr., K. Königsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repič, R.-M. Wang, G. Florence, I. Lyothier, I. Paterson, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 122–130; d) *Chem. Eng. News*, **2004**, 82(9), 33–35.
- [187] O. Loiseleur, D. Kaufmann, S. Abel, H. M. Buerger, M. Meisenbach, B. Schmitz, G. Sedelmeier, WO-Patent 03066613, **2003**.
- [188] P. W. Manley, M. Acemoglu, W. Marterer, W. Pachinger, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 436–445.
- [189] D. Camp, C. F. Matthews, S. T. Neville, M. Rouns, R. W. Scott, Y. Truong, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 814–821.
- [190] P. D. de Koning, D. McAndrew, R. Moore, I. B. Moses, D. C. Boyles, K. Kissick, C. L. Stanchina, T. Cuthbertson, A. Kamatani, L. Rahman, R. Rodriguez, A. Urbina, A. Sandoval (née Accacia), P. R. Rose, *Org. Proc. Res. Dev.* **2011**, 15, 1011–1026.
- [191] a) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177–2250; b) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3027–3043; c) J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2651–2710; d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442–4489; e) B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599–1626; f) N. Yasuda, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 279–287.
- [192] a) Zum Chemienobelpreis 2001: www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/; b) zum Cheminobelpreis 2005: www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/.
- [193] „The Nobel Prize in Chemistry 2010—Scientific Background“, 9. Mai 2011 http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/sci.html.
- [194] Eine Übersicht zur Anwendung von Pd-basierten Präkatalysatoren in Kreuzkupplungen seit dem Nobelpreis 2010: H. Li, C. C. C. Johansson Seechurn, T. J. Colacot, *ACS Catal.* **2012**, DOI: [dx.doi.org/10.1021/cs300082f](https://doi.org/10.1021/cs300082f), im Druck.