

Stereospezifische Kupplungen von sekundären und tertiären Boronsäureestern

Daniele Leonori* und Varinder K. Aggarwal*

Bor · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Palladium · Synthesemethoden

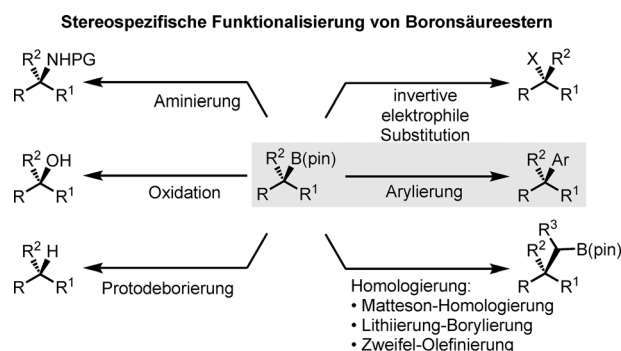
In diesem Kurzaufsatz werden die Fortschritte bei der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von sekundären Borreagentien für die Erzeugung von C-C-Bindungen mit kontrollierter Stereochemie aufgezeigt. Des Weiteren wird die übergangsmetallfreie Kupplung von sekundären und tertiären Boronsäureestern an elektronenreiche Arene behandelt.

1. Einleitung

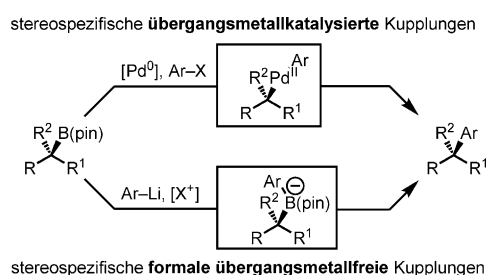
Chirale Boronsäureester und deren Derivate sind leistungsstarke Bausteine in der asymmetrischen Synthese. Sie können leicht mit hoher Ausbeute und Selektivität hergestellt werden und weisen eine hohe chemische Stabilität auf. Aufgrund der Tatsache, dass Boronsäureester eine höhere konfigurative Stabilität aufweisen als alle anderen chiralen metallorganischen Reagentien, (z.B. Organolithium-, Organomagnesium-, Organokupfer- oder Organozinnverbindungen),^[1] sind sie sehr hilfreiche Zwischenstufen bei Synthesen. Zudem stellt ihre stereospezifische Umwandlung in andere hilfreiche funktionelle Gruppen ein aktuelles Forschungsgebiet dar, das ständig erweitert wird.

Obwohl die häufigste Umwandlung dieser Substratklasse die Oxidation zu Alkoholen ist, wurden inzwischen viele andere Reaktionen veröffentlicht, was den präparativen Nutzen von Boronsäureester erheblich erweitert hat. (Schema 1).

Insbesondere die kürzlich entwickelte stereospezifische Arylierung von sekundären und tertiären Boronsäureestern liefert eine neue Methode für die Synthese von wohldefinierten dreidimensionalen Molekülen, ein Gebiet, dem in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit zuteil wurde. Auf der Grundlage des ablaufenden Mechanismus kann dieses Forschungsgebiet in die klassischen übergangsmetallkatalysierten Kupplungen und die formalen übergangsmetallfreien Kupplungen unterteilt werden (Schema 2).



Schema 1. pin = Pinakol.



Schema 2.

In diesem Kurzaufsatz diskutieren wir stereospezifische Kupplungsreaktionen von chiralen, nichtracemischen Boronsäureestern. Es werden der Anwendungsbereich und die Grenzen dieser Methoden dargelegt, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf den mechanistischen Aspekten liegt.

[*] Dr. D. Leonori

School of Chemistry, University of Manchester
Oxford Road, Manchester, M13 9PL (UK)
E-Mail: daniele.leonori@manchester.ac.uk

Prof. V. K. Aggarwal

School of Chemistry, University of Bristol, Cantock's Close
Bristol BS81TS (UK)
E-Mail: v.aggarwal@bristol.ac.uk

2. Übergangsmetallkatalysierte Kupplungen

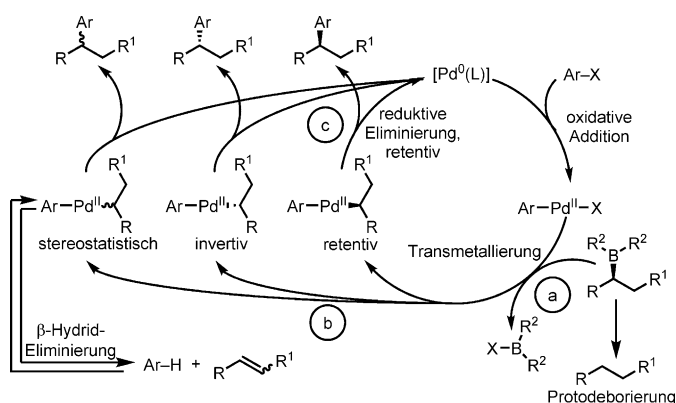
2.1. Erste mechanistische Untersuchungen

Die übergangsmetallkatalysierte Kupplung von Organoboranen, die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung, ist eine der vielseitigsten Methoden für die Bildung von C-C-Bindungen.^[2,3]

Die Entwicklung einer stereospezifischen Suzuki-Kreuzkupplung von chiralen Organoboranen eröffnet die direkte Möglichkeit, mittels B→Pd^{II}-Transmetallierung einen vollständigen Chiralitätstransfer von chiralen Organoboranen zur Aryl-Alkyl-Pd^{II}-Zwischenstufe zu realisieren.^[4] Nach der reduktiven Eliminierung, einem etablierten retentiven Prozess,^[5] wird das gewünschte enantiomerenangereicherte Produkt erhalten.

Im Hinblick auf den Mechanismus der Palladium(0)-katalysierten Suzuki-Kreuzkupplung müssen drei wichtige Kriterien gleichzeitig erfüllt sein (Schema 3):

1. Das chirale Organoborreagens muss hinreichend reaktiv sein, um die Transmetallierungsreaktion einzugehen, jedoch gleichzeitig so stabil sein, dass keine Protodeborierung oder andere Abbaureaktionen stattfinden.
2. Die B→Pd^{II}-Transmetallierung sollte stereospezifisch sein (entweder Retention oder Inversion). Wenn eine Kombination aus beiden Wegen auftritt oder wenn eine radikalische (z. B. nicht chirale) Zwischenstufe beteiligt ist, wird



Schema 3.

beim Endprodukt eine erhebliche Beeinträchtigung der Enantiomerenreinheit beobachtet.

3. Die Aryl-Alkyl-Pd^{II}-Zwischenstufe muss die reduktive Eliminierung schneller durchlaufen als dass eine β-Hydrid-Eliminierung stattfindet, um isomerisierte Produkte und die Bildung von Olefin-Nebenprodukten zu vermeiden.

Die erste mechanistische Untersuchung zur Bewertung des stereochemischen Ergebnisses der Palladium(0)-katalysierten Kreuzkupplung von chiralen Organoboranen wurde unabhängig voneinander von den Gruppen von Woerpel^[6] und Soderquist^[7] veröffentlicht (Schema 4). In ihrer wegweisenden Arbeit haben die Autoren eine Methode genutzt, die von Whitesides und Mitarbeitern entwickelt wurde, um die konfigurativen stabilen Alkylborane zugänglich zu machen.^[8] Bei dieser Methode ist die Verwendung von racemischen, jedoch konfigurativen definierten *syn*- und *anti*- α,β -deuterierten primären Alkylorganometallverbindungen erforderlich. Unter Ausnutzung der bevorzugten Ausbildung der antiperiplanaren Konformation bei sperrigen 1,2-disubstituierten Alkanen basiert diese Methode ausschließlich auf der ¹H-NMR-Analyse der vicinalen *J*-Konstanten zur Bestimmung der Stereochemie der Produkte. Außerdem stört die Einführung von D-Atomen nicht die sterische Ausrichtung der Reaktion.

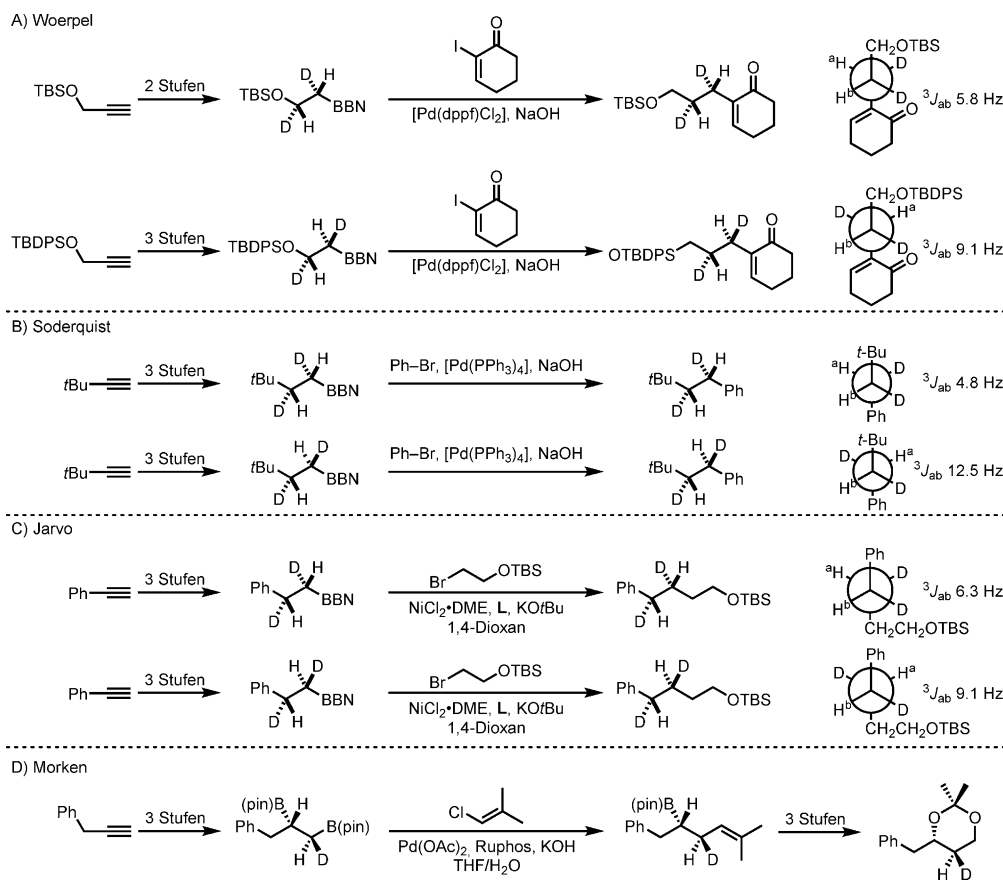
Diese ersten mechanistischen Untersuchungen zeigten, dass deuterierte Alkyl-BBN-Borane eine Palladium(0)-katalysierte Kreuzkupplung mit Vinyl- und Arylhalogeniden unter Erhaltung der Konfiguration am borgebundenen Kohlenstoffatom eingehen (Schema 4A,B). Später veröffentlichten Taylor und Jarvo eine ähnliche Untersuchung für die Nickel(II)-katalysierte Kupplung von Alkylboranen mit primären Alkylhaliden. Auch in diesem Fall bestätigte die ¹H-NMR-Analyse der Reaktionsprodukte, dass der Nickel(II)-katalysierte Transmetallierungsprozess retentiv verläuft (Schema 4C).^[9]

Im Jahr 2014 veröffentlichten Morken und Mitarbeiter eine ähnliche mechanistische Untersuchung für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 1,2-Diborylestereisubstraten.^[10] Auch in diesem Fall stellte sich heraus, dass die Palladium(0)-katalysierte Kupplung mit Vinylhalogeniden retentiv verläuft. Dieses Ergebnis ist mit einer innersphärischen Transmetallierung im Einklang (Schema 4D).



Daniele Leonori (links), geboren 1982 in Italien, studierte Medizinische Chemie an der Università degli Studi di Perugia und promovierte 2010 an der University of Sheffield bei Prof. Iain Coldham. Nach Postdoktoraten bei Prof. Magnus Rueping (RWTH Aachen) und Prof. Peter H. Seeberger (Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung) schloss er sich der Gruppe von Prof. Varinder K. Aggarwal an (University of Bristol, 2012–2014). Er ist nun Dozent für Organische Chemie an der University of Manchester.

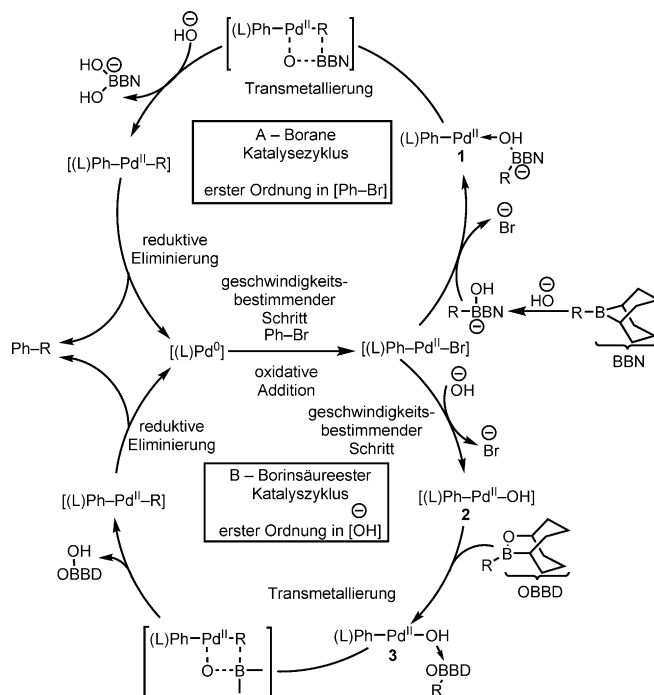
Varinder K. Aggarwal (rechts) studierte Chemie an der Cambridge University und promovierte 1986 bei Dr. Stuart Warren. Nach einem Postdoktorat bei Prof. Gilbert Stork an der Columbia University (1986–1988) kehrte er als Dozent an die Bath University zurück, bevor er 1991 an die Sheffield University ging und 1997 habilitierte. Seit 2000 hat er an der Bristol University den Lehrstuhl für Synthesechemie inne. Seine gegenwärtigen Forschungsinteressen gelten der Entwicklung von neuen Katalyseprozessen für asymmetrische Synthesen.



Scheme 4. DME = Dimethoxyethan, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen, Ruphos = 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Weitere mechanistische Untersuchungen von Soderquist zeigten, dass sich die Katalysezyklen in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Borreagens erheblich unterscheiden (Schema 5).^[7] Während die Verwendung von Boranen (z.B. R-BBN) in der Tat zu sehr schnellen Kupplungen führte, wurden mit Borinsäureestern (z.B. R-OBBD) erheblich niedrigere Reaktionsgeschwindigkeiten ermittelt. Im Falle der Borane wurde gefunden, dass die Reaktionsgeschwindigkeit unabhängig von [R-BBN] ist. Es zeigte sich jedoch eine Abhängigkeit erster Ordnung von [Ph-Br], wodurch die oxidative Addition von Palladium(0) an das Arylhalogenid zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt (RDS; rate-determining step) für diesen Kupplungsprozess wird (Schema 5A). Die anschließende Aktivierung des Borans durch das Hydroxid führt zur schnellen B→Pd^{II}-Transmetallierung über den initialen Pd^{II}-Oxokomplex **1**.

Im Falle der Borinsäureester stellte sich heraus, dass die Reaktionsgeschwindigkeit sowohl von [R-OBBD] als auch von [Ph-Br] unabhängig ist, jedoch wurde eine Abhängigkeit erster Ordnung von [HO⁻] beobachtet. Nach umfangreichen kinetischen Untersuchungen identifizierten die Autoren die Hydrolyse des Ph-Pd^{II}-Br-Komplexes zum Ph-Pd^{II}-OH-Komplex **2** als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt (Schema 5B). Es wurde angenommen, dass der Komplex **2** die aktive Palladium(II)-Spezies ist, die mit dem Borinsäure-



Scheme 5.

reester wechselwirkt und über den Initialkomplex **3** die B → Pd^{II}-Transmetallierung auslöst.

Diese bahnbrechenden mechanistischen Untersuchungen haben die Entwicklung auf dem Gebiet der stereospezifischen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen vorangebracht, indem einige der entscheidenden Faktoren, die die B → Pd^{II}-Transmetallierung beeinflussen, beleuchtet wurden. Dieser Aspekt wird in den folgenden Abschnitten weiter diskutiert.

2.2. Kupplungen von Cyclopropylboronsäureestern

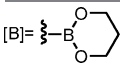


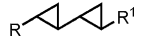
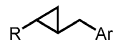

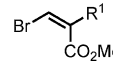
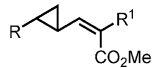
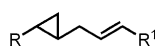
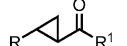
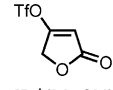
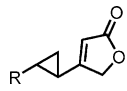


Organoborane auf Cyclopropylbasis waren die erste Klasse von chiralen sekundären borhaltigen Verbindungen, die erfolgreich in stereospezifischen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen angewendet wurden. Wegen des partiellen p-Charakters der exocyclischen Cyclopropylbindungen^[11] ist der Transmetallierungsprozess weniger problematisch. Außerdem neigen diese Substrate weniger dazu, eine β-Hydrid-Eliminierung einzugehen, wodurch die Bildung von Nebenprodukten minimiert wird.

Die Gruppen um Marsden,^[12] Charette,^[13,14] Deng^[15–22] und Soderquist^[23] haben gezeigt, dass geometrisch reine (racemische) Cyclopropylborane unter Palladium(0)-Katalyse mit einer großen Auswahl an aktivierten Kupplungspartnern gekuppelt werden können, wobei gute Ausbeuten erzielt werden und die Konfiguration vollständig erhalten bleibt (Tabelle 1). Sowohl Boronsäureester (Einträge 1–3), Boronsäuren (Einträge 4–8), Kaliumtrifluoroboratsalze (Eintrag 9) als auch Borane (Eintrag 10) können mit sp²- und aktivierten sp³-Elektrophilen verwendet werden. Versuche mit Pinakolboronsäureestern scheiterten jedoch.

Das erste Beispiel für eine stereospezifische Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung eines geometrisch definierten und enantiomerenangereicherten Cyclopropylborans wurde 1998 von Deng und Mitarbeitern veröffentlicht.^[24] Die erforderlichen enantiomerenangereicherten Boronsäuren wurden durch substratkontrollierte Cyclopropanierung eines Boronsäureestertartaramids und anschließende Hydrolyse hergestellt. Die Boronsäuren kuppelten effizient mit sp²-Kupplungspartnern, wobei hohe Ausbeuten erzielt wurden und die Konfiguration erhalten blieb (Tabelle 2). Der Anwendungsbereich dieser Kupplungsmethode wurde untersucht, und man fand eine Reihe von geeigneten Arylbromiden (Einträge 2–4). Es konnten auch aktivierte Vinylbromide verwendet werden (Einträge 5 und 6). Leider ergab die direkte Verwendung von Boronsäureestern nur das arylierte Produkt in schlechter Ausbeute.

In späteren Berichten von denselben Autoren wurde die Reihe der Kupplungspartner auf Vinyltriflate und Benzylbromid ausgeweitet (Schema 6A).^[17,22] Um die stereospezifische Kreuzkupplung mit Benzylbromiden zu fördern, war jedoch die Verwendung von Glycolboronsäureestern notwendig. Bei der Untersuchung von neuen enantiomerenreinen Cyclopropylboronsäureester-Bausteinen in Kreuzkupplungsverfahren erhielten Luthle und Pietruzka ähnliche Ergebnisse.^[25] Auch in ihrem Fall musste die sperrige Taddolartige Gruppe gegen ein sterisch weniger gehindertes Diol

Tabelle 1:

$\text{R}-\text{Cyclopropyl}-[\text{B}] + \text{R}^1-\text{X} \xrightarrow{\text{Bedingungen}} \text{R}-\text{Cyclopropyl}-\text{R}^1$			
Eintrag	Bedingungen	Produkt	Ref.
[B] = 			
1	Ar-Br [Pd(PPh ₃) ₄], KOtBu, DME, Rückfluss		[12]
2	 Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , KOtBu, DME, 80 °C		[13]
3	Br-CH ₂ -Ar [PdCl ₂ (dppf)], Ag ₂ O, KOH, THF, Rückfluss		[22]
[B] = B(OH)₂			
4	Ar-Br [Pd(PPh ₃) ₄], K ₃ PO ₄ ·3 H ₂ O, Toluol, 100 °C		[16]
5	 [Pd(PPh ₃) ₄], K ₃ PO ₄ ·3 H ₂ O, Toluol, 100 °C		[20, 21]
6	Br-CH ₂ -CH=CH-R ¹ [PdCl ₂ (dppf)], Ag ₂ O, KOH, 1,4-Dioxan, 80 °C		[18]
7	R ¹ -COCl [PdCl ₂ (dppf)], Ag ₂ O, K ₂ CO ₃ , Toluol, 80 °C		[19]
8	 [Pd(MeCN) ₂ Cl ₂], AsPh ₃ , Ag ₂ O, THF, 70 °C		[17]
[B] = BF₃K			
9	Ar-Br [Pd(PPh ₃) ₄], K ₃ PO ₄ ·3 H ₂ O, Toluol-H ₂ O, Rückfluss		[14, 15]
[B] = BBN			
10	Ar-Br [Pd(PPh ₃) ₄], NaOH, THF, Rückfluss		[23]

ausgetauscht werden, um den Transmetallierungsprozess zu erleichtern (Schema 6B).

Im Jahre 2003 gelang Gevorgyan und Mitarbeitern die erste stereospezifische Kupplung von trisubstituierten enantiomerenangereicherten Cyclopropylboronsäuren.^[26] Die erforderlichen Ausgangsstoffe wurden mittels asymmetrischer Hydroborierung von esterfunktionalisierten Cyclopropenen mit Pinakolboran unter Rhodium(I)-Katalyse und anschließender NaIO₄-vermittelter Hydrolyse der Pinakolgruppe hergestellt (Schema 7). Unter diesen Reaktionsbedingungen

Tabelle 2:

$$\text{R-}\triangle\text{-B(OH)}_2 + \text{R}^1\text{-I} \xrightarrow[\text{Toluol, Rückfluss}]{\text{R}^1\text{-Br, [Pd(PPh}_3)_4], \text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}} \text{R-}\triangle\text{-R}^1$$

82-92% ee

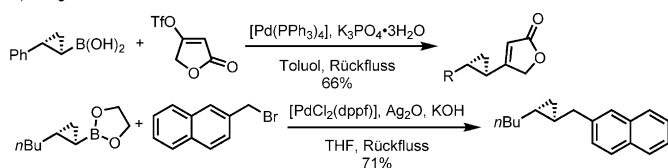
Eintrag	R	R ¹	Ausb. [%]
1	Ph	Ph	77
2	Ph	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	90
3	Ph	<i>o</i> -AcC ₆ H ₄	83
4	Ph	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	87
5	Ph		81
6	<i>n</i> -Hex		76

Tabelle 3:

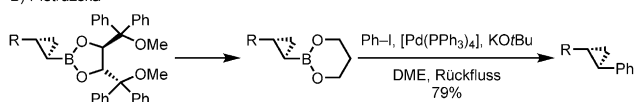
$$\text{R-}\triangle\text{-B(OH)}_2 + \text{R}^1\text{-I} \xrightarrow[\text{Benzol, 80 °C}]{\text{[Pd(tBu}_3\text{P)}_2], \text{CsF oder NaOH}} \text{R-}\triangle\text{-R}^1$$

Eintrag	R	R ¹	Ausb. [%]
1	CO ₂ Me	Ph	76
2	CO ₂ Me	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	77
3	CO ₂ Me	<i>p</i> -CO ₂ MeC ₆ H ₄	64
4	CO ₂ Me		85
5	CO ₂ Me		65
6	CH ₂ OMe	Ph	85

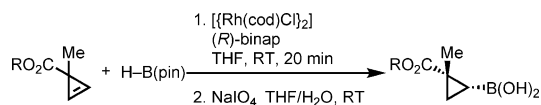
A) Deng



B) Pietruzka



Schema 6.



Schema 7. binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, cod = 1,5-Cyclooctadien.

wurden die Boronsäuren selektiv als *cis*-Diastereomere mit sehr guten Ausbeuten und nahezu perfekter Enantioselektivität erhalten. Die direkte Verwendung von Pinakolboronsäureestern führte nur zu einer ineffizienten Kupplung, woraus sich die Notwendigkeit der Hydrolyse zur Boronsäure ergab.

Wurden die Boronsäuren in Gegenwart von [Pd(*t*Bu₃P)₂] Aryl- und Vinyljodiden ausgesetzt,^[27] ergaben sich die gewünschten Produkte mit hoher Ausbeute und unter vollständiger Erhaltung der Konfiguration (Tabelle 3).

2.3. Kupplungen von sekundären Benzylboronsäureestern

Die stereospezifische Kupplung von sekundären Benzylboronsäureestern mit Arylhalogeniden bildet das größte Anwendungsgebiet stereospezifischer Reaktionen, vor allem wegen des häufigen Vorkommens chiraler Diarylmethan-motive in Wirkstoff- und Naturstoffmolekülen.

Im Jahre 2009 berichteten Cruden et al., dass [Pd₂(dba)₃]-PPh₃ ein aktiver Katalysator für die Kupplung von Aryljodiden mit enantiomerenangereicherten 1-Aryl-

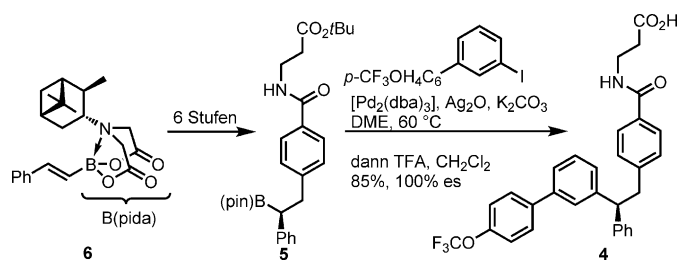
Tabelle 4:

$$\text{Ar-CH(Me)-B(pin)} + \text{Ar}^1\text{-I} \xrightarrow[\text{THF, 70 °C}]{\text{[Pd}_2(\text{dba})_3], \text{PPh}_3, \text{Ag}_2\text{O}} \text{Ar-CH(Me)-Ar}^1$$

Eintrag	Ar	Ar ¹	Ausb. [%]	es [%]
1	Ph	<i>p</i> -AcC ₆ H ₄	63	92
2	Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	62	91
3	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	60	92
4	Ph	3,5-(Me) ₂ C ₆ H ₃	64	93
5	Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	48	93
6	Ph	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	48	93
7	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	64	84
8	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Ph	38	84

ethylboronsäureestern ist, die leicht durch die asymmetrische Hydroborierung^[28–30] von Styrol zugänglich sind (Tabelle 4).^[31,32] Es war eine wichtige Erkenntnis, dass der Wahl der Base eine entscheidende Bedeutung zukommt, und nur Ag₂O lieferte die gewünschten Produkte mit guten Ausbeuten und einem hohen Grad an Enantiomerenspezifität (*es*).^[33,34] Es wurde angenommen, dass durch die Verwendung dieser speziellen Base der langsame Transmetallierungsschritt unterstützt wird, indem gleichzeitig das Halogenid am Palladium gegen die Oxospezies ausgetauscht wird (siehe Abschnitt 2.1, Schema 5).^[35,36] In Übereinstimmung mit den mechanistischen Untersuchungen der Gruppen von Soderquist und Woerpel^[6,7] reagierten alle Substrate unter Konfigurationserhaltung. Die Bandbreite der Aryljodid-Partner wurde ermittelt, und sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Gruppen wurden toleriert (Tabelle 4, Einträge 1–6). Bei der Substitution an der Arylgruppe des Boronsäureesters ergaben sich die gewünschten Produkte mit geringerer Enantiomerenspezifität (Einträge 7 und 8). Es konnten auch Arylbromide verwendet werden, aber diese lieferten im Allgemeinen geringere Ausbeuten der gewünschten Produkte.

Kürzlich wurde durch Li und Burke die Anwendung dieses neuen Kupplungsverfahrens anhand einer kurzen Totalsynthese von **4**, einem Glucagonrezeptorantagonisten, demonstriert (Schema 8).^[37] Der enantiomerenangereicherte Benzylpinakolboronsäureester **5** wurde in sechs Schritten unter Verwendung des von Pinen abgeleiteten Iminodiessigsäure-basierten Boronsäureester-Bausteins **6** hergestellt.



Schema 8. TFA = Trifluoressigsäure.

Wurde **5** den Cruden-Kupplungsbedingungen unterworfen, ergab sich das gewünschte arylierte Produkt, welches nach Säurebehandlung **4** mit 85 % Ausbeute und 100 % *es* lieferte.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen erweiterten Cruden und Mitarbeiter die stereospezifische Arylierung von chiralen Boronsäureestern auf Substrate mit zwei verschiedenen Arylgruppen.^[38] Da die Erzeugung von enantiomerenangereicherten Pinakolboronsäureestern in diesem Fall schwierig war, wurden die Neopentylboronsäureester verwendet (hergestellt unter Verwendung einer modifizierten Lithierung-Borylierung nach Aggarwal).^[39,40] Unter den zuvor entwickelten Reaktionsbedingungen wurden chirale Triarylmethane mit hoher Ausbeute und einer nahezu vollständigen Enantiomerenspezifität unter Erhaltung der Konfiguration gebildet (Tabelle 5). Während eine Veränderung der elektronischen Eigenschaften gut toleriert wurde, führte eine erhöhte sterische Hinderung zu geringerer Enantiomerenspezifität (Eintrag 4).

Tabelle 5:

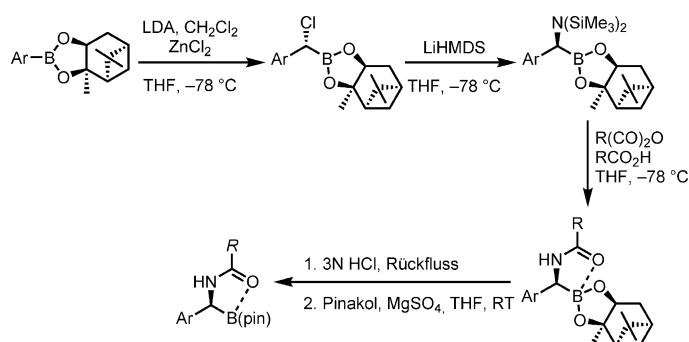
Eintrag	Ar	Ar ¹	Ar ²	Ausb. [%]	es [%]
1	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>p</i> -AcC ₆ H ₄	<i>p</i> -EtC ₆ H ₄	80	90
2	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>p</i> -AcC ₆ H ₄	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	69	93
3	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>p</i> -CHOC ₆ H ₄	Ph	66	92
4	2-Naphthyl	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	Ph	60	78

Kürzlich veröffentlichten Ohmura, Awano und Sugino das erste Beispiel für eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung, die unter Inversion der Stereochemie am Bor-gebundenen Kohlenstoffatom ablief (Tabelle 6).^[41] Dieses beeindruckende Ergebnis gelang mit α -(Acylamino)benzylboronsäureestern, die in fünf Schritten unter Verwendung einer Matteson-Homologisierung von (–)-Pinandiol-basierten Arylboronsäureestern hergestellt wurden (Schema 9).^[42]

Im Verlauf des Optimierungsprozesses entdeckten die Autoren, dass die Selektivität von der Art der N-Acylgruppe, der Base und dem Phosphin abhängt. Nach umfangreichen Untersuchungen der Reaktionsbedingungen erwiesen sich die Verwendung der sterisch anspruchsvollen Pivaloylgruppe

Tabelle 6:

Eintrag	Ar	Ar ¹	Ausb. [%]	es [%]
1	Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	76	97
2	Ph	<i>p</i> -CO ₂ EtC ₆ H ₄	87	97
3	Ph	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	85	96
4	Ph	<i>p</i> -CHOC ₆ H ₄	84	98
5	Ph	2-Naphthyl	76	96
5	Ph	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	79	95
7	Ph	3-Thienyl	80	96
8	Ph	3-Pyridyl	83	92
9	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	79	98
10	2-Naphthyl	Ph	68	95
11	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Ph	55	82



Schema 9. HMDS = Hexamethyldisilazid, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

(Piv) in Verbindung mit K₂CO₃ als Base und XPhos als Phosphinligand als optimal. So wurden hervorragende Ausbeuten und eine nahezu perfekte Enantiomerenspezifität unter Inversion der Konfiguration erreicht. Bei den Substraten zeigte sich eine sehr große Anwendungsbreite für diese Kreuzkupplungen, und es konnten unterschiedlich funktionalisierte Arylbromide und sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme heterocyclische Bromide erfolgreich verwendet werden (Tabelle 6). Die Inversion der Stereochemie wurde von den Autoren auf der Grundlage eines amidchelatisierten Übergangszustandes (ÜZ) während des entscheidenden B→Pd^{II}-Transmetallierungsvorgangs erklärt. Die zu beobachtende starke intramolekulare Koordination des Carbonylsauerstoffatoms an das Boratom (¹¹B-NMR: δ = 14–16 ppm) spielt vermutlich eine entscheidende Rolle und ist dafür verantwortlich, dass das leere Orbital am Bor für die Koordination am Palladium(II) unzugänglich wird. Somit nähert sich das Palladium von der entgegengesetzten Seite des Boratoms (S_E2_{inv}-Reaktionsweg).

In späteren Berichten von denselben Autoren wurde gezeigt, dass das stereochemische Ergebnis dieses Prozesses durch die vorsichtige Zugabe von Brønsted- oder Lewis-Säure-Additiven kontrolliert werden kann.^[43] Bei der Untersuchung einer Vielzahl acidischer Additive stellte sich heraus, dass Phenol (2.5 Äquiv) die beste Brønsted-Säure für diese

Tabelle 7:

Eintrag	Ar	Ar¹	Ausb. [%]	es [%]
1	Ph	<i>p</i> -MeC₆H₄	67	98
2	Ph	<i>p</i> -MeOC₆H₄	60	99
3	Ph	<i>p</i> -CF₃C₆H₄	83	94
4	Ph	<i>o</i> -MeC₆H₄	69	91
5	<i>p</i> -MeOC₆H₄	Ph	75	98

stereoinvertierende Kupplung darstellt. Mit diesem Additiv war die Verwendung der Piv-Gruppe nicht notwendig, und die präparativ wertvolleren N-Ac-Derivate konnten mit hohen Ausbeuten und einem sehr hohen Grad an Enantiomerenpezifität unter Inversion der Konfiguration gekuppelt werden (Tabelle 7).

Beeindruckenderweise führte die Verwendung der Lewis-Säure Zr(OiPr)₄·iPrOH^[44] (1–0.5 Äquiv) zu einem drastisch anderen Reaktionsverlauf: Statt Inversion wurde nun Retention beobachtet, und die Produkte wurden nun mit hoher Ausbeute und Enantiomerenpezifität gebildet (Tabelle 8).

Die entgegengesetzten stereochemischen Ergebnisse erklärten die Autoren mit der unterschiedlichen Fähigkeit von

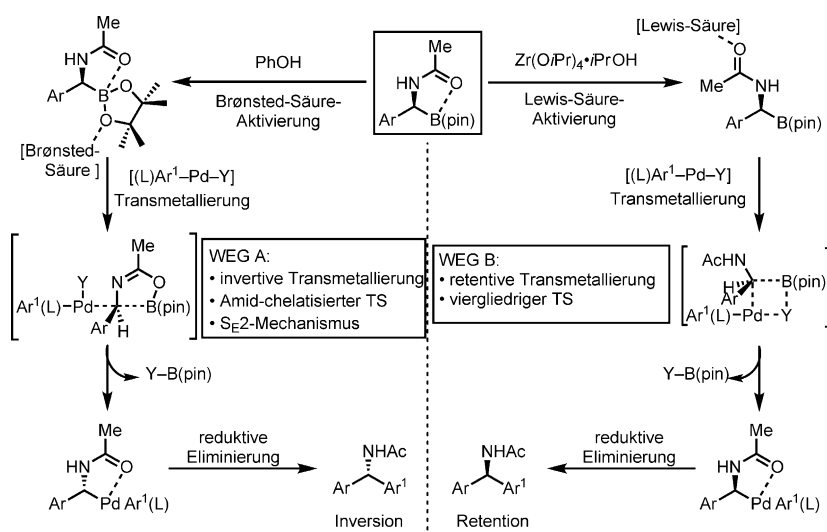
Tabelle 8:

Eintrag	Ar	Ar¹	Ausb. [%]	es [%]
1	Ph	<i>p</i> -MeOC₆H₄	67	78
2	Ph	<i>p</i> -CF₃C₆H₄	96	83
3	Ph	<i>o</i> -MeC₆H₄	73	86
4	<i>p</i> -MeOC₆H₄	<i>p</i> -MeC₆H₄	71	85

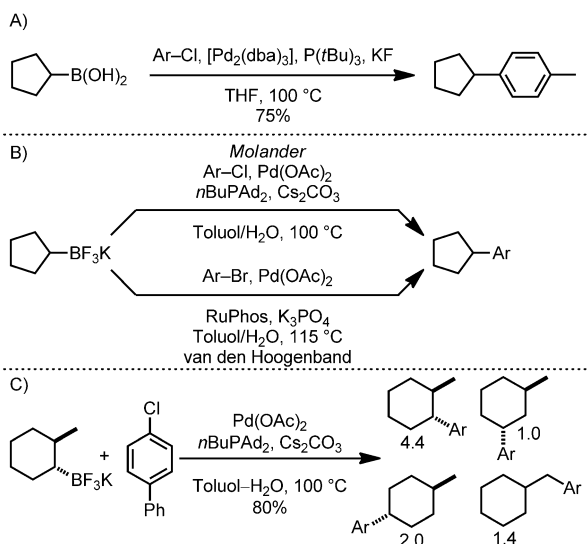
Phenol und Zr(OiPr)₄·iPrOH zur Aktivierung des eingesetzten α-(Acylamino)benzylboronsäureesters. In Abwesenheit von jeglichen Additiven zeigt der Boronsäureester eine starke C=O→B-Wechselwirkung. Es wurde angenommen, dass Phenol, indem es als Brønsted-Säure fungiert, die Pinakolgruppe protoniert und die C=O→B-Wechselwirkung verstärkt. Diese Anordnung würde bei der Transmetallierung zu einer Inversion über einen amidchelatisierten Übergangszustand führen (Schema 10, Reaktionsweg A). Beim Zr(OiPr)₄·iPrOH-Prozess wurde angenommen, dass die Lewis-Säure die C=O→B-Wechselwirkung durch eine kompetitive Koordination mit der C=O-Gruppe stört. Bei dieser Anordnung würde eine elektropositive Borspezies gebildet werden, die die Transmetallierung über einen tetracyclischen Übergangszustand durchläuft und unter Erhaltung der Konfiguration den intermediären Aryl-Alkyl-Pd^{II}-Komplex bildet (Schema 10, Reaktionsweg B). Mit diesen Ergebnissen stellt dieses Verfahren ein seltenes Beispiel für eine enantiodivergente Kreuzkupplung dar, bei der ausgehend von einem Enantiomer des Boronsäureesters in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen beide Enantiomere des Endprodukts erhalten werden können.

2.4. Kupplungen von sekundären nichtbenzyli-schen Boronsäureestern

Die Entwicklung von Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen von sekundären nichtbenzyli-schen Boronsäureestern war wegen der geringeren Reaktivität dieser Substrate im Vergleich zu benzyli-schen Substraten eine schwierige Herausforderung. An einem einzigen Beispiel hatten Fu und Mitarbeiter die Fähigkeit von Cyclopentylboronsäure, eine effiziente Kupplung mit *p*-Tolylchlorid ohne konkurrierende Protodeborierung einzugehen, nachgewiesen (Schema 11 A).^[45] Im Jahre 2008 berichteten die Gruppen von Molander^[46] und van den Hoogenband^[47] unabhängig voneinander über die erfolgreiche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von symmetri-



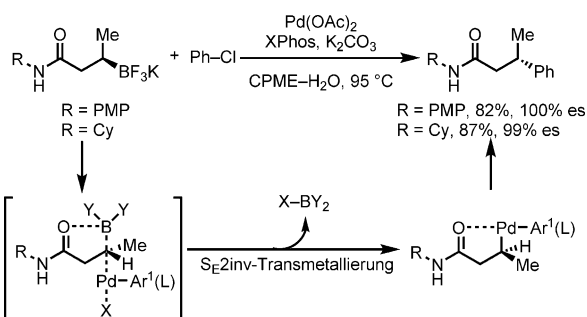
Schema 10.



Schema 11. Ad = Adamantyl.

schem sekundärem Kaliumtrifluoroborat mit Arylhalogeniden (Schema 11 B). Bei der Anwendung auf asymmetrische Systeme führte die Kupplungsreaktion jedoch zu Isomerenmischen, was auf konkurrierende Reaktionswege aus β -Hydrid-Eliminierung, Isomerisierung und Readdition zurückzuführen ist (Schema 11 C).^[46] Derartige Prozesse könnten auch bei den Beispielen in Schema 11 A und B aufgetreten sein, sind dort aber nicht beobachtbar.

Bei dem Versuch, diese Einschränkungen zu überwinden, zeigten Molander und Mitarbeiter zunächst, dass enantiomerenangereicherte sekundäre nichtbenzyliche Kaliumtrifluoroboratsalze in stereospezifischen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen effiziente Kupplungspartner sind (Schema 12).^[48] Um jedoch eine ausreichende Reaktivität aufzu-



Schema 12. PMP = *para*-Methoxyphenyl.

weisen, muss eine Hilfsgruppe vorhanden sein, die 1) Bor koordinieren, 2) den Transmetallierungsschritt unterstützen und 3) die β -Hydrid-Eliminierung unterbinden kann. Die Substrate, die sich in diesem neuen Kupplungsverfahren als erfolgreich erwiesen haben, waren β -BF₃-Amide (β -BF₃-Ester und β -BF₃-Ketone stellten sich als ungeeignet heraus). Wurden die β -BF₃-Amide den Reaktionsbedingungen nach Ohmura, Awano und Sugimoto^[41] unterworfen [Pd(OAc)₂, XPhos, K₂CO₃], ergaben sich die gewünschten Produkte mit

guten Ausbeuten und nahezu perfekter Enantiomerenpezifität unter Inversion der Konfiguration. Auch in diesem Fall erklärten die Autoren das invertierte stereochemische Ergebnis mit der Fähigkeit der Carbonyl-Hilfsgruppe, das B-Atom zu koordinieren und somit nur einen S_E2inv-Transmetallierungsprozess zu erlauben. Es wurde auch angenommen, dass diese Koordination die Konformation der Aryl,Alkyl-Pd^{II}-Zwischenstufe einengt und somit eine *syn*-periplanare Anordnung zwischen den Palladium- und den α -C=O-Wasserstoffatomen verhindert. Durch diese Anordnung wird die β -Wasserstoff-Eliminierung zurückgedrängt.

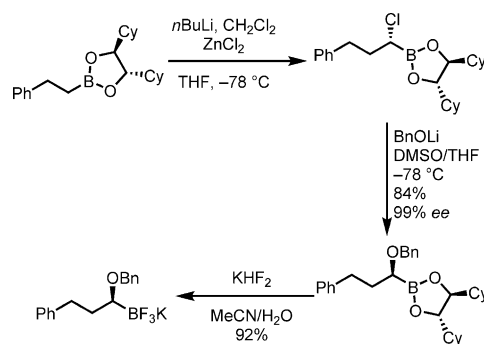
Erst kürzlich erweiterten Molander und Wisniweski den Anwendungsbereich dieser Reaktion auf enantiomerenangereicherte α -Alkoxyorganoborane mit einer Vielzahl von Arylchloriden (Tabelle 9).^[49] In diesem Fall wurden die Ka-

Tabelle 9:

Eintrag	R	Ausb. [%]	es [%]
1	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	81	100
2	<i>p</i> -CO ₂ MeC ₆ H ₄	62	100
3	<i>p</i> -BocHNC ₆ H ₄	70	100
4		86	100
5	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	75	100
6*	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	77	98
7*		78	98
8*		65	98

liumtrifluoroborate verwendet, um den andernfalls schwierigen Transmetallierungsschritt zu erleichtern. Die erforderliche Ausgangsverbindung wurde durch Matteson-Homologisierung mit hervorragender Enantioselektivität hergestellt (Schema 13).

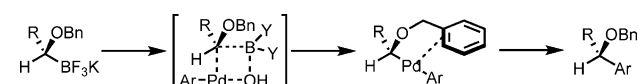
Die Autoren fanden, dass der hochgradig aktive Buchwald-Präkatalysator cataCXium A-Pd-G2 und CsOH·H₂O



Schema 13. DMSO = Dimethylsulfoxid.

für das Kreuzkupplungsverfahren wirksam waren. Der [cataCXium A-Pd-G2]-Komplex hat den Vorteil, dass ein sehr aktiver Palladium(0)-Katalysator durch eine schnelle reduktive Eliminierung von Carbazol^[50] gebildet wird. CsOH·OH wurde von Carrow und Hartwig als eine wirksame Base für Kreuzkupplungen identifiziert, wobei die Hydrolyse des [Ar-Pd^{II}-Br]-Komplexes zum [Ar-Pd^{II}-OH]-Komplex der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.^[51,52] Im Gegensatz zu den vorherigen Kupplungen von β -Amidotrifluorboratsalzen wurden die gewünschten Produkte unter Erhaltung der Konfiguration gebildet.

Das stereochemische Ergebnis dieses Prozesses wurde auf der Grundlage eines tetracyclischen Übergangszustands erklärt, der daraus resultiert, dass OBn nicht koordiniert (Schema 14). In Analogie zu den Erkenntnissen, die Soder-

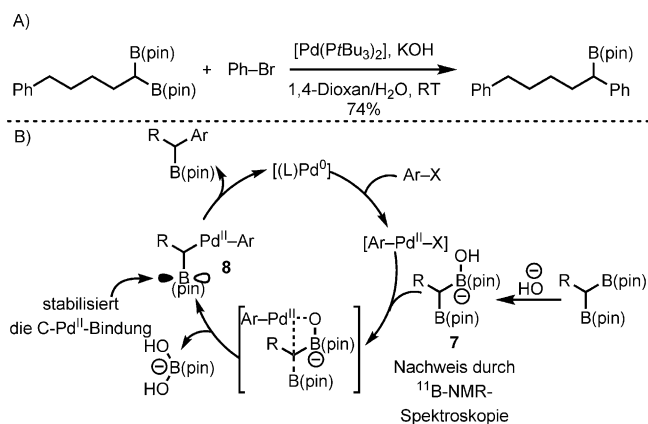


Schema 14.

quist über die Kupplung von Borinsäureestern gewann (Abschnitt 2.1, Schema 5),^[7] wird das B-Atom höchstwahrscheinlich von der OH-Gruppe des Palladium(II)-Komplexes aktiviert. Einmal gebildet, wird das Aryl,Alkyl-Pd^{II} vermutlich von der Stabilisierung durch die OBn-Gruppe profitieren und somit die β -Hydrid-Eliminierung zurückdrängen.

Hall und Mitarbeiter berichteten auch über die Kupplung von sekundären Kaliumtrifluoroboratsalzen.^[53] Aufbauend auf den Arbeiten von Molander^[48] und Endo und Shibata^[54] berichteten die Autoren über eine stereospezifische Kupplung von enantiomerenreinen 1,1-diborylierten Verbindungen (siehe Tabelle 10).

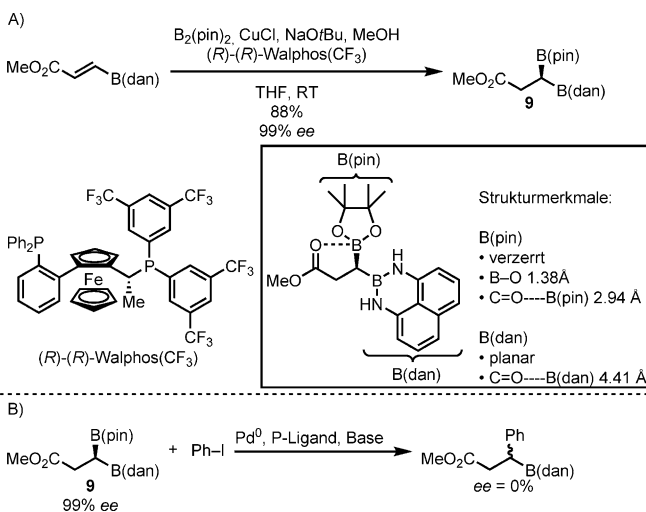
Im Jahre 2010 berichteten Endo und Shibata^[54] über die chemoselektive Kreuzkupplung von achiralen 1,1-Diboronylestern zur Herstellung von racemischen Arylboronsäureestern mit hohen Ausbeuten (Schema 15 A). Computerstudien zeigten, dass eine Boronylgruppe sehr gut in der Lage ist, 1) die andere Boronylgruppe zu aktivieren und somit die Bildung des Monoboronatkomplexes **7** zu ermöglichen und



Schema 15.

2) die Aryl,Alkyl-Pd^{II}-Spezies **8** mit ihrem leeren p-Orbital zu stabilisieren (Schema 15 B). Es wird angenommen, dass durch diese Synergieeffekte die Transmetallierung beschleunigt und die konkurrierende β -Hydrid-Eliminierung zurückgedrängt wird.

Basierend auf diesen Beobachtungen stellte Hall^[53] eine enantiomerenangereicherte 1,1-Diborylspezies durch die Kupfer(I)-vermittelte asymmetrische 1,4-Addition von B₂(pin)₂ an einen [B(dan)]-haltigen α,β -ungesättigten Ester her. Das gewünschte Produkt **9** wurde unter Verwendung von (R,R)-Walphos(CF₃) als chiraler Ligand mit hervorragender Ausbeute und Enantioselektivität erhalten (Schema 16 A).

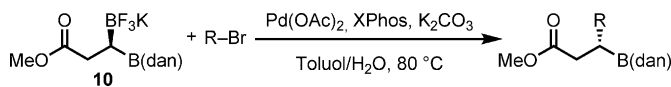


Schema 16.

Die Röntgenkristallstruktur zeigte, dass 1) der [B(pin)]-Abstand zur C=O-Gruppe erheblich kürzer ist als im Fall von [B(dan)], 2) die [B(pin)]-Gruppe verdreht ist, wohingegen [B(dan)] trigonal-planar war, und 3) die Aktivierung des [B(pin)] durch die C=O-Gruppe zu einer längeren B-O-Bindung in der [B(pin)]-Gruppe führt (Schema 16 A). Diese Strukturmerkmale sollten die Reaktivität des [B(pin)]-Bausteins in der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung erhöhen. Wenn **9** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen in der Kreuzkupplungsreaktion eingesetzt wurde, ergab sich das gewünschte arylierte Produkt mit guter Ausbeute, allerdings als Racemat (Schema 16 B). Dieses Ergebnis führte die Autoren zur Postulierung einer kurzlebigen Zwischenstufe, die ihre stereochemische Integrität im Katalysezyklus verliert.

Auf Grundlage der Arbeiten von Molander^[46,48,49] wurde **9** dann in das entsprechende Trifluorborat **10** umgewandelt, welches dann unter Molanders Bedingungen^[48] mit hoher Ausbeute und nahezu perfekter Enantioselektivität unter Inversion der Konfiguration zur Bildung des gewünschten arylierten Produktes führte (Tabelle 10). Die Kupplung wies ein breites Substratspektrum auf, einschließlich elektronenreicher (Einträge 1, 4 und 8) und elektronenarmer Arene (Einträge 2, 3, 5 und 7) sowie Heterocyclen (Eintrag 9), und sie konnte sogar auf Vinylbromide ausgedehnt werden (Einträge 10–13). In Analogie zu den Arbeiten von Suginome^[42] und Molander^[48] wurde das stereochemische Ergebnis mit

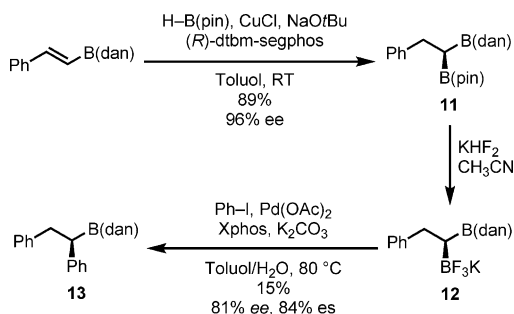
Tabelle 10:



Eintrag	R	Ausb. [%]	es [%]
1	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	83	100
2	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	86	100
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	85	100
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	88	100
5	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	84	99
6	<i>m</i> -(EtO) ₂ CHC ₆ H ₄	85	98
7	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	0	–
8	2-Naphthyl	79	98
9	2-Thienyl	71	98
10		66	96
11		81	100
12		51	92
13		33	89

einem S_Einv-Transmetallierungsprozess erklärt, der durch die interne Koordination von C=O an das Bor und die beachtliche [B(dan)]-Gruppe gefördert wird.

In einer neueren Arbeit berichtete Yun^[65] über eine Kupfer(I)-katalysierte asymmetrische Hydroborierung von Borylalkenen unter Bildung von 1,1-Diboralkanen mit einem *gem*-B(pin)-B(dan)-Baustein (Schema 17). Das phenylsub-

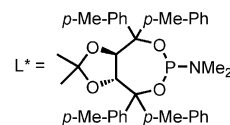
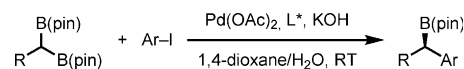


Schema 17. dtbm-segphos = 5,5'-Bis[di(3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol.

stituierte Substrat **11** enthält keine Hilfsgruppe (d.h. keine Carbonylgruppe), kann aber nach Umwandlung in das entsprechende Trifluoroboratsalz **12** Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen eingehen, wobei die Konfiguration erhalten bleibt. Obgleich das Produkt **13** in geringer Ausbeute und mit einem verringerten *ee*-Wert erhalten wurde, stellt dieses Beispiel die erste stereoretentive Kupplung von enantiomerenangereicherten 1,1-Diboralkanen ohne eine zusätzliche koordinierende Gruppe dar.^[55]

Morken und Mitarbeiter berichteten über eine enantio-selektive Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von achiralen *gem*-Pinakolboronsäureestern, bei der ein einzähniger taddol-ba-

Tabelle 11:



Eintrag	R	Ar	Ausb. [%]	e.r.
1	CH ₂ Bn	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	82	94:6
2	CH ₂ Bn	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	62	93:7
3	CH ₂ Bn	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	55	84:16
4	CH ₂ Bn	<i>o</i> -PhC ₆ H ₄	53	95:5
5	CH ₂ Bn	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	82	91:9
6	Pentyl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	81	92:8
7	Cy	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	43	88:12

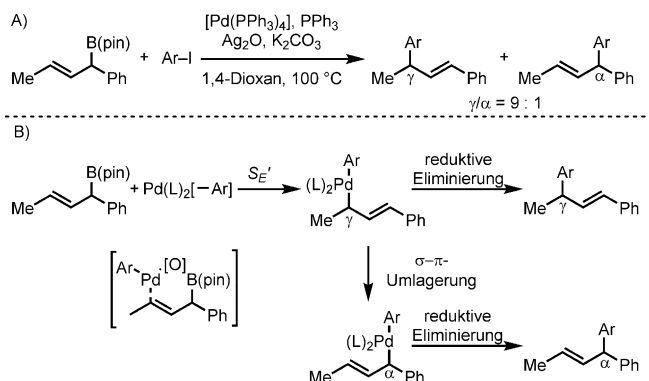
sierter Phosphoramiditligand zum Einsatz kam (Tabelle 11).^[56] Das Kupplungsverfahren war auf elektronenreiche Aryliodide (Einträge 1, 2, 6 und 7) und Substrate mit erhöhter sterischer Hinderung anwendbar, wenn auch die Ausbeuten geringer ausfielen (Einträge 3 und 4). Die Kupplung von elektronenarmen Substraten (z. B. *p*-IC₆H₄CN/CO₂Et) erwies sich als unmöglich, allerdings stellte ein Substrat mit einem *p*-F-Substituenten (Eintrag 5) aufgrund der In-situ-Protodeborierung des Produkts eine Ausnahme dar. Mechanistische Untersuchungen der Autoren ließen darauf schließen, dass der Transmetallierungsprozess der Schritt ist, der die Stereochemie bestimmt.

2.5. Kupplung von sekundären Allylboronsäureestern

Allylboronsäureester sind eine besonders leistungsfähige Klasse von chiralen Bausteinen bei asymmetrischen Synthesen. Ihre prototypische Umwandlung ist die 1,2-Addition an Carbonyl-artige Gruppen (Aldehyde, Ketone, Imine). Sie ermöglicht die Synthese von funktionalisierten Homoallylalkoholen und -aminen mit einer hervorragenden Kontrolle der Regio- und Stereochemie.

Die erste Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von racemischen Allylboronsäureestern wurde 2012 von Crudden und Mitarbeitern beschrieben.^[57] Die Autoren zeigten, dass die Substrate mit verschiedenen Aryliodiden reagieren, bevorzugt an der γ -Position (Schema 18A). In Analogie zur Kupplung von Allylsilanen^[58,59] wurde die hohe γ -Selektivität auf der Grundlage einer S_E'-Transmetallierung und einer schnellen reduktiven Eliminierung erklärt. Die Autoren begründen die Bildung des α -arylierten Produkts damit, dass vor der reduktiven Eliminierung eine konkurrierende σ - π -Umlagerung der Aryl-Allyl-Pd^{II}-Zwischenstufe stattfindet (Schema 18B).

Kürzlich untersuchten Aggarwal, Crudden und Mitarbeiter die Kreuzkupplung von enantiomerenangereicherten Allylboronsäureestern mit Aryliodiden, die mit einer hohen γ -Regioselektivität und unter Erhaltung der Chiralität ablief (Tabelle 12).^[60] Die gewünschten enantiomerenangereicher-



Schema 18.

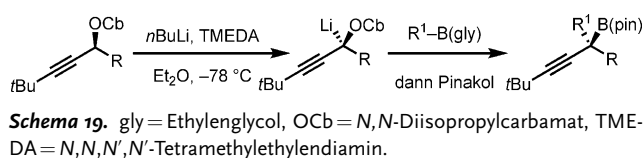
Tabelle 12:

Eintrag	R ¹	R ²	Ar	γ/α	E/Z	Ausb. [%]	es [%]
R = CH ₂ CH ₂ Ph							
1	H	Me	Ph	83:17	94:6	75	96
2	Me	H	Ph	94:6	78:22	81	100
R = Ph							
3	nPr	H	Ph	98:2	99:1	78	100
R = iPr							
4	H	Me	Ph	90:10	99:1	77	96
5	nPr	H	Ph	92:8	99:1	71	100
6	H	Me	p-MeC ₆ H ₄	91:9	99:1	72	93
7	H	Me	p-MeOC ₆ H ₄	85:15	99:1	72	96
8	H	Me	p-BrC ₆ H ₄	90:10	99:1	42	93
9	H	Me	p-CF ₃ C ₆ H ₄	90:10	99:1	42	93

ten Allylboronsäureester wurden mittels Lithiierung-Borylierung hergestellt.^[39,61] Unabhängig von der Geometrie des Olefins wurde eine hohe Enantiomerenspezifität beobachtet, jedoch ergaben *Z*-Allylboronsäureester tendenziell γ -Produkte mit einer höheren *E*-Selektivität (siehe Einträge 1 und 2). Es wurden verschiedene *p*-substituierte Aryliodide untersucht, und obwohl elektronenarme Kupplungspartner zu geringeren Ausbeuten führten (Einträge 8 und 9), reagierten alle mit einer sehr hohen Stereospezifität. Das retentive stereochemische Ergebnis wurde von den Autoren mit einer *syn*-S_{E'}-Transmetallierung erklärt. Die 1,3-Allylspannung bestimmt bei diesem Schritt das *E/Z*-Verhältnis und ist bei der Verwendung von *E*-Allylboronsäureestern für den Rückgang der *E*-Selektivität verantwortlich.

2.6. Kupplung von tertiären Propargylboronsäureestern

Aggarwal und Mitarbeiter berichteten 2012 über die stereospezifischen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen von enantiomerenangereicherten tertiären Propargylpinakolboronsäureestern.^[62] Die gewünschten Ausgangsstoffe wurden mittels Lithiierung-Borylierung von Propargylcarbamaten synthetisiert (Schema 19). Es konnten nur *tert*-Butyl-funktionalisierte Propargylsubstrate verwendet werden, da alter-



native lithiierte Propargylcarbamate instabile Konfigurationen aufweisen.

So wie bei den Allylboronsäureestern kann die Kreuzkupplung von Propargylboronsäureestern zu Produktgemischen führen, weil die Reaktion entweder an der α - oder an der γ -Position stattfinden kann.^[57,58,63,64] Werden diese Substrate jedoch Aryliodiden unter den von Crudden entwickelten Reaktionsbedingungen ausgesetzt, ergeben sich die gewünschten tetrasubstituierten Allenprodukte mit guten Ausbeuten und hervorragender Enantiomerenspezifität, wo-

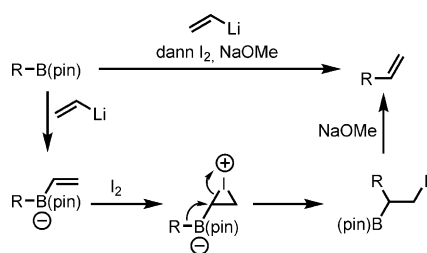
Tabelle 13:

Eintrag	R	R ¹	Ar	Ausb. [%]	es [%]
1	CH ₂ Bn	Et	Ph	83	98
2	CH ₂ Bn	Et	p-BrC ₆ H ₄	65	98
3	CH ₂ Bn	Et	p-AcC ₆ H ₄	80	98
4	CH ₂ Bn	Et	p-MeOC ₆ H ₄	72	98
5	Me	iPr	p-AcC ₆ H ₄	70	98
6	iBu	Et	p-AcC ₆ H ₄	71	100
7	CH ₂ PMB	Et	p-AcC ₆ H ₄	75	98

bei die Chiralität retentiv übertragen wird (Tabelle 13). In einigen Fällen wurde jedoch die konkurrierende Protodeborylierung der Ausgangsstoffe beobachtet (Einträge 2 und 3). Das regio- und stereochemische Ergebnis wurde von den Autoren auf der Grundlage eines Palladium(II)hydroxy-aktivierten Boronsäureesters erklärt. Diese Wechselwirkung führt während des entscheidenden Transmetallierungsprozesses zu einem begünstigten hexacyclischen Übergangszustand.

3. Übergangsmetallfreie katalytische Kupplungen

Wie in den vorhergehenden Abschnitten erwähnt, hängt die Palladium(0)-katalysierte stereospezifische Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von chiralen Boronsäureestern von dem schwierigen B \rightarrow Pd^{II}-Transmetallierungsschritt ab.^[4] Dieser Schritt kann zu unerwünschten Nebenreaktionen führen (z. B. Protodeborylierung), wodurch sich viele dieser Kupplungsprozesse nach wie vor sehr schwierig gestalten. Durch die Verwendung von hochreaktiven Organotrifluoroboraten mit Hilfsgruppen (z. B. β -Carbonyl oder α -Boryl) und gezielt entworfenen Phosphanliganden konnte jedoch eine Reihe von Umwandlungen realisiert werden. Die Kupplung der noch anspruchsvolleren tertiären Boronsäureester in Abwesenheit von Hilfsgruppen liegt jedoch jenseits der derzeitigen Möglichkeiten von Übergangsmetallen.



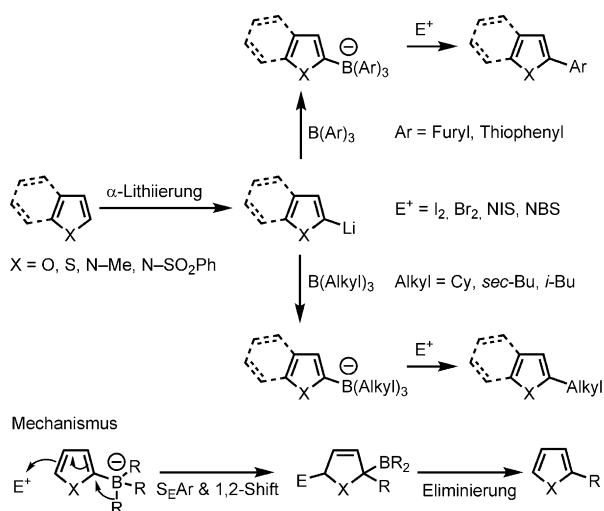
Schema 20.

Ein alternativer Ansatz, bei dem leicht herzustellende Pinakolboronsäureester zum Einsatz kommen (und bei dem keine Übergangsmetallkatalysatoren erforderlich sind), wurde kürzlich von Aggarwal und Mitarbeitern entwickelt.^[65] Dieses stereospezifische Arylierungsverfahren basiert auf der Zweifel-Olefinierung (Schema 20), wurde jedoch nun auf elektronenreiche Arene erweitert.^[40,66] Da keine Transmetallierung stattfindet, können nichtfunktionalisierte sekundäre und tertiäre Boronsäureester verwendet werden.

In diesem letzten Abschnitt werden relevante Beispiele beschrieben und danach die Möglichkeiten des Verfahrens unter Einbeziehung mechanistischer Aspekte dargestellt.

3.1. Wegweisende Arbeiten

Die ersten Anwendungen von übergangsmetallfreien Kupplungen finden sich in den wegweisenden Arbeiten der Gruppen um Levy,^[67–69] Negishi,^[70,71] Suzuki,^[72–74] Ishikura^[75–80] und anderen.^[81–83] Diese Studien haben gezeigt, dass Aryl- und Alkylborane durch die Behandlung mit elektronenreichen Aryllithiumverbindungen (z. B. 2-Lithiofuran, 2-Lithiothiophen) und anschließende elektrophile Abfangreaktionen Arylierungsprozesse eingehen können (Schema 21). Der Mechanismus dieser Kupplungsreaktionen entspricht dem der Zweifel-Olefinierung^[84] und umfasst eine Sequenz aus elektrophiler aromatischer Substitution, 1,2-Metallatumlagerung und Eliminierung^[85,86] aus dem in situ



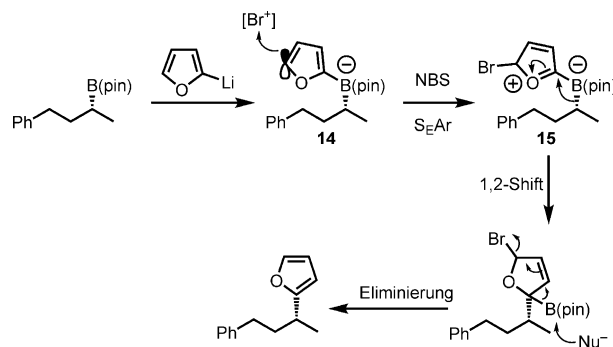
Schema 21.

gebildeten arylsubstituierten Boronatkomplex. Eine detailliertere mechanistische Betrachtung folgt später.

Diese Verfahren fanden jedoch kaum Anwendung in organischen Synthesen, wahrscheinlich aufgrund der verschiedenen Schwierigkeiten, die sich aus der Handhabung der luftempfindlichen Borane, der Erzeugung von Boranen mit einer definierten Stereochemie und insbesondere aus der Frage ergeben, welche Gruppe in nichtsymmetrischen Boranen wandert.

3.2. Kupplungen von sekundären und tertiären Boronsäureestern

Aggarwal veröffentlichte kürzlich eine alternative Methode für die Kupplung von sekundären und tertiären Boronsäureestern. Bei diesem Verfahren ergab die Addition eines elektronenreichen Aryllithiumreagens (z. B. 2-Lithiofuran) an einen chiralen Boronsäureester den intermediären Boronatkomplex **14**, der über die Reaktion mit einem geeigneten Elektrophil zum stabilisierten Kation **15** führte (Schema 22). Als optimales Elektrophil erwies sich hierbei



Schema 22. NBS = N-Bromsuccinimid.

NBS, jedoch war gelegentlich NIS das Reagens der Wahl, um eine weitere Halogenierung des aromatischen Rings zu vermeiden. Das Kation **15** löste eine 1,2-Migration aus und ergab nach der anschließenden Eliminierung stereospezifisch das arylgekuppelte Produkt (Schema 22).

Wie aus Tabelle 14 hervorgeht, erforderte diese Kupplungsreaktion die Verwendung von sehr elektronenreichen Arenen, wie z. B. Furan (Einträge 1–3), Thiophen (Eintrag 4) oder Indol (Eintrag 5). Darüber hinaus wurde sie auch auf anspruchsvollere hexacyclische Arene ausgedehnt (Einträge 6–9). Das Bis(*m*-methyl)phenyl-Substrat (Eintrag 9) liegt hinsichtlich der Nukleophilie der Arylgruppe an der unteren Grenze des Anwendungsspektrums dieses Verfahrens. Die Leistungsfähigkeit dieser Methode wurde mit der Arylierung von tertiären Boronsäureestern (Einträge 10–15) nachgewiesen, die anspruchsvolle quartäre Kohlenstoffzentren mit hervorragender Stereospezifität lieferte.

Die Autoren verwendeten diese neue Arylierungsmethode zur diastereoselektiven Arylierung von Steroiden (Tabelle 15). Nach der Hydroborierung von Cholesterol wurde das Boronsäureesterderivat mit guten bis sehr guten Ausbeuten an verschiedene Arene gekuppelt.

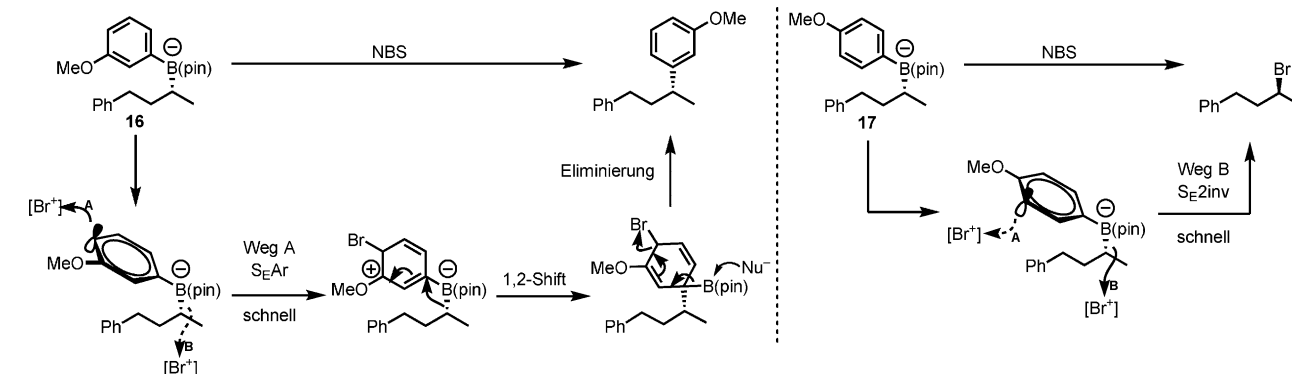
Tabelle 14:

$\text{Ar-H/Br} \xrightarrow[\text{dann } \text{R}^2\text{B(pin)}]{\text{Lithiierung}} \left[\text{Ar}^-\text{R}^2\text{B(pin)} \right] \xrightarrow{\text{NBS/NIS}} \text{R}^2\text{Ar}$						
Eintrag	Ar-Li	R	R ¹	R ²	Ausb. [%]	es [%]
Sekundäre Boronsäureester						
1		CH ₂ Bn	Me	H	91	100
2		CH ₂ Bn	(CH ₂) ₂ CO ₂ tBu	H	90	100
3		Ph	Me	H	93	100
4		CH ₂ Bn	Me	H	92	100
5		CH ₂ Bn	Me	H	89	100
6		CH ₂ Bn	Me	H	83	100
7		CH ₂ Bn	Me	H	65	100
8		CH ₂ Bn	Me	H	89	100
9		CH ₂ PMP	Me	H	83	100
Tertiäre Boronsäureester						
10		CH ₂ Bn	Me	Et	89	100
11		Ph	Me	iBu	76	100
12		Ph	p-BrC ₆ H ₄	Me	53	100
13		CH ₂ Bn	Me	Et	63	100
14		CH ₂ Bn	Me	Et	75	100
15		CH ₂ Bn	Me	Et	66	100

Tabelle 15:

$\text{Bridged bicyclic boronate} \xrightarrow[\text{dann NBS/NIS}]{\text{Ar-Li}} \text{Arylated product}$		
Eintrag	Ar-Li	Ausb. [%]
1		78
2		75
3		91
4		68

Da arylsubstituierte Boronatkomplexe sowohl am Arenring als auch am borgebundenen sp³-Kohlenstoffatom eine erhöhte Nukleophilie aufweisen,^[87] können nicht alle elektronenreichen Arene bei diesem Verfahren verwendet werden. Dieser Aspekt wird anhand der beiden scheinbar ähnlichen Substrate **16** und **17** veranschaulicht (Schema 23). Während die Addition von NBS an den at-Komplex **16** zur vollständigen Arylierung führte (Schema 23, Reaktionsweg A), ergab die Addition von NBS an **17** das Alkylbromid mit hervorragender Ausbeute und Enantiomerenspezifität unter Inversion der Konfiguration (S_E2inv; Schema 23, Reaktionsweg B). Der vollständige Wechsel der Selektivität lässt sich erklären, wenn man die relative Stellung der Substituenten am aromatischen Ring betrachtet. Da Boronatfunktionen stark elektronenabgebende Gruppen (EDGs) sind,^[88] verstärken sich im Falle von **16** die Methoxid- und die Boronatgruppe gegenseitig und begünstigen die Reaktion am sp²-Kohlenstoffzentrum. Im Falle von **17** fehlt dieser Synergieeffekt und das Substrat geht vorzugsweise eine Bromierung am sp³-Kohlenstoff ein.











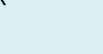
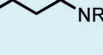
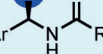


Schema 23.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung ist eine der vielseitigsten und am häufigsten verwendeten Reaktionen für die Bildung von C-C-Bindungen. Herkömmlich wurde sie für C(sp²)-C(sp²)-Kupplungen genutzt, aber das wachsende Interesse an der Erzeugung von Biomolekülen mit dreidimensionalen Strukturen hat das Bestreben vorangetrieben, dieses Verfahren auf C(sp²)-C(sp³)-Kupplungen auszuweiten, bei denen der sp³-Kupplungspartner ein Borreagens ist. Primäre Organoborreagentien sind für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung generell gut geeignet, aber von den sekundären

Borreagentien können nur bestimmte Verbindungen mit spezifischen Merkmalen verwendet werden. Diese Merkmale müssen den ansonsten langsamen Transmetallierungsschritt begünstigen und die β -Hydrid-Eliminierung verhindern. Sie sind im Schema 24 zusammengefasst.

Letztlich könnte es eine Ligand/Metall/Basen-Kombination geben, die jegliche spezifische Merkmale am sp³-Bor-Substrat überflüssig macht, eine schnelle Transmetallierung realisiert und die β -Hydrid-Eliminierung verhindert wird, jedoch wurde eine solche Kombination bislang noch nicht gefunden. Allerdings würde ein solcher Prozess äußerst empfindlich von den Reaktionsbedingungen abhängen und

Substrat- klasse	   				Transmetallierungsschritt		β -Hydrideliminierungsschritt
					ret/inv	Eigenschaften	Eigenschaften
	✓	✓	✗		ret	wird durch erhöhten p-Charakter erleichtert	Spannung im Cyclopropenring ist ungünstig
			✓		ret	reaktiveres benzylisches System	schnelle reduktive Eliminierung
			✓		ret	• reaktiveres allylisches System • γ -Transmetallierung	schnelle reduktive Eliminierung
			✓		ret	• reaktiveres propargylisches System • γ -Transmetallierung	schnelle reduktive Eliminierung
				✓	inv	wird durch Koordination des Amids erleichtert	Koordination des Amids wirkt konformativ einschränkend
			✓		ret oder inv	• reaktiveres benzylisches System • wird durch Koordination des Amids erleichtert	nicht möglich
				✓	ret	reaktiveres α -O-System	Koordination der Ph-Gruppe wirkt konformativ einschränkend
			✓		ret	benachbartes Bor wirkt unterstützend	Stabilisierung durch das benachbarte Bor bewirkt schnelle reduktive Eliminierung • Koordination des Esters wirkt konformativ einschränkend
			✗	✓	inv	• benachbartes Bor wirkt unterstützend • wird durch Koordination des Esters erleichtert	• Stabilisierung durch das benachbarte Bor bewirkt schnelle reduktive Eliminierung

Schema 24.

für unterschiedliche Substrate eine Optimierung erfordern. Kürzlich wurde eine sehr vielversprechende stereokonvergente Methode beschrieben, bei der ein sekundäres racemisches Benzyltrifluoroboratsalz in Gegenwart von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ und einem Bisoxazolinliganden an ein Arylhalogenid gekuppelt wurde.^[89] Dieser neue Photoredoxprozess durchläuft eine radikalische Zwischenstufe, und es wurde eine moderate Enantioselektivität beobachtet. Zweifellos kann die Enantioselektivität verbessert werden. Wichtiger noch ist, dass bei diesem Verfahren potentiell ein größeres Spektrum an Borreagentien als in der klassischen Suzuki-Miyaura-Reaktion möglich ist.

Eine Alternative zu den Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen ist die durch Elektrophile ausgelöste Kupplungsreaktion. Hierbei wird eine elektronenreiche Aryllithiumverbindung an einen sekundären Boronsäureester addiert, und nach der Addition eines Elektrophils laufen eine 1,2-Migration und eine Eliminierung ab, wodurch schließlich das Kupplungsprodukt gebildet wird. Für diese Methode steht eine große Auswahl von Boronsäureestern und elektronenreichen Arenen zur Verfügung. Zudem ist sie durch eine vollständige Stereospezifität gekennzeichnet und kann sogar auf tertiäre Boronsäureester angewendet werden, einschließlich benzyllischer und nichtbenzyllischer Substrate. Im Gegensatz zur Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von sekundären Borreagentien gibt es keine spezifischen Anforderungen an die Art des verwendeten Boronsäureesters. Wenn die Anwendung auf elektronenneutrale oder sogar elektronenarme Arene ausgedehnt werden könnte, würde dies eine erhebliche Erweiterung der Möglichkeiten bedeuten. Da jedoch Organolithiumverbindungen zum Einsatz kommen, ist das Verfahren weniger tolerant gegen funktionelle Gruppen als die klassische Suzuki-Miyaura-Reaktion.

Addendum

Biscoe et al.^[90] beschrieben kürzlich die stereospezifische Kupplung von unfunktionalisierten sekundären Alkylboronsäuren und Trifluoroboraten mit Arylhalogeniden unter ähnlichen Bedingungen wie in Tabelle 9 angegeben.

Eingegangen am 29. Juli 2014

Online veröffentlicht am 24. November 2014

Übersetzt von Katrin Harder, Hoppegarten

- [1] E. Swift, E. R. Jarvo, *Tetrahedron* **2013**, 69, 5799–5817.
- [2] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722–6737; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6854–6869.
- [3] V. Slagt, A. de Vries, J. de Vries, R. Kellogg, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 30–47.
- [4] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7362–7370; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 7506–7515.
- [5] D. Milstein, J. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4981–4991.
- [6] B. H. Ridgway, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 458–460.
- [7] K. Matos, J. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461–470.
- [8] P. Bock, D. Boschetto, J. Rasmussen, J. Demers, G. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2814–2825.
- [9] B. Taylor, E. Jarvo, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7573–7576.

- [10] S. N. Mlynarski, C. H. Schuster, J. P. Morken, *Nature* **2014**, 505, 386–390.
- [11] F. McQuillin, M. Baird, *Alicyclic Chemistry*, Cambridge University Press, Cambridge, **1983**, S. 13–16.
- [12] J. Hildebrand, S. Marsden, *Synlett* **1996**, 893–894.
- [13] A. Charette, R. De Freitas-Gil, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2809–2812.
- [14] A. Charette, S. Mathieu, J.-F. Fournier, *Synlett* **2005**, 1779–1782.
- [15] G.-H. Fang, Z.-J. Yan, M.-Z. Deng, *Org. Lett.* **2004**, 6, 357–360.
- [16] X.-Z. Wang, M.-Z. Deng, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2663–2664.
- [17] M.-L. Yao, M.-Z. Deng, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5034–5036.
- [18] H. Chen, M.-Z. Deng, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4444–4446.
- [19] H. Chen, M.-Z. Deng, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1649–1651.
- [20] S.-M. Zhou, Y.-L. Yan, M.-Z. Deng, *Synlett* **1998**, 198–200.
- [21] S.-M. Zhou, M.-Z. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3951–3954.
- [22] H. Chen, M.-Z. Deng, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1609–1613.
- [23] J. Soderquist, R. Huertas, G. Leon-Colon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4251–4255.
- [24] S.-M. Zhou, M.-Z. Deng, L.-J. Xia, M.-H. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2845–2847; *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3061–3063.
- [25] J. Luithle, J. Pietruzka, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9194–9200.
- [26] M. Rubina, M. Rubin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7198–7199.
- [27] A. Littke, C. Dai, G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020–4028.
- [28] T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3426–3428.
- [29] C. M. Crudden, Y. B. Hleba, A. C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9200–9201.
- [30] Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9887–9888.
- [31] D. Imao, B. Glasspole, V. Laberge, C. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5024–5025.
- [32] B. Glasspole, M. Oderinde, B. Moore, A. Antoft-Finch, C. Crudden, *Synthesis* **2013**, 45, 1759–1763.
- [33] S. Denmark, T. Vogler, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11737–11745.
- [34] M. Roggen, E. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11917–11919.
- [35] J. Uenishi, J. Beau, R. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4756–4758.
- [36] K. Hirabayashi, J. Kawashima, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hijama, *Org. Lett.* **1999**, 1, 299–301.
- [37] J. Li, M. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13774–13777.
- [38] S. C. Matthew, B. W. Glasspoole, P. Eisenberger, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5828–5831.
- [39] J. Stymiest, G. Dutheil, A. Mahmood, V. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7491–7494; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7635–7638.
- [40] S. P. Thomas, R. M. French, V. Jheengut, V. K. Aggarwal, *Chem. Rec.* **2009**, 9, 24–39.
- [41] T. Ohmura, T. Awano, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13191–13193.
- [42] T. Ohmura, T. Awano, M. Sugimoto, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 664–665.
- [43] T. Awano, T. Ohmura, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20738–20741.
- [44] B. Vaartstra, J. Huffman, P. Gradeff, L. Hubert-Pfalzgraf, J.-C. Daran, S. Parraud, K. Yunlu, K. Caulton, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 3126–3131.
- [45] Lit. [27].
- [46] S. Dreher, P. Dormer, D. Sandrok, G. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9257–9259.
- [47] A. van den Hoogenband, J. Lange, J. Trpstra, M. Koch, G. Visser, M. Visser, T. Korstanje, J. Jastrzebski, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4122–4124.

- [48] D. Sandrock, L. Jean-Gérard, C. Chen, S. Dreher, G. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17108–17110.
- [49] G. Molander, S. Wisniweski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16856–16868.
- [50] T. Kinzel, Y. Zhang, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073–14075.
- [51] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492–2503.
- [52] B. Carrow, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116–2119.
- [53] J. Lee, R. McDonald, D. Hall, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 894–899.
- [54] K. Endo, T. Ohkubo, M. Hirokami, T. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11033–11035.
- [55] X. Feng, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3989–3992; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4081–4084.
- [56] C. Sun, B. Potter, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6534–6537.
- [57] B. Glasspoole, K. Ghazati, J. W. Moir, C. M. Crudden, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1230–1232.
- [58] S. Sebelius, V. J. Olsson, O. A. Wallner, K. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8150–8151.
- [59] Y. Yamamoto, S. Takada, N. Miyaura, T. Iyama, H. Tachikawa, *Organometallics* **2009**, *28*, 152–160.
- [60] L. Chausset-Boissarie, K. Ghazati, E. LaBine, J.-Y. Chen, V. Aggarwal, C. Crudden, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17698–17701.
- [61] M. Althaus, A. Mahmood, J. R. Suarez, S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4025–4028.
- [62] B. M. Partridge, L. Chausset-Boissarie, M. Burns, A. P. Pulis, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11795–11799; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11965–11969.
- [63] H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013–2030.
- [64] E. F. Flegau, U. Schneider, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12247–12254.
- [65] A. Bonet, M. Odachowski, D. Leonori, S. Essafi, V. K. Aggarwal, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 584–589.
- [66] „Lithium-Boron Chemistry: A Synergistic Strategy in Modern Synthesis“: C. G. Watson, P. J. Unsworth, D. Leonori, V. K. Aggarwal in *Lithium Compounds in Organic Synthesis* (Hrsg.: R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [67] A. B. Levy, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4021–4024.
- [68] E. R. Marinelli, A. B. Levy, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2313–2316.
- [69] A. B. Levy, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4684–4685.
- [70] E.-I. Negishi, A. Abramovitch, R. E. Merrill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 138–139.
- [71] E.-I. Negishi, R. E. Merrill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 860–861.
- [72] I. Akimoto, A. Suzuki, *Synthesis* **1979**, 146–147.
- [73] I. Akimoto, M. Sano, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1587–1588.
- [74] A. Suzuki, N. Miyaura, M. Itoh, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2775–2783.
- [75] M. Ishikura, H. Kato, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9827–9838.
- [76] M. Ishikura, Y. Matsuzaki, I. Agata, N. Katagiri, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13929–13942.
- [77] M. Ishikura, M. Terashim, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6849–6852.
- [78] M. Ishikura, Y. Matsuzaki, I. Agata, *Chem. Commun.* **1996**, 2409–2410.
- [79] M. Ishikura, H. Kato, N. Ohnuki, *Chem. Commun.* **2002**, 220–221.
- [80] M. Ishikura, W. Ida, K. Yanada, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1015–1024.
- [81] A. Pelter, H. Williamson, G. M. Davies, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 453–456.
- [82] J. Kagan, S. K. Arora, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4043–4046.
- [83] G. M. Davies, P. S. Davies, W. E. Paget, J. M. Wardleworth, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *10*, 795–798.
- [84] G. Zweifel, H. Arzoumanian, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3652–3653.
- [85] G. Zweifel, R. P. Fisher, J. T. Snow, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6560–6561.
- [86] G. Zweifel, N. L. Polston, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6243–6245.
- [87] R. Larouche-Gauthier, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16794–16797.
- [88] G. Berionni, B. Maji, P. Knochel, H. Mayr, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 878–882.
- [89] J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436.
- [90] L. Li, S. Zhao, A. Joshi-Pangu, M. Diane, M. R. Biscoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14027–14030.