

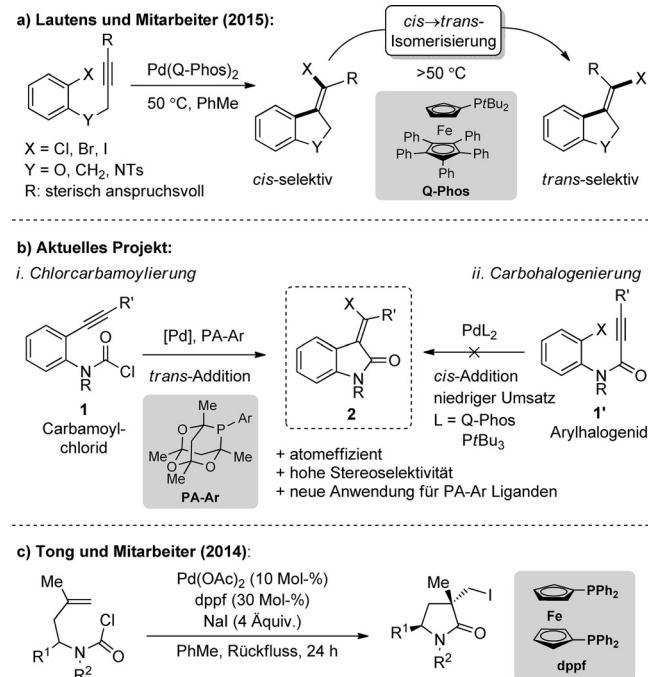
Palladium/Phosphaadamantan-Katalysator ermöglicht die *trans*-selektive Chlorcarbamoylierung von Alkinen

Christine M. Le, Xiao Hou, Theresa Sperger, Franziska Schoenebeck* und Mark Lautens*

Abstract: Eine intramolekulare Palladium(0)-katalysierte Chlorcarbamoylierung von Alkinen zur Synthese pharmazeutisch relevanter Methylenoxindole wird beschrieben. Dabei wird eine weitgehend unerforschte Klasse von Phosphanliganden verwendet, die sich als besonders geeignet für diese Umwandlung herausstellte und sowohl hohe Reaktivität als auch ausschließliche *trans*-Selektivität ermöglicht. Dieser Bericht zeigt die erste übergangsmetallkatalysierte atomeffiziente Addition eines Carbamoylchlorids an ein Alkin.

Die palladiumkatalysierte Carbohalogenierung von ungesättigten C-C-Bindungen hat sich als robuste Methode zur Synthese von organischen Halogeniden etabliert.^[1] Obwohl signifikante Fortschritte im Bereich der Alkencarbohalogenierung erzielt wurden,^[2] sind Berichte über die Verwendung von Alkinen bisher selten.^[3] Daher haben wir kürzlich die stereodivergente Pd-katalysierte Alkincarbohalogenierung von Arylhalogeniden beschrieben, die auf einer Kombination von sterischem Anspruch von sowohl Katalysator als auch Substrat beruht, um die gewünschte Reaktivität zu erzielen (Schema 1a).^[3c] Abhängig von der Art des endständigen Alkinsubstituenten und der Reaktionstemperatur konnten sowohl *cis*- als auch *trans*-Vinylhalogenide über eine Pd-katalysierte Isomerisierung hergestellt werden. Während dieser Untersuchungen haben wir beobachtet, dass Arylhalogenide **1'**, die ein verbrückendes Amid beinhalten, keine geeigneten Substrate für diese Reaktion sind und unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nur Spuren des Methylenoxindols **2** bilden (Schema 1b). Unsere Motivation zur Herstellung dieser Struktureinheit liegt in ihrem häufigem Vorkommen in einer Reihe von biologisch aktiven Verbindungen und Pharmazeutika^[4] und in ihrem Nutzen für zielorientierte Synthesen.^[5] In Anbetracht der begrenzten Zahl an Synthesemethoden zur stereoselektiven Herstellung von 3-(Halogenmethylene)oxindolen, haben wir einen alternativen Weg zu diesem Motiv untersucht, der auf der Verwendung von Carbamoylchloriden **1** als Startmaterialien beruht.^[6]

Eine Analyse der Literatur hat gezeigt, dass – im Gegensatz zu Säurechloriden und Chlorformiaten^[7] – Carb-



Schema 1. a) Stereodivergente Synthese von Vinylhalogeniden durch eine Pd-katalysierte Alkincarbohalogenierung. b) Alternative Syntheseroute zur Bildung von 3-(Halogenmethylene)oxindolen. c) Pd-katalysierte formale Carboiodierung von Alkenen unter Verwendung von aliphatischen Carbamoylchloriden.

amoylchloride trotz ihres Potenzials zur Synthese wertvoller N-Heterocyclen nicht sehr häufig in übergangsmetallkatalysierten Alkinadditionen verwendet werden.^[8] Des Weiteren stellt die angestrebte Chlorcarbamoylierung einen vollständig unbekannten Prozess dar.^[9] Ein Bericht von Tong und Mitarbeitern illustrierte kürzlich das Potenzial von alkenverbrückten Carbamoylchloriden in einer Pd-katalysierten formalen Carboiodierung (Schema 1c).^[2f] Dabei muss angehoben werden, dass das Organochlorid-Produkt ohne Zusatz von NaI nicht gebildet wird, was darauf hindeutet, dass Pd/dppf kein geeigneter Katalysator für die schwierige reduktive $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-Cl}$ -Eliminierung ist.

Hier berichten wir, dass Arylphosphaadamantan-Liganden ($\text{PA-Ar} = 1,3,5,7\text{-Tetramethyl-2,4,8-trioxa-6-aryl-6-phosphaadamantan}$) in einzigartiger Weise für die Pd^0 -katalysierte intramolekulare Chlorcarbamoylierung von Alkinen geeignet sind, und präsentieren damit die erste Anwendung dieser Käfig-Phosphanliganden in einer C-Cl-Bindungsknüpfung.^[10] Zusätzlich erfolgt diese Reaktion mit ausschließlicher *trans*-Selektivität, was scheinbar der Forderung nach einer *cis*-

[*] C. M. Le, X. Hou, Prof. Dr. M. Lautens

Department of Chemistry, University of Toronto
80 St. George St., Toronto, Ontario M5S 3H6 (Kanada)
E-Mail: mlautens@chem.utoronto.ca

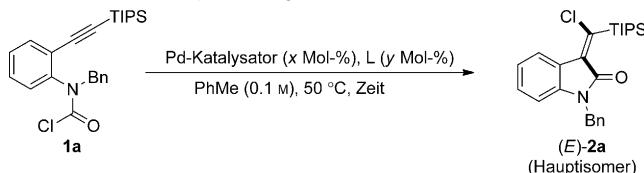
T. Sperger, Prof. Dr. F. Schoenebeck
Institute of Organic Chemistry, RWTH Aachen University
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: franziska.schoenebeck@rwth-aachen.de

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201507883> zu finden.

Carbopalladierung im Alkininsertionsschritt widerspricht. Obwohl die *cis*→*trans*-Isomerisierung von Vinylpalladium-fragmenten in intermolekularen Kreuzkupplungen gut dokumentiert ist,^[11] gibt es nur wenige Systeme, die eine exklusive Bildung des *trans*-Isomers in einer intramolekularen Alkinaddition ermöglichen.^[12]

In Anbetracht der Bedeutung der sterischen Hinderung zur Begünstigung der reduktiven Kohlenstoff-Halogen-Eliminierung wurde das Carbamoylchlorid **1a** zur Optimierung der Reaktionsbedingungen ausgewählt (Tabelle 1). Ein erstes

Tabelle 1: Reaktionsoptimierung.



Nr.	Pd-Katalysator [x Mol-%]	Ligand [y Mol-%]	Zeit [h]	Ums. ^[a] [%]	Ausb. ^[a] [%]	E/Z ^[a] [%]
1	Pd(PtBu ₃) ₂ [5]	–	18	19	12	N.D. ^[b]
2	Pd(Q-Phos) ₂ [5]	–	18	28	21	N.D. ^[b]
3	Pd(PtBu ₂ Ph) ₂ [5]	–	18	92	86	>99:1
4	Pd ₂ (dba) ₃ [2.5]	PA-Ph [10]	3	100	99	>99:1
5 ^[c]	Pd ₂ (dba) ₃ [1.25]	PA-Ph [5]	5	100	99	>99:1
6 ^[c]	Pd ₂ (dba) ₃ [1.25]	PA-Ph [5]	21	26	8	>99:1
7 ^[c]	kein Pd	PA-Ph [5]	5	7	0	–
8 ^[d]	Pd(OAc) ₂ [10]	dppf [30]	24	24	<2	N.B.

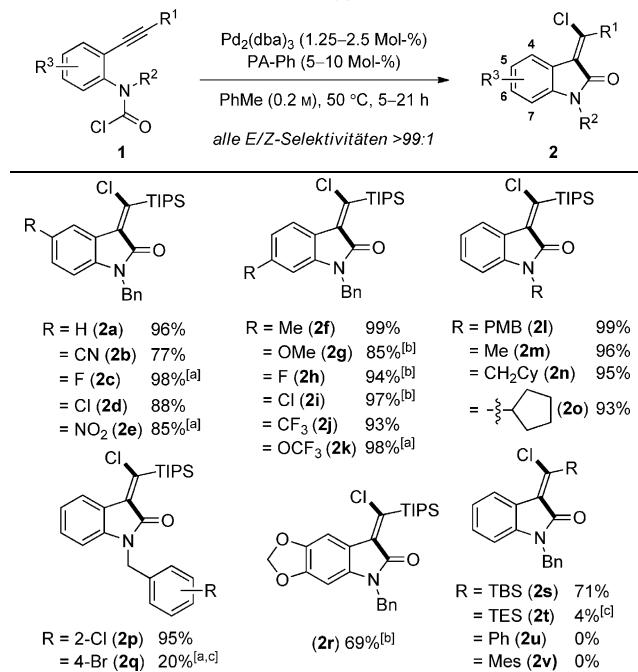
[a] Umsätze, NMR-Ausbeuten und E/Z-Verhältnisse wurden durch ¹H-NMR-Analyse des nicht aufgereinigten Reaktionsgemischs bestimmt, wobei 1,3,5-Trimethoxybenzol als interner Standard verwendet wurde. NMR-Ausbeuten beziehen sich auf das Hauptisomer. [b] Bildung von Nebenprodukten verhinderte eine klare Analyse der E/Z-Verhältnisse durch ¹H-NMR-Spektroskopie. [c] Konz. = 0.2 M. [d] mit NaI (4.0 Äquiv.), Konz. = 0.067 M, Rückfluss. N.B. = Nicht bestimmt.

Screening zeigte, dass sowohl Pd(Q-Phos)₂ als auch Pd(PtBu₃)₂ als Katalysatoren für die Chlorcarbamoylierung ungeeignet sind, und nur niedrige Ausbeuten von **2a** konnten erreicht werden (Nr. 1–2). Wurde hingegen Pd(PtBu₂Ph)₂ eingesetzt, so konnte ein drastischer Zuwachs an Reaktivität beobachtet werden (Nr. 3). Versuche, die Reaktion mittels höheren Temperaturen und/oder Katalysatormengen zu vollständigem Umsatz zu bringen, waren erfolglos. Dabei sollte angemerkt werden, dass in allen Fällen das *E*-Isomer, das formal durch eine *trans*-Addition gebildet wird, als Hauptisomer beobachtet wurde. Die Suche nach einem effizienteren Katalysator veranlasste uns zur Untersuchung von Liganden, die auf einem Phosphaadamantan-Gerüst beruhen, da deren sterischer Anspruch sowie deren elektronische Eigenschaften jeweils mit denen einer PtBu₂-Gruppe und einer P(OR)₂-Gruppe vergleichbar sind.^[13] Außerdem sind diese Liganden in Gegenwart von Luft und Feuchtigkeit sowie unter Säulenchromatographie-Bedingungen beständig, was sie für die Reaktionsentwicklung besonders attraktiv macht. Nach Tests mit einer Reihe von PA-Ar-Liganden (Schema S1) stellte sich PA-Ph als bester Ligand heraus; dieser Ligand ergab nach 3 h das Produkt **2a** in 99% Ausbeute mit E/Z > 99:1 (Nr. 4).^[14] Bei höherer Konzentration und längeren Re-

aktionszeiten konnte die Katalysatormenge auf 1.25 Mol-% reduziert werden (Nr. 5). Nr. 6 und 7 zeigen, dass das Einhalten eines Pd/Ligand-Verhältnisses von 1:2 essenziell für dessen Reaktivität ist, und dass die Reaktion nicht ohne Pd verläuft. Insbesondere die Anwendung von Tongs Reaktionsbedingungen^[2f] auf Substrat **1a** führte zu schlechteren Resultaten (Nr. 8).

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen untersuchten wir anschließend die Kompatibilität verschiedener Substrate (Tabelle 2). Substrate mit elektronenarmen Substituenten an der 5- (1b, 1c, 1e) oder 6-Position (1h, 1j, 1k) wurden gut

Tabelle 2: Toleranz funktioneller Gruppen.

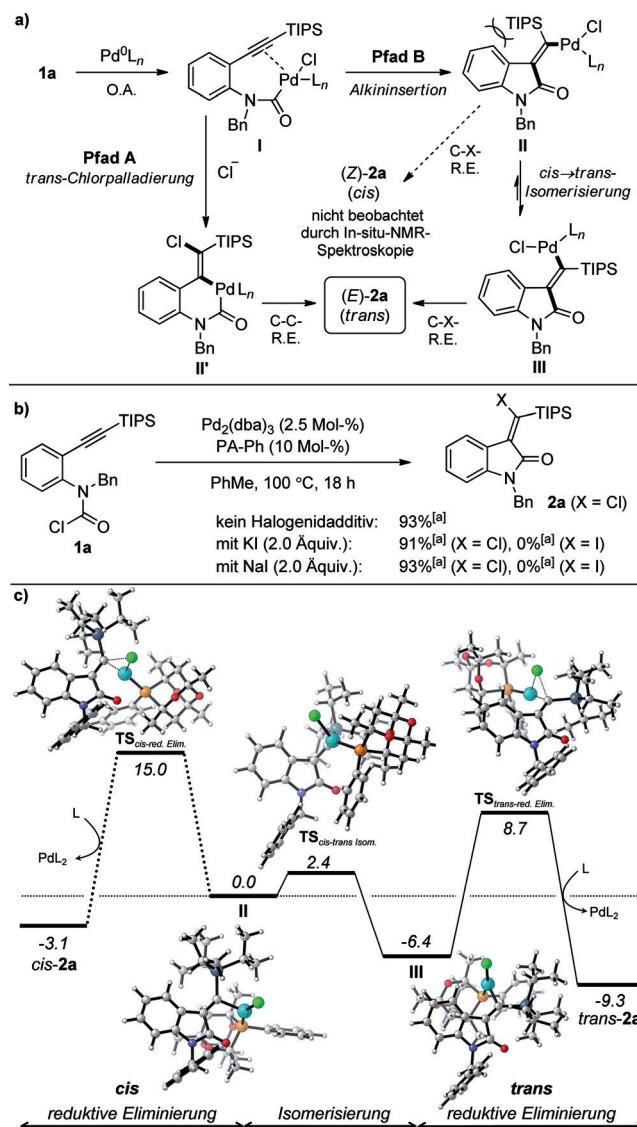


[a] 2.5 Mol-% Pd₂(dba)₃, 10 Mol-% PA-Ph. [b] 2.5 Mol-% Pd₂(dba)₃, 10 Mol-% PA-Ph, 100 °C. [c] Die Ausbeute wurde durch ¹H-NMR-Analyse des nicht aufgereinigten Reaktionsgemischs bestimmt, wobei 1,3,5-Trimethoxybenzol als interner Standard verwendet wurde.

toleriert. Substrat **1f** zeigte exzellente Reaktivität, jedoch waren elektronenreichere Carbamoylchloride (**1g** und **1r**) wesentlich weniger reaktiv unter den Standardreaktionsbedingungen. Die Präsenz zusätzlicher Cl-Atome entweder am aromatischen Gerüst (**1d**, **1i**) oder der Benzylgruppe (**1p**) beeinträchtigte die Reaktion nicht. Jedoch hatte die Anwesenheit einer reaktiveren C_{sp}²-Br-Bindung (**1q**) einen negativen Einfluss auf die Ausbeute. Die Effizienz der Reaktion wurde durch Änderung der N-Schutzgruppe (**1l**–**o**) nur minimal beeinflusst, jedoch stellte sich die Gegenwart eines sperrigen Silylrests als essenziell heraus (vgl. **1s** und **1t**). Arylsubstituenten waren unvereinbar mit den Standardreaktionsbedingungen (**1u** und **1v**). In allen Beispielen wurde ausschließliche Selektivität für das *E*-Isomer beobachtet (>99:1). Um die stereochemische Zuweisung zu bestätigen, wurde eine Röntgenkristallstrukturanalyse von (*E*)-**2b** unternommen und die E/Z-Verhältnisse aller anderen Beispiele

durch den Vergleich analoger chemischer Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum bestimmt.^[15]

Um die beobachtete hohe *trans*-Selektivität zu erklären, schlagen wir zwei mögliche Mechanismen (A oder B) vor und präsentieren experimentelle Daten und DFT-Rechnungen die für den Reaktionsweg B sprechen (Schema 2 a).^[16] Beide



Schema 2. a) Vorgeschlagener Mechanismus. b) Experimente zum Halogenidaustausch. [a] NMR-Ausbeute wurde durch ^1H -NMR-Analyse des nicht aufgereinigten Reaktionsgemisches bestimmt, wobei 1,3,5-Trimethoxybenzol als interner Standard verwendet wurde. c) Reaktionsweg mit freien Gibbs-Energien berechnet auf dem CPCM (Toluol) M06L/def2-TZVP//B3LYP/6-31G(d) (LANL2DZ)-Niveau (in kcal mol^{-1}).

Katalysezyklen beginnen mit der oxidativen Addition von Pd^0 in die Carbamoylchloridbindung. Im Zyklus A, kann ein *in situ* freigesetztes Chloridion (aus einem weiteren Molekül **1a**) das Intermediat **I** über eine *trans*-Chlorpalladierung abfangen, was nach einer reduktiven C-C-Eliminierung zur Bildung von **(E)-2a** führen würde. Um die Realisierbarkeit eines ionischen Reaktionswegs zu testen, haben wir die Re-

aktion unter Zusatz von Halogenidadditiven (KI oder NaI) durchgeführt (Schema 2 b).^[17] In beiden Fällen erfolgte voller Umsatz von **1a** zu **2a** ($X = \text{Cl}$) ohne sichtbare Spuren eines Halogen austauschs (^1H -NMR-Analyse der nicht aufgereinigten Reaktionsmischung), was gegen Reaktionsweg A spricht.

Alternativ dazu führt im Reaktionsweg B eine *cis*-Carbopalladierung zur Bildung einer Pd^{II} -Vinylspezies (**II**). Reduktive C-Cl-Eliminierung würde vorerst (*Z*)-**2a** bilden, das erneut in den Katalysezyklus eintreten und eine Pd -vermittelte Isomerisierung unterlaufen kann. Bei der Verfolgung der Reaktion mittels *In-situ*-NMR-Spektroskopie konnten wir keine Bildung von (*Z*)-**2a** während der untersuchten Zeitintervalle erkennen.^[14] Vielmehr beobachteten wir eine ausschließliche und unmittelbare Bildung von (*E*)-**2a** mit einer Reaktionsrate, die mit dem Verbrauch von Startmaterial vergleichbar ist. Dies legt nahe, dass eine direkte reduktive C-Cl-Eliminierung aus **II** stark beteiligt ist und dass eine schnelle *cis* \rightarrow *trans*-Isomerisierung (**II** \rightarrow **III**) stattfindet.

Um weitere Erkenntnisse zu erlangen, haben wir DFT-Rechnungen zum Mechanismus B in Schema 2 durchgeführt, wobei die M06L/def2-TZVP-Methode mit dem Solvatisierungsmodell CPCM (für Toluol) verwendet wurde.^[18,19] Nach der oxidativen Addition, erfolgt die Alkininsertion von Intermediat **I** mit einer berechneten Aktivierungsbarriere von $\Delta G^\ddagger = 14.7 \text{ kcal mol}^{-1}$. Die darauffolgende *cis* \rightarrow *trans*-Isomerisierung von **II** zum stabileren Intermediat **III** scheint einfach ($\Delta G^\ddagger = 2.4 \text{ kcal mol}^{-1}$) und ist daher signifikant gegenüber einer direkten reduktiven Eliminierung von **II** bevorzugt (Schema 2 c). Auf die Isomerisierung folgt schließlich die reduktive Eliminierung von **III**, die sowohl kinetisch als auch thermodynamisch bevorzugt ist. Wir fanden, dass die TIPS-Gruppe sowohl für die Erleichterung der *cis* \rightarrow *trans*-Isomerisierung entscheidend ist, als auch die energetische Spannweite der Reaktion^[20] verkleinert und damit die katalytische Effizienz verbessert. Letzteres ist wahrscheinlich auch der Grund der höheren Aktivität des PA-Ph-Liganden.

Zusammengefasst haben wir eine hocheffiziente Pd -katalysierte intramolekulare Chlorcarbamoylierung entwickelt, die einen Zugang zu Methylenoxindol-Gerüsten eröffnet. Die eingesetzten sperrigen und elektronenarmen PA-Ar-Liganden sind ideal, um schwierige reduktive Eliminierungen zu ermöglichen. Die entwickelte Methode zeigt ausschließliche Selektivität für das *E*-Isomer und stellt daher einen seltenen Fall einer hochselektiven formalen *trans*-Carbopalladierung dar.^[12]

Experimentelles

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.9 mg, 0.00313 mmol, 1.25 Mol-%), PA-Ph (3.7 mg, 0.0125 mmol, 5 Mol-%) und **1a** (106.5 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in ein Gewindeflächchen gefüllt. Nach Spülen des Gefäßes für 15 Min. mit Argon wurde wasserfreies Toluol (1.25 mL) zugegeben. Das Fläschchen wurde mit einer Teflon-Schraubkappe verschlossen und in einem auf 50 °C vorgeheizten Ölbad platziert. Nach 5 h wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und über Kieselgel filtriert, wobei mit Et_2O nachgewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

Danksagung

Wir danken Alphora Inc., dem Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) und der University of Toronto (U of T) für finanzielle Unterstützung. M.L. (O.C.) bedankt sich beim Canada Council for the Arts für ein Killam Fellowship. C.M.L. dankt NSERC für ein Postgraduiertenstipendium. Wir danken Cytec für die Schenkung von Phosphanen, Johnson Matthey für Pd-Katalysatoren, Dr. Paul Murray (Paul Murray Catalysis Consulting Ltd.) für die Durchführung von „Ligandenmapping“-Studien und den Hinweis zu den PA-Ar-Liganden, Dmitry Pichugin (U of T) für die Hilfe bei NMR-Studien und Dr. Alan J. Lough (U of T) für die Röntgenkristallstrukturanalyse von **2b**. F.S. und T.S. danken der RWTH Aachen, dem MIWF NRW und Evonik (Stipendium für T.S.) für finanzielle Unterstützung.

Stichwörter: Chlorcarbamoylierung · Cyclisierungen · Homogene Katalyse · Palladium · Phosphaadamantan

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15897–15900
Angew. Chem. **2015**, *127*, 16127–16131

- [1] a) X. Jiang, H. Liu, Z. Gu, *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 16–24; b) C. Chen, X. Tong, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 439–446; c) D. A. Petrone, C. M. Le, S. G. Newman, M. Lautens in *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Application*, Bd. 1 (Hrsg.: T. Colacot), RSC, Cambridge, UK, **2015**, S. 276–321.
- [2] Ausgewählte Beispiele: a) S. G. Newman, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1778–1780; b) H. Liu, C. Li, D. Qiu, X. Tong, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6187–6193; c) D. A. Petrone, H. A. Malik, A. Clemenceau, M. Lautens, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4806–4809; d) H. Liu, Z. Qiao, X. Jiang, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7274–7277; e) D. A. Petrone, H. Yoon, H. Weinstabl, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7908–7912; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8042–8046; f) C. Chen, J. Hu, J. Su, X. Tong, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3229–3231.
- [3] a) Y. Li, X. Liu, H. Jiang, Z. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3338–3341; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3410–3413; b) B. M. Monks, S. P. Cook, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14214–14218; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14464–14468; c) C. M. Le, P. J. C. Menzies, D. A. Petrone, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 254–257; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 256–259; d) T. Xu, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1307–1311; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1323–1327; e) C. Che, H. Zheng, G. Zhu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1617–1620.
- [4] a) S. T. Davis, S. H. Dickerson, P. A. Harris, R. N. Hunter, L. F. Kuyper, M. J. Luzzio, J. M. Veal, D. H. Walker, (Glaxo Group, Ltd.), US6387919 B1, **2002**; b) A. Heckel, G. J. Roth, J. Kley, S. Hoerer, I. Uphues, (Boehringer Ingelheim Int.), WO2005087727 A1, **2006**.
- [5] a) B. M. Trost, N. Cramer, H. Bernsmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3086–3087; b) B. M. Trost, N. Cramer, S. M. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12396–12397; c) S. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1967–1970; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2021–2024.
- [6] a) S. Tang, Q.-F. Yu, P. Peng, J.-H. Li, P. Zhong, R.-Y. Tang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3413–3416; b) G. Cantagrel, B. de Carné-Carnavalet, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262–4265.
- [7] Ausgewählte Beispiele: a) K. Kokubo, K. Matsumasa, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6941–6946; b) R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 468–469; c) T. Kashiwabara, K. Kataoka, R. Hua, S. Shimada, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2241–2244; d) T. Kashiwabara, K. Fuse, R. Hua, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5469–5472; e) T. Iwai, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6668–6669; f) R. Hua, S. Shimada, M. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12365–12366.
- [8] Beispiele zur Kreuzkupplung von Carbamoylchloriden mit Alkinen: a) M. R. Fielding, R. Grigg, C. J. Urch, *Chem. Commun.* **2000**, 2239–2240; b) U. Anwar, M. R. Fielding, R. Grigg, V. Sridharan, C. J. Urch, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1476–1487; c) T. Iwai, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9602–9603.
- [9] a) Y. Yasui, Y. Takemoto, *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 386–394; b) T. Fujihara, T. Iwai, J. Terao, Y. Tsuji, *Synlett* **2010**, 2537–2548. Ausgewählte Beispiele zur Cyanocarbamoylierung von Alkinen: c) Y. Kobayashi, H. Kamisaki, R. Yanada, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2711–2713; d) Y. Hirata, A. Yada, E. Morita, Y. Nakao, T. Hiyama, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10070–10077. Ausgewählte Beispiele zur Hydrocarbamoylierung von Alkenen: e) Y. Kobayashi, H. Kamisaki, K. Yanada, R. Yanada, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7549–7552; f) Y. Nakao, H. Idei, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5070–5071; g) T. Fujihara, Y. Katafuchi, T. Iwai, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2094–2098.
- [10] Ausgewählte Beispiele zur Verwendung von PA-Ar-Liganden in Pd-katalysierten Kreuzkupplungen: a) G. Adjabeng, T. Brenstrum, J. Wilson, C. Frampton, A. Robertson, J. Hillhouse, J. McNulty, A. Capretta, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 953–955; b) G. Adjabeng, T. Brenstrum, C. S. Frampton, A. J. Robertson, J. Hillhouse, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5082–5086; c) J. R. Schmink, S. W. Kraska, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19574–19577; d) M. Amézquita-Valencia, H. Alper, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5827–5829.
- [11] a) D. Zargarian, H. Alper, *Organometallics* **1991**, *10*, 2914–2921; b) G. Dyker, A. Kellner, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7633–7636; c) C. Amatore, S. Bensalem, S. Ghalem, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4642–4646; d) A. Krasovskiy, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3818–3821; e) G.-P. Lu, K. R. Voigtritter, C. Cai, B. H. Lipshutz, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8661–8663; f) G.-P. Lu, K. R. Voigtritter, C. Cai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3700–3703.
- [12] a) N. Chernyak, S. I. Gorelsky, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2342–2345; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2390–2393; b) D. Fujino, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9682–9685; c) J. Aziz, G. Frison, P. L. Menez, J.-D. Brion, A. Hamze, M. Alamia, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3425–3436; d) M. Pawliczek, T. F. Schneider, C. Maas, D. Stalke, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4119–4123; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4192–4196; e) M. Pawliczek, B. Milde, P. G. Jones, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12303–12307; f) B. Gabriele, G. Salerno, L. Veltri, M. Costa, C. Massera, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *4607*–4613; g) S. Kamijo, Y. Sasaki, C. Kanazawa, T. Schüßeler, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7718–7721; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7896–7899.
- [13] „Phosphatrioxa-adamantane Ligands“: P. G. Pringle, M. B. Smith in *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*, 1. Aufl. (Hrsg.: P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen), Wiley, Chichester, UK, **2012**, S. 391–404.
- [14] Weitere Details sind in den Hintergrundinformationen bereitgestellt.
- [15] CCDC 1419478 (**2b**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [16] Für Studien die gegen einen radikalischen Reaktionsweg sprechen, siehe Hintergrundinformationen.

- [17] Reaktionen wurden bei 100°C durchgeführt, um die Löslichkeit der MX-Additive in Toluol zu erhöhen.
- [18] Gaussian09 (Revision D.01), DFT-Rechnungen wurden mit M. J. Frisch, et al. durchgeführt (siehe Hintergrundinformationen für komplette Literaturstelle).
- [19] Zur Angemessenheit der gewählten Methode: a) K. J. Bonney, F. Schoenebeck, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6609–6638; b) T. Sperger, I. A. Sanhueza, I. Kalvet, F. Schoenebeck, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9532–9586.
- [20] a) C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254–278; b) S. Kozuch, S. Shaik, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101–110.

Eingegangen am 23. August 2015,
veränderte Fassung am 30. September 2015
Online veröffentlicht am 20. November 2015