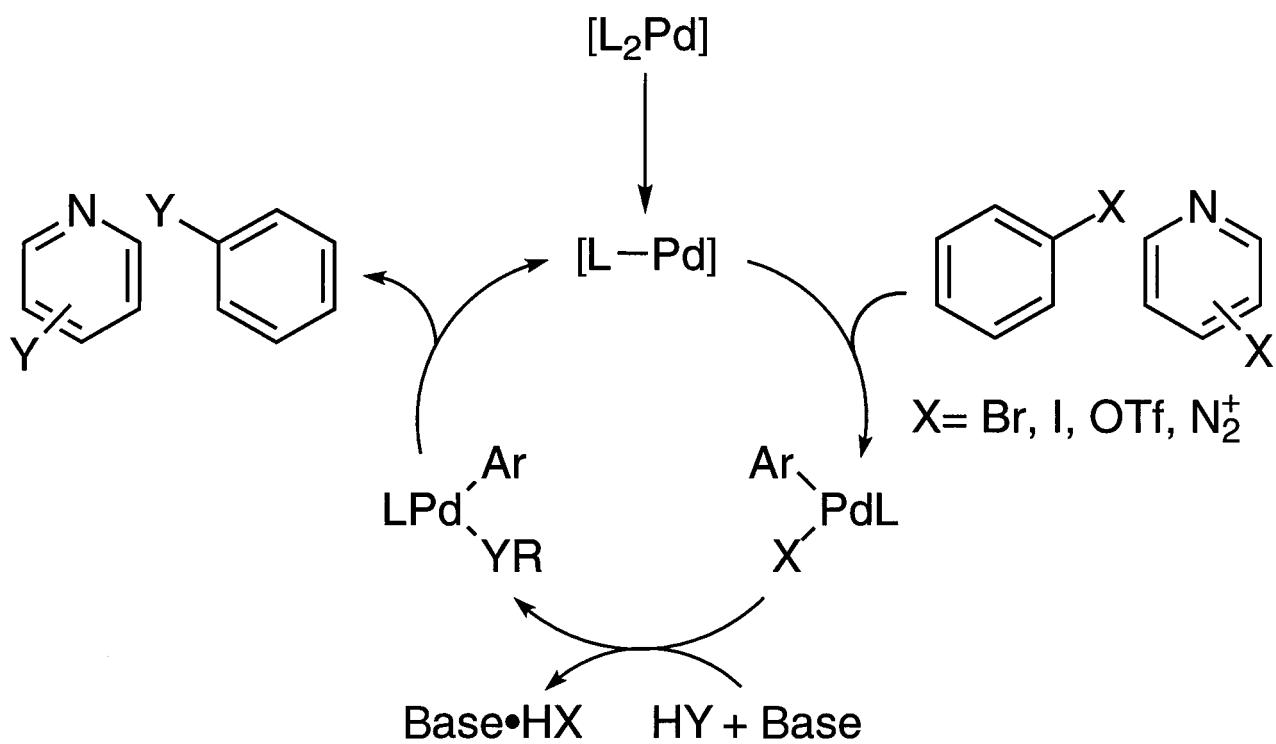
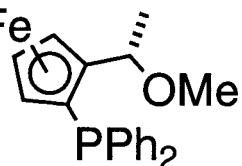
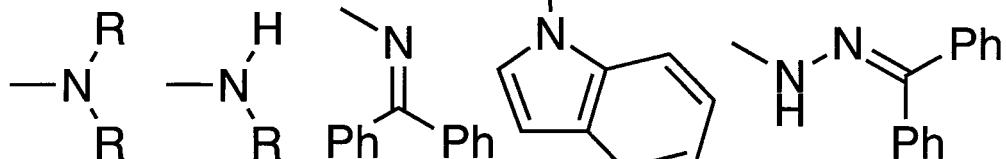


Jüngste Fortschritte bei Palladium- und Nickel-katalysierten Reaktionen eröffnen neue Möglichkeiten zur Knüpfung von C–N- und C–O-Bindungen.

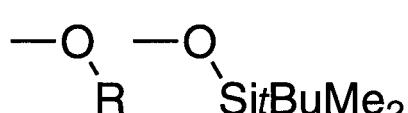
$L = P(o\text{-Tolyl})_3, P(t\text{Bu})_3, \text{dppf, binap,}$
 $[2.2]\text{phanephos, CpFe}$



$Y =$



$R = \text{Alkyl, Aryl}$



Übergangsmetall-katalysierte Synthese von Arylaminen und Arylethern aus Arylhalogeniden und -triflaten: Anwendungen und Reaktionsmechanismus

John F. Hartwig*

Die Übergangsmetall-katalysierte Synthese von Arylaminen durch die Reaktion von Arylhalogeniden oder -triflaten (Triflat = Trifluormethansulfonyl) mit primären und sekundären Aminen hat sich schnell zu einem wertvollen Synthesewerkzeug für eine Vielzahl von Anwendungen entwickelt. Mit dieser Umsetzung können Monoalkyl- und Dialkylaniline sowie gemischte Diaryl- und gemischte Triarylamine hergestellt werden. Darüber hinaus kann die Methode auf die Bildung von Arylethern aus Arylhalogeniden ausgeweitet werden, auch wenn diese Reaktion zur Zeit nicht so allgemein anwendbar ist wie die Synthese von Arylaminen. Am Me-

chanismus dieser Umsetzung sind mehrere neuartige metallorganische Reaktionen beteiligt. Beispielsweise entsteht die C-N- oder die C-O-Bindung durch reduktive Eliminierung von Aminen bzw. Ethern, und die Metall-Amido-komplexe, die in einer reduktiven Eliminierung reagieren, können im Katalysezyklus über eine N-H-Aktivierung gebildet werden. Dabei entstehen Nebenprodukte durch β -Wasserstoff-eliminierung aus Amiden, wie kürzlich direkt nachgewiesen wurde. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die Entwicklung von Methoden zur Synthese von Arylaminen durch Palladium-katalysierte Reaktionen. Außer

diesen Synthesen werden die damit im Zusammenhang stehenden mechanistischen Aspekte für den gesamten Katalysezyklus, für jede daran beteiligte Einzelreaktion und für konkurrierende Nebenreaktionen diskutiert. Dieser Aufsatz berücksichtigt Veröffentlichungen, die vor dem 1. Juli 1997 erschienen sind, sowie eigene Arbeiten, die vor diesem Datum zur Veröffentlichung eingereicht wurden. Eine kurze Besprechung neuerer Arbeiten, die bis zum 1. März 1998 erschienen sind, ist als Anhang beigefügt.

Stichwörter: Aminierungen • Arylierungen • Ether • Nickel • Palladium

1. Einleitung

1.1. Syntheseaspekte

Arylamine und Arylether sind alltägliche Verbindungen. Sie sind Bestandteil von Molekülen mit medizinisch wichtigen Eigenschaften, von Molekülen mit interessanten Strukturgeigenheiten sowie von Verbindungen mit besonderen elektronischen und mechanischen Eigenschaften. Eine Aryl-Stickstoff- oder Aryl-Sauerstoff-Bindung gibt es in Stickstoff- oder Sauerstoffheterocyclen wie Indolen^[1, 2] bzw. Benzofuranen,^[3-6] in Isodityrosin-Naturstoffen wie Vancomycin,^[7-21] in konjugierten Polymeren wie Polyanilinen,^[22-28] in leicht oxidierten, für elektronische Anwendungen eingesetzten Triarylaminen wie *N,N'*-Diphenyl-*N,N'*-bis(3-methylphenyl)-1,1'-biphenyl-4,4'-diamin (TPD)^[29-32] und in thermisch stabilen Polyarylethern wie Polyphenylenoxid (PPO).^[33-36]

Trotz der Einfachheit der Arylamin- und Arylether-Funktionen erweist sich die Synthese dieser Verbindungen häufig als schwierig. Reaktionswege, die eine Nitrierung, eine Reduktion oder eine Substitution erfordern, sind mit vielen funktionellen Gruppen nicht vereinbar und enthalten häufig Schritte zur Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen. Die reduktive Aminierung, die die Bildung eines Imins aus einem Arylamin und die nachfolgende Reduktion des Imins umfaßt, erfordert zwei Reaktionsschritte, eine bereits vorhandene C-N-Bindung in einem Anilin, einen Überschuß des Amins sowie eine langsame Reduktion.^[37-40] Kupfer-vermittelte Substitutionen (Ullmann-Reaktion) laufen dagegen bei hohen Temperaturen ab,^[41-44] führen häufig zu Diarylierungsprodukten und sind normalerweise substratspezifisch. Die Addition von Aminen oder Alkoholen an 1,2-Didehydrobenzol-Intermediate führt zu Regioisomeren,^[45] und die direkte nucleophile Substitution von Arylhalogeniden erfordert in der Regel den Einsatz des Reagens im großen Überschuß, ein hochpolares Lösungsmittel sowie entweder hohe Reaktionstemperaturen oder stark aktivierte Arylhalogenide.^[46, 47] Alternativ sind Übergangsmetall-Arenkomplexe eingesetzt worden, um die Substitution der Arylhalogenide zu beschleuni-

[*] Prof. J. F. Hartwig
Department of Chemistry, Yale University
P.O. Box 208107, New Haven, CT 06520-8107 (USA)
Fax: (+1) 203-432-6144
E-mail: John.Hartwig@yale.edu

gen, allerdings sind in diesem Fall stöchiometrische Mengen des Übergangsmetallkomplexes erforderlich.^[48, 49] Demzufolge würde eine neue, schonende, allgemein anwendbare katalytische Methode zum Austausch des Halogenatoms oder der Triflatgruppe durch eine Amin- oder Alkoholfunktionalität einen wertvollen Zugang zu Arylethern und -aminen eröffnen.

Die Palladium-katalysierte Kupplungsschemie hat sich als leistungsfähige Methode erwiesen, um an Arylhalogeniden oder -triflaten durch Austausch des Halogenatoms oder einer Pseudohalogengruppe neue C-C-Bindungen zu knüpfen.^[50-57] Als Quelle für das Kohlenstoff-Nucleophil wird eine Vielzahl von Hauptgruppen- und Übergangsmetall-Reagentien eingesetzt. Am häufigsten werden Zinn- und Borverbindungen verwendet, aber auch Aluminium-, Zink-, Magnesium- und Siliciumreagentien sind bei diesen Kreuzkupplungsprozessen effizient. Nickel- und Palladiumkomplexe sind derzeit die gebräuchlichsten Katalysatoren. Kreuzkupplungsreaktionen sind schon mehrfach in Übersichtsartikeln beschrieben worden, von denen einige in den Literaturzitaten dieses Beitrags enthalten sind.

1.2. Mit der Arylierung von Aminen und Alkoholen verwandte C-X-Verknüpfungen

Es gibt umfangreiches Literaturmaterial zur Palladium- und Nickel-katalysierten Bildung von Arylsulfiden, -seleniden und -phosphanen aus aromatischen und heteroaromatischen Halogeniden. Ein kürzlich erschienener Aufsatz gibt eine Übersicht über die möglichen Umsetzungen und die verwendeten Katalysatortypen.^[58] Im allgemeinen reagiert ein Stannyl- oder Borylsulfid oder ein Alkalimetallthiolat unter schonenden Reaktionsbedingungen mit einer Vielzahl von aromatischen und heteroaromatischen Halogeniden unter Bildung gemischter Sulfide. Die Umsetzung von sekundären Phosphanen oder Silylphosphanen mit Aryl- und Heteroarylhalogeniden oder -triflaten ist auch mit Palladium- und Nickelkatalysatoren möglich und eröffnet jetzt eine Route zu enantiomerenreinem 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (binap) aus durch Racematspaltung erhaltenem 1,1'-Binaphthol.^[59] Durch die weichen Liganden Thiolat und Phosphan wird die Bildung des Palladiumthiolats bzw. -phosphan begünstigt; ironischerweise erleichtert ihre hohe Nucleophilie auch die reduktive Eliminierung unter Bildung

eines Phosphans oder Sulfids, was mit den in Abschnitt 8.3.1 beschriebenen elektronischen Einflüssen auf reduktive Eliminierungen in Einklang ist.^[60] Dagegen kann eine C-S-Bindungsspaltung bei der Synthese von Sulfiden Probleme bereiten. Durch Umsetzung eines Arylhalogenids mit einem anderen aromatische Gruppe enthaltenden Arylthiol kann ein Gemisch verschiedener Sulfide entstehen.^[61-63]

1.3. Neuartige metallorganische Chemie

Bei den Kreuzkupplungsprozessen wie auch bei vielen anderen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen ist die reduktive Eliminierung zur Knüpfung von C-C- und C-H-Bindungen^[64] ein wesentlicher Reaktionsschritt. Reduktive Eliminierungsreaktionen werden in jedem Lehrbuch der metallorganischen Chemie in einem frühen Kapitel behandelt. Es sind viele Beispiele für diese Reaktionen untersucht worden, und sehr viel ist über die Mechanismen dieser Prozesse bekannt. Die Spaltung von C-H-Bindungen durch oxidative Addition, einschließlich der Spaltung der C-H-Bindung in Methan, wird heute ebenfalls verstanden.^[65] Wiederum sind noch Fragen über den Reaktionsverlauf offen, aber eine Vielzahl mechanistischer Untersuchungen hat Schlüsselschritte dieser Reaktionen aufgeklärt. Selbst einige unter bemerkenswert schonenden Bedingungen verlaufende C-C-Spaltungsreaktionen mit löslichen Übergangsmetallkomplexen sind mittlerweile bekannt.^[66, 67]

Im Unterschied dazu gibt es nur wenige Beispiele für reduktive Eliminierungsreaktionen, die zur Knüpfung der C-N-Bindung in Aminen und der C-O-Bindung in Ethern führen. Erst in den letzten Jahren sind Komplexe isoliert worden, die diese Reaktionen eingehen.^[68-73] Diese reduktiven Eliminierungen sind der entscheidende Reaktionsschritt für die Bildung der C-N- oder C-O-Bindung bei der in diesem Beitrag behandelten Aminierung bzw. Veretherung von Arylhalogeniden und -triflaten. Erkenntnisse darüber, wie diese Reaktionen ablaufen und welche Arten von Komplexen diese Reaktion begünstigen, waren entscheidend für die Entwicklung neuer Katalysatoren für Aminierungen und Veretherungen.^[69]

Die Spaltung von N-H-Bindungen in Alkylaminen durch späte Übergangsmetalle ist ebenfalls selten.^[74, 75] N-H-Spaltungsreaktionen, herbeigeführt entweder durch oxidative Addition oder durch Austausch σ -gebundener Liganden,



John Hartwig, geboren 1964, erhielt seinen A.B. an der Princeton University und promovierte an der University of California at Berkeley bei den Professoren Bob Bergman und Dick Andersen. Danach arbeitete er als Postdoktoranden-Stipendiat der American Cancer Society in der Arbeitsgruppe von Prof. Steve Lippard. 1992 nahm er einen Ruf an die Yale University an, wo er gegenwärtig Associate Professor of Chemistry ist. Seine Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die Chemie der Amido-, Alkoxo-, Boryl- und Borankomplexe von Metallen sowie auf ihre Anwendung in der Katalyse.

führen zu Übergangsmetall-Amidokomplexen. Diese sind im Fall der späten Übergangsmetalle hochreaktiv.^[76, 77] Es scheint, daß an der Aminierung von Arylhalogeniden über ein Palladiumalkoxid ein ungewöhnlicher N-H-Aktivierungsprozeß beteiligt ist, wobei ein hochreaktives Palladiumamid entsteht.^[70] Folglich ist die Entwicklung von N-H-Aktivierungsprozessen entscheidend für die katalysierte Aminierung, einschließlich derer von Arylhalogeniden.

Im allgemeinen ist die katalytische, metallorganische Chemie, mit der Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen geknüpft werden, weniger weit fortgeschritten und weniger gut verstanden als die Chemie zum Knüpfen von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Ein metallorganischer Oxidationsprozeß, die Oxidation von Ethen zu Acetaldehyd, bekannt unter dem Namen Wacker-Verfahren,^[78] wird in industriellem Maßstab durchgeführt.^[78, 79] Die Einzelheiten des Mechanismus des Wacker-Verfahrens sowie die der meisten anderen Oxidationsprozesse werden indessen noch nicht gut verstanden. Die Oxidation von Kohlenwasserstoffen ist trotz jahrelanger Untersuchungen auch heute noch ein Gebiet, auf dem aktiv geforscht wird.^[80, 81] Weitere Beispiele für die Bildung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen durch homogene Katalyse sind oxidative Carbonylierungen von Aminen und Alkoholen.^[79] Durch diese Prozesse erübrigt sich der Einsatz von Phosgen als Zwischenprodukt bei der Synthese von Carbamaten und Carbonaten. Zur nichtoxidativen Carbonylierung zählt die Reaktion zwischen einem Arylhalogenid, CO und einem Alkohol oder Amin unter Bildung von Estern bzw. Amiden.^[79] Diese Reaktionen beinhalten vermutlich den Angriff eines Alkohols (oder Amins) auf einen Metall-Phenacylkomplex. Ein weiterer katalytischer Prozeß ist die Hydrierung und Aminierung von Olefinen zum Aufbau der C-X-Bindungen in Alkoholen oder Aminen (X = O bzw. N). Eine effiziente, intermolekulare Hydrierung oder Hydroaminierung von Arylhalogeniden ist trotz vielfältiger Bemühungen noch nicht bekannt, obwohl es bereits einige interessante intramolekular verlaufende^[82, 83] und einige langsame, intermolekular verlaufende Beispiele^[84] hierfür gibt. Andere nichtoxidative metallorganische Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Stickstoff- und Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen sind selten.

Die Selektivitäten, Desaktivierungsmechanismen und möglichen Reaktionswege von Alkoxo- und Amido-Intermediaten bei diesen Reaktionen sind also kaum aufgeklärt. Selbst eine eindeutige Identifizierung von Übergangsmetall-Amido- und -Alkoxokomplexen als Zwischenstufen bei katalysierten Reaktionen ist selten. Solche Zwischenstufen sind vermutlich an der Hydrierung von Iminen und Ketonen beteiligt,^[85] konnten aber bei diesen Reaktionen nicht eindeutig nachgewiesen werden.^[86] An der katalytischen Reduktion von CO an Oberflächen könnten Alkoxide beteiligt sein, aber gut charakterisierte, homogene Analoga sind eine Ausnahme.^[77]

1.4. Gliederung des Aufsatzes

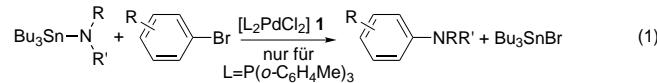
Dieser Aufsatz umfaßt die neueren Entwicklungen auf dem Gebiet der Palladium- und Nickel-katalysierten Aminierung und Veretherung von Arylhalogeniden und -triflaten. In den

ersten Abschnitten beschreiben wir die aus neueren Untersuchungen hervorgegangenen nützlichen Synthesemethoden, die auf der ursprünglichen Entdeckung von Kosugi et al. beruhen,^[87, 88] daß Palladiumkomplexe die Bildung von Arylaminen aus Zinnamiden und Arylhalogeniden katalysieren. Die nachfolgenden Abschnitte sind neueren Entwicklungen zur Herstellung von Arylethern aus Arylhalogeniden und -alkoxiden gewidmet. In den abschließenden Abschnitten wird ein detailliertes Bild vom Mechanismus dieser Prozesse mit verschiedenen Katalysatoren vorgestellt.

2. Rückblick

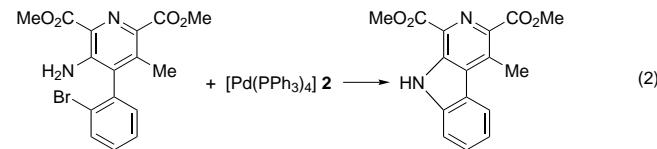
2.1. Frühe Palladium-katalysierte Aminierung

In den achtziger Jahren führten einige Forschungsergebnisse zu der Vermutung, daß eine allgemeine, metallkatalysierte Methode zur Herstellung von Arylaminen aus Arylhalogeniden denkbar wäre. 1983 veröffentlichten Kosugi et al. eine kurze Mitteilung über die in Gleichung (1) dargestellte, durch



$[\text{PdCl}_2\{\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3\}_2]$ **1** katalysierte Umsetzung von Tributylzinnamiden mit Arylbromiden.^[87, 88] Die Anwendung dieser Reaktion schien auf Dialkylamide und elektronisch neutrale Arylhalogenide beschränkt zu sein. So ergaben die Palladium-katalysierten Umsetzungen von Nitro-, Acyl-, Methoxy- und Dimethylamino-substituierten Arylhalogeniden mit Tributylzinnidiethylamid beispielsweise nur geringe Ausbeuten. Darüber hinaus waren Arylbromide die einzigen Arylhalogenide, die überhaupt zu einem Reaktionsprodukt führten. Mit Vinylbromiden wurden in einigen Fällen mäßige Ausbeuten an Enaminen erzielt. Nur sterisch nichtgehinderte Dialkylzinnamide gaben nennenswerte Mengen an Aminierungsprodukt. Am Mechanismus der Reaktion waren anscheinend keine Radikal- oder 1,2-Didehydrobenzol-Intermediate beteiligt.

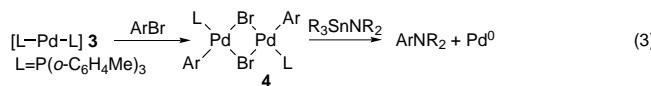
Boger et al. berichteten über Untersuchungen einer Palladium-unterstützten Cyclisierung zum Aufbau des Gerüsts der Ringe C, D und E des Naturstoffs Lavendamycin [Gl. (2)].^[89-91]



Diese Reaktionen wurden mit stöchiometrischen Mengen an $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ **2** durchgeführt. Mit nur 1 Mol-% **2** fand keine Katalyse statt, vermutlich wegen des Fehlens einer Base. Danach wurde nahezu zehn Jahre lang keine weitere Palladium-katalysierte Aminierungsreaktion veröffentlicht, und die Originalarbeit wurde nur selten zitiert.

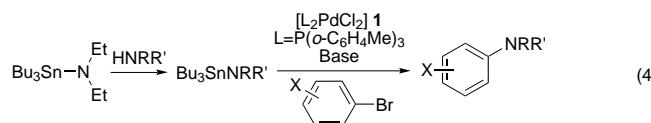
Paul, Patt und Hartwig klärten die Reaktionen auf, die an der Aminierung mit Zinnreagentien beteiligt sind.^[92] Obwohl sich diese Untersuchungen auf ein Syntheseverfahren kon-

zentrierten, das mittlerweile veraltet ist, lassen sich die unterschiedlichen stöchiometrischen Reaktionen, aus denen der Katalysecyclus besteht, für viele gängige Aminierungsverfahren verallgemeinern. Die Autoren zeigten, daß der aktive Katalysator die $[\text{Pd}(\text{P}(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3)_2]$ -Spezies **3** ist, die oxidativ an Arylhalogenide addiert wird und zu dimeren Arylhalogenidkomplexen **4** führt. Diese Arylhalogenidkomplexe reagieren direkt mit Zinnamiden unter Bildung von Arylaminen [Gl. (3)]. Diese Umsetzungen könnten somit



näherungsweise als Analogon der Stille-Kupplung betrachtet werden.

Guram und Buchwald zeigten, daß diese Chemie über elektronisch neutrale Arylhalogenide hinaus ausgeweitet werden kann.^[93] Mit in situ hergestellten Zinnamiden konnte die Methode auch auf Arylhalogenide mit Alkyl-, Alkoxy-, carbonyl-, Amino- und Alkoxy-substituenten angewendet werden [Gl. (4)]. Reaktionen mit Ausbeuten von 80% waren



jedoch auf Zinnamide, die sich von sekundären Aminen ableiten, beschränkt.

2.2. Anfängliche Syntheseprobleme

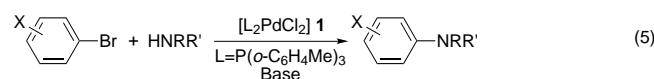
Die ersten Ergebnisse bei der Aminierung von Arylhalogeniden und bei der damit in Bezug stehenden Herstellung von Arylsulfiden und -phosphanen ließen hoffen, daß eine schonende, bequeme Methode zur Synthese von Arylaminen aus Arylhalogeniden entwickelt werden könnte. Eine geeignete Quelle für die Amidogruppe sollte jedoch weniger toxisch, thermisch stabiler und weniger lufempfindlich sein als Zinnamide. Die in dieser Reaktion einsetzbaren Substrate sollten mehr als nur elektronisch neutrale Arylhalogenide einschließen, beispielsweise Arylchloride und -iodide sowie Aryl triflate, aber auch heteroaromatische Amine und Halogenide. Die größte Bedeutung kommt möglicherweise Reaktionen von primären Aminen zu, da die Aminierung von Arylhalogeniden mit primären Aminen einen Zugang zu sekundären Alkylarylaminen eröffnen würde, denn diese Verbindungen sind mit klassischen Synthesemethoden nur schwer herzustellen. Darüber hinaus wäre es sehr wünschenswert, wenn sich dieser Reaktionstyp auch auf die Bildung von Arylethern und -phenolen ausweiten ließe, da es für diese Synthesen keine wirklich schonenden und bequemen Methoden gibt. Schließlich sollten die Reaktionsgeschwindigkeiten

und die Umsatzzahlen (turnover numbers) der Katalysatoren sehr viel höher sein als bei der Synthesechemie von Kosugi oder bei der stöchiometrischen Cyclisierung nach Boger.

3. Erste Zinn-freie Aminierungen von Arylhalogeniden

3.1. Intermolekulare Aminierung von Arylbromiden

1995 veröffentlichten die Arbeitsgruppen von Hartwig und Buchwald zeitgleich die Ergebnisse ihrer Untersuchungen zur Zinn-freien Aminierung von Arylhalogeniden.^[94, 95] Statt durch Isolierung oder In-situ-Herstellung eines Zinnamids wurden die Aminierungsreaktionen durch Umsetzung eines Arylhalogenids mit einer Kombination aus einem Amin und entweder einem Alkoxid oder einem Silylamin als Base durchgeführt [Gl. (5)]. Diese Reaktionen wurden in der



X = o-, m- oder p-Alkyl, Phenacyl, Amino, Alkoxy
Base = NaOtBu oder LiN(SiMe₃)₂

Regel bei Temperaturen zwischen 80 und 100 °C in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt. Als Katalysatoren wurden anfänglich die Verbindungen **1** oder **3** oder eine Kombination aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ **5a** (dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton) und $\text{P}(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ verwendet. Später eingesetzte Katalysatoren werden in Abschnitt 4 beschrieben. Wie Tabelle 1 zeigt, waren sekundäre Amine gute Substrate, während primäre Amine nur mit elektronenarmen Arylhalogeniden gute Ausbeuten ergaben. Geringe Ausbeuten wurden bei der Reaktion primärer Amine mit elektronisch neutralen Arylhalogeniden erhalten, statt dessen waren Arene das Hauptprodukt. Zhao et al. zeigten, daß Piperazin durch Palladium-katalysierte

Tabelle 1. Zinn-freie Aminierung von Arylhalogeniden mit dem Katalysator $[\text{PdCl}_2\text{P}(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3] \mathbf{1}$.

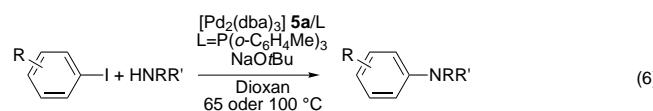
Amin	Arylhalogenid	Base ^[a]	Produkt	Ausb. [%]
$\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$	$\text{Ph}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	NaOtBu	$\text{Ph}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$	86
$\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$	$\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	LiN(TMS) ₂	$\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$	89
$\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	LiN(TMS) ₂	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$	89
$\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	NaOtBu	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$	81
$\text{Me}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Ar}$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	NaOtBu	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{Me}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Ar}$	78
$\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_{13}$	$\text{Ph}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	NaOtBu	$\text{Ph}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHC}_6\text{H}_{13}$	72
H_2NBu	$\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	LiN(TMS) ₂	$\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHBu}$	< 2

[a] TMS = Trimethylsilyl.

Umsetzungen aryliert werden kann,^[96] wenn es im Überschuß vorliegt, wobei biologisch wichtige Arylpiperazine entstehen.

3.2. Intermolekulare Aminierung von Aryliodiden

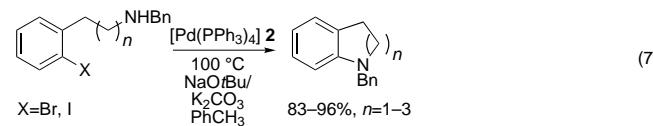
Außer Komplexen, die den $P(o\text{-}C_6H_4Me)_3$ -Liganden enthalten, gibt es mittlerweile auch andere, die die Aminierung von Aryliodiden in hohen Ausbeuten katalysieren.^[69] Die Reaktionsbedingungen wurden jedoch zunächst für die Aminierung von Aryliodiden mit $P(o\text{-}C_6H_4Me)_3$ -Katalysatoren optimiert.^[97] Man fand heraus, daß die Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel entscheidend war, um selbst mäßige Ausbeuten an Produkt zu erzielen. In diesem Lösungsmittel sind sekundäre Amine brauchbare Substrate, und primäre Amine kuppeln mit *o*-substituierten Aryliodiden [Gl. (6)].



Primäre Amine, einschließlich Anilin, lieferten bei der Umsetzung mit nichtgehinderten Aryliodiden geringe Ausbeuten. Selbst elektronenarme, nichtgehinderte Aryliodide erwiesen sich als schlechte Substrate für die Kupplung mit primären Aminen.

3.3. Intramolekulare Aminierung von Arylhalogeniden

Intramolekulare Aminierungen von Arylhalogeniden zum Aufbau von Stickstoffheterocyclen gehörten zu den ersten Beispielen über Zinn-freie Reaktionen dieser Art.^[95] So lieferten die Reaktionen in Gleichung (7) Ausbeuten von

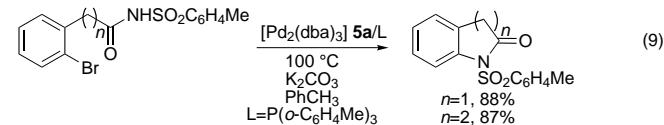
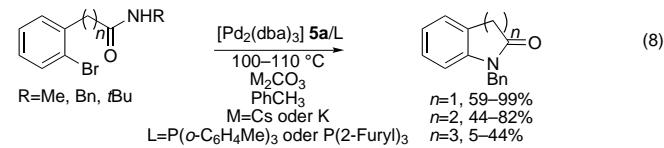


mehr als 80 %. In diesem Fall konnte das Halogenid ein Iodid oder Bromid sein, und **2** war ein leistungsfähigerer Katalysator als **1** ($Bn = Benzyl$).

Im Anschluß an die erste Veröffentlichung haben Buchwald und Mitarbeiter mittlerweile eine beträchtliche Zahl intramolekularer Aminierungsreaktionen beschrieben.^[98] K_2CO_3 erwies sich als wirkungsvolle Base, aber eine Kombination aus $NaOEtBu$ und K_2CO_3 war noch effizienter. Aryliodide waren unter optimierten Bedingungen mit **2** als Katalysator die bevorzugten Substrate und ermöglichten auch die Verwendung von Triethylamin als Base. Das Ausprobieren vieler Kombinationen aus Phosphanliganden und Katalysatorvorstufen auf Palladiumbasis ergab, daß chelatbildende Liganden wie $Ph_2P(CH_2)_nPPh_2$ ($n=2-4$) oder 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen (dppf) zu guten Ausbeuten

an cyclisiertem Produkt führten, ebenso wie die Kombination aus **5a** und Tris(2-furyl)phosphan, aber keiner dieser Katalysatoren war besser als **2**.

Amide und Sulfonamide reagierten ebenfalls intramolekular zu Arylamiden und Arylsulfonamiden [Gl. (8) und (9)]. Cs_2CO_3 erwies sich als die beste Base für die Cyclisierung von



Acetamiden, während für die Cyclisierung von Benzamiden K_2CO_3 die beste Base war. Das beste Katalysatorsystem für die Cyclisierung von Acetamiden war eine Kombination aus **5a** und $P(2\text{-Furyl})_3$, wohingegen für die Cyclisierung von Benzamiden $P(o\text{-}C_6H_4Me)_3$ der beste Ligand war. Bei Benzamiden waren lange Reaktionszeiten erforderlich; bei Sulfonamiden dauerte die Reaktion in Abhängigkeit von der Ringgröße 5 oder 14 h und wurde mit Kaliumcarbonat und einer Kombination aus **5a** und $P(o\text{-}C_6H_4Me)_3$ als Katalysator durchgeführt. Cyclisierungen zu fünf- oder sechsgliedrigen Ringen ergaben gute Ausbeuten an heterocyclischem Produkt, während siebengliedrige Ringe nur in geringer Ausbeute gebildet wurden.

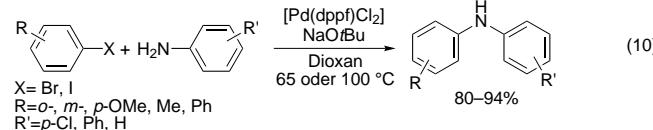
4. Katalysatoren der zweiten Generation mit chelatisierenden Phosphanen

Mit Ausnahme der intramolekularen Aminierungen wurden alle oben beschriebenen Reaktionen durch Palladiumkomplexe katalysiert, die den sterisch gehinderten $P(o\text{-}C_6H_4Me)_3$ -Liganden enthielten. Mechanistischen Untersuchungen zufolge, die in Abschnitt 8.6.1 beschrieben sind, sind am Katalyzyclus ausschließlich Monophosphan-Intermediate beteiligt. Stöchiometrische Untersuchungen der reduktiven Eliminierung aus Palladiumamiden mit PPh_3 -Liganden^[68, 99] sowie der β -Wasserstoffeliminierung aus verwandten planar-quadratischen d^8 -Iridiumamiden^[100] ließen hingegen vermuten, daß Palladiumkomplexe mit chelatisierenden Liganden äußerst effiziente Katalysatoren für Aminierungen sind. Aus ähnlichen Gründen, aus denen solche Komplexe bei Aminierungsreaktionen wirksam sein sollten, sind sie auch bei Kreuzkupplungsreaktionen mit nucleophilen Alkylverbindungen von Hauptgruppenelementen effiziente Katalysatoren.^[101]

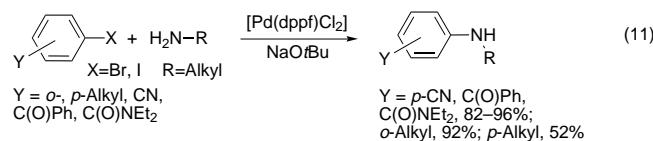
In Arbeiten, die 1996 zeitgleich veröffentlicht wurden, haben die Arbeitsgruppen von Hartwig und Buchwald Aminierungsreaktionen unter Verwendung von Palladiumkomplexen mit dppf- und binap-Liganden als Katalysatoren beschrieben.^[69, 102] Diese Palladiumkomplexe ermöglichten

Aminierungen von Arylbromiden und -iodiden mit primären Alkylaminen, mit cyclischen sekundären Aminen und mit Anilinen. Es entbehrt nicht einer gewissen Ironie, daß die Aminierungschemie zunächst durch die Verwendung eines besonders labilen Phosphans entdeckt wurde, aber dann durch den Einsatz chelatisierender Liganden dramatisch verbessert wurde.

Palladiumkomplexe mit dppf-Liganden lieferten bei der Aminierung von Arylhalogeniden mit Anilinen nahezu quantitative Ausbeuten [Gl. (10)]. Mit nur wenigen Ausnahmen



konnten elektronenreiche und elektronenarme sowie sterisch gehinderte oder sterisch nichtgehinderte Arylbromide und -iodide bei diesen Aminierungen eingesetzt werden. Nitrohalogenarene gaben mit Anilinen keine Aminierungsprodukte. Arylhalogenide mit enolisierbarer Carbonylgruppe lieferten geringe Ausbeuten, und Ester wurden bei Verwendung von *tert*-Butoxid als Base in die *tert*-Butylester überführt. Es hat sich herausgestellt, daß auch diese Gruppen bei Aminierungsreaktionen vorhanden sein können, wenn als Base Cs_2CO_3 verwendet wird.^[103] Palladiumkomplexe mit dppf-Liganden führten mit vielen Substraten auch zu guten Ausbeuten an gemischten Alkylarylaminen [Gl. (11)]: Mit elektronenarmen



Arylhalogeniden wurden ausgezeichnete Ausbeuten an *N*-Alkylanilinen erzielt, mit elektronisch neutralen Arylhalogeniden wurden in Abhängigkeit von der Position des Alkylsubstituenten Ausbeuten zwischen 60 und 92 % erreicht.^[69, 104] Bei der Kupplung nichtgehinderter und elektronisch neutraler Arylhalogenide mit nichtgehinderten, primären Aminen kann eine Diarylierung eintreten. Führt man solche Reaktionen mit dem Amin im Überschuß durch, so läßt sich die Bildung von Diarylierungsprodukten verhindern.^[104] Bei den meisten dieser Umsetzungen wurden 5 Mol-% des Katalysators verwendet, obwohl in vielen Fällen auch 1 Mol-% ausreichend sind.

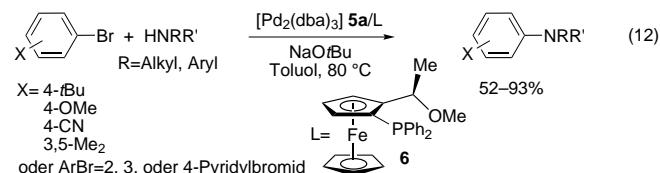
Wie Tabelle 2 zeigt, lieferten Palladiumkomplexe mit binap-Liganden bei der Reaktion von elektronisch neutralen Arylhalogeniden und Alkylaminen höhere Ausbeuten als mit dppf-Liganden. Die höheren Ausbeuten waren zu einem großen Teil auf das Fehlen von Diarylierungsprodukten zurückzuführen. Außerdem wird etwas weniger Reduktionsprodukt gebildet, obwohl die Ausbeute an Aren in beiden Fällen gering ist. Weiterhin reichte in günstigen Fällen der Einsatz von 0.05 Mol-% des Katalysators aus. Racemisches und enantiomerenreines binap führten zum gleichen Ergebnis.

Tabelle 2. Von $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ **5a**/binap katalysierte Aminierung von Arylhalogeniden.

Arylhalogenid	Amin	Produkt	Kat. [Mol-%]	t [h]	Ausb. [%] ^[a]
	RNH ₂		0.5	2	88
			0.5	4	79
			0.05	7	79
	H ₂ NBn		0.5	2	81
			0.5	3.5	71
	H ₂ NBn		0.5	3.5	71
			1.0	39	66
	MeNHPh		0.5	36	94

[a] Isolierte Ausbeute.

Schwach chelatisierende Liganden können bei manchen Aminierungsreaktionen von Vorteil sein. Buchwald und Mitarbeiter haben den Liganden **6** eingesetzt, um die Ausbeuten bei der Aminierung von Arylhalogeniden mit acyclischen sekundären Aminen zu verbessern [Gl. (12)].^[105] Es

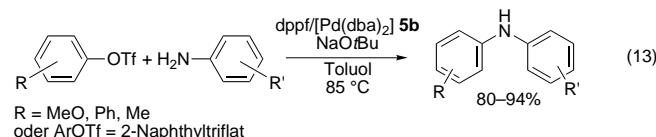


ist unklar, ob die am Katalysecyclus beteiligten Palladiumkomplexe den Monophosphankomplexen mit $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ -Liganden ähneln oder Komplexen, die chelatisierende Liganden wie dppf oder binap enthalten. Der Komplex, der nach der Reaktion des methoxysubstituierten Phosphanliganden **6** mit **5a** und dem Arylhalogenid isoliert wurde, ist ein Monomer mit Pd-O-Koordination. Es ist jedoch schwierig festzustellen, ob die Pd-O-Wechselwirkung auch während der am Katalysecyclus beteiligten Reaktionen besteht. Trotzdem könnten von hemilabilen Phosphanen^[106] abgeleitete Liganden nutzbringend sein.

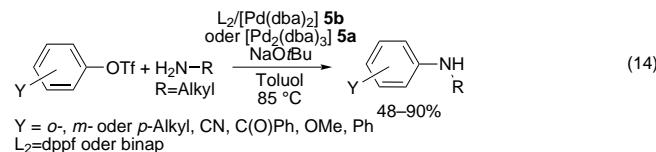
5. Neue Substrate für die Katalysatoren der zweiten Generation

5.1. Aminierung von Aryl triflaten

Bei C-C-Verknüpfungen mit Aryl triflaten sind Palladiumkomplexe mit chelatisierenden Liganden oft effizientere Katalysatoren als solche mit einzähnigen Liganden wie $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$,^[107, 108] was auch für die Aminierung von Aryl triflaten gilt. Palladiumkomplexe mit den chelatisierenden Phosphanen dppf und binap katalysieren hingegen effizient die Aminierung von Aryl triflaten.^[109, 110] Gleichung (13) zeigt



ausgewählte Aminierungen von Aryl triflaten mit Anilin, Gleichung (14) solche mit Alkylaminen. Die bei der Aminierung von Aryl triflaten angewandten Reaktionsbedingungen ähneln mit einer Ausnahme denen für die Aminierung von



Arylhalogeniden. Elektronenarme Aryl triflrate neigen unter basischen Reaktionsbedingungen zur Spaltung, vermutlich wegen des dabei entstehenden stabilen Phenolats. Diese Spaltungsreaktion ist wahrscheinlich eine Reaktion erster Ordnung bezüglich des Aryl triflats. Im Unterschied dazu ist die Katalysereaktion nullter Ordnung bezüglich des Aryl triflats, da der „Ruhezustand“ des Katalysators ein Palladium-Arylkomplex sein sollte.^[111] Niedrige Konzentrationen an Triflat sollten daher die Geschwindigkeit der Spaltungsreaktion relativ zu der der Aminierung herabsetzen. Im Fall von elektronenarmen Triflaten ermöglicht somit deren langsame Zugabe hohe Ausbeuten auch mit diesen Substraten.^[109] Alternativ kann das Problem der Triflatspaltung durch die Verwendung von Cs_2CO_3 als Base verringert werden.^[103]

Bei der Aminierung von Aryl triflaten ist kein Zusatz von Halogeniden erforderlich, und die Zugabe von Chlorid oder Iodid inhibiert sogar die Aminierungsreaktion. Umsetzungen in Toluol als Lösungsmittel lieferten höhere Ausbeuten als in THF, obwohl in einigen Fällen auch in THF gute Ausbeuten erzielt wurden. Die Verwendung von $[\text{Pd}_n(\text{dba})_m]$ ($n=2, m=3$: **5a**; $n=1, m=2$: **5b**) oder $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ **7** anstelle von $[\text{L}_2\text{PdCl}_2]$ als Katalysatorstufe war für diese Umsetzungen entscheidend; mit $[(\text{dppf})_2\text{PdCl}_2]$ wurden viel niedrigere Ausbeuten erhalten als mit einer Kombination aus **5b** und dppf.

Wie im Fall der Aminierung von Arylhalogeniden war dppf bei Aminierungen mit Anilinen oder bei Aminierungen von elektronenarmen Aryl triflaten ein effizienter Ligand. Die Ausbeuten bei der Bildung gemischter Diarylamine waren bemerkenswert. Bei allen Beispielen wurden Ausbeuten von mehr als 90 % erzielt.^[109] Reaktionen elektronisch neutraler Arylhalogenide mit Alkylaminen lieferten mit dppf als Ligand Ausbeuten zwischen 42 und 75 %, während dieselbe Substratkombination mit dem binap- oder dem 2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl(Tol-binap)-Liganden zu Ausbeuten im Bereich von 54–57 % führte. Einige Substrate, insbesondere das von *p*-Methoxyphenol abgeleitete Triflat, lieferten in Reaktionen, die binap als Ligand verwendeten, höhere Ausbeuten als in Reaktionen mit dppf. Die Aminierung von Aryl triflaten gelang mit sterisch gehinderten und nichtgehinderten Systemen sowie mit primären und sekundären Aminen.

Bei der Aminierung von Aryl triflaten kann eine phenolische OH-Gruppe als dirigierende Gruppe eingesetzt wer-

den,^[112] um Reaktionen in *ortho*-Position zu einem Substituenten, beispielsweise einer Methoxygruppe, durchzuführen, der zum Schluß als Abgangsgruppe fungieren kann. Des weiteren besteht die Möglichkeit, Aminophenole bei Aminierungsreaktionen einzusetzen, wobei die Umsetzung selektiv an der Aminogruppe stattfindet.^[113] Somit kann eine phenolische OH-Gruppe, die in Gegenwart einer Aminogruppe in eine Triflat- oder Nonaflatgruppe (Nonaflat = Nonafluorbutansulfonyl) umgewandelt werden kann, bei verschiedenen Anwendungen als bequeme Quelle für eine Abgangsgruppe dienen. Grundsätzlich ist das Triflat wiederverwendbar, und man könnte Trifluormethansulfonsäureanhydrid aus dem Nebenprodukt Natriumtriflat zurückgewinnen. Triflatsalze wirken außerdem weniger korrosiv als Alkalimetallhalogenide.

5.2. Aminierung von heteroaromatischen Halogeniden

Viele Stickstoffheterocyclen sind starke Liganden für späte Übergangsmetalle. Demzufolge werden heteroaromatische Halogenide mit basischem Stickstoffatom schwache Liganden wie $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ verdrängt, so daß sich das ursprüngliche, auf $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ -Liganden beruhende Katalysatorsystem für Aminierungen von heteroaromatischen Substraten, die an Palladium binden konnten, als unbrauchbar erwies. Stöchiometrische Untersuchungen haben ergeben, daß Pyridin $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ unter Bildung von Palladium-Pyridinkomplexen verdrängt.^[114] Chelatisierende Phosphane werden dagegen nicht durch Pyridine verdrängt. Somit ist durch die Verwendung chelatisierender Liganden jetzt auch die Aminierung von Pyridylhalogeniden möglich.^[115]

Die Ergebnisse von Aminierungen unter Verwendung von zwei Phosphanliganden und zwei unterschiedlichen Palladiumkatalysator-Vorstufen sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3. Palladium-katalysierte Aminierung von Pyridylhalogeniden.

Pyridyl-halogenid	Amin	Produkt	Katalysator	Ausb. [%]
	BnNHMe		5a /dppp	86
			5a /dppp	87
	BnNHMe		5a /(±)-binap	77
			5a /(±)-binap	82
			7/dppp	91
			7/(±)-binap	67
2 Äquiv. 			7/(±)-binap	71

Die gebräuchlichste Katalysatorvorstufe ist Palladiumacetat. Wiederum erwies sich binap bei der Aminierung sowohl mit primären als auch mit sekundären Aminen als effizient. Unverzweigte primäre Amine ergaben jedoch geringere Ausbeuten als verzweigte Amine wie Cyclohexylamin. Propan-1,3-diylbis(diphenylphosphan) (dppp), das preisgünstiger ist als binap, war in Kombination mit **5a** oder **7** ein effizientes Katalysatorsystem für die Aminierung von Pyridylbromiden mit sekundären Aminen oder mit Aminen, die keine Wasserstoffatome in α -Position zum Stickstoffatom haben. Wie bei der Aminierung von Arylhalogeniden unter Verwendung von dppf und binap führten acyclische sekundäre Amine nur zu geringen Ausbeuten an Aminopyridinen.

5.3. Aminierung von Arylhalogeniden an fester Phase

Zwei Arbeitsgruppen haben ihre Ergebnisse zur Festphasen-Aminierung von Arylhalogeniden unter Verwendung von $P(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ und von chelatisierenden Liganden berichtet.^[116, 117] Da die Arylamingruppe in vielen biologisch wirksamen Verbindungen enthalten ist, könnte der Einsatz der Aminierungsreaktionen in der kombinatorischen Chemie für die Wirkstoffforschung von Bedeutung sein. Es wurde berichtet, daß Stille- und Suzuki-Reaktionen mit festphasengebundenen Substraten verlässlich und in hoher Ausbeute ablaufen.^[118] Somit sind Arylhalogenide in der kombinatorischen Chemie an fester Phase äußerst vielseitig einsetzbar. Sie können verwendet werden, um neue C-C-, C-N- und möglicherweise auch C-S-, C-P- oder C-O-Bindungen (siehe unten) zu knüpfen.

Sowohl Willoughby und Chapman^[116] bei Merck als auch Ward und Farina^[117] bei Boehringer Ingelheim haben erfolgreiche Aminierungen von Arylhalogeniden beschrieben, die an ein Rink- oder Rapp-TentaGel-S-RAM-Trägerharz gebunden waren. Die Ergebnisse sind denen sehr ähnlich, die in Lösung erhalten wurden. Sekundäre Amine können mit festphasengebundenen Arylhalogeniden unter Verwendung von Palladiumkatalysatoren mit dem $P(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ -Ligand in hohen Ausbeuten gekuppelt werden. Für die erfolgreiche Kupplung primärer Amine mit Arylhalogeniden waren entweder binap- oder dppf-Liganden erforderlich, wobei mit beiden Liganden ähnliche Ergebnisse erzielt wurden. Verbindungen mit N-H-Gruppen, für die keine Arylierungsreaktionen in Lösung bekannt sind, reagierten auch bei Reaktionsführung an fester Phase nicht. So gaben beispielsweise trägergebundene Nitroaniline, Aminotriazin, 5-Aminouracil, 2,6-Diaminoanthrachinon, Histidin, 2-Aminobenzimidazol, Imidazol und Pyrazol bei Verwendung von Palladiumkatalysatoren mit $P(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ -, dppf- oder binap-Liganden keine Produkte mit N-C-Bindungen.

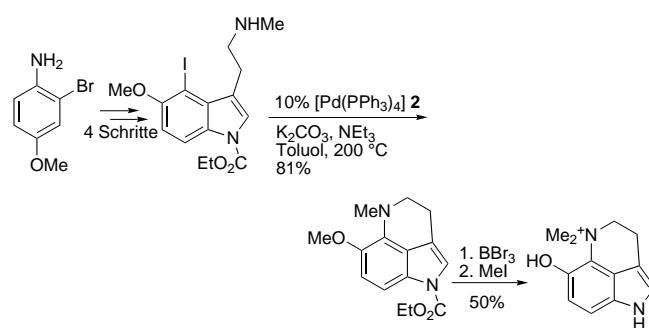
6. Anwendungen der Aminierungsreaktionen

Da die hier besprochenen Aminierungsreaktionen erst vor wenigen Jahren eingeführt wurden, sind bisher noch keine umfassenden Untersuchungen zu ihrer Anwendung veröf-

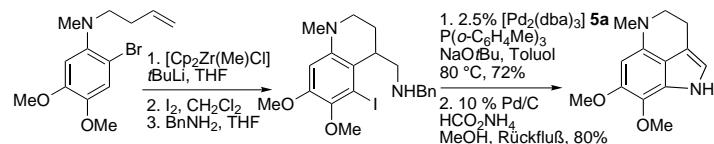
fentlicht worden. Dennoch sind ein Beispiel für die Anwendung bei der Totalsynthese biologisch wirksamer Verbindungen sowie zwei Anwendungen für die Synthese von Verbindungen mit möglicherweise interessanten elektronischen Eigenschaften beschrieben worden.

6.1. Naturstoffsynthese

Wie wir in der Einleitung bereits erwähnten, haben Boger et al. vor einigen Jahren bei einer Naturstoffsynthese eine stöchiometrische Palladium-vermittelte Cyclisierung verwendet. Vor kurzem berichteten Buchwald und Mitarbeiter über Totalsynthesen oder formale Totalsynthesen einiger Tetrahydropyrrolochinoline unter Einsatz der Palladium-*katalysierten* Aminierung.^[119] Eine kurze Darstellung der dabei angewandten Methoden ist in den Schemata 1 und 2 wiedergegeben. Bei einem der Ansätze erfolgt die Bildung des



Schema 1. Palladium-katalysierte Aminierung bei der Synthese von Dehydrobufoteinin.



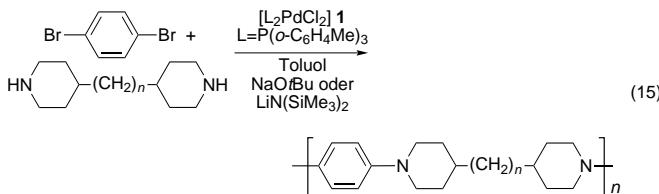
Schema 2. Palladium-katalysierte Aminierung bei der formalen Totalsynthese von Makaluvamin C sowie der Damiron A und B.

sechsgliedrigen Ringsystems über eine Palladium-katalysierte intramolekulare Aminierung. Die Cyclisierung wurde bei hoher Temperatur und mit K_2CO_3 als Base durchgeführt (Schema 1). Die Verwendung von $NaOtBu$, das wahrscheinlich eine Reaktion bei niedrigerer Temperatur erlaubt hätte, bewirkte eine Spaltung des Carbamats, und die Spaltprodukte inhibierten anscheinend den Katalysator.

Bei einem anderen Syntheseansatz wurde der fünfgliedrige Ring des Indolgerüsts durch eine Aminierungsreaktion, der sechsgliedrige Ring unter Verwendung eines Zirconiumkatalysators über ein 1,2-Didehydrobenzol aufgebaut. Diese Synthesestrategie ist in Schema 2 dargestellt. Hier konnten die optimalen Cyclisierungsbedingungen verwendet werden, und die Reaktionstemperatur war niedriger und somit schonender. Das Cyclisierungsprodukt ist eine Zwischenstufe bei den Totalsynthesen von Makaluvamin C und von Damiron A sowie B.

6.2. Anwendungen in den Materialwissenschaften

Zwei Arbeitsgruppen haben über die Synthese von oligomeren oder polymeren Arylaminen mit Palladium-katalysierten Reaktionen berichtet.^[120, 121] Eine Gruppe verwendete die ursprüngliche Aminierung von Arylhalogeniden mit Dialkylaminen, um polymere Arylamine herzustellen.^[120] Bei diesem Prozeß handelt es sich um eine Stufenwachstums-Polymerisation. Ein Diamin und ein Dihalogenaren wurden verwendet, um die Polymere gemäß Gleichung (15) zu synthetisieren.

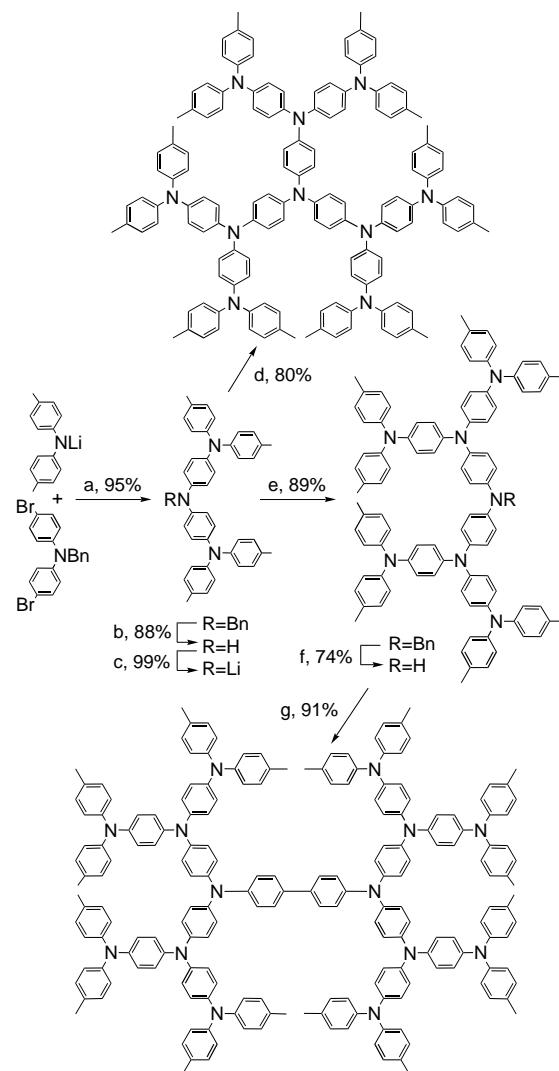


Die höchsten dabei erzielten Molekulargewichte lagen in der Größenordnung von 5000–6000, was einer durchschnittlichen Kettenlänge von jeweils 20 Monomereinheiten entspricht.

Die andere Arbeitsgruppe hat hochverzweigte Triarylamine hergestellt.^[121] Das Produkt enthält ausschließlich *p*-Phenylendiamin-Verbindungseinheiten und Triarylamineinheiten. Die Triarylamine wurden durch die Verknüpfung von Benzylgeschützten 4,4'-Dibromdiarylaminen und Lithium-diarylaminen aufgebaut. Die Bildung der Triarylamineinheit aus Arylbromiden und Lithiumdiarylaminen gelang unterschiedenen Bedingungen mit **3** als Katalysator in Ausbeuten von >90 %. Die Endprodukte der in Schema 3 dargestellten Reaktionssequenzen sind die diskreten Oligomere eines *p*-Phenlenamins mit dem höchsten Molekulargewicht. Diese Verbindungen wurden durch herkömmliche spektroskopische Methoden sowie eine Elementaranalyse charakterisiert. Jedes Kohlenstoffatom konnte im ¹³C-NMR-Spektrum identifiziert werden, und im Massenspektrum wurde ein Peak für das Molekül-Ion erhalten. Das elektrochemische Verhalten des im oberen Teil von Schema 3 abgebildeten Dendrimers war komplex und ergab eine große Zahl reversibler Redoxwellen im Cyclovoltammogramm. In Lösung ist das Radikalkation hergestellt worden, das sich als stabil erwies und ESR-spektroskopisch nachgewiesen wurde. Die Verbindung hat außerdem eine hohe Glasübergangstemperatur.

7. Synthese von Arylethern aus Arylhalogeniden

Unsere Arbeitsgruppe hat gezeigt, daß reduktive Eliminierungsreaktionen unter Bildung von C-X-Bindungen schneller ablaufen, wenn die nucleophileren Amide und Thiolate verwendet werden. Diese Ergebnisse werden in Abschnitt 8.3 zusammengefaßt. In Anbetracht dieses Wissens und der gegenüber Amiden oder Thiolaten geringeren Nucleophilie von Alkoxiden ist zu erwarten, daß die Herstellung von Arylethern durch reduktive Eliminierung schwierig sein sollte. In der Tat gelangen die ersten Synthesen von Arylethern unter Verwendung von Palladiumkatalysatoren ausschließlich mit Substraten, die intramolekulare Aryl-Sauer-



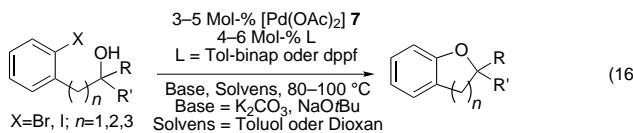
Schema 3. Palladium-katalysierte Synthese von Triarylamin-Dendrimeren. a) **3**, L; b) H_2 , Pd/C; c) BuLi; d) $N(p-C_6H_4Br)_3$, **3**, L; e) $BnN(p-C_6H_4Br)_2$, **3**, L; f) H_2 , Pd/C; g) **3**, L, $NaOrBu$, $(p-C_6H_4Br)_2$. L = $P(o-C_6H_4Me)_3$.

stoff-Bindungen bilden konnten.^[122] Wir haben ebenfalls gezeigt, daß reduktive Eliminierungen schneller ablaufen, wenn elektronenarme Arylgruppen an Palladium gebunden sind. Elektronenarme Arylhalogenide könnten deshalb für eine reduktive Eliminierung ausreichend aktiviert sein, um in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, eines Alkoxids und einer Base zu Arylethern zu reagieren. Tatsächlich wurden bei den ersten Beispielen einer intermolekularen Bildung von Arylethern elektronenarme Arylhalogenide als Substrate eingesetzt.^[70] Weitere Untersuchungen müssen gemacht werden, um diese Reaktion so allgemein anwendbar zu gestalten wie die Bildung von Arylaminen aus Arylhalogeniden.

7.1. Intramolekulare Palladium-katalysierte Synthese von Arylethern

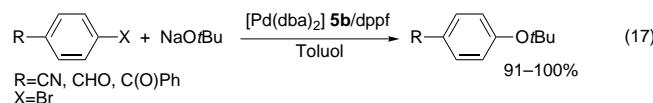
Die intramolekulare Herstellung von Sauerstoffheterocyclen ist von Buchwald und Mitarbeitern beschrieben wor-

den.^[122] Seine Arbeitsgruppe zeigte, daß 3–5 Mol-% Palladiumacetat und entweder Tol-binap oder dppf die Cyclisierung von *o*-Halogenaryl-substituierten Alkoholen katalysierten [Gl. (16)]. Bei diesen Reaktionen werden die höchsten



Ausbeuten mit tertiären Alkoholen erzielt, es können aber auch sekundäre Alkohole eingesetzt werden. Fünf-, sechs- oder siebengliedrige Ringe lassen sich so synthetisieren. Man vermutet, daß bei der Reaktion das Arylhalogenid oxidativ addiert wird, danach wird der Oxapalladacyclus gebildet, und schließlich findet eine reduktive Eliminierung unter Knüpfung der C–O-Bindung statt. Obwohl auf unabhängige Weise Arylhalogenid-Intermediate hergestellt wurden, die aufgrund ihrer kinetischen Eigenschaften Zwischenstufen sein könnten, konnten die Oxametallacyclen weder nachgewiesen noch isoliert werden.

Die erste intermolekulare Veretherung von Arylhalogeniden, die von Mann und Hartwig veröffentlicht wurde,^[70] ist in Gleichung (17) wiedergegeben. Bei diesen Untersuchungen



wurde die Addition von NaOtBu an 4-Brombenzophenon, 4-Brombenzaldehyd und 4-Brombenzonitril durch eine Kombination aus dppf und **5b** katalysiert. Die Ausbeuten für diese Reaktion sind mittlerweile größer als 90%.^[123] Die Umsetzung von *n*-Butanol lieferte mehr Reduktionsprodukt als Veretherungsprodukt.

Aus den so hergestellten *tert*-Butylethern konnten die entsprechenden Phenole freigesetzt werden, indem dem Reaktionsgemisch direkt nach Abschluß der Veretherung Säure zugesetzt wurde.

Später beschrieben Buchwald und Mitarbeiter eine ähnliche Umsetzung (Tabelle 4), bei der sie eine größere Zahl von Alkoxiden einsetzten. Es stellte sich heraus, daß die Verwendung von binap zu einer größeren Anwendungsbreite führte.^[124] Trotzdem bleibt diese Reaktion auf elektronenarme Arylhalogenide beschränkt. Elektronisch neutrale Arylhalogenide bilden nur in mäßigen Ausbeuten Aryl-*tert*-butylether. Buchwald hat die katalysierten mit nichtkatalysierten Reaktionen verglichen, die in stark polaren Lösungsmitteln wie DMF stattfinden können.

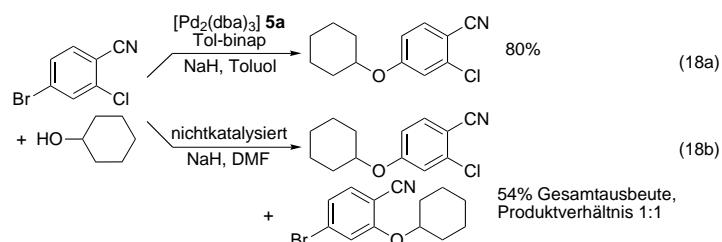
In einigen Fällen wurden bei den in DMF durchgeföhrten nichtkatalysierten Reaktionen ähnliche Ausbeuten erzielt wie bei den katalysierten Reaktionen in unpolaren Lösungsmitteln, bei manchen Beispielen lieferten die katalysierten Reaktionen jedoch höhere Ausbeuten. Des weiteren könnte man die höhere Reaktivität von Arylbromiden gegenüber Palladium und die höhere Reaktivität von Arylchloriden bei

Tabelle 4. Palladium-katalysierte und nichtkatalysierte Synthese von Arylethern aus Arylhalogeniden und Alkoholen unter Zusatz von NaH.

Arylhalogenid	Alkohol	T [°C]	Ausbeute [%] mit Kat. ^[a]	Ausbeute [%] ohne Kat. ^[b]
		50	80	76
		70	50	48
		70	71	78
	MeOH	70	81	65
	NaOtBu	100	53	< 10
		70	65	< 5

[a] In Toluol. [b] In DMF.

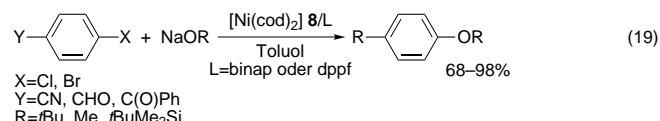
direkten nucleophilen Substitutionsreaktionen nutzen, um eine selektive Bildung von Arylethern herbeizuführen. Mit Palladiumkatalysatoren wurde ein Bromchloraren selektiv in den Chlorarylether überführt [Gl. (18a)], während die direkte nucleophile Substitution des Bromchloraren in ein Gemisch aus Brom- und Chlorarylether überführte [Gl. (18b)].



54% Gesamtausbeute, Produktverhältnis 1:1

7.2. Nickel-katalysierte Veretherung

Nickelkomplexe wurden mit Erfolg zur Synthese geschützter Phenole eingesetzt [Gl. (19)].^[123] Ausgewählte Beispiele sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Mit einer Kombination aus



[Ni(cod)₂] **8** (cod = 1,5-Cyclooctadien) und entweder dppf oder binap wurden erfolgreich *tert*-Butyl-, Methyl- und Silylarylether hergestellt. Eine Kombination aus **8** und binap lieferte hohe Ausbeuten bei der Synthese von Methylarylethern. Mit einer Kombination aus **8** und dppf wurden bei der Synthese von *tert*-Butyldimethylsilylarylethern aus Arylhalogeniden und NaOTBDMS (TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl) höhere Ausbeuten erzielt als mit Palladiumkatalysatoren, und zwar bei niedrigeren Reaktionstemperaturen. Bei der

Tabelle 5. Nickel- oder Palladium-katalysierte Bildung von Arylethern aus Arylhalogeniden.

Katalysator	Menge [Mol-%]	Arylhalogenid	NaOR	T [°C]	Ausb. [%]
8/2 dppf	15		NaOtBu	95	84 ^[a]
8/2 Tol-binap	15		NaOMe	95	84 ^[a]
8/2 dppf	15		NaOMe	95	76 ^[b]
8/2 dppf	15		NaOTBDMS	95	96 ^[a] , 67 ^[b]
8/2 dppf	15		NaOTBDMS	95	98 ^[a]
5b/2 Tol-binap	10		NaOTBDMS	120	75 ^[a]
5b/2 dppf	10		NaOTBDMS	120	49 ^[a]

[a] Ausbeute mit GC bestimmt (Durchschnittswert aus mindestens zwei Läufen). [b] Ausbeute für das isolierte Produkt (Durchschnittswert aus mindestens zwei Ansätzen).

Herstellung von *tert*-Butylarylethern führte dagegen eine Kombination aus binap oder dppf und einer Palladiumkatalysator-Vorstufe zu besseren Ausbeuten als bei Verwendung von Nickelkomplexen. Methylether-Schutzgruppen lassen sich natürlich durch viele Reagentien, einschließlich Lewis-Säuren, abspalten, während Silylether bequem durch Fluoridionen geschützt werden können. Wie bei den oben beschriebenen Palladium-katalysierten Reaktionen waren Nickelkatalysatoren bei Reaktionen mit elektronenarmen Arylhalogeniden effizient, während sie mit elektronisch neutralen oder elektronenreichen Arylhalogeniden nur Arylether in Ausbeuten <5% lieferten. Wie bereits am Ende von Abschnitt 7.1 erörtert, können einige Reaktionen zur Synthese von Arylethern auch ohne Katalysator in stark polaren Lösungsmitteln ablaufen. Die Metall-katalysierten Veretherungen verlaufen jedoch mit kürzeren Reaktionszeiten, unter schonenderen Reaktionsbedingungen und in unpolaren Lösungsmitteln, die nicht absolut wasserfrei sein müssen.

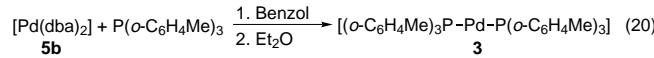
8. Mechanismus der Aminierung und Veretherung von Arylhalogeniden

In den vorangegangenen Abschnitten haben wir Methoden beschrieben, die Palladium- und Nickel-katalysierte Additionen von Alkoholen und Aminen an Arylhalogenide und -triflate umfaßten. Die Entwicklung von Arbeitsvorschriften und Katalysatoren für diese Umsetzungen ging Hand in Hand mit der mechanistischen Aufklärung der Aminierungs- und Veretherungsreaktionen. Die folgenden Abschnitte beschreiben unser derzeitiges Wissen darüber, warum diese Reaktionsbedingungen und Katalysatoren wirksam sind und wie dieses Verständnis zu einigen der oben beschriebenen Durchbrüche bei den Synthesemethoden beigetragen hat.

8.1. Identifizierung und Chemie von $[\text{Pd}(\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3)_2]$

Ursprünglich wurde bei Aminierungsreaktionen der sterisch anspruchsvolle, einzähnige Ligand $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ ver-

wendet. Obwohl dieser Ligand bei einer großen Zahl von Kreuzkupplungsreaktionen sowie bei Heck-Reaktionen eingesetzt worden ist, sind nur wenige Palladiumkomplexe dieses Liganden isoliert worden. Der Komplex **3** ist in einer Patentschrift veröffentlicht worden,^[125] aber die dort beschriebene Charakterisierung erfolgte mit IR-Spektroskopie. Paul, Patt und Hartwig haben für diesen Komplex eine verlässliche Synthese beschrieben, bei der durch Zugabe von $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ zu **5b** analysenreine, gelbe Kristalle von **3** erhalten wurden [Gl. (20)].^[92, 114] Obwohl in der Reaktionslösung kein



Produkt nachgewiesen werden konnte, führte die Zugabe von Diethylether oder Pentan zur benzolischen Reaktionslösung zur Ausfällung von **3**. Diese Synthese beruht folglich auf einer schnellen Gleichgewichtseinstellung und der geringen Löslichkeit von **3**. Der Komplex ist ein seltenes Beispiel für einen zweifach koordinierten 14-Elektronen-Übergangsmetallkomplex.^[126-128] **3** ist als Feststoff an der Luft stabil.

8.1.1. Struktureigenschaften von $[\text{Pd}(\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3)_2]$

Eine Röntgenstrukturanalyse von **3** (Abb. 1) ergab eine perfekte lineare Geometrie.^[114] Die *o*-Tolyl-Wasserstoffatome befinden sich näher am Metallzentrum als die Wasserstoffatome ähnlicher zweifach koordinierter Komplexe.^[126-128] Das

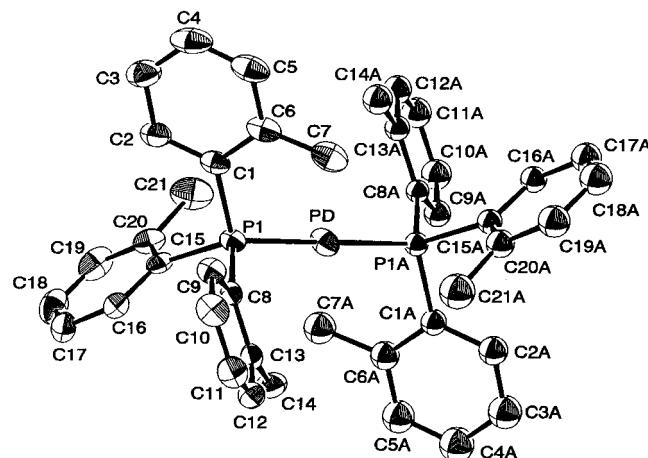
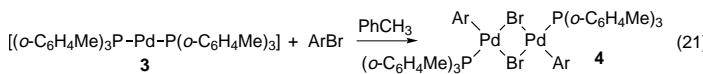


Abb. 1. ORTEP-Darstellung der Struktur von $[\text{Pd}(\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3)_2]$ im Kristall. Die Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Fehlen von ungewöhnlichen C-H-Schwingungen im IR-Spektrum oder von zu höherem Feld verschobenen Signalen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ließ jedoch vermuten, daß keine agostische Stabilisierung von **3** vorliegt. Überdies ergab ein Derivat von **3**, bei dem alle Methylgruppen monodeuteriert waren,^[129] keinen Isotopeneffekt im NMR-Spektrum,^[130, 131] was darauf hinweist, daß beim Vorliegen einer agostischen Wechselwirkung diese schwächer sein müßte als die zuvor beobachteten.^[132, 133]

8.1.2. Oxidative Addition an $[Pd\{P(o-C_6H_4Me)_3\}_2]$ und ihr Mechanismus

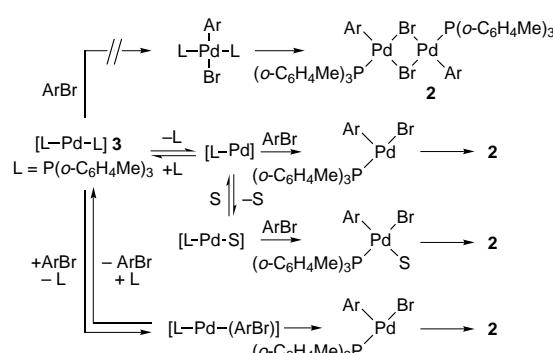
Der Komplex **3** reagierte in einer oxidativen Addition mit Arylhalogeniden zu den ungewöhnlichen, dimeren Arylhalogenidkomplexen **4** [Gl. (21)].^[92, 114] Es ist ungewöhnlich, daß



durch oxidative Addition gebildete Arylhalogenidkomplexe mit Phosphanliganden dimer vorliegen. Diese oxidativen Additionsprodukte sind isoliert und charakterisiert worden. Wie durch Molekulargewichtsbestimmungen in Lösung nachgewiesen wurde, bleiben diese Komplexe in Lösung dimer, reagieren jedoch als Monomere, wie weiter unten beschrieben wird.

Der Mechanismus dieser oxidativen Addition war überraschend.^[134] Es ist gut dokumentiert, daß Arylhalogenide mit L_2Pd -Fragmenten unter oxidativer Addition reagieren.^[135–138] Man würde also erwarten, daß die oxidative Addition des Arylhalogenids direkt an den Komplex **3** erfolgt und daß die Ligandendissoziation und die Dimerisierung im Anschluß daran stattfinden. Statt dessen erfolgt die Addition des Arylhalogenids an **3** erst nach der Phosphanabspaltung. Dies ergab sich aus der umgekehrt proportionalen Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Phosphankonzentration sowie aus dem Fehlen jeglicher Trisphosphankomplexe in Lösung.^[134]

In Schema 4 sind drei Mechanismen dargestellt, die mit einer Phoshandissoziation vor der oxidativen Addition in Einklang sind. Im ersten Fall wird das Arylhalogenid an ein



Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus für die oxidative Addition von Arylhalogeniden an **3**. S = Solvens.

einfach koordiniertes 12-Elektronen-Intermediat addiert. Beim zweiten Mechanismus entsteht durch Ligandendissoziation ein solvatisiertes, einfach koordiniertes 12-Elektronen-Intermediat, an welches das Arylhalogenid addiert. Beim dritten denkbaren Reaktionsweg erfolgt ein reversibler Austausch eines Phosphanliganden gegen ein Arylhalogenid, wobei ein Arylhalogenidkomplex mit intakter Bindung zwischen Kohlenstoff- und Halogenatom entsteht. Die Reaktionsgeschwindigkeiten waren in Benzol, Toluol und *p*-Xylol trotz der unterschiedlichen Fähigkeiten dieser Lösungsmittel, ein Übergangsmetallzentrum zu koordinieren, im wesentlichen identisch. Infolgedessen ist es unwahrscheinlich, daß ein Komplex mit einem direkt an das Metallzentrum gebundenen Lösungsmittelmolekül als Zwischenprodukt auftritt. Es war nicht

möglich, zwischen den beiden anderen Zwischenprodukten zu unterscheiden, aber es ist eindeutig, daß am Reaktionsmechanismus dieser Addition und am Katalysezyklus von Reaktionen mit **3** ein Monophosphankomplex beteiligt ist.

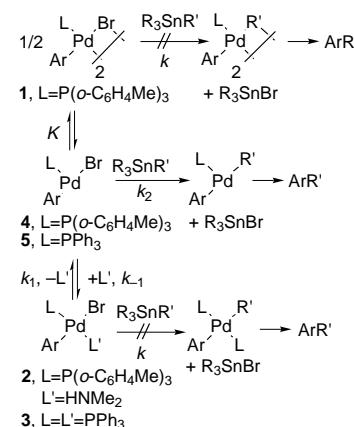
Eine oxidative Addition an einen Monophosphanpalladiumkomplex ist ein zwar ungewöhnlicher, aber durchaus denkbarer Reaktionsweg, wenn man sich ins Gedächtnis ruft, daß reduktive Eliminierungen häufig an Monophosphanpalladiumkomplexen stattfinden.^[139, 140] Bei reduktiven Eliminierungen an Monophosphan-Pd^{II}-Spezies würde als erstes ein Monophosphan-Pd⁰-Komplex gebildet werden, und diese Pd⁰-Produkte ähneln kinetischen Untersuchungen zufolge dem Zwischenprodukt bei der oxidative Addition eines Arylhalogenids.

8.2. Transmetallierungsprozesse

Sowohl bei Kreuzkupplungsreaktionen unter Bildung von C-C-Bindungen als auch bei Aminierungen und Veretherungen werden die Palladium-Arylhalogenidkomplexe durch Transmetallierungsprozesse in ein Zwischenprodukt überführt, das dann die reduktive Eliminierung des organischen Endprodukts eingeht.^[50, 51, 139–141] Es hat Hinweise darauf gegeben, daß an dieser Reaktion Monophosphan-Zwischenprodukte beteiligt sind,^[142] aber viele dieser Angaben stützten sich auf katalytische Prozesse und nicht auf einen direkten, stöchiometrischen Nachweis des Transmetallierungsprozesses. Überdies waren zu Transmetallierungen mit Zinnamiden oder -thiolaten keine Informationen erhältlich.

8.2.1. Mechanismus der Transmetallierung mit Zinnamiden

Die Thermodynamik und die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten für einzelne Schritte der Transmetallierung und der reduktiven Eliminierung variierten in Abhängigkeit von der Art des Zinnreagens. Die Mechanismen für die Reaktionen mit Zinnamiden, Zinnthiolaten und Trialkylarylzinn-Reagentien beinhalten jedoch alle analoge Monophosphanpalladium-Intermediate (Schema 5).^[143] Vor der Reaktion mit Bu_3SnPh erfolgte eine reversible Spaltung des dimeren Komplexes $[Pd\{P(o-C_6H_4Me)_3\}(p-C_6H_4Me)(Br)]_2$ **4a** unter Bildung eines 14-Elektronen-Monophosphankomplexes. Die-



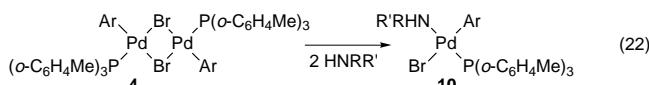
Schema 5. Vorgeschlagener Mechanismus für die Transmetallierungsreaktion zwischen Zinnreagentien und Palladium-Arylhalogenidkomplexen. R = Me, Bu; R' = Ph, StBu, SAr, NMe₂.

ser monomere Komplex $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})(\text{Br})]$ **9** spaltete vor der Umsetzung mit Bu_3SnPh oder Bu_3SnStBu reversibel Phosphan ab. Die Transmetallierungsreaktion mit Zinnthiolaten verlief endotherm und reversibel. Bei der Reaktion von $\text{Bu}_3\text{SnNET}_2$ mit **4a** bildete sich in ähnlicher Weise reversibel das monomere Amidomonophosphan-Intermediate $[\text{Pd}(\text{P}(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3)(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})(\text{NET}_2)]$. Die Reversibilität dieser Reaktionen wurde durch die inverse Reaktionsordnung bezüglich des Produkts Bu_3SnBr nachgewiesen. Da also Monophosphan-Intermediate erforderlich sind, waren Palladiumkomplexe mit chelatisierenden Liganden bei Aminierungen mit Zinnamiden keine wirksamen Katalysatoren.^[93]

8.2.2. Mechanismus der Bildung von Palladium-Amidokomplexen aus Aminen

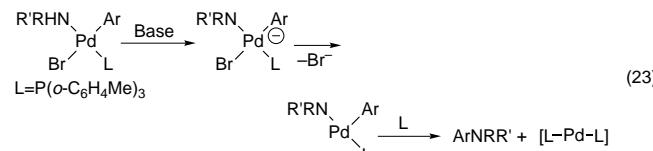
Der Mechanismus, durch den Palladium-Arylhalogenidkomplexe in Gegenwart eines Amins und einer Base in Palladium-Amidoarylkomplexe umgewandelt werden, unterscheidet sich offenbar erheblich vom Mechanismus der Transmetallierung mit Zinn und ist für die einfache Durchführung von Aminierungsreaktionen von großer Bedeutung. Ein möglicher Weg für die Bildung des Amidokomplexes aus Amin und Base wäre die Reaktion des Metallkomplexes mit dem Amin, das in geringer Konzentration in den Reaktionsgemischen vorhanden ist. Dieser Reaktionsweg erscheint unwahrscheinlich, wenn man sowohl die beiden direkt nachgewiesenen, weiter unten erörterten alternativen Reaktionswege als auch das Fehlen von 1,2-Didehydrobenzol sowie von Produkten einer radikalischen nucleophilen aromatischen Substitution, die beim Vorhandensein eines reaktiven Alkalimetallamids entstehen würden, berücksichtigt.

Paul, Patt und Hartwig berichteten, daß die dimeren Arylhalogenidkomplexe **4** mit unterschiedlichen Aminen unter Bildung der einkernigen, Aminliganden enthaltenden Arylhalogenidkomplexe $[\text{Pd}(\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3)(\text{Amin})(\text{Ar})(\text{Br})]$ **10** reagierten [Gl. (22)].^[114] Buchwald und Mitarbeiter ver-

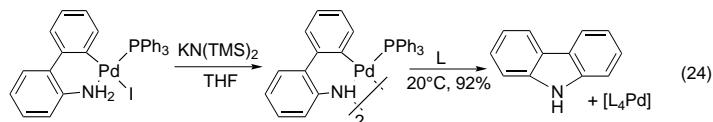


öffentlichten später ähnliche Ergebnisse und zeigten, daß primäre Amine sogar den Phosphanliganden verdrängen können.^[144-146] Diese Aminkomplexe sind wichtig für den Katalysecyclus, da die Acidität der N-H-Bindung durch die Koordination an das Metall erhöht wird. Arylhalogenidkomplexe mit Aminliganden können sich in ähnlicher Weise aus $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ bilden, wenn das Amin intramolekular koordinieren kann.^[68, 99]

Die Arylhalogenidkomplexe mit Aminliganden reagieren mit Alkoxid- oder Silylamidbasen unter Bildung von Arylaminen [Gl. (23)].^[147] Die Umsetzung von $[\text{Pd}(\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3)]$ -



(HNET₂)(*p*-C₆H₄Bu)(Br)] **10a** und LiN(SiMe₃)₂ führte bei Raumtemperatur sofort in über 90 % Ausbeute zum Arylamin. Im NMR-Röhrchen durchgeführte Reaktionen bei niedrigen Temperaturen erlaubten den direkten Nachweis des anionischen Halogenoamidokomplexes [Pd⁺P(*o*-C₆H₄Me)₃](NET₂)(Ar)(Br)]⁻.^[147] Der neutrale Metallacyclus [{Pd(PPh₃)⁺(η^2 -NHC₆H₄C₆H₄)₂}]⁰ bildete sich nach Deprotonierung des Azametallacyclus [Pd(PPh₃)⁺(η^2 -NH₂C₆H₄C₆H₄)(I)] [Gl. (24)].^[68, 99] Ein experimentell bestätigter Mechanismus

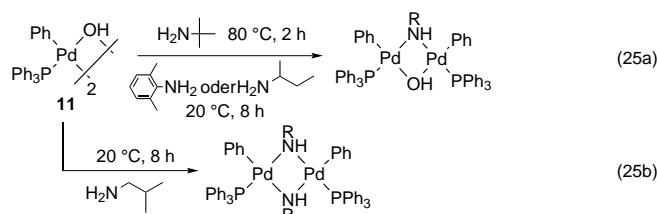


zur Herstellung des Amidoaryl-Intermediats ist somit die Koordination des Amins unter Bildung eines quadratisch-planaren 16-Elektronen-Komplexes, der dann mit einer Base reagiert.

LiN(SiMe₃)₂ und Alkoxide haben in organischen Lösungsmitteln ähnliche Basizitäten^[148] und sind beide für Zinn-freie Aminierungsreaktionen geeignet. LiOtBu ist im allgemeinen bei Aminierungen als Base nicht reaktiv, während bei Verwendung von KOtBu eine schwarze Lösung mit inaktivem Katalysator erhalten wird.^[94] Außer in intramolekularen Reaktionen bei relativ hohen Reaktionstemperaturen^[98] sind schwächere Basen als Alkoxide in Reaktionen mit P(o-C₆H₄Me)₃- oder PPh₃-Liganden meist unwirksam, weil das dann gebildete elektronenreiche Metallzentrum nur eine schwache Lewis-Säure ist.

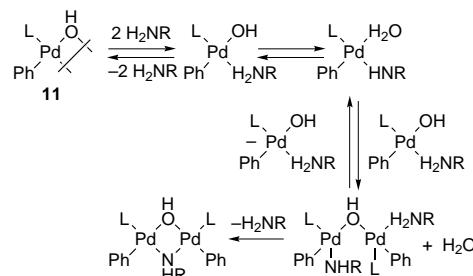
Ein alternativer Reaktionsweg wäre die Umsetzung eines Palladium-Amidoarylkomplexes mit einem Alkoxid oder einem Silylamid als Base unter Bildung eines Alkoxo- oder Silylamido-Intermediats, welches mit einem Amin unter Bildung des erforderlichen Amidoaryl-Intermediats reagieren könnte. Anscheinend tritt dieser Reaktionsweg bei Aminierungen von Arylhalogeniden auf, die von Komplexen mit chelatisierenden Liganden katalysiert werden. Die an dieser Umsetzung beteiligten anorganischen Reaktionen sind ungewöhnlich, da die Reaktion zwischen einem Alkoxokomplex und einem Alkylamin unter Bildung eines Amidokomplexes vor der Veröffentlichung der im folgenden beschriebenen Ergebnisse noch nicht bekannt war.

Die Umsetzung von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)(\text{Ph})(\mu\text{-OH})]_2$ 11 mit primären Alkylaminen unter Bildung von Palladium-Amidokomplexen und Wasser [Gl. (25 a, b)]^[75, 149] war ein erster Hinweis



darauf, daß die Umwandlung eines Alkoxids in ein Amid während des Katalysecyclus auftreten könnte. Diese Reaktionen sind reversibel, aber das Gleichgewicht liegt auf der Seite des Amidokomplexes. Die Reaktionskinetik dieser

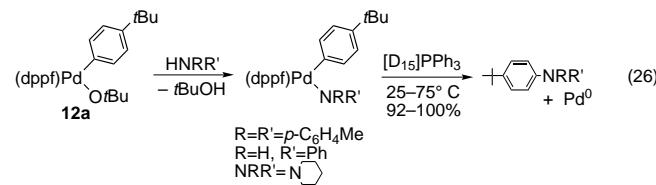
Umsetzung war anders als erwartet. Die Reaktion von **11** mit *sec*-Butylamin erwies sich als zweiter Ordnung bezüglich des Amins, obwohl dabei eine einzelne Amidogruppe entsteht [Gl. (25 a)]. Ausführliche kinetische Untersuchungen bestätigten den in Schema 6 dargestellten Mechanismus, bei dem



Schema 6. Mechanismus der Reaktion eines Palladium-Hydroxokomplexes mit einem Amin.

zwei Amine in einer reversiblen Reaktion an der Spaltung des dimeren Hydroxokomplexes beteiligt sind. Im Unterschied zu der für $P(o\text{-}C_6\text{H}_4\text{Me})_3$ -Komplexe beobachteten Koordination und *externen* Deprotonierung findet nach der Spaltung des Dimers ein *interner* Protonentransfer innerhalb der quadratischen-planaren Komplexe statt.

Das Potential von Aminen, in analogen Systemen mit chelatisierenden Liganden Alkoxokomplexe in Amidokomplexe zu überführen, ist untersucht worden.^[70] Der dppf-Komplex $[\text{Pd}(\text{dppf})(p\text{-C}_6\text{H}_4t\text{Bu})(\text{OrBu})]$ **12a** reagierte mit Diphenylamin, Anilin oder Piperidin, und in allen Fällen wurde das Arylierungsprodukt des Amins in hohen Ausbeuten gebildet [Gl. (26)].^[70] Da bei der Reaktion kein



Alkalimetall vorhanden ist, wird das Palladiumamid über einen Mechanismus gebildet, an dem keine externe Deprotonierung durch eine Alkalimetallbase beteiligt sein kann.

Es ist möglich, daß beim eigentlichen Katalyseprozeß die Koordination des Amins und die Deprotonierung schneller erfolgen als die Substitution und die N-H-Bindungsspaltung. Stöchiometrische Umsetzungen von $[\text{Pd}(\text{dppf})(p\text{-C}_6\text{H}_4t\text{Bu})(\text{Br})]$ **13** mit einem Amin und einem Alkoxid als Base führten schnell zu **12a**, was darauf hinweist, daß die Substitution schneller ist als die Koordination und die Deprotonierung. Es stellte sich heraus, daß dieses Alkoxid mit dem Amin unter Bildung des Arylamins reagierte.^[150] Der genaue Mechanismus der N-H-Bindungsspaltung durch Palladiumkomplexe mit chelatisierenden Liganden ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht geklärt, aber Palladium-Amidokomplexe sind durch Umsetzung eines Palladiumalkoxids mit einem freien Amin vom thermodynamischen Standpunkt aus sicherlich zugänglich.

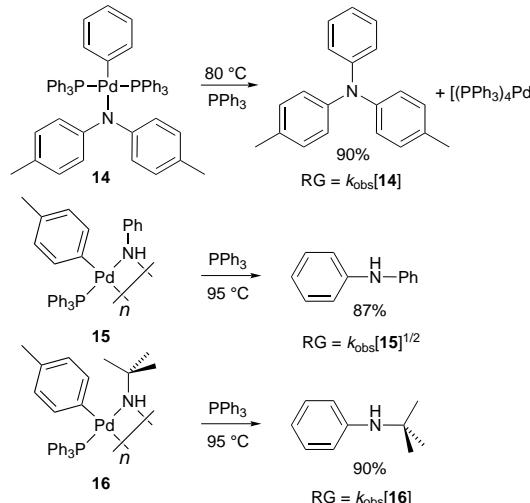
8.3. Reduktive Eliminierungen von Aminen und Ethern

Reduktive Eliminierungen von Aminen und Ethern sind die Schlüsselschritte zur Bindungsknüpfung bei katalytischen Aminierungs- und Veretherungsreaktionen. Diese Reaktionen waren vor einigen Jahren noch unbekannt. Mittlerweile gibt es hierfür mehrere Beispiele, und die Faktoren, die die Reaktionsgeschwindigkeiten dieses Prozesses steuern, werden allmählich verstanden. Kürzlich ist für einige dieser reduktiven Eliminierungsreaktionen die Identität der Zwischenprodukte aufgeklärt worden. In einigen Fällen scheinen die Reaktionen konzertiert abzulaufen. In anderen Fällen, insbesondere bei verwandten Reaktionen, an denen Eliminierungen aus Nickelkomplexen unter Bildung von Alkyl-N-Bindungen beteiligt sind, verläuft die reduktive Eliminierung möglicherweise über radikalische Prozesse.

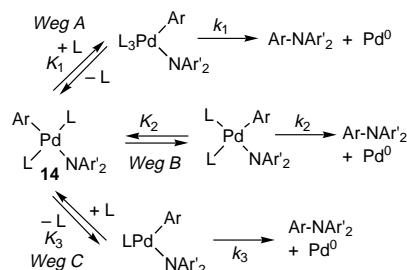
8.3.1. Reduktive Eliminierung von Aminen aus Palladiumkomplexen

Zu den am besten verstandenen Beispielen für reduktive Eliminierungen, mit denen C-N-Bindungen in Aminen aufgebaut werden, zählen die Eliminierungen aus Palladiumkomplexen. Sowohl Boncella und Mitarbeiter^[71] als auch Driver und Hartwig^[68, 69, 99] haben über diese Reaktionen aus Palladium-Amidoarylkomplexen berichtet. Unsere Arbeitsgruppe hat den Mechanismus dieser Umsetzungen eingehend untersucht.^[68, 99] Obwohl monomere und dimere Amidokomplexe isoliert worden sind, erfolgt die reduktive Eliminierung aus der monomeren Spezies. Bei Komplexen mit einzähnigen Liganden wiesen kinetische Untersuchungen darauf hin, daß die tatsächliche Bildung der C-N-Bindung gleichzeitig aus dreifach und vierfach koordinierten Intermediaten erfolgt. Bei Komplexen mit chelatisierenden Phosphanen ist demnach anzunehmen, daß die Reaktion an den in Lösung nachgewiesenen vierfach koordinierten Intermediaten stattfindet. Die reduktive Eliminierung von Arylaminen wird mit zunehmender Nucleophilie der Amidogruppe und zunehmender Elektrophilie der Arylgruppe begünstigt.

Die in Schema 7 dargestellten reduktiven Eliminierungen sind mechanistisch untersucht worden,^[68, 99] und in Schema 8



Schema 7. Reduktive Eliminierung von Arylaminen aus Pd^{II} -Amidokomplexen mit PPh_3 -Liganden. $\text{RG} = \text{Reaktionsgeschwindigkeit}$.



Schema 8. Vorgeschlagener Mechanismus für die reduktive Eliminierung von Arylaminen aus Pd^{II} -Amidokomplexen mit PPh_3 -Liganden.

sind mögliche Wege für die Reaktion von **14** wiedergegeben. Die reduktiven Eliminierungen aus dem monomeren Diarylamidoarylkomplex **14** verdeutlichen zwei wichtige Punkte. Zum einen waren diese Reaktionen erster Ordnung, was beweist, daß die eigentliche Bildung der C-N-Bindung aus einem monomeren Komplex erfolgt. Zum anderen setzte sich die für die Eliminierungsreaktion erhaltene Geschwindigkeitskonstante aus zwei Termen zusammen [Gl. (27)]. Einer

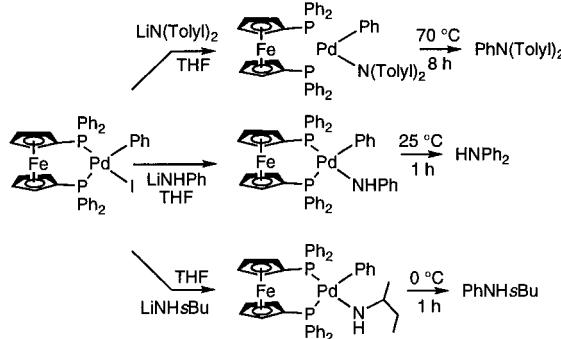


dieser Terme war inverser erster Ordnung in Bezug auf die PPh_3 -Konzentration, während der andere nullter Ordnung in Bezug auf die PPh_3 -Konzentration war. Diese Ergebnisse waren in Einklang mit zwei konkurrierenden Mechanismen, Weg B und Weg C in Schema 8, die nebeneinander auftreten. Bei einem dieser Mechanismen findet zunächst eine reversible Phosphanabspaltung statt, anschließend wird in dem resultierenden, dreifach koordinierten 14-Elektronen-Intermediat die C-N-Bindung gebildet. Beim zweiten Mechanismus erfolgt die reduktive Eliminierung aus einem vierfach koordinierten 16-Elektronen-Intermediat, vermutlich nach einer Isomerisierung vom *trans*- zum *cis*-Isomer.

Bei den dimeren Amidokomplexen erfolgte die reduktive Eliminierung nach der Spaltung unter Bildung von zwei monomeren, dreifach koordinierten 14-Elektronen-Amido-komplexen. Im Falle des Anilido-Dimers **15** war die Reaktion halber Ordnung in Bezug auf die Palladiumkomplexe, was darauf hinwies, daß die reduktive Eliminierung nach der reversiblen Spaltung des Dimers in zwei Monomere stattfand. Beim *tert*-Butylamidokomplex **16** erfolgte eine schnelle reduktive Eliminierung nach der irreversiblen Spaltung des Dimers. Diese Schlußfolgerung wurde dadurch gestützt, daß die Reaktion erster Ordnung in Bezug auf den dimeren Palladiumkomplex war und daß bei reduktiven Eliminierungen, bei denen zwei doppelt markierte Dimere eingesetzt wurden, keine Produkte aus Kreuzreaktionen erhalten wurden.

Der Befund, daß die reduktive Eliminierung über vierfach koordinierte, vermutlich *cis*-angeordnete, monomere Amidoarylkomplexe verläuft, führte zur Synthese von Palladium-Amidokomplexen mit chelatisierenden Liganden.^[69] Die mit diesen Komplexen erhaltenen Ergebnisse bestätigten diese Annahme und lösten in unserem Labor die Entwicklung einer

zweiten Generation von Katalysatoren auf der Basis von Palladiumkomplexen mit chelatisierenden Liganden aus.^[151] Mit den in Schema 9 dargestellten, dppf-Liganden enthaltenen Palladium-Amidoarylkomplexen gelang die reduktive Eliminierung von Arylaminen in hohen Ausbeuten.^[69, 99] Die



Schema 9. Reduktive Eliminierung von Arylaminen aus Palladium-Amidokomplexen mit dppf-Liganden.

Geschwindigkeiten dieser Reaktionen erwiesen sich als erster Ordnung in Bezug auf die Palladiumkomplexe und als nullter Ordnung in Bezug auf den „Abfang“-Liganden (trapping ligand). Die Ergebnisse der reduktiven Eliminierungsreaktionen sind somit in Einklang mit einer direkten, konzentrierten Bildung der C-N-Bindung aus einem vierfach koordinierten *cis*-dppf-Komplex.

Da bei der reduktiven Eliminierung aus Palladiumkomplexen mit dppf-Liganden vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt keine geometrischen Umlagerungen oder Veränderungen der Koordinationszahl auftraten, ermöglichten die dppf-Komplexe eine Abschätzung der elektronischen Eigenschaften des Übergangszustands dieser Reaktion. Für die relativen Eliminierungsgeschwindigkeiten von Amidogruppen galt: Alkylamido > Arylamido > Diarylamido. Dieses Ergebnis läßt darauf schließen, daß der Eliminierungsprozeß um so schneller ist, je nucleophiler die Amidogruppe ist. Eine Veränderung der Arylgruppe führte zu ähnlichen Ergebnissen wie eine umfassende Studie, die sich mit den elektronischen Aspekten der Bildung von C-S-Bindungen bei Eliminierungen von Sulfiden beschäftigte [Gl. (28)].^[60] Die in

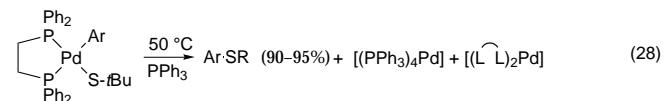


Abbildung 2 wiedergegebenen Meßwerte für die elektronischen Effekte bei Sulfid- und Amin-Eliminierungen waren ähnlich. Sie zeigten, daß elektronenziehende Gruppen die reduktive Eliminierung beschleunigten und daß Substituenten mit großen Werten für die Substituentenkonstante bezüglich des Mesomerie-Effekts, σ_R , die Reaktionsgeschwindigkeiten stärker beeinflußten als Substituenten mit großen Werten für die Substituentenkonstante bezüglich des induktiven Effekts, σ_I .

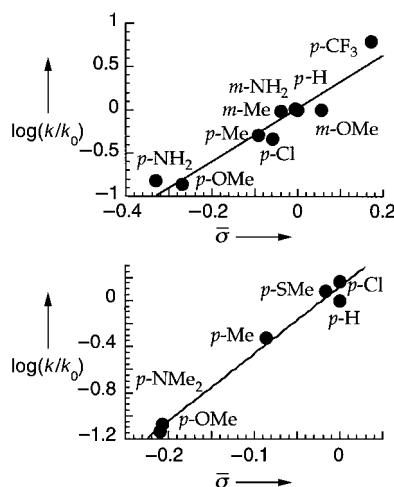
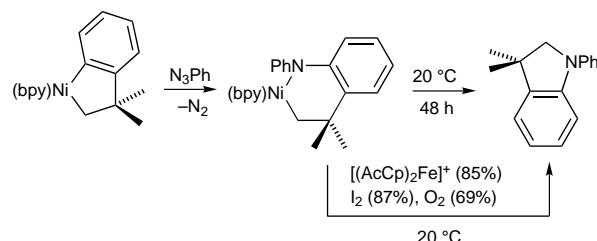


Abb. 2. Analyse der elektronischen Effekte bei der reduktiven Eliminierung von Arylsulfiden (oben; $\rho_R/\rho_I = 3$, $\rho_R = 2.3$, $\rho_I = 0.77$) und Arylaminen (unten; $\rho_R/\rho_I = 2$, $\rho_R = 3.9$, $\rho_I = 1.9$) unter Verwendung einer Kombination der Substituentenkonstanten σ_I und σ_R^0 .

tiven Effekts, σ_I . Mesomerie-Effekte waren ausgeprägter als induktive Effekte, möglicherweise wegen einer Koordination des Arens während der Reaktion. Vereinfacht ausgedrückt wirkt die Amidogruppe als Nucleophil und die Arylgruppe als Elektrophil.

8.3.2. Reduktive Eliminierung von Aminen aus Nickelkomplexen

Koo und Hillhouse haben berichtet, daß die reduktive Eliminierung von Aminen auch aus Nickelkomplexen erfolgen kann.^[72] Diese Arbeitsgruppe hat Nickel-Arylamidoalkylkomplexe durch Einschub des NAr-Fragments aus Arylaziden in Ni-C-Bindungen hergestellt.^[152] Viele Amidoalkylkomplexe reagieren in einer reduktiven Eliminierung unter Bildung von Alkylarylaminen (Schema 10). Diese Umsetzung

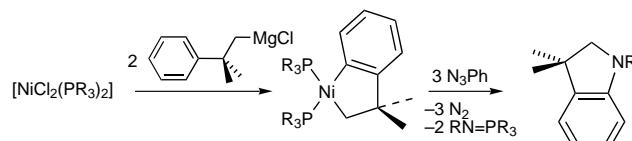


Schema 10. Oxidativ induzierte reduktive Eliminierung von Aminen aus in situ gebildeten Ni^{II}-Amidokomplexen. Cp = Cyclopentadienyl.

unterscheidet sich von den Palladium-katalysierten Reaktionen dadurch, daß die C-N-Bindung zwischen einer Amido- und einer Alkylgruppe anstelle einer Arylgruppe geknüpft wird. Außerdem traten die meisten dieser reduktiven Eliminierungen erst nach anfänglicher Oxidation durch I₂, O₂ oder [Cp*Fe]⁺ ein, obwohl auch ein Beispiel für eine thermisch induzierte Eliminierung aus dem 2,2'-Bipyridin(bpy)nickel-Fragment bekannt ist. Bei acyclischen Amidoarylkomplexen

waren die Ausbeuten für die reduktive Eliminierungsreaktion niedriger. Dieses Ergebnis in Verbindung mit dem Befund, daß eine Ein-Elektronen-Oxidation die Eliminierungsreaktion initiiert, veranlaßte Hillhouse, als Intermediat für diese Reaktion ein Alkyl- oder Aminyl-Radikal vorzuschlagen.^[72]

Eine spätere Veröffentlichung der Arbeitsgruppe von Hillhouse befaßte sich mit Nickel-Phosphankomplexen. Darin wurde gezeigt, daß der Verbrauch von Phosphan durch das Azid schnelle, nicht durch Oxidation induzierte Eliminierungen unter Bildung von Stickstoffheterocyclen bewirkte (Schema 11).^[153] Die Phosphanliganden tragenden Nickelzentren



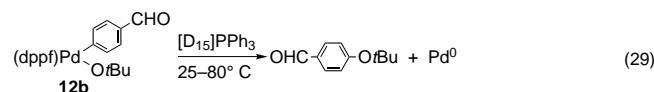
Schema 11. Reduktive Eliminierung von Indolinen aus in situ gebildeten Ni^{II}-Amidokomplexen.

können demzufolge andere Reaktionswege eingehen als die Komplexe mit bpy-Liganden.

8.3.3. Reduktive Eliminierung von Ethern aus Palladiumkomplexen

Die reduktive Eliminierung von Ethern aus Palladiumkomplexen ist von Mann und Hartwig beschrieben worden, und diese Reaktionen waren die ersten Beispiele für reduktive Eliminierungen von Arylethern unter Knüpfung von C-O-Bindungen.^[70] Die Fähigkeit von Übergangsmetallkomplexen, diese Reaktion zu katalysieren, ist entscheidend für eine allgemeine Anwendbarkeit der katalytischen Umwandlung von Arylhalogeniden in Arylether.

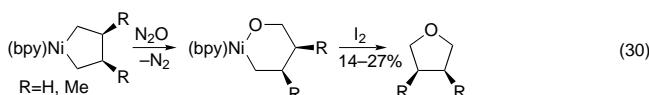
Die von Mann und Hartwig beschriebene reduktive Eliminierung ist in Gleichung (29) wiedergegeben. Die Einsatzmöglichkeiten für diese Reaktion werden aus den elektron-



schen Effekten bei Amin- und Sulfid-Eliminierungen ersichtlich. Der Alkoxoligand ist weniger nucleophil als ein Amid oder ein Thiolat. Daher ist seine Beteiligung an reduktiven Eliminierungsreaktionen mit hohen Ausbeuten bisher auf elektrophile Arylgruppen beschränkt. Demzufolge geht sogar ein dppf-Liganden tragender Alkoxoarylkomplex, der einen nur schwach elektronenliefernden Substituenten enthält, keine reduktive Eliminierung unter Bildung eines Ethers in signifikanter Ausbeute ein. Der Alkoxoarylkomplex **12b**, in dem die Arylgruppe einen Substituenten trägt, der aufgrund eines negativen Mesomerie-Effekts ein Elektronenacceptor ist, gibt dagegen unter thermischen Reaktionsbedingungen in hoher Ausbeute einen Alkoxoarylkomplex.

8.3.4. Reduktive Eliminierung von Ethern aus Nickelkomplexen

In ähnlicher Weise wie die oxidativ induzierte reduktive Eliminierung von Aminen aus bpy-Nickel-Amidoalkylkomplexen wird auch die reduktive Eliminierung von Ethern aus cyclischen Alkoxoalkylnickelkomplexen durch eine Oxidation induziert.^[73] Die Arbeitsgruppe von Hillhouse hat durch Einschub des Sauerstoffatoms von N_2O in Alkylnickel-Verbindungen Nickel-Oxametallacylen hergestellt.^[154] Die Oxidation dieser Komplexe mit I_2 , O_2 und $[\text{Cp}_2\text{Fe}]^+$ bewirkte die reduktive Eliminierung von Sauerstoffheterocyclen, allerdings in recht niedrigen Ausbeuten [Gl. (30)].^[73] Die Ausbeuten werden nur schwach durch die Substitution des



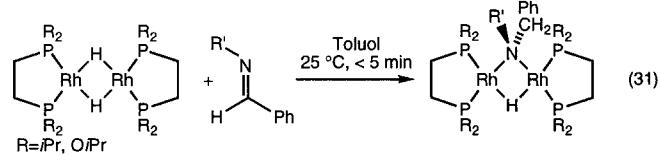
Metallacyclus beeinflußt. Acyclische Alkoxoalkylkomplexe gingen keine oxidativ induzierte reduktive Eliminierung unter Bildung acyclischer Ether ein. Möglicherweise ist die geringere Nucleophilie der Alkoxogruppe im Vergleich zur Amidogruppe auch für die mechanistisch verschiedene Chemie der bpy-Nickelkomplexe von Bedeutung, oder die im Vergleich zur Spaltung von M-N-Bindungen^[149, 155] benachteiligt die vermuteten radikalischen Zwischenstufen.

8.4. Konkurrierende β -Wasserstoffeliminierung

Die Aminierungschemie ist davon abhängig, daß vor der reduktiven Eliminierung des Amins keine irreversible β -Wasserstoffeliminierung eintritt. In ähnlicher Weise hängt auch die Umwandlung von Arylhalogeniden in Arylether davon ab, daß die reduktive Eliminierung schneller abläuft als die β -Wasserstoffeliminierung aus einem Alkoxid. Zu Beginn der Entwicklung der Aminierungschemie fiel auf, daß die reduktive Eliminierung von Arylaminen schneller sein konnte als die vermutete schnelle^[76, 77] β -Wasserstoffeliminierung aus den Amiden später Übergangsmetalle. In der Tat war eine direkt beobachtete β -Wasserstoffeliminierung aus Amidokomplexen später Übergangsmetalle selten, und es wurden keine Beispiele gefunden, bei der sie irreversibel aus einer einfachen monomeren Amidospezies erfolgte.^[86] An dieser Stelle wird deutlich, daß reduktive Eliminierungen von Aminen und Ethern sehr schnell ablaufen können, wohingegen die β -Wasserstoffeliminierung sehr langsam sein kann.

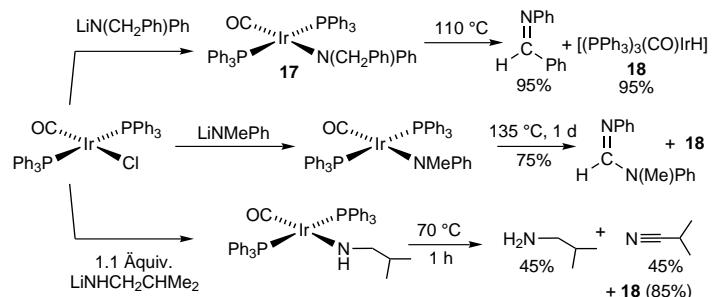
8.4.1. β -Wasserstoffeliminierung aus Amiden

Die β -Wasserstoffeliminierung aus Amidokomplexen ist eine Reaktion, von der man angenommen hat, daß sie sehr schnell abläuft, die man aber bis vor kurzem für monomere Amidokomplexe noch nicht direkt beobachtet hatte. Fryzuk et al. haben die verwandte Insertion von Iminen in ein dimeres verbrücktes Rh^I-Hydrid untersucht [Gl. (31)].^[86]



Die Imin-Insertion war bei Verwendung von Isochinolin reversibel, was zu der Vermutung führte, daß Insertions- und Eliminierungsreaktionen nahezu thermoneutral ($\Delta H \approx 0$) sind.

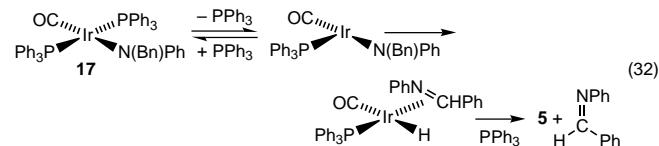
Hartwig hat planar-quadratische 16-Elektronen-Amidokomplexe hergestellt, die eine irreversible β -Wasserstoffeliminierung eingehen.^[100] Dieser Befund setzte den Startpunkt für ein mechanistisches Verständnis dieser Reaktion, betonte aber auch die unbewiesene Vermutung, daß diese β -Wasserstoffeliminierung normalerweise schnell abläuft. Ausgehend vom Vaska-Komplex wurden drei unterschiedliche monomere Amidokomplexe mit β -Wasserstoffatomen synthetisiert (Schema 12). Alle drei Komplexe gingen β -Wasserstoffeliminierungsreaktionen mit hohen Ausbeuten ein, wobei in zwei



Schema 12. β -Wasserstoffeliminierungsreaktionen von Ir^I-Amidokomplexen.

Fällen unerwartete Produkte durch Disproportionierung des Imins erhalten wurden. Bei der Eliminierung aus dem *N*-Benzylanilid **17** entstanden der Iridium-Hydridokomplex **18** und das Imin in nahezu quantitativer Ausbeute. Die β -Wasserstoffeliminierungen aus den Aniliden erforderten Temperaturen von $\geq 100^\circ\text{C}$, die Eliminierung aus dem Alkylamid lief bei 70°C ab. Im Unterschied dazu berichteten Schwartz et al., daß die analogen Alkylkomplexe bei Temperaturen unterhalb Raumtemperatur unter β -Wasserstoffeliminierung reagierten.^[156, 157]

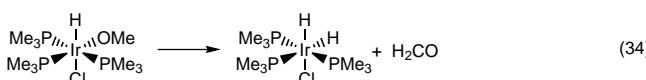
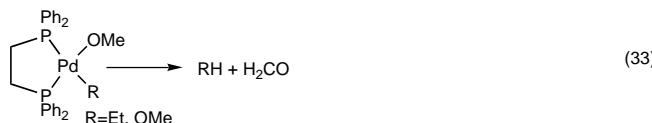
Der Mechanismus der β -Wasserstoffeliminierung aus **17**, die zu einem stabilen Iminprodukt führt, verlief über monomere Amidokomplexe. Das Zwischenprodukt, in dem die Spaltung der C-H-Bindung erfolgte, war ein dreifach koordinierter 14-Elektronen-Komplex, der durch reversible Phosphanabspaltung gebildet wurde [Gl. (32)]. Es ist bemerkens-



wert, daß keine nachweisbare konkurrierende β -Wasserstoffeliminierung aus einem vierfach koordinierten 16-Elektronen-

nen-Komplex stattfand. Der Mechanismus für eine β -Wasserstoffeliminierung aus einem 14-Elektronen-Zwischenprodukt ähnelt dem der β -Wasserstoffeliminierung aus planar-quadratischen Alkylkomplexen.^[158, 159] Die β -Wasserstoffeliminierungen aus dem Alkylamidokomplex und aus dem *N*-Methylanilid verliefen weniger gut definiert, und für endgültige Aussagen über die Koordinationszahl des Komplexes, an dem die Abspaltung des β -Wasserstoffatoms erfolgt, sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Eine β -Wasserstoffeliminierung aus Alkoxokomplexen ist für zwei unterschiedliche Systeme beschrieben worden, aber diese Untersuchungen führten nicht zu eindeutigen Folgerungen bezüglich des Mechanismus. Die Gegenwart eines chelatisierenden Phosphans in den in Gleichung (33) angege-

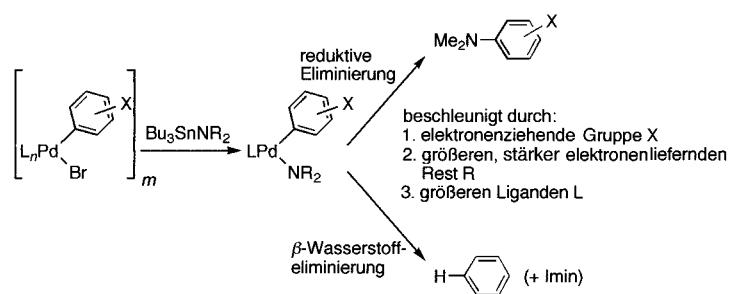


zu erklären. Unveröffentlichte Untersuchungen über die β -Wasserstoffeliminierung aus Alkoxokomplexen vom Vaska-Typ, die analog zu den Amiden in Schema 12 sind, ergeben eindeutig, daß sich der Mechanismus der β -Wasserstoffeliminierung aus Alkoxokomplexen von dem der β -Wasserstoffeliminierung aus Amiden unterscheidet.^[160] Die Reaktionsgeschwindigkeiten für β -Wasserstoffeliminierungen aus Alkoxiden sind außerdem höher als die aus Amiden.

8.5. Selektivität: reduktive Eliminierung im Vergleich zur β -Wasserstoffeliminierung

Es sind zwei Untersuchungen durchgeführt worden, die die Einflüsse der sterischen und elektronischen Eigenschaften der Liganden auf die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der reduktiven Eliminierung von Aminen und der β -Wasserstoffeliminierung aus Amiden darlegen. Eine dieser Studien konzentrierte sich auf die von Palladiumkomplexen mit $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ -Liganden^[161] katalysierten Aminierungen, die andere auf Reaktionen, die von Komplexen mit chelatisierenden Liganden katalysiert werden.^[104]

Die Untersuchungen der Aminierung von Arylhalogeniden unter Verwendung von sekundären Aminostannanen und Palladiumkatalysatoren mit $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ -Liganden sind in Schema 13 zusammengefaßt. Es stellte sich heraus, daß vier Faktoren das Verhältnis zwischen Hydrodehalogenierung und Aminierung von Arylhalogeniden steuern. Erstens wurde während der Reduktion von Pd^{II} -Dihalogeniden zum aktiven Pd^0 -Katalysator eine kleine Menge Aren gebildet; der Mechanismus dieser Reduktion ist nicht untersucht worden.



Schema 13. Die Beeinflussung des Verhältnisses zwischen Aminierung und Hydrodehalogenierung von Arylhalogeniden durch verschiedene Faktoren.

Zweitens führten elektronenziehende Gruppen am Arylring zu mehr Aminierung und weniger Hydrodehalogenierung als elektronenliefernde Gruppen. Dieses Ergebnis ist in Einklang mit der in Abschnitt 8.3.1 diskutierten, schnelleren reduktiven Eliminierung von Aminen, die elektronenarme aromatische Gruppen haben. *N*-Alkylarylamide reagierten bevorzugt unter Hydrodehalogenierung, was mit dem Befund übereinstimmt, daß Arylamide bei der reduktiven Eliminierung von Aminen langsamer reagieren als Dialkylamide. Drittens ergaben Markierungsexperimente mit Deuterium, daß der überwiegende Teil des Dehalogenierungsprodukts nach erfolgter Katalysatoraktivierung durch eine β -Wasserstoffeliminierung aus der Amidogruppe gebildet wurde.

Der vierte Faktor betraf den Einfluß sterischer Effekte der Arylgruppen des Phosphanliganden auf die relativen Mengen an Aren- und Arylaminprodukten. Eine sorgfältige Untersuchung der Produkte sowohl aus stöchiometrischen als auch aus katalytischen Reaktionen unter Verwendung von Palladiumkomplexen mit $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$, $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ph}$, $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ph}_2$ und PPh_3 -Liganden ergab, daß sich das Amin/Aren-Verhältnis mit abnehmender Größe des Liganden gleichmäßig verringerte. Da die Arenbildung durch Hydrodehalogenierung hauptsächlich über eine β -Wasserstoffeliminierung abläuft, ist es einleuchtend, daß größere Phosphanliganden die reduktive Eliminierung von Aminen auf Kosten der β -Wasserstoffeliminierung begünstigen. Die reduktive Eliminierung eines Amins erniedrigt die Koordinationszahl des Metallzentrums, während die β -Wasserstoffeliminierung aus einem Amid entweder die Koordinationszahl erhöht, da gleichzeitig mit dem Hydridokomplex ein koordiniertes Imin gebildet wird, oder die Koordinationszahl nicht verändert, wenn das Imin ohne Bindung an das Metallzentrum abgespalten wird. Große Gruppen am Phosphanliganden vergrößern die Geschwindigkeit derjenigen Reaktion, bei der die Koordinationszahl erniedrigt wird, und werden daher die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung^[162] von Aminen im Vergleich zur β -Wasserstoffeliminierung erhöhen.

Die Ergebnisse mit chelatisierenden Liganden, die unterschiedliche sterische Eigenschaften haben, stehen im Gegensatz zu den mit einzähnigen Liganden erzielten Resultaten.^[104] Große chelatisierende Phosphanliganden wie Bis-1,1'-(di-*o*-tolylphosphanyl)ferrocen führten zu mehr Hydrodehalogenierungsprodukt als dppf. Reaktionen mit elektronenarmen dppf-Derivaten, die auch das Metallzentrum elektronenärmer machen, was die reduktive Eliminierung eines Amins begün-

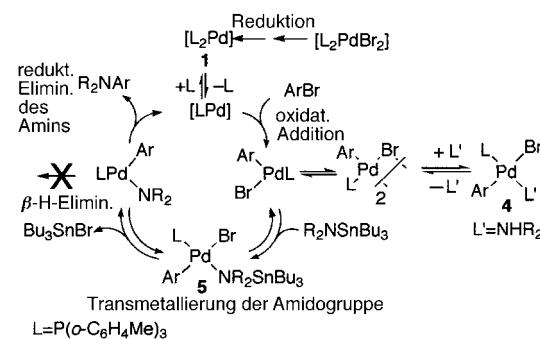
stigen sollte, lieferten mehr Arenprodukt als Reaktionen mit elektronenreichen dppf-Derivaten. Darüber hinaus führten Liganden mit größeren Bißwinkeln zu mehr Arenprodukt als solche mit kleineren Bißwinkeln, entgegen den Erwartungen anhand früherer Untersuchungen, in denen für die reduktive Eliminierung unter C-C-Bindungsbildung ein Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit mit wachsendem Bißwinkel festgestellt wurde.^[163] Obwohl die Ursache für diese ungewöhnlichen Ergebnisse bei Aminierungsreaktionen mit chelatisierenden Phosphanliganden gegenwärtig noch nicht vollständig verstanden wird, ist es klar, daß hier andere Reaktionen als die reduktive Eliminierung von Aminen und die β -Wasserstoffeliminierung aus einem Amid stattfinden. Reaktionen von Aminen, die in α -Position zum Stickstoffatom oder deren N-H-Gruppe deuteriert waren, führten mit vielen chelatisierenden Phosphanliganden zu einem Aren, das hauptsächlich Protium anstelle von Deuterium enthielt. Die Herkunft des Wasserstoffs ist gegenwärtig noch unklar, aber ein großer Teil des in Reaktionen mit dppf oder binap entstandenen Arens wird nicht über eine einfache Sequenz aus β -Wasserstoffeliminierung und reduktiver Eliminierung unter Knüpfung der C-H-Bindung gebildet.

8.6. Vollständiger Katalysezyklus und definierte Zwischenprodukte

Man kann nun die Erkenntnisse über reduktive Eliminierungen und oxidative Additionen zusammenfassen, um eine begründete Vorhersage über den Mechanismus von Aminierungsreaktionen zu treffen, die von Palladiumkomplexen mit einzähnigen oder chelatbildenden Liganden katalysiert werden. Die Katalysezyklen unterscheiden sich in der Koordinationszahl der beteiligten Palladiumkomplexe sowie in den Faktoren, die das Verhältnis von Aminierung oder Veretherung zur Reduktion des Arylhalogenids steuern. Wir haben gezeigt, daß am Katalysezyklus für die von Palladiumkomplexen mit $P(o\text{-}C_6H_4Me)_3$ -Liganden katalysierte Aminierung von Arylhalogeniden ausschließlich Monophosphan-Zwischenprodukte beteiligt sind. Im Unterschied dazu sind an den von Palladiumkomplexen mit dppf- und binap-Liganden katalysierten Reaktionen infolge der Chelatbildung und aufgrund der Tatsache, daß eine reduktive Eliminierung ohne Abspaltung der Liganden stattfinden kann, Bisphosphankomplexe beteiligt.

8.6.1. Mechanismus der von Palladiumkomplexen mit $P(o\text{-}C_6H_4Me)_3$ -Liganden katalysierten Aminierung

In Schema 14 ist ein experimentell gestützter Mechanismus für die durch $P(o\text{-}C_6H_4Me)_3$ -Komplexe katalysierte Aminierung dargestellt. Der Pd^0 -Komplex ist eine zweifach koordinierte 14-Elektronen-Spezies, aus der vor der oxidative Addition des Arylhalogenids einer der Phosphanliganden abgespalten wird. Diese Annahme stützt sich auf kinetische Untersuchungen der stöchiometrischen oxidativen Addition von Arylhalogeniden an **3**. Durch die oxidative Addition wird ein Arylhalogenidkomplex erzeugt, der als Dimer isoliert werden kann, der aber im Katalysezyklus als Monomer reagiert. Bei Umsetzungen, an denen Amine in Gegenwart

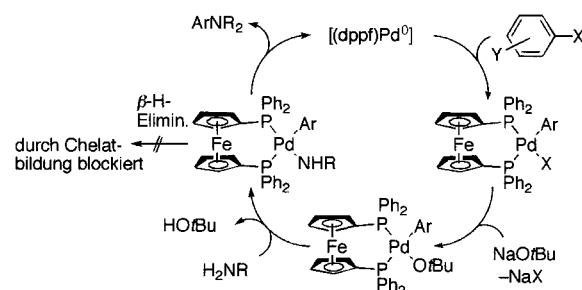


Schema 14. Vollständiger Mechanismus für die von Palladiumkomplexen mit $P(o\text{-}C_6H_4Me)_3$ -Liganden katalysierte Aminierung von Arylhalogeniden.

einer Base beteiligt sind, spaltet das Amin die dimeren Arylhalogenidkomplexe unter Bildung eines Arylhalogenidkomplexes mit Amin- und Monophosphanliganden. Bei stöchiometrischen Reaktionen dieser Aminkomplexe mit Base wird das koordinierte Amin durch die Base deprotoniert, wodurch eine dreifach koordinierte Amidospezies entsteht, die einer schnellen reduktiven Aminierung unterliegt. Zusätzlich zu diesen stöchiometrischen Untersuchungen ergaben Messungen der Reaktionsgeschwindigkeit bei kinetisch gut charakterisierbaren katalytischen Umsetzungen mit Zinnamiden, daß monomere Monophosphanpalladiumkomplexe als Zwischenprodukte im eigentlichen Katalysezyklus aufraten. Weiterhin ergaben die kinetischen Untersuchungen eine Inhibition durch das als Nebenprodukt gebildete Zinnbromid, und diese Produktinhibition ermöglichte den kinetischen Nachweis des monomeren Monophosphanamidoaryl-Zwischenprodukts. Im Fall von einzähnigen Liganden beschleunigt die Verwendung von großen Phosphanen die Gesamtgeschwindigkeit der Reaktion durch Begünstigung der Bildung von Monophosphankomplexen und führt zu hohen Ausbeuten, indem sie die reduktive Eliminierung im Vergleich zur β -Wasserstoffeliminierung beschleunigt.

8.6.2. Mechanismus der von Palladiumkomplexen mit chelatisierenden Liganden katalysierten Aminierung

Schema 15 zeigt einen Mechanismus für die von Palladiumkomplexen mit dppf-Liganden katalysierte Aminierung von Arylhalogeniden, der für von binap-Komplexen katalysierte Reaktionen wahrscheinlich ähnlich ist. In diesem Fall sind der Ruhezustand des Katalysators, die relativen Geschwindigkeiten und die Reversibilität der einzelnen Reaktionsschritte



Schema 15. Vollständiger Mechanismus für die von Palladiumkomplexen mit dppf-Liganden katalysierte Aminierung von Arylhalogeniden.

sowie die Reaktionsordnungen bezüglich der unterschiedlichen Komponenten für die Gesamtreaktion nicht bekannt. Außerdem kann im Verlauf der Reaktion eine Vielzahl von Ligandenwandlungen auftreten. Die vorliegenden Daten unterstützen dennoch einen denkbaren Mechanismus für die Katalysereaktion, wenn man annimmt, daß die chelatisierenden Eigenschaften des Liganden durch die Ligandenwandlungen nicht zerstört werden.^[164] Im Fall von Palladiumkomplexen mit chelatisierenden Liganden enthält der Pd^0 -Komplex, an den das Arylhalogenid oxidativ addiert wird, sehr wahrscheinlich nur einen chelatbildenden Liganden. Diese Reaktion würde zu einem $[\text{L}_2\text{Pd}(\text{Ar})(\text{X})]$ -Komplex führen.^[165] Der Amidoarylkomplex, der bei der Umsetzung des Arylhalogenidkomplexes mit Amin und Base entstehen würde, ist ebenfalls ein Bisphosphankomplex.^[70] Ergebnisse mechanistischer Untersuchungen der reduktiven Eliminierung von Aminen aus Amidoarylkomplexen legen nahe, daß diese Komplexe eine reduktive Eliminierung direkt aus dem vierfach koordinierten 16-Elektronen-Komplex eingehen, im Unterschied zur reduktiven Eliminierung aus den dreifach koordinierten 14-Elektronen-Monophosphanamidokomplexen mit $\text{P}(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_3$ -Liganden. Bei Reaktionen mit chelatisierenden Phosphanliganden wird die Selektivität für die reduktive Eliminierung gegenüber einer β -Wasserstoffeliminierung dadurch bewirkt, daß die Chelatisierung eine Phosphanabspaltung und die damit einhergehenden Reaktionswege für eine β -Wasserstoffeliminierung aus einer dreifach koordinierten 14-Elektronen-Spezies blockiert. Viele mechanistische Fragen werden bislang nur ungenügend verstanden, aber die vorliegenden Ergebnisse liefern einen allgemeinen, experimentell untermauerten Reaktionsweg für Reaktionen, die von Komplexen mit einzähnigen und chelatbildenden Phosphanen katalysiert werden.

9. Zusammenfassung

Die von Palladiumkomplexen katalysierte Aminierung von Arylhalogeniden und -triflaten ist für die Anwendung bei komplexen Syntheseproblemen geeignet. Viele Substrate führen mit einem der genannten Katalysatorsysteme zu hohen Ausbeuten an gemischten Arylaminen. Natürlich gibt es auch viele Substratkombinationen, für die die Aminierungsreaktionen wesentlich verbessert werden müssen. Größtenteils sind an diesen Reaktionen Stickstoffzentren beteiligt, wie die in Pyrrolen, Indolen, Amiden, Histidinen oder anderen heterocyclischen Verbindungen, die weniger basisch sind als gewöhnliche Alkylamine, oder aber elektronenreiche Arene. Darüber hinaus ist es wichtig, zunehmend schonendere Reaktionsbedingungen zu entwickeln und die Umsatzzahlen zu erhöhen.

Die Anwendbarkeit der Palladium-katalysierten Synthese von Arylethern aus Arylhalogeniden ist im Augenblick noch stärker eingeschränkt, könnte aber zu einer Synthesemethode werden, die einen allgemeinen Zugang zu Arylethern eröffnet. Gegenwärtig reagieren Alkoxide mit elektronenarmen Arylhalogeniden in unpolaren Lösungsmitteln unter Verwendung von Palladium- oder Nickelkatalysatoren in guten Ausbeuten zu Ethern. Kürzlich sind Diarylether über Palladium-katalysierte Substitutionen von Arylhalogeniden mit

Phenolen hergestellt worden, aber auch dieser Prozeß ist auf elektronenarme Arylhalogenide beschränkt. Diese Substratkombination ist zweifellos von Bedeutung, da diese Ether durch klassische Methoden unter schonenden Bedingungen nur schwer zugänglich sind und da sie — wie in der Einleitung erörtert — wichtige Struktureinheiten in thermisch stabilen Polymeren und biologisch aktiven Naturstoffen sind.

10. Anhang

Fortwährend werden verbesserte Synthesen, neue mechanistische Erkenntnisse, weitere Anwendungen und neue Arten von Aminierungsreaktionen veröffentlicht. Seitdem das Manuskript für diesen Beitrag eingereicht wurde, sind einige Publikationen mit wichtigen Syntheseergebnissen erschienen. Daher haben wir diese Arbeiten für die an den neuesten Entwicklungen interessierten Leser in diesen Anhang aufgenommen.

Nishiyama et al. beschrieben die Verwendung von Tri-*tert*-butylphosphan zur Aminierung von Piperazin mit geringen Katalysatormengen.^[165] Rossen et al. berichteten über die Aminierung eines Dibromcyclophans zur Racematspaltung.^[166] Sie zeigten auch, daß für die Aminierung einiger Arylhalogenide 4,12-Bis(diphenylphosphanyl)[2.2]paracyclophan ([2.2]phanephos) ein effizienterer Ligand ist als binap.

Buchwalds Arbeitsgruppe hat die Aminierung von Arylchloriden mit Nickelkomplexen beschrieben,^[167] die Arbeitsgruppe von Tanaka berichtete über die Palladium-katalysierte Aminierung von Arylchloriden unter Verwendung von Tricyclohexylphosphan,^[168] und Beller und Herrmann beschrieben die Aminierung elektronenarmer Arylchloride mit einem Palladacyclus.^[169] Senanayake et al. beschrieben die Aminierung eines 2-Chlor-1,3-diazols bei der Synthese des H₁-Antihistaminikums Norastemizol.^[170]

Buchwald und Mitarbeiter berichteten über die Verwendung von Cs_2CO_3 in Kombination mit dem Kumada-Liganden für die Aminierung von Arylhalogeniden, wodurch eine verbesserte Kompatibilität mit funktionellen Gruppen erzielt wurde,^[171] sowie über die Verwendung von Cs_2CO_3 bei der Aminierung von Aryltriflaten,^[172] um das Ausmaß der konkurrierenden Triflatspaltung zu verringern. Seine Arbeitsgruppe beschrieb auch die Verwendung von Benzophenonimin als Ammoniak-Äquivalent bei Aminierungen.^[173] Darses et al. veröffentlichten die Aminierung von Arendiazoniumsalzen bei Raumtemperatur,^[174] und Buchwalds Arbeitsgruppe hat die Aminierung von Arylhalogeniden bei Raumtemperatur unter Verwendung von Kronenethern beschrieben.^[175]

1996 beschrieben Ma und Yao eine Synthese für chirale *N*-Aryl- α -aminoäuren durch Pd/Cu -katalysierte Kupplungen von chiralen α -Aminoäuren mit Arylhalogeniden,^[176] und Buchwald und Mitarbeiter haben kürzlich die Enantiomerenverhältnisse bei Produkten der Kupfer-freien Palladium-katalysierten Arylierung von optisch aktiven Aminen untersucht.^[177] Beletskaya et al. berichteten über die Aminierung von Polyaminen,^[178] und Buchwalds Arbeitsgruppe synthetisierte endständig funktionalisierte Oligomere von Poly-*p*-anilinen.^[179]

Buchwalds Arbeitsgruppe veröffentlichte mechanistische Untersuchungen über die reduktive Eliminierung von Arylthern aus *in situ* erzeugten, jedoch nicht isolierten Arylalkoxokomplexen,^[180] und Hillhouse und Mitarbeiter untersuchten die Selektivität von reduktiver Eliminierung im Vergleich zur β -Wasserstoffeliminierung aus Nickel-Alkoxokomplexen.^[181]

Hartwigs Arbeitsgruppe berichtete über die Polymerisation von *N*-Arylbromanilinen sowie über die Copolymerisation von Dihalogenarenen und Diaminen zur Synthese von Donor-Acceptor-Polymeren.^[182] Diese Gruppe hat auch die Ausweitung der Arylether-Synthese auf die Herstellung von Diarylethern aus Arylhalogeniden und Phenolen beschrieben, wobei mit elektronenarmen Phosphanliganden höhere Ausbeuten erzielt wurden.^[183] Weiterhin berichteten Hartwig und Mitarbeiter über die Arylierung von Pyrrolen, Indolen, Carbazolen und Benzophenonimin mit Palladium-dppf-Komplexen und veröffentlichten Daten, die einen Vergleich der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten für die reduktive Eliminierung von Arylaminen, *N*-Arylazolen und *N*-Aryliminen ermöglichen.^[184] Schließlich beschrieb diese Arbeitsgruppe die Arylierung von Hydrazonen sowie die Isolierung von Hydrazonatkomplexen, aus denen durch reduktive Eliminierung *N*-Arylhydrazone in hohen Ausbeuten direkt erhalten werden.^[185]

Ein Teil der in diesem Beitrag erwähnten Arbeiten meiner Arbeitsgruppe wurde von den National Institutes of Health und vom Department of Energy gefördert. Wir bedanken uns auch für die finanzielle Unterstützung durch einen DuPont Young Professor Award, einen Union Carbide Innovative Recognition Award, einen National Science Foundation Young Investigator Award, einen Dreyfus Foundation New Faculty Award und einen Camille Dreyfus Teacher-Scholar Award sowie ein Stipendium der Alfred P. Sloan Foundation an den Autor. Palladiumchlorid wurde uns freundlicherweise von Johnson-Matthey Alpha/Aesar zur Verfügung gestellt. Zu tiefem Dank verpflichtet bin ich Fred Paul, Michael Driver, Janis Louie, Grace Mann, Blake Hamann, David Barañano, Anna Davis, Steve Richards und Joe Patt, den Studenten, Doktoranden und Postdoktoranden in meiner Arbeitsgruppe, die experimentell und intellektuell zu diesem Projekt beigetragen haben.

Eingegangen am 8. Juli 1997 [A241]
Übersetzt von Dr. Sabine Töteberg-Kaulen, Boffzen

- [1] R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1–12.
- [2] H. Hugel, D. J. Kennaway, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 1–31.
- [3] D. H. R. Barton, D. M. X. Donnelly, J. Finet, P. J. Guiry, J. M. Kiely, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *46*, 6637–6640.
- [4] G. J. S. Doad, J. A. Barltrop, C. M. Petty, T. C. Owen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1597–1598.
- [5] K. Hiroya, K. Hashimura, K. Ogasawara, *Heterocycles* **1994**, *38*, 2463–2472.
- [6] J. Setsune, T. Ueda, K. Shikata, K. Matsukawa, T. Iida, T. Kitao, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *42*, 2647–2656.
- [7] D. L. Boger, D. Yohannes, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2053–2056.
- [8] D. L. Boger, D. Yohannes, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5061–5064.
- [9] D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6000–6011.
- [10] D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1427–1429.

- [11] D. L. Boger, D. Yohannes, J. Zhou, M. A. Patane, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3420–3430.
- [12] D. L. Boger, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11426–11433.
- [13] D. A. Evans, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1063–1072.
- [14] H. Itokawa, K. Takeya, *Heterocycles* **1993**, *35*, 1467–1501.
- [15] A. J. Pearson, J. G. Park, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1744–1752.
- [16] S. Nishiyama, K. Nakamura, Y. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4481–4484.
- [17] T. Kato, Y. Suzumura, S. Takamoto, K. Ota, *Anticancer Res.* **1987**, *7*, 329–334.
- [18] K. Matsuzaki, H. Ikeda, T. Ogino, A. Matsumoto, H. B. Woodruff, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiotics* **1994**, *47*, 1173–1174.
- [19] M. Nagai, M. Kubo, M. Fujita, T. Inoue, M. Matsuo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 338–339.
- [20] N. Naruse, M. Oka, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiotics* **1993**, *46*, 1812–1817.
- [21] A. J. Pearson, K. S. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2304–2313.
- [22] A. Kitani, M. Kaya, J. Yano, K. Yoshikawa, K. Sasaki, *Synth. Met.* **1987**, *18*, 341.
- [23] F.-L. Lu, F. Wudl, M. Nowak, A. J. Heeger, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8311.
- [24] A. G. MacDiarmid, J. C. Chiang, A. F. Richter, A. J. Epstein, *Synth. Met.* **1987**, *18*, 285–290.
- [25] A. G. MacDiarmid, A. J. Epstein, *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1989**, *88*, 317–332.
- [26] A. G. MacDiarmid, A. J. Epstein in *Science and Applications of Conducting Polymers* (Hrsg.: W. R. Salaneck, D. T. Clark, E. J. Samuels), Hilger, New York, **1991**, S. 117.
- [27] A. Ray, A. F. Richter, D. L. Kershner, A. J. Epstein, *Synth. Met.* **1989**, *29*, E141–E150.
- [28] D. Vachon, R. O. Angus, F. L. Lu, M. Nowak, Z. X. Liu, H. Schaffer, F. Wudl, A. J. Heeger, *Synth. Met.* **1987**, *18*, 297.
- [29] M. Stolka, J. F. Yanus, D. M. Pai, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 4707.
- [30] E. Ueta, H. Nakano, Y. Shirota, *Chem. Lett.* **1994**, 2397–2400.
- [31] Y. Kuwabara, H. Ogawa, H. Inada, N. Noma, Y. Shirota, *Adv. Mater.* **1994**, *6*, 677.
- [32] M. Strukelj, R. H. Jordan, A. Dodabalapur, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1213–1214.
- [33] P. E. Cassidy, *Thermally Stable Polymers: Synthesis and Properties*, Marcel Dekker, New York, **1980**.
- [34] T. M. Miller, T. X. Neenan, E. W. Kwock, S. M. Stein, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 356–357.
- [35] A. P. Melissaris, M. H. Litt, *Macromolecules* **1994**, *27*, 888–892.
- [36] J. A. Irvin, C. J. Neef, K. M. Kane, P. E. Cassidy, G. Tullos, A. K. St. Clair, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1992**, *30*, 1675–1679.
- [37] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1985**.
- [38] G. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skotnicki, S. E. Dietz, J. T. Eaton, J. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7812–7814.
- [39] P. Marchini, G. Liso, A. Reho, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3453–3456.
- [40] C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135–146.
- [41] J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456.
- [42] H. L. Aalten, G. van Koten, D. M. Grove, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5565–5578.
- [43] A. J. Paine, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496–1502.
- [44] H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 977–978.
- [45] H. Heaney, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 81–97.
- [46] R. Rossi, R. H. de Rossi, *Aromatic Substitution by the *S_{RN}I* Mechanism*, Vol. 178, American Chemical Society, Washington, DC, **1983**.
- [47] J. E. Shaw, D. C. Kunerth, S. B. Swanson, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 732–733.
- [48] A. J. Pearson, J. G. Park, S. H. Yang, Y.-H. Chuang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1363–1364.
- [49] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1987**.
- [50] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.
- [51] J. K. Stille, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771–1780.
- [52] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213.
- [53] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749.
- [54] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.

- [55] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348.
- [56] T. Hayashi, Y. Hagihara, Y. Katsuro, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 363–364.
- [57] T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803–815.
- [58] D. Barañano, G. Mann, J. F. Hartwig, *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 287–305.
- [59] D. Cai, J. F. Payack, D. R. Bender, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7180–7181.
- [60] D. Barañano, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2937–2938.
- [61] K. Takagi, *Chem. Lett.* **1987**, 2221–2224.
- [62] M. Kosugi, T. Ogata, M. Terada, H. Sano, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3657–3658.
- [63] H. J. Cristau, B. Chabaud, A. Chéne, H. Christol, *Synthesis* **1981**, 892–894.
- [64] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke in *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2. Aufl., University Science Books, Mill Valley, CA, **1987**, S. 279–354.
- [65] R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 987–1007.
- [66] S.-Y. Liou, M. Gozin, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9774–9775, zit. Lit.
- [67] S. Y. Liou, M. Gozin, D. Milstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1965–1966.
- [68] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708–4709.
- [69] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217–7218.
- [70] G. Mann, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109–13110.
- [71] L. A. Villanueva, K. A. Abboud, J. M. Boncella, *Organometallics* **1994**, *13*, 3921–3931.
- [72] K. Koo, G. L. Hillhouse, *Organometallics* **1995**, *14*, 4421–4423.
- [73] P. T. Matsunaga, J. C. Mavropoulos, G. L. Hillhouse, *Polyhedron* **1995**, *14*, 175–185.
- [74] E. G. Bryan, B. F. G. Johnson, J. Lewis, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 1328–1330.
- [75] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4206–4207.
- [76] M. D. Fryzuk, C. D. Montgomery, *Coord. Chem. Rev.* **1989**, *95*, 1–40.
- [77] H. Bryndza, W. Tam, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1163–1188.
- [78] P. M. Henry, *Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons*, Vol. 2, Reidel, Boston, **1980**.
- [79] *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Two Volumes* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**.
- [80] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Metal Catalyzed Oxidations of Organic Compounds: Mechanistic Principles and Synthetic Methodology Including Biochemical Processes*, Academic Press, New York, **1981**.
- [81] G. Cainelli, *Chromium Oxidations in Organic Chemistry*, Springer, New York, **1984**.
- [82] M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4108–4109.
- [83] M. R. Gagné, S. P. Nolan, T. J. Marks, *Organometallics* **1990**, *9*, 1716–1718.
- [84] A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6738–6744, zit. Lit.
- [85] Übersichtsartikel: B. R. James, *Chem. Ind.* **1995**, *62*, 167–180.
- [86] M. D. Fryzuk, W. E. Piers, *Organometallics* **1990**, *9*, 986–98.
- [87] M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927–928.
- [88] M. Kosugi, M. Kameyama, H. Sano, T. Migita, *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, *3*, 547–551.
- [89] D. L. Boger, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3175–3178.
- [90] D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5790–5795.
- [91] D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5782–5789.
- [92] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969–5970.
- [93] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901–7902.
- [94] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609–3612.
- [95] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456–1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348–1350.
- [96] S. Zhao, A. K. Miller, J. Berger, L. A. Flippin, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4463–4466.
- [97] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1133–1135.
- [98] J. P. Wolfe, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525–7546.
- [99] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232–8245.
- [100] J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7010–7011.
- [101] T. Hayashi, M. Konoshi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158–163.
- [102] J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215–7216.
- [103] J. F. Marcoux, R. Widenhoefer, A. Zhong, S. L. Buchwald, vorgelesen auf dem 213th American Chemical Society National Meeting, San Francisco, CA, **1997**.
- [104] B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382–12383.
- [105] J.-F. Marcoux, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1568–1569.
- [106] J. C. Jeffrey, T. B. Rauchfuss, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2658–2666.
- [107] K. Takagi, Y. Sakakibara, *Chem. Lett.* **1989**, 1957–1958.
- [108] S. Cacchi, P. G. Ciattoni, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3931–3934.
- [109] J. Louie, M. S. Driver, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1268–1273.
- [110] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264–1267.
- [111] V. Farina, B. Krishnan, D. R. Marshall, G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434–5444, zit. Lit.
- [112] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
- [113] J. Louie, J. F. Hartwig, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [114] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1995**, *14*, 3030–3039.
- [115] S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240–7241.
- [116] C. A. Willoughby, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7181–7184.
- [117] Y. D. Ward, V. Farina, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6993–6996.
- [118] P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *52*, 4527–4554.
- [119] A. J. Peat, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1028–1030.
- [120] T. Kanbara, A. Honma, K. Hasegawa, *Chem. Lett.* **1996**, 1135–1136.
- [121] J. Louie, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11695–11696.
- [122] M. Palucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10333–10334.
- [123] G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5413–5418.
- [124] M. Palucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3395–3396.
- [125] Die Herstellung lieferte nur Gemische aus L_2Pd und L_2PdCl_2 in geringen Ausbeuten (einziges Zitat in den *Chemical Abstracts* hierzu): S. Enomoto, H. Wada, S. Nishida, Y. Mukaida, M. Yanaka, H. Takita, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **1978**, 7pp (JP-A 53144552, [Chem. Abstr. **1979**, *90*, p205124y]).
- [126] S. Otsuka, T. Yoshida, M. Matsumoto, K. Nakatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5850–5858.
- [127] T. Yoshida, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2134–2140.
- [128] T. Yoshida, S. Otsuka, *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 113–119.
- [129] A. Davis, J. F. Hartwig, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [130] M. Saunders, L. Telkowski, M. R. Kates, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8070–8071.
- [131] R. B. Calvert, J. R. Shapley, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7726–7727.
- [132] M. Brookhart, M. L. H. Green, L.-L. Wong, *Prog. Inorg. Chem.* **1988**, *36*, 1–124.
- [133] M. Brookhart, M. L. H. Green, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 395–408.
- [134] J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5373–5374.
- [135] E. Negishi, T. Takahashi, K. Akiyoshi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1338.
- [136] Für eine Zusammenfassung dieser Mechanismen und der zugehörigen Daten siehe: C. Amatore, F. Pfluger, *Organometallics* **1990**, *9*, 2276–2282.
- [137] C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531–9541.
- [138] J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434–442.
- [139] A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933–4941.
- [140] A. Moravitskiy, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4182–4186.
- [141] C. Mateo, D. J. Cárdenas, C. Fernández-Rivas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1596–1606.
- [142] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595.

- [143] J. Louie, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11598–11599.
- [144] R. A. Widenhoefer, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 3534–3542.
- [145] R. A. Widenhoefer, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2755–2763.
- [146] R. A. Widenhoefer, H. A. Zhong, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2745–2754.
- [147] J. Louie, F. Paul, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1996**, *15*, 2794–3005.
- [148] A. Streitweiser, Jr., persönliche Mitteilung, **1997**.
- [149] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1997**, *16*, 5706–5715.
- [150] J. F. Hartwig, G. Mann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [151] Die Verwendung von binap in der Arbeitsgruppe von Buchwald wurde durch Untersuchungen zur kinetischen Racematspaltung chiraler Amine ausgelöst.
- [152] P. T. Matsunaga, C. R. Hess, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3665–3666.
- [153] K. Koo, G. L. Hillhouse, *Organometallics* **1996**, *15*, 2669–2671.
- [154] P. T. Matsunaga, G. L. Hillhouse, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2075–2077.
- [155] H. E. Bryndza, L. K. Fong, R. A. Paciello, W. Tam, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1444–1456.
- [156] J. B. Cannon, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2276–2278.
- [157] J. Evans, J. Schwartz, P. W. Urquhart, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *81*, C37–C39.
- [158] R. J. Cross in *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2 (Hrsg.: F. R. Hartley, S. Patai), Wiley, New York, **1985**, S. 559.
- [159] G. M. Whitesides, J. F. Gaasch, E. R. Stedronsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5258–5270.
- [160] H. S. Hesslink, J. F. Hartwig, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [161] J. F. Hartwig, S. Richards, D. Barañano, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626–3633.
- [162] W. D. Jones, V. L. Kuykendall, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2615–2622.
- [163] J. M. Brown, P. J. Guiry, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 249–259.
- [164] Wir haben kürzlich sowohl mit dppf als auch mit binap Spaltungen des Ligandengerüsts beobachtet. L. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [165] M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617–620.
- [166] K. Rossen, P. J. Pye, A. Maliakal, R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6462–6463.
- [167] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054–6058.
- [168] N. P. Reddy, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4807–4810.
- [169] M. Beller, T. H. Reirmeier, C. Reisinger, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2073–2074.
- [170] Y. P. Hong, G. J. Tanoury, H. S. Wilkinson, R. P. Bakale, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5663–5666.
- [171] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6359–6362.
- [172] J. Åhman, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6363–6366.
- [173] J. P. Wolfe, J. Åhman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367–6370.
- [174] S. Darses, J.-P. Genêt, J.-L. Brayer, J.-P. Demoute, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393–4396.
- [175] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6066–6068.
- [176] D. Ma, J. Yao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3075–3078.
- [177] S. Wagaw, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8451–8458.
- [178] I. P. Beletskaya, A. G. Bessonertnykh, R. Guilard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2287–2290.
- [179] R. A. Singer, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 213–214.
- [180] R. A. Widenhoefer, H. A. Zhong, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6787–6795.
- [181] R. Han, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8135–8136.
- [182] F. E. Goodson, J. F. Hartwig, *Macromolecules* **1998**, *31*, 1700–1703.
- [183] G. Mann, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8005–8008.
- [184] G. Mann, M. S. Driver, C. Fernández-Rivas, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 827–828.
- [185] J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2249–2252; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2090–2093.