

Die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung:
eine vielseitige Methode zur C-C-Verknüpfung

Die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung: Entwicklung, Untersuchungen zum Mechanismus und Anwendungen in der Naturstoffsynthese**

Sherry R. Chemler, Dirk Trauner und Samuel J. Danishefsky*

Professor Akira Suzuki gewidmet

Die Entwicklung neuer Reaktionen zur Erleichterung effizienter und kreativer Synthesen von Zielmolekülen jedweder Art übt eine anhaltende Faszination auf Chemiker aus. Ob eine neue Reaktion einen bedeutenden Beitrag leistet, wird mit der Zeit an-

hand der Akzeptanz unter möglichen Anwendern entschieden. Die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung scheint eine solche bedeutende Reaktion zu sein. Seit ihrer Veröffentlichung durch Suzuki und Miyaura im Jahre 1986 hat sie sich wiederholt als

attraktive Lösung für herausfordernde Syntheseprobleme erwiesen.

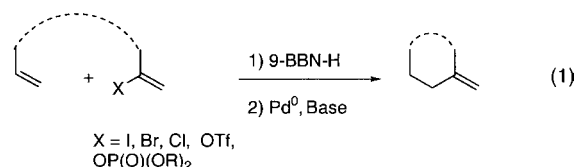
Stichwörter: Borane • C-C-Kupplungen • Kreuzkupplungen • Suzuki-Miyaura-Kupplung • Synthesemethoden

1. Einleitung

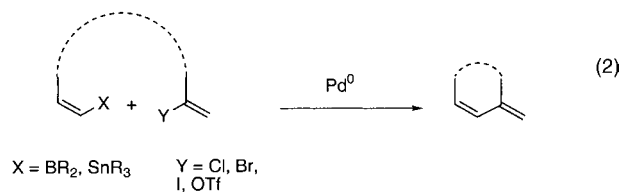
Übergangsmetallvermittelte Kreuzkupplungen haben die organische Synthese revolutioniert. Viele hoch effiziente und schonende Verfahren zur Bindungsknüpfung besonders für polyfunktionalisierte Verbindungen haben sich aus der Überlegenheit solcher Reaktionen entwickelt.^[1, 2] Die vielleicht gebräuchlichsten Kreuzkupplungen zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen sind die Heck-,^[1] Stille-,^[3, 4] und Suzuki-Miyaura-Reaktion.^[5, 6] Auch die Olefinmetathese hat sich, gerade für Ringschlüsse, in den letzten Jahren als besonders wirkungsvolle Methode herausgestellt.^[7–12] Die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion unterscheidet sich von anderen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen dadurch, dass ein Alkylboran (anstelle eines Vinyl- oder Arylborans) mit einem Aryl- oder Vinylhalogenid, -triflat oder -enolphosphat reagiert. Wir werden in diesem Aufsatz zeigen, dass diese Variante, die ein sp³-Kohlenstoffatom in den Kupplungsprozess einbezieht, eine wichtige Nische ausfüllt. Die Reaktion erfolgt in Gegenwart einer Base und eines Pd⁰-Katalysators

und wurde erstmals 1986 von Suzuki und Miyaura et al. vorgestellt.^[13] Verschiedene Umsetzungen, die durch diese wertvolle Kreuzkupplungsmethode zugänglich werden, sind in den Gleichungen (1)–(4) dargestellt (gestrichelte Linien stehen für intramolekulare Varianten).

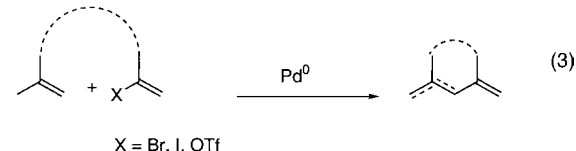
B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion



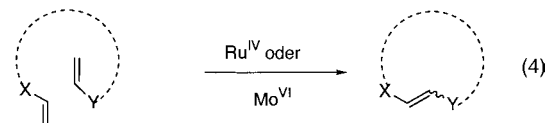
Suzuki-Miyaura- und Stille-Reaktion



Heck-Reaktion



Olefinmetathese



[*] Prof. S. J. Danishefsky, Dr. S. R. Chemler
Laboratory of Bioorganic Chemistry, Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Ave., Box 106, New York, NY 10021
Fax: (+1) 212-772-8691
E-mail: s-danishefsky@ski.mskcc.org
and
Department of Chemistry, Columbia University
Havemeyer Hall, New York, NY 10027 (USA)
Prof. D. Trauner
Department of Chemistry, University of California, Berkeley
Berkeley, CA 94720 (USA)

[**] Häufiger verwendete Abkürzungen werden im Anhang erklärt.

Auch andere Kreuzkupplungsmethoden zur $C(sp^3)-C(sp^2)$ -Bindungsknüpfung stehen zur Verfügung;^[1, 2, 14] vor allem das Negishi-Verfahren^[15–19] ist hier hervorzuheben, bei dem Alkylzinkderivate als organometallische Komponente verwendet werden. Im Vergleich zu diesen Reaktionen liegt die Stärke der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung in den schonenden und vielseitigen Verfahren zur Synthese der Alkylborankomponente, im leichten Einbau nicht übertragbarer Borliganden und in der handhabbaren Toxizität der Bor-Nebenprodukte (z.B. $R_2B(OH)_2^-$).^[20] Ein anderer wichtiger Vorteil dieser Reaktion gegenüber vergleichbaren Verfahren ist die Toleranz gegenüber Wasser.

Unser Interesse an der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion erwuchs ursprünglich aus unserem Programm zur Synthese von Naturstoffen mit anspruchsvollen Strukturen. Wie in Abschnitt 11 dieses Aufsatzes gezeigt wird, haben wir diese Reaktion oft als ein sehr wertvolles Mittel zur Verknüpfung komplexer molekularer Fragmente eingesetzt. In diesem Aufsatz wird ausführlich über den Mechanismus der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion berichtet. Faktoren werden

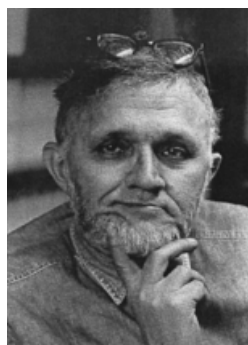
aufgeführt, die die Geschwindigkeit dieser Reaktion beeinflussen und damit auf ihre Effizienz wirken; Anwendungen dieser Kupplungsmethode bei der Entwicklung neuer Syntheseverfahren sowie Beispiele für ihre zunehmende Verwendung in der Naturstoffsynthese werden herausgestellt.

2. Synthese der Alkylborankomponente

Die Alkylborankomponente der *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion kann durch Hydroborierung des entsprechenden Alkens [Gl. (5) und (6)]^[21] oder (seltener angewandt) durch Alkylierung eines Bor-Elektrophils mit einem Alkyl lithium- oder Grignard-Reagens hergestellt werden [Gl. (7) und (8)].^[22–24]

Meist macht man sich die Tatsache zunutze, dass Alkylborane hoch chemo-, regio- und diastereoselektiv durch Hydroborierung synthetisiert werden können. Das Regioisomer mit endständiger Alkylborylgruppe ist bei der Hydroborierungsreaktion das stark bevorzugte Addukt (Anti-Markownikow-Addition). Die Reaktionsgeschwindigkeit der Hydro-

Samuel J. Danishefsky wurde 1936 geboren. Durch seine Talmudstudien unter der Obhut seines Vaters wurde er bereits in jungen Jahren mit den Prinzipien des logischen Denkens und der kritischen Analyse vertraut. Im College nahm er sich ein Beispiel an seinem älteren Bruder Isadore und begann, sich für Chemie zu interessieren. Nachdem er Einführungskurse für Organische Chemie von Raymond Brewster sowie von Louis und Mary Fieser besucht hatte, war er der Faszination dieses Fachgebiets erlegen.



S. J. Danishefsky



S. R. Chemler

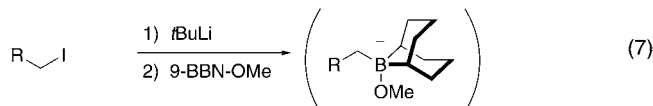
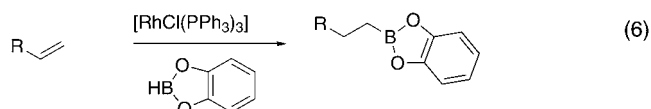
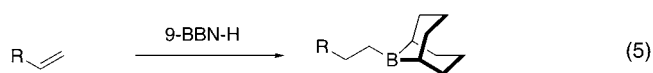


D. Trauner

1956 erhielt Danishefsky seinen B.Sc. an der Yeshiva University, New York, und promovierte 1962 bei Peter Yates an der Harvard University. Als NIH-Stipendiat war er bis 1963 Postdoktorand bei Gilbert Stork an der Columbia University. Seine eigenen Forschungsarbeiten begann er 1963 an der University of Pittsburgh, wo er bis 1979 tätig war. 1980–1993 war Danishefsky Professor an der Yale University. 1984 wurde er zum Eugene Higgins Professor ernannt und 1990 zum Sterling Professor. Danishefsky ist gegenwärtig Direktor der Abteilung für Bioorganische Chemie am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Seit 1993 hat er auch eine Chemieprofessur an der Columbia University inne. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die Entwicklung von Synthesemethoden, die Totalsynthese cytotoxischer Naturstoffe und in letzter Zeit verstärkt vollsynthetische Tumorantigene auf Kohlenhydratbasis. 1996 teilte er sich mit Gilbert Stork den Wolf Prize in Chemistry.

Sherry R. Chemler wurde 1972 in Chicago geboren. Sie erhielt 1994 ihren B.A. an der Boston University und promovierte 1999 an der Indiana University. Dort entwickelte sie unter der Anleitung von William R. Roush Synthesemethoden speziell für Polypropionat-Naturstoffe. Als NIH-Stipendiatin war sie in Danishefskys Arbeitskreis am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center an der Totalsynthese von Phomactin A beteiligt. Zu ihren Forschungsinteressen zählen die Planung und Entwicklung neuer chemischer Reaktionen und die Synthese von Verbindungen mit medizinisch nützlichen Eigenschaften.

Dirk Trauner wurde 1967 in Linz geboren. Nach seinem Chemiediplom (1994, FU Berlin) ging er für die Doktorarbeit an die Universität Wien, wo er sich unter der Anleitung von Johann Mulzer mit Alkaloidsynthesen beschäftigte. Im Arbeitskreis von Danishefsky am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center schloss er als Ernst-Schering-Stipendiat eine Synthese von Halichlorin ab. Zurzeit ist Trauner Assistant Professor an der University of California, Berkeley. Seine Forschungsthemen sind Neurochemie, die Totalsynthese biologisch aktiver Naturstoffe und die Entwicklung neuer Synthesemethoden mit Übergangsmetallkatalysatoren.



M = MgBr, Li

borierung ist sowohl von elektronischen als auch von sterischen Faktoren abhängig, wobei die sterischen Effekte gewöhnlich dominieren. Elektronenreiche, sterisch nicht gehinderte Alkene reagieren normalerweise am schnellsten. Es kommt deshalb oft vor, dass ein Substrat mit zwei verschiedenen Doppelbindungen hochselektiv an nur einer Doppelbindung hydroboriert wird (Abbildung 1).^[25–27]

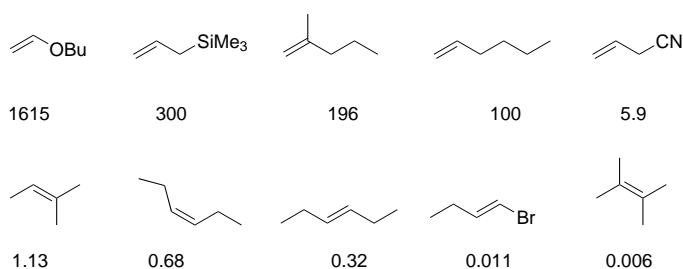


Abbildung 1. Relative Geschwindigkeit der Hydroborierung mit 9-BBN-H.

3. Katalysezyklus

Wie bei anderen Kreuzkupplungen wird davon ausgegangen, dass der Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Reaktion aus einer Abfolge von oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung besteht (Abbildung 2).^[5, 28]

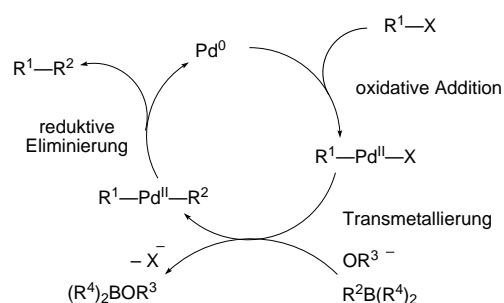
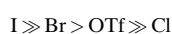


Abbildung 2. Allgemeiner Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Reaktion.

Die oxidative Addition ist oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Katalysezyklus einer Kreuzkupplung. Unter geeigneten Bedingungen können Alkenyl-, Alkynyl-, Allyl-, Benzyl-, Aryl- und Alkylhalogenide Substrate für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung sein. Durch Elektronen ziehende Gruppen aktivierte Aryl- und 1-Alkenylhalogenide sind reaktiver bezüglich der oxidativen Addition als solche mit Elektronen schiebenden Gruppen. Durch Konkurrenzexperimente fanden Oh-e et al. heraus, dass Brombenzol bei der *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion ein 2.2-mal reaktiverer Kupplungspartner als Phenyltriflat ist, während bei der Konkurrenzreaktion von Iodobenzol und Phenyltriflat ausschließlich ersteres reagierte.^[29] Bei einer anderen Untersuchung stellten Molander und Ito fest, dass die Reaktion von *p*-ClC₆H₄OTf mit einem Benzylboronat zu einer Kupplung ausschließlich an der Triflatposition führte.^[20] Die Reihenfolge der Reaktivität des elektrophilen Partners ist somit wie folgt:^[30]



Obwohl Alkylhalogenide mit einem Wasserstoffatom in β -Stellung wegen der potentiell konkurrierenden β -Hydrid-Eliminierung^[5] als problematische Substrate betrachtet werden, wurden C(sp³)-C(sp³)- und Carbonylierungskupplungen von Alkylidioden mit Alkylboranen beschrieben.^[31, 32, 101] Sowohl die Art des Organoborans als auch des Aryl-, Alkyl- oder Vinylhalogenids, des Palladium-Katalysators und der Base beeinflussen alle die Gesamtgeschwindigkeit der Kreuzkupplung.^[33–37]

4. Experimentelle Faktoren, die die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion beeinflussen

In ihren ersten Arbeiten zur Entwicklung der Reaktion untersuchten Suzuki et al. verschiedene Bedingungen (Lösungsmittel, Base, Temperatur und Katalysator) für die Kreuzkupplung von *B*-Octyl-9-BBN mit Iodobenzol (Tabelle 1).^[13, 21]

4.1. Einfluss des Katalysators

Die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion wurde bei den ersten Untersuchungen erfolgreich durch 3 Mol-% an [PdCl₂(dppf)] und [Pd(PPh₃)₄] katalysiert (Tabelle 1). Danach

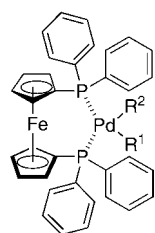
Tabelle 1. Kreuzkupplung von *B*-Octyl-9-BBN mit Iodobenzol unter verschiedenen Bedingungen.^[a]

Nr.	Katalysator	Base (Äquiv.)	Lösungsmittel	<i>T</i> [°C]	Ausb. [%]
1	[PdCl ₂ (dppf)]	NaOH (3)	THF/H ₂ O (5:1)	65	99
2	[PdCl ₂ (dppf)]	TIOH (1.5)	THF/H ₂ O (5:1)	20	79
3	[PdCl ₂ (dppf)]	NaOMe (1.5)	THF	65	98
4	[PdCl ₂ (dppf)]	NaOMe (1.5)	THF/MeOH (5:1)	65	18
5	[PdCl ₂ (dppf)]	K ₂ CO ₃ (2)	DMF	50	98
6	[PdCl ₂ (dppf)]	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	50	94
7	[Pd(PPh ₃) ₄]	NaOH (3)	THF/H ₂ O (5:1)	65	84
8	[Pd(PPh ₃) ₄]	NaOH (3)	Benzol/H ₂ O	80	97

[a] Die Reaktionen wurden 16 h mit 3 Mol-% Katalysator durchgeführt.

blieben Komplexe mit elektronenreichem Pd⁰-Zentrum, oder Vorstufen davon, weiterhin die am meisten genutzten Katalysatoren für diese Reaktion.^[5]

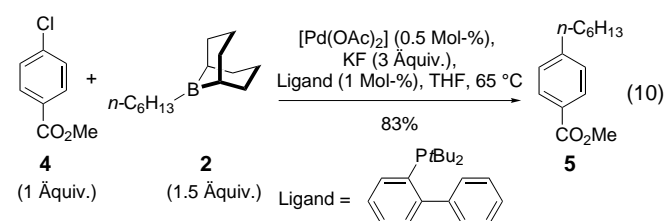
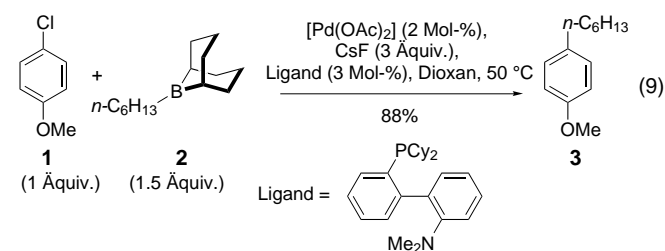
Ein häufiges Problem bei Kupplungsreaktionen von Organometallverbindungen, die an einem sp³-C-Atom metalliert sind und über Wasserstoffatome in β -Stellung verfügen, ist die Neigung des Alkyl-Palladium-Komplexes, β -Hydrid-Eliminierung statt reduktiver Eliminierung einzugehen.^[13] Es wird angenommen, dass der zweizählige Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen-Ligand am Palladium-Katalysator [PdCl₂(dppf)] die Bevorzugung der reduktiven Eliminierung durch Erzwängen einer *cis*-Geometrie zwischen den Vinyl- und Alkylgruppen im quadratisch-planaren Pd^{II}-Komplex unterstützt. Dieser Katalysator sollte deshalb am effektivsten arbeiten, wenn



die reduktive Eliminierung ein Teil des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes der Kupplungsreaktion ist. (Falls die reaktiven Gruppen anfänglich *trans* zueinander im Pd^{II}-Komplex stehen, muss sich der Komplex erst in die *cis*-Konfiguration umordnen, bevor reduktive Eliminierung möglich ist.) Der Bisswinkel des zweizähligen Liganden beeinflusst ebenfalls

die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung: Ein großer Chelatbindungswinkel zwingt die beiden Alkylgruppen näher zueinander am Pd^{II}-Zentrum und unterstützt damit die reduktive Eliminierung.^[35]

Erwähnenswert sind auch jüngste Untersuchungen von Buchwald et al. über die Auswirkungen der Ligandenstruktur auf die Geschwindigkeit der oxidativen Addition. Diese Arbeiten haben zur Entwicklung von Verfahren für die Kupplung von Alkylboranen mit Arylchloriden geführt, die vorher als unreaktive Substratklasse angesehen wurden [(Gl. (9) und (10)].^[38, 39] Fürstner und Leitner haben ebenfalls einen Liganden für solche Kupplungspartner entwickelt.^[40]



4.2. Einfluss von Base und Lösungsmittel








Eine gut durchdachte Wahl der Base ist ein unentbehrlicher Bestandteil der gezielten Anwendung der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion. Man nimmt an, dass die Base an mehre-

ren Stellen des Katalysezyklus beteiligt ist, besonders im Transmetallierungsschritt (siehe Abschnitt 5). Miyaura et al. stellten fest, dass stärkere Basen wie NaOH, TIOH und NaOMe gut in THF/H₂O-Lösungsmittelgemischen einsetzbar sind; schwächere Basen wie K₂CO₃ und K₃PO₄ führten hingegen in DMF zu besseren Ergebnissen (Tabelle 1).^[13, 21] Durchgeführt wurden diese Reaktionen normalerweise bei 50–80 °C, obgleich der Einsatz von TIOH als Base die Reaktion bei 20 °C ermöglichte. (Ti₂CO₃ und TIOEt sind übrigens inzwischen kommerziell erhältlich und werden daher jetzt häufiger eingesetzt als TIOH.) Andere Forschungsgruppen haben eigene Variationen der Reaktionsbedingungen (Base, Lösungsmittel, Ligandenzusätze) ausgearbeitet im Hinblick auf die jeweilige Anwendung (Methodenentwicklung, Naturstoffsynthese; siehe Abschnitte 7–11).

4.3. Einfluss der Substituenten am Boran

Im Allgemeinen sind sterisch ungehinderte, elektronenreiche Organoborane und elektronenarme Vinyl- und Arylhalogenide oder -triflate die reaktivsten Partner für die *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion. Einen Überblick über die Auswirkung verschiedener Boransubstituenten auf die Kupplungsreaktion gibt Tabelle 2.^[21, 41] Eine Vielzahl von Hydroborierungsrea-

Tabelle 2. Kupplung von Iodbenzol mit Alkylboranen.^[a]

Nr.	Organoboran	Base (Äquiv.)	Lösungsmittel	Ausb. [%] ^[b]
1	Octyl-B()	NaOH (3)	THF/H ₂ O	99
2	Octyl-B(Sia) ₂	NaOH (3)	THF/H ₂ O	82
3	Octyl-B() ₂	NaOH (3)	THF/H ₂ O	93
4	(Octyl) ₃ -B	NaOH (3)	THF/H ₂ O	98
5	(2-Butyl) ₃ -B	KOH (3)	THF/H ₂ O	40 ^[c]
6	() ₃ -B	KOH (3)	THF/H ₂ O	65 ^[c]
7	() ₃ -B	KOH (3)	THF/H ₂ O	55 ^[c]
8	Octyl-B()	KOH (3) Ti ₂ CO ₃ (1.5) TIOH (3)	THF/H ₂ O THF Benzol/H ₂ O	75 60 93 ^[d]
9	Octyl-B()	KOH (3) TIOEt (3) Ti ₂ CO ₃ (1.5) TIOH (3)	THF/H ₂ O THF/H ₂ O THF Benzol	Spuren 41 93 84 ^[e]
10	Octyl-B()	TIOH (3) Ti ₂ CO ₃ (1.5)	THF/H ₂ O THF	34 Spuren
11	Octyl-B(OH) ₂	TIOH (3)	THF/H ₂ O	Spuren

[a] Die Reaktionen wurden bei 50 °C mit 1.1 Äquiv. Organoboran und 1.0 Äquiv. Iodbenzol durchgeführt, als Katalysator diente 3 Mol-% [PdCl₂(dppf)], sofern nicht anders angegeben. [b] Ausbeuten (GC) bezogen auf Iodbenzol. [c] Als Nebenprodukt wurde Biphenyl erhalten (10–30 %). [d] [PdCl₂(dppf)] als Katalysator. [e] [Pd(PPh₃)₄] als Katalysator.

gentien wie 9-BBN-H, Disiamylboran, Dicyclohexylboran und Boran kann in dieser Reaktion eingesetzt werden (Nr. 1–4), wobei 9-BBN-H das gebräuchlichste ist. Eine primäre Alkylgruppe am Boratom wird viel schneller transmetalliert als eine sekundäre. Die Einträge 5–7 zeigen, dass Kupplungsreaktionen von sekundären Alkylborverbindungen mit Iodobenzol unter Verwendung von wässriger KOH-Lösung (3M) in angemessenen Ausbeuten durchgeführt werden können. Es sind jedoch bisher keine Beispiele für *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktionen mit sekundären Alkylboranen in der Totalsynthese bekannt.

Die Einträge 8–11 zeigen, dass Alkylboronsäureester ebenfalls als Substrate in der Suzuki-Reaktion eingesetzt werden können, wenn Thalliumsalze wie TlOH oder Tl₂CO₃ als Base genutzt werden.^[41] Dagegen sind andere Basen wie KOH bei diesen Reaktionen wirkungslos. Kishi und Mitarbeiter beobachteten erstmals den besonderen geschwindigkeitserhöhenden Effekt von Thalliumsalzen bei C(sp²)-C(sp²)-Suzuki-Reaktionen.^[42] Seither stellten Thalliumsalze in zahlreichen Fällen eine brauchbare Lösung für schwierige Suzuki-Kupplungen dar.^[5, 43–45] Ein Nachteil ist natürlich die Giftigkeit der Thalliumsalze, die ihre allgemeine Verwendbarkeit einschränkt.

5. Der Reaktionsmechanismus der Suzuki-Miyaura-Reaktion

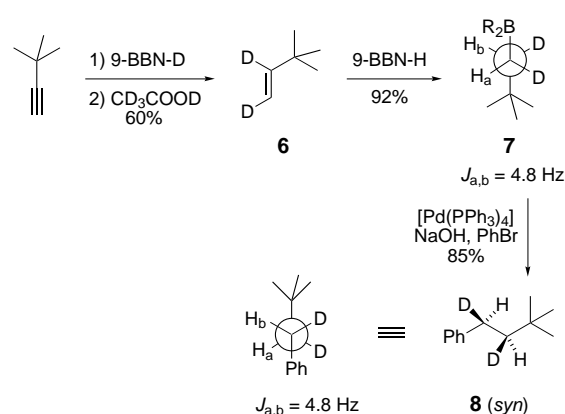
5.1. Stereochemische Aspekte der oxidativen Addition

Man nimmt an, dass der Schritt der oxidativen Addition bei der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung nach einem allgemeingültigen Grundmechanismus verläuft, der auch bei vielen anderen Kreuzkupplungsverfahren auftritt. Die oxidative Addition von Alkyl- und Alkenylhalogeniden findet dabei unter Retention der Konfiguration statt, während bei Allyl- und Benzylhalogeniden Inversion der Konfiguration beobachtet wird.^[2, 31, 46, 47]

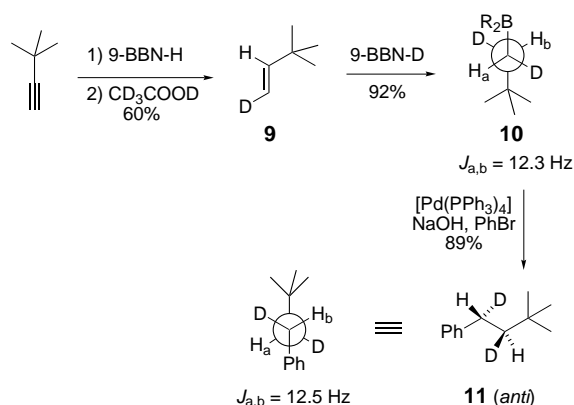
5.2. Stereochemische Aspekte der Transmetallierung

Voneinander unabhängige Studien der Arbeitsgruppen von Soderquist^[33] und Woerpel^[34] ergaben, dass die Transmetallierung (R–B → R–Pd) unter Retention der Konfiguration verläuft. Beide Arbeitsgruppen nutzten ein NMR-spektroskopisches Verfahren, bei dem die Vorliebe von sperrigen Substituenten an 1,2-disubstituierten Ethanen zur Bildung einer antiperiplanaren Konformation genutzt wird.^[48] Die Konfiguration kann dann anhand der Analyse der Kopplungskonstanten der vicinalen Protonen ermittelt werden.

Für ihre Studie synthetisierten Soderquist und Matos die bekannten *syn*- und *anti*-Derivate **8** und **11** von *t*Bu(CHD)-(CHD)Ph (Schema 1 und 2).^[49] Die Hydroborierung von 3,3-Dimethyl-1-butin mit 9-BBN-D und anschließende Umsetzung mit CD₃CO₂D ergaben das Dideuteroalken **6**. Eine weitere Hydroborierung von **6** mit 9-BBN-H und anschließende Suzuki-Kupplung mit PhBr lieferten **8**, dessen H_a-H_b-Kopplungskonstante von 4.8 Hz für eine *syn*-Konfiguration



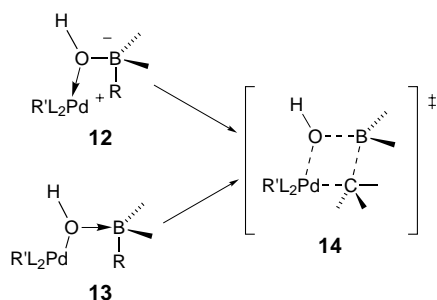
Schema 1. Soderquist et al. zeigten, dass die Hydroborierung eines *cis*-Dideuteroalkens und anschließende Kreuzkupplung zu einem *syn*-Addukt führen.



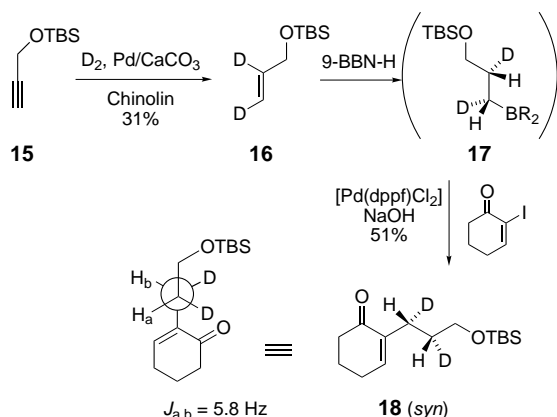
Schema 2. Die Hydroborierung eines *trans*-Dideuteroalkens und anschließende Kreuzkupplung führen zum *anti*-Addukt. Diese Arbeiten zeigen, dass die Transmetallierung mit Retention der Konfiguration am Kohlenstoffatom erfolgt.

spricht. Da die Hydroborierung ein *syn*-Additionsprozess^[50] ist und die reduktive Eliminierung der Pd-Zwischenstufe bekannterweise unter Retention der Konfiguration verläuft,^[51] schlussfolgerten Soderquist et al., dass der Transmetallierungsschritt ebenfalls unter Retention der Konfiguration verläuft. Durch Umkehrung der Reihenfolge der Zugabe der Reagentien wurde das *anti*-Isomer **11** hergestellt, wobei die H_a-H_b Kopplungskonstante von 12.5 Hz in Einklang mit der Transmetallierung unter Retention der Konfiguration war (Schema 2).

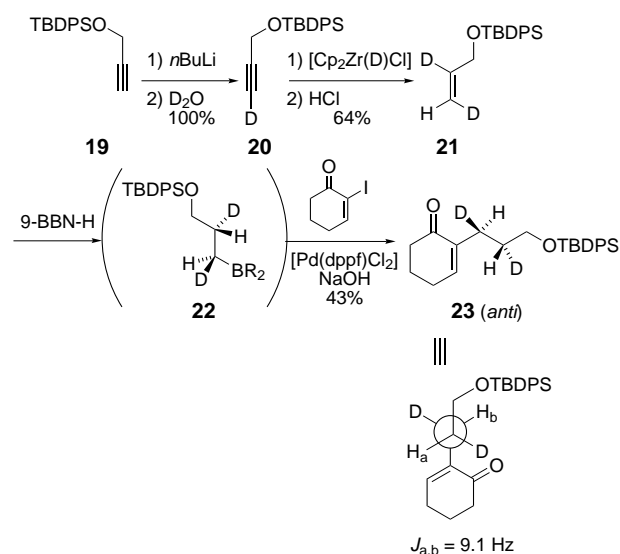
Soderquist et al. argumentierten, dass das μ_2 -Hydroxo-verbrückte Übergangszustandsmodell **14** (Schema 3) mit der Transmetallierung unter Retention der Konfiguration in Einklang stehe. Der Übergangszustand kann entweder aus dem Hydroxyboranat-Palladium-Komplex **12** oder aus dem Boran-Palladiumhydroxid-Komplex **13** gebildet werden. Beide Strukturen waren vorher von Miyaura und Suzuki als mögliche Zwischenstufen vorgeschlagen worden.^[5] Soderquist et al. stellten fest, dass der Mechanismus von der Lewis-Acidität des Organoborans abhängt (siehe Abschnitt 5.3). Bei einer gleichzeitig durchgeführten ähnlichen Untersuchung kamen Woerpel und Ridgway ebenfalls zu dem Schluss, dass die Transmetallierung unter Retention der Konfiguration verläuft (Schema 4 und 5).



Schema 3. Mechanismus der Transmetallierung.



Schema 4. Woerpel et al. zeigten ebenfalls, dass die Hydroborierung eines *cis*-Dideuteroalkens und anschließende Kreuzkupplung zu einem *syn*-Addukt führen.

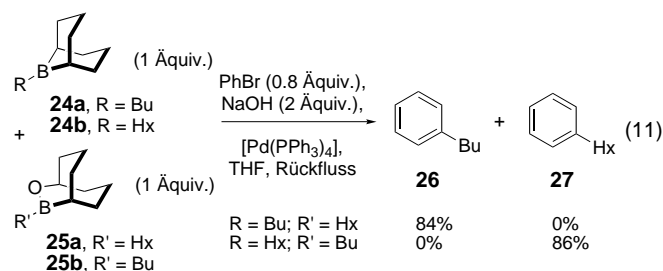


Schema 5. Die Hydroborierung eines *trans*-Dideuteroalkens und anschließende Kreuzkupplung führen zum *anti*-Addukt. Auch diese Arbeiten zeigen, dass die Transmetallierung mit Retention der Konfiguration am Kohlenstoffatom erfolgt.

5.3. Die Rolle des Borsubstituenten beim Kupplungsprozess

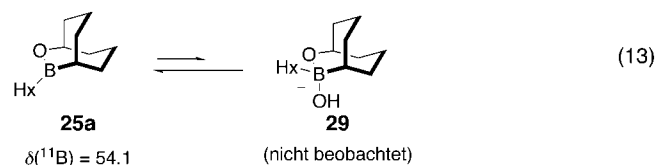
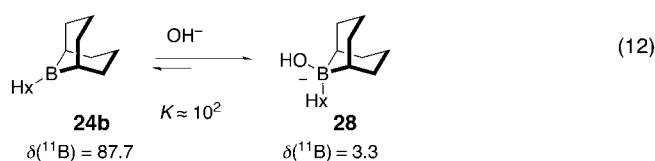
Um die Auswirkungen der Borsubstituenten auf die Geschwindigkeit der Kupplungsreaktion zu bewerten, führten Soderquist und Matos ein Konkurrenzexperiment mit dem *B*-Alkyl-9-BBN-Derivat **24** und dem *B*-Alkyl-OBBD-Gegen-

stück **25** durch [Gl. (11)]. Das 9-BBN-Derivat **24** stellte sich dabei als wesentlich reaktiver als das Homooxaderivat **25** heraus. Dies wurde durch die ausschließliche Bildung von



Phenylbutan **26** in einem Experiment gezeigt, bei dem **24a** (R = Butyl) und **25a** (R' = Hexyl) um den Reaktionspartner Phenylbromid konkurrierten. Dieser Befund wurde durch die alleinige Bildung von Phenylhexan **27** in einer analogen Konkurrenzreaktion mit **24b** (R = Hexyl) und **25b** (R' = Butyl) gestützt.

Soderquist und Matos stellten die Hypothese auf, dass die unterschiedliche Reaktivität der beiden Borane mit ihrer unterschiedlichen Lewis-Acidität zusammenhänge. Sie überprüften dies anhand des Boran \rightleftharpoons Hydroxyboranat-Gleichgewichts [Gl. (12) und (13)]. Die Borane wurden mit NaOH titriert und die Veränderungen der chemischen Verschiebung



in ihren ^{11}B -NMR-Spektren aufgezeichnet. Dabei zeigte sich, dass beim 9-BBN-Derivat **24b** ein Äquivalent NaOH das ^{11}B -NMR-Signal von $\delta = 87.7$ nach $\delta = 12.0$ verschiebt, zwei Äquivalente nach $\delta = 6.0$ und drei Äquivalente nach $\delta = 3.3$ (das Spektrum veränderte sich nicht mehr bei weiterer Zugabe von NaOH). Dagegen führte die Titration des OBBD-Derivats **25a** mit NaOH zu keiner erkennbaren Veränderung im ^{11}B -NMR-Spektrum. Diese Untersuchungen stützen die Annahme, dass das 9-BBN-Derivat **24b** viel Lewis-acider ist als **25a**. Es ist deshalb unter Suzuki-Reaktionsbedingungen äußerst wahrscheinlich, dass im Fall von **24b** das korrespondierende Hydroxyboranat **28** im Transmetallierungsschritt beteiligt ist, während das OBBD-Derivat **25a** eher im Transmetallierungsschritt beteiligt ist als sein korrespondierendes Hydroxyboranat **29**. Dies lässt darauf schließen, dass die Transmetallierung für die 9-BBN-Derivate **24** über eine Zwischenstufe des Typs **12** verläuft, die Transmetallierung der OBBD-Derivate **25** hingegen über **13** (Schema 3).

5.4. Die Rolle der Base beim Kupplungsprozess

Soderquist und Matos stellten fest, dass die Base sogar an fünf verschiedenen Schritten des Reaktionsmechanismus der *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion beteiligt ist. Die bedeutendste Rolle dürfte die Base wohl bei der Umwandlung der Alkyl-9-BBN-Spezies in die reaktivere Spezies $[R-9-BBNH]^-$ spielen. Die anderen vier Aspekte sind: 1) Hydrolyse der $Pd^{II}X$ -Zwischenstufe zur reaktiveren $Pd^{II}OH$ -Verbindung; 2) Komplexierung des $HOBR_2$ -Nebenprodukts, das mit dem Trialkylboran um die Base konkurrieren kann (deshalb die Notwendigkeit für zwei Äquivalente Base in der Reaktion); 3) Beschleunigung der Kupplungsgeschwindigkeiten der OBBD-Derivate; 4) Regenerierung des Katalysators.

Basierend auf diesen Untersuchungen schlugen Soderquist und Matos einen detaillierteren Katalysezyklus für die *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion vor, der die wichtige Rolle der Base sowohl für die 9-BBN-artigen Organoborane (oberer Zyklus in Abbildung 3) als auch für die OBBD-artigen Organoborane (unterer Zyklus in Abbildung 3) berücksichtigt.

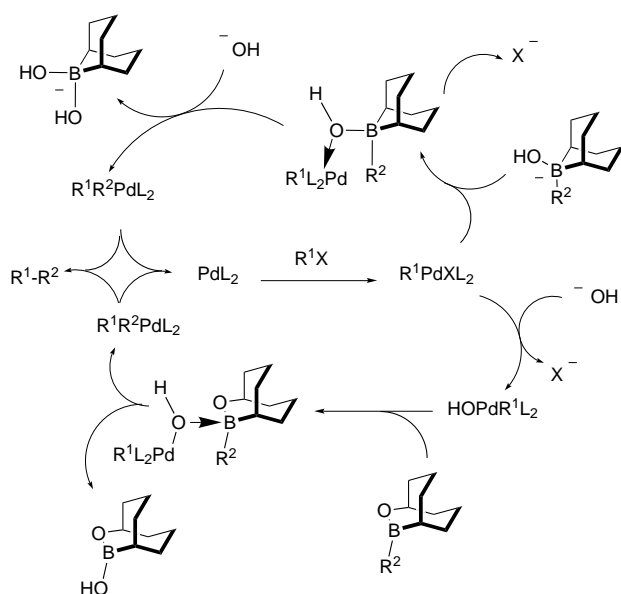
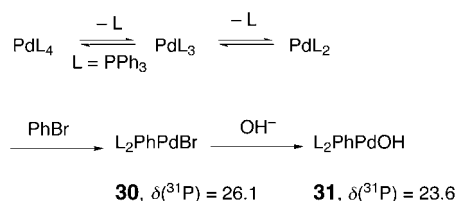


Abbildung 3. Modifizierter Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Reaktion.

Die Hydrolyse der $Pd^{II}X$ -Zwischenstufe zur $Pd^{II}OH$ -Zwischenstufe konnte direkt durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Wie in Schema 6 gezeigt, reagierte $[Pd(PPh_3)_4]$ (breites Singulett, $\delta = 18.0$) mit PhBr sauber zu $[BrPdPh(PPh_3)_2]$ **30**, dem Produkt der oxidativen Addition ($\delta = 26.1$), und zu PPh_3 ($\delta = -3.2$). Wenn diese Mischung mit zwei Äquivalenten NaOH behandelt wurde, hydrolysierte **30**



Schema 6. Der Nachweis der Hydrolyse des $Pd^{II}Br$ -Intermediats wurde durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie erbracht.

teilweise zu $[HOPdPh(PPh_3)_2]$ **31** ($\delta = 23.6$). Nach Zugabe der Base erhöhte sich außerdem die Menge an Triphenylphosphanoxid (TPPO, $\delta = 27.0$) in der Reaktionsmischung deutlich, eine Folge der Reduktion $Pd^{II} \rightarrow Pd^0$. Die Umsetzung von **30** zu **31** wurde durch Erhitzen der Mischung unter Rückfluss (THF) beschleunigt.

5.5. Reaktionskinetik

Soderquist und Matos untersuchten ferner sowohl für 9-BBN als auch für Bu-OBBD die Reaktionskinetik. Für die Reaktion von PhBr mit $[(HO)Bu-9-BBN]^-$ stellten sie fest, dass die Reaktionsgeschwindigkeit unabhängig von der Konzentration des Anions war, aber nach erster Ordnung abhängig von $[PhBr]$. Somit ist im Katalysezyklus die oxidative Addition der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Kupplung von Bu-9-BBN-Derivaten mit PhBr. Dagegen stellte sich heraus, dass die Geschwindigkeit der Reaktion von Bu-OBBD mit PhBr unabhängig von $[PhBr]$ und $[Bu-OBBD]$ war, aber nach erster Ordnung abhängig von der Base. Dementsprechend ist für die Kupplung von Bu-OBBD mit PhBr die Hydrolyse von $[BrPdPh(PPh_3)_2]$ der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

6. Die Bandbreite der Substrate

6.1. Kreuzkupplung mit Vinyl- und Arylhalogeniden


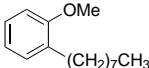


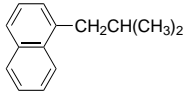
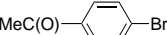
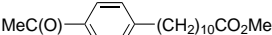
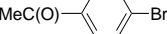
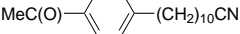
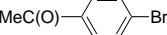
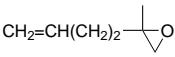
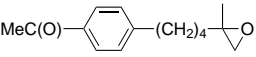
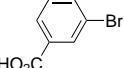
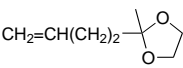
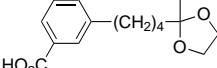
Miyaura et al. erkannten bei ihren frühen Untersuchungen,^[13] dass eine Kombination von $[PdCl_2(dppf)]$ und Natriumhydroxid in THF/Wasser unter Rückfluss akzeptablen Umsatz bei der Kreuzkupplung lieferte. Die Voraussetzung dafür war aber, dass weder an den Alkylboranen noch an den Arylhalogeniden basenempfindliche funktionelle Gruppen vorhanden waren (Tabelle 3, Nr. 1, 2). Für basenempfindliche Substrate konnten bessere Ergebnisse mit Kaliumcarbonat oder -phosphat, suspendiert in DMF, bei 50 °C erzielt werden (Tabelle 3, Nr. 3–6).

Ihre Untersuchungen umfassten auch Kreuzkupplungen von Alkylboranen mit einer Vielzahl von Vinylbromiden (Tabelle 4).^[42, 52] Bei diesen Reaktionen bleibt wieder die Konfiguration der Doppelbindung vollständig erhalten.

Bei der *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion wird der hohe Grad an Chemo- und Stereoselektivität des anfänglichen Hydroborierungsschritts wirkungsvoll genutzt. So werden beispielsweise bei der chemoselektiven Hydroborierung des Triens **32** die Kupplungsprodukte in guten Ausbeuten erhalten [Gl. (14) und (15)].^[21]


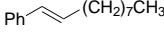

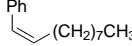

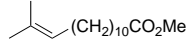

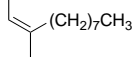
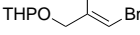
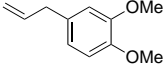
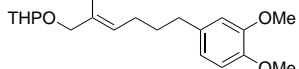
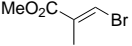
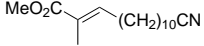
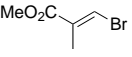

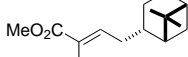
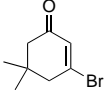
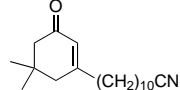

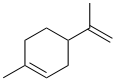
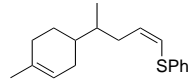
Die stereoselektive Hydroborierung des 20-(21)-Methylensteroids **35**, das in mehreren Stufen aus Pregnenolonacetat erhalten wurde, ergab vorwiegend die (20*R*)-21-Borylsteroidzwischenstufe,^[53, 54] aus der mit Ethyl-(*E*)- β -brommethacrylat das Kreuzkupplungsprodukt **36** in 75 % Ausbeute entstand [Gl. (16)].^[21] (Für ein weiteres Beispiel siehe Tabelle 4, Nr. 7.) Eine weitere Arbeit zur Synthese trisubstituierter Alkene durch Kreuzkupplung von Alkylboranen mit Vinyljodiden stammt von Corey und Roberts.^[55]

Tabelle 3. Kreuzkupplungen mit Arylhalogeniden und 9-Alkyl-9-BBN.^[a]

Nr.	Arylhalogenid	Alken	Produkt	Ausb. [%]
1		1-Octen		90, 71 ^[b]
2				88, 71 ^[b]
3		$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{Me}$		88 ^[c]
4		$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CN}$		98 ^[c]
5				52 ^[c]
6				77 ^[c]

[a] Wenn nicht anders angegeben, wurden die Reaktionen wie folgt durchgeführt: 1) Das in THF gelöste Alken (1 Äquiv.) wurde mit 9-BBN-H (1.1 Äquiv.) versetzt; 2) das Boran wurde zu einer Lösung aus Arylhalogenid (1 Äquiv.), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (3 Mol-%) und NaOH (3 Äquiv.) in THF gegeben und die Lösung unter Rückfluss erhitzt. [b] NaOMe (1.5 Äquiv.) statt NaOH. [c] K_2CO_3 (2 Äquiv.) statt NaOH; Reaktion bei 50 °C in DMF/THF.

Tabelle 4. Kreuzkupplungen mit Vinylbromiden und 9-Alkyl-9-BBN.^[a]

Nr.	Vinylbromid	Alken	Produkt	Ausb. [%]
1		1-Octen		85
2		1-Octen		90
3		$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{Me}$		69, ^[b] 92 ^[c]
4		1-Octen		98
5				80
6		$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CN}$		80 ^[b]
7				73, ^[b] 79 ^[c]
8		$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CN}$		81, ^[b] 72 ^[c]
9				90

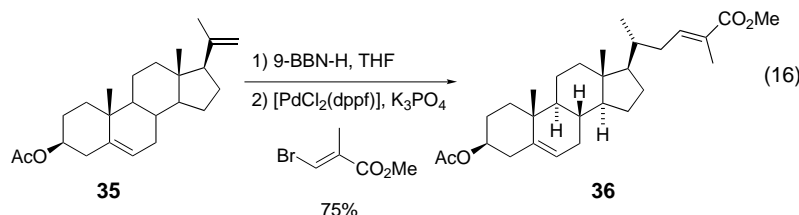
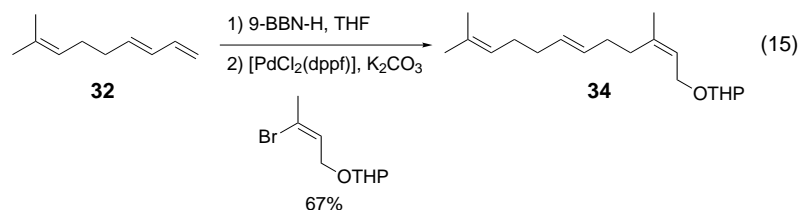
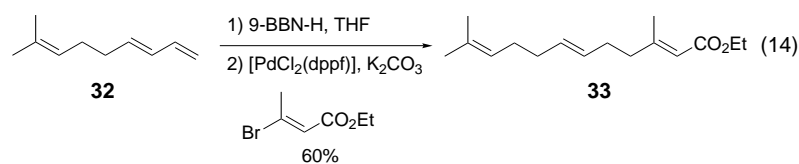
[a] Wenn nicht anders angegeben, wurden die Reaktionen wie folgt durchgeführt: 1) Das in THF gelöste Alken (1 Äquiv.) wurde mit 9-BBN-H (1.1 Äquiv.) versetzt; 2) das Boran wurde zu einer Lösung aus Vinylhalogenid (1 Äquiv.), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (3 Mol-%) und NaOH (3 Äquiv.) in THF gegeben und die Lösung unter Rückfluss erhitzt. [b] K_2CO_3 (2 Äquiv.) statt NaOH; Reaktion bei 50 °C in DMF/THF. [c] K_3PO_4 (1 Äquiv.) statt NaOH; Reaktion bei 50 °C in DMF/THF.

6.2. Kreuzkupplung mit Aryl- und Vinyltriflaten

Organoborane können auch Kreuzkupplungen mit Aryl- und Vinyltriflaten eingehen.^[29] Derartige Triflate können leicht aus Phenolen bzw. Enolaten erhalten werden.^[56, 57] Eine repräsentative Zusammenstellung von Substraten gibt Ta-

belle 5. Diese Kreuzkupplungen werden durch $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ oder $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ katalysiert und in Gegenwart von K_3PO_4 in Dioxan oder THF durchgeführt.

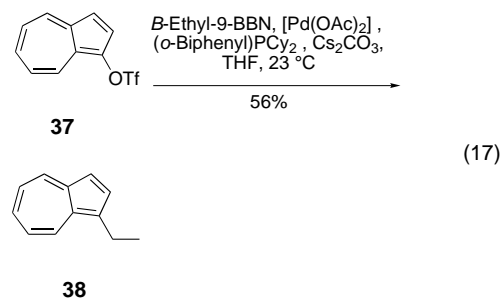
Molander und Ito berichteten kürzlich über Kupplungsreaktionen von Aryl- und Vinyltriflaten mit Kaliumalkyltrifluoroboraten (Tabelle 6).^[20] Diese sind feste, kristalline, luft-



und wasserbeständige Reagentien, die leicht aus den entsprechenden Alkylboronsäuren und -estern hergestellt werden können. Sie gehen in Gegenwart von $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ und Cs_2CO_3 Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit Vinyl- und Aryltriflaten ein, wenn die Reaktionsmischung in THF/ H_2O unter Rückfluss erhitzt wird. Dabei wird, wie aus Tabelle 6 hervorgeht, eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert.

Danheiser et al. stellten fest, dass für die besonders anspruchsvolle Kreuzkupplung eines Azulentriflats mit *B*-

Ethyl-9-BBN unbedingt der Buchwald-Ligand (*o*-Biphenyl)PCy₂ erforderlich ist [Gl. (17)].^[58] Occhiato et al. erkannten, dass aus sechs- und



siebengliedrigen *N*-Alkoxy-carbonyllactamen erhaltene Vinyltriflate Kreuzkupplungen mit Allyl- und Alkylboronsäuren und -estern eingehen (Tabelle 7).^[59] Während die Allylboronsäureester unter Standardbedingungen kuppelten (katalytische Mengen an $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2]$, Na_2CO_3 , THF, H_2O , Rückfluss), benötigten die Alkylboronsäuren für eine annehmbare Umsetzungsgeschwindigkeit die Zugabe von Ag_2O . Interessanterweise wurden mit den Sechsring-Triflaten wesentlich höhere Ausbeuten erzielt als mit den Siebenring-Triflaten.

6.3. Intramolekulare Kreuzkupplung

Miyaura et al. demonstrierten, dass Fünf- und Sechsringe mithilfe der *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion von Aryl- oder Vinylhalogeniden erhalten werden können, wenn diese endständige Doppelbindungen aufweisen (Tabelle 8).^[21] Die Kreuzkupplungen wurden in THF/ H_2O -Lösung (0.2 M) mit katalytischen Mengen an $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ und NaOH (3 Äquiv.) durchgeführt. Die Autoren räumten jedoch ein, dass sie mit diesem Cyclisierungsverfahren nicht in der Lage waren, größere Ringe herzustellen. Die Aussichten für die Cyclisierung werden durch konkurrierende Oligomerisierungsprozesse verschlechtert, die eindeutig Risikofaktoren darstellen. Wie in Abschnitt 6.4 gezeigt wird, kann die Makrocyclisierung auch bei niedrigeren Substratkonzentrationen erreicht werden, wodurch die intramolekulare gegenüber der intermolekularen Kreuzkupplung bevorzugt wird. Oh-e et al. fanden später heraus, dass Aryl- und Vinyltriflate ebenfalls gute Substrate für die intramolekulare *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion sind [Gl. (18) und (19)].^[29]

Verbindungen mit sowohl einem vinylständigen Halogenatom als auch einer endständigen Doppelbindung, verknüpft durch eine zwei- oder dreigliedrige Kohlenstoffkette, können zu fünf- bzw. sechsgliedrigen exocyclischen Alkenen cyclisiert werden (Tabelle 9).^[60]


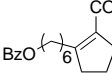

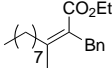
Hierauf aufbauend entwickelten Soderquist et al. ein Verfahren zur Kupplung von vinyl-

Tabelle 5. Kreuzkupplungen von Aryl- und Vinyltriflaten mit 9-Alkyl-9-BBN.^[a]

Nr.	Triflat	Alken	Produkt	Ausb. [%]
1		$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{Me}$		87, 82 ^[b]
2		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OPh}$		92, 70 ^[b]
3				65
4		1-Octen		67 ^[b]
5		$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{Me}$		89, 86 ^[b]
6				65
7				64

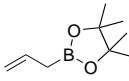

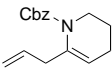
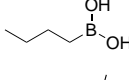

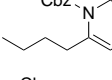
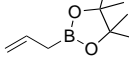

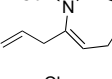
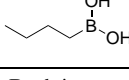

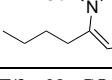
[a] Wenn nicht anders angegeben, wurden die Reaktionen wie folgt durchgeführt: 1) Das in THF gelöste Alken (1 Äquiv.) wurde mit 9-BBN-H (1.1 Äquiv.) versetzt; 2) das gebildete Boran wurde zu einer Lösung aus dem Triflat (1 Äquiv.), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (2.5 Mol-%) und K_3PO_4 (1.5 Äquiv.) in Dioxan gegeben und die Mischung auf 85 °C erhitzt. [b] Die Reaktion wurde unter Rückfluss in THF durchgeführt.

Tabelle 6. Kreuzkupplungen von organischen Halogeniden und Triflaten mit Kaliumalkyltrifluorboraten.^[a]

Nr.	Alkylboran	Triflat	Produkt	Ausb. [%]
1 ^[b]	PhCH ₂ BF ₃ K	<i>p</i> -IC ₆ H ₄ OTf	<i>p</i> -TfOC ₆ H ₄ CH ₂ Ph	16
2 ^[b]	PhCH ₂ BF ₃ K	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ OTf	<i>p</i> -TfOC ₆ H ₄ CH ₂ Ph	70
3 ^[b]	PhCH ₂ BF ₃ K	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ OTf	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂ Ph	57
4 ^[c]	NC(CH ₂) ₃ BF ₃ K	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ OTf	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ (CH ₂) ₃ CN	73
5 ^[c]	Me(CO)(CH ₂) ₄ BF ₃ K	<i>p</i> -AcC ₆ H ₄ OTf	<i>p</i> -AcC ₆ H ₄ (CH ₂) ₄ (CO)Me	79
6 ^[c]	CH ₃ (CH ₂) ₇ BF ₃ K	<i>m</i> -CNC ₆ H ₄ OTf	<i>m</i> -CNC ₆ H ₄ (CH ₂) ₆ Br	65
7 ^[c]	Br(CH ₂) ₆ BF ₃ K	<i>p</i> -AcC ₆ H ₄ OTf	<i>p</i> -AcC ₆ H ₄ (CH ₂) ₆ Br	61
8 ^[c]	BzO(CH ₂) ₆ BF ₃ K			68
9 ^[c]	CH ₃ (CH ₂) ₇ BF ₃ K			75

[a] Das Kaliumalkyltrifluorborat (1 Äquiv.) wurde mit dem Triflat (1 Äquiv.) in Gegenwart von [Pd(Cl₂)(dppf)] (9 Mol-%) und Cs₂CO₃ (3 Äquiv.) in THF/H₂O 18 h unter Rückfluss erhitzt. [b] Die Borate wurden über die entsprechenden Grignard-Verbindungen hergestellt. [c] Die Borate wurden durch katalytische Hydroborierung hergestellt.

Tabelle 7. Suzuki-Kupplung von Vinyltriflaten auf Didehydropiperidin- und -azepin-Basis.

Nr.	Boronat	Triflat	Produkt	Ausb. [%]
1 ^[a]				65
2 ^[b]				93
3 ^[a]				27
4 ^[b]				22

[a] Die Reaktionen wurden bei 80 °C in THF/2 M Na₂CO₃ (aq) mit 1 Äquiv. des Vinyltriflats und 1.5 Äquiv. des Boronats in Gegenwart von [(Ph₃P)₂PdCl₂] (5 Mol-%) durchgeführt. [b] Die Reaktionen wurden in Toluol bei 80 °C mit 1 Äquiv. des Vinyltriflats und 2 Äquiv. des Boronats in Gegenwart von K₂CO₃ (3 Äquiv.), Ag₂O (2 Äquiv.) und [PdCl₂(dppf)] (3 Mol-%) durchgeführt.

schen geminalen Dibromiden mit symmetrischen Bisboranen, die aus den entsprechenden Bisalkenen erhalten wurden (Tabelle 10).^[61] An diesem Verfahren sind intermolekular-intramolekulare Domino-Kreuzkupplungen beteiligt. Versuche, diese Methode auf die Synthese von Fünfringen ausge-

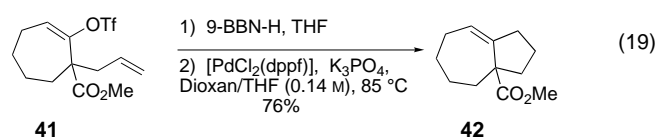
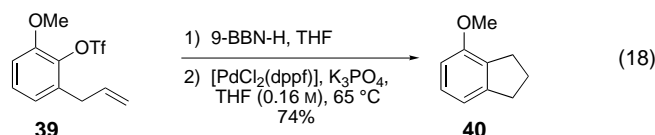
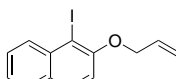
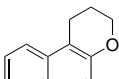
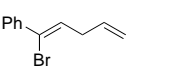
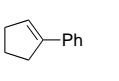
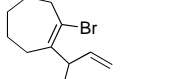
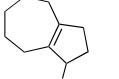
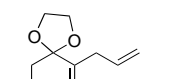
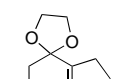
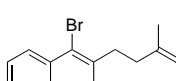
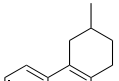
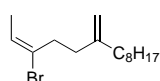
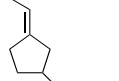
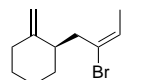
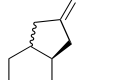
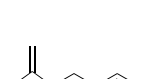
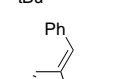
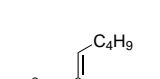
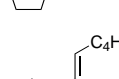
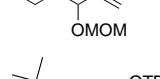
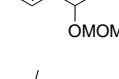


Tabelle 8. Intramolekulare *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktionen.^[a]

Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			70
2			67
3			68
4			84
5			77

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Alken (1 Äquiv.), 9-BBN-H (1.05 Äquiv.), THF, 0 → 23 °C; 2) [PdCl₂(dppf)] (1.5 Mol-%), NaOH (3 Äquiv.), THF/H₂O (0.2 M).

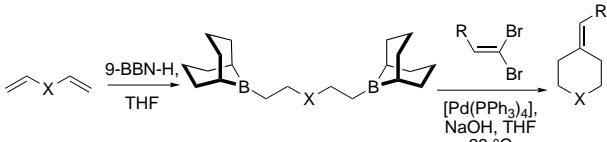
Tabelle 9. Synthese exocyclischer Alkene.

Nr.	Alkylhalogenid	Produkt	Ausb. [%]
1			71, ^[a] 80 ^[b]
2			68 ^[a, c]
3			83, ^[a] 72 ^[b]
4			51, ^[a] 69 ^[b]
5			60 ^[a]

[a] 1) 9-BBN-H (1.05 Äquiv.), THF, 0 → 23 °C; 2) [PdCl₂(dppf)] (1.5 Mol-%) und 3 M NaOH (3 Äquiv.) in THF (0.14 M), 60 °C. [b] Hydroborierung wie oben, danach [Pd(PPh₃)₄] (3 Mol-%), K₃PO₄ (1.5 Äquiv.), Dioxan/THF (0.12 M), 60 °C. [c] Diastereomerenmischung (3:7).

hend von 1,4-Dienen zu übertragen, waren nach Aussage der Autoren nicht erfolgreich.

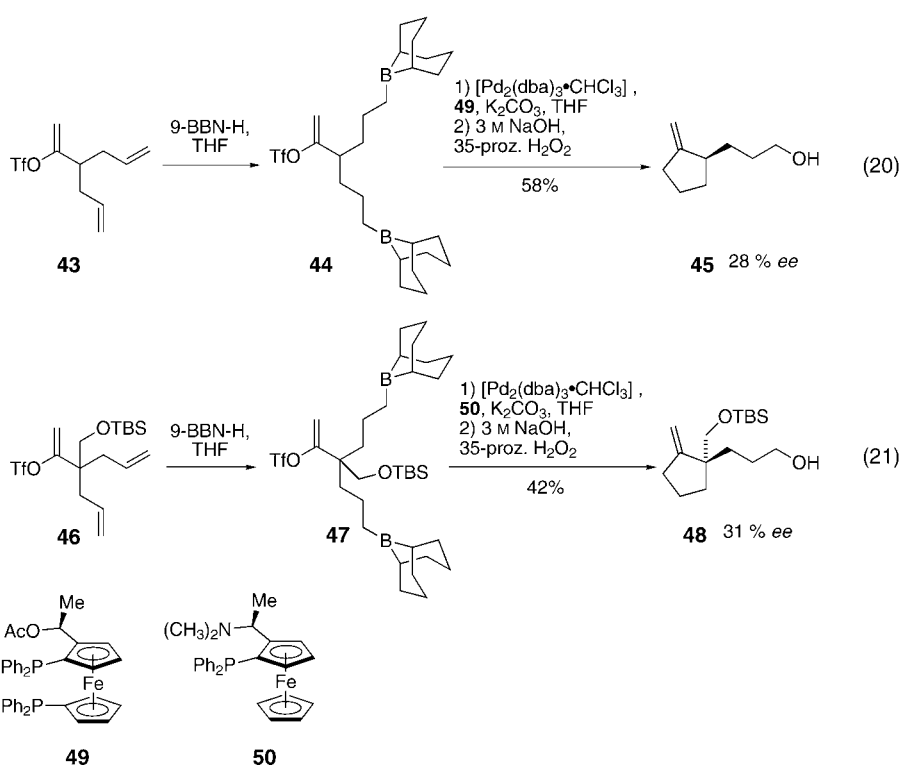
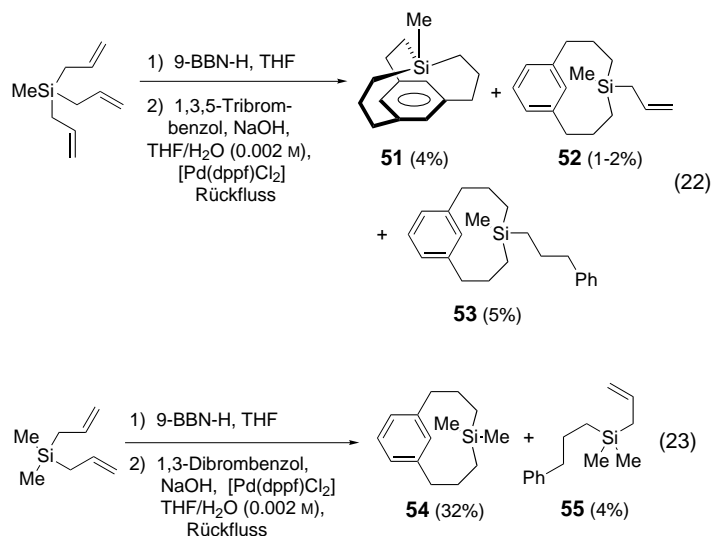
Als Erweiterung dieses Cyclisierungsverfahrens stellten Shibasaki et al. die asymmetrische Synthese der Cyclopentanderivate **45** und **48** vor, bei der die chiralen Liganden **49** und **50** in der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion eingesetzt

Tabelle 10. Synthese exocyclischer Alkene mit Bisboranen.^[a]


Nr.	X	R	Ausb. [%]
1	CH ₂	Phenyl	56
2	CH ₂	<i>p</i> -Biphenyl	42
3	CH ₂	<i>p</i> -Tolyl	34
4	CH ₂	<i>p</i> -Anisyl	76
5	CH ₂	<i>n</i> -Butyl	44
6	Si(CH ₃) ₂	Phenyl	45
7	Si(CH ₃) ₂	<i>p</i> -Biphenyl	60
8	Si(CH ₃) ₂	2-Furyl	36
9	Si(CH ₃) ₂	<i>p</i> -Tolyl	25
10	Si(CH ₃) ₂	<i>p</i> -Anisyl	41
11	Si(CH ₃) ₂	<i>n</i> -Butyl	45
12	C(H)OTBS	Phenyl	38
13	C(H)OTBS	Methyl	64

[a] Das Alken (1 Äquiv.) wurde in THF bei 25 °C mit 9-BBN-H versetzt. Zu dieser Lösung wurden anschließend das Vinylbromid (1 Äquiv.), NaOH (4 Äquiv.), THF/H₂O (0.09 M) und [Pd(PPh₃)₄] (6 Mol-%) bei 25 °C gegeben.

Miyaura-Reaktion wurden von Kwochka et al. veröffentlicht, die mit dieser Reaktion Silametacyclophane [Gl. (22) und (23)] und [6.6]Metacyclophane synthetisierten [Gl. (24)].^[63, 64]



wurden [Gl. (20) und (21)].^[62] Obwohl der erzielte Enantiomerenüberschuss nur gering ist (28 bzw. 31 % ee), stellt diese Arbeit einen wesentlichen Fortschritt auf dem Gebiet dar.

6.4. Makrocyclisierungen

Die ersten, mäßig erfolgreichen, Knüpfungen von Ringen mit mehr als sechs Gliedern durch die *B*-Alkyl-Suzuki-

Die Hydroborierung von Methyltriallylsilan und anschließende Kupplung mit 1,3,5-Tribrombenzol ergaben das gewünschte Produkt 4-Methyl-4-sila[3^{4,10}]-[7]metacyclophan **51** in 4% Ausbeute [Gl. (22)]. Als weitere, unerwünschte Produkte entstanden die Silacyclen **52** (1–2%) und **53** (5%). Diese Verbindungen wurden für die Untersuchung der Anisotropieeffekte durch NMR-Analyse genutzt. Eine höhere Ausbeute an Makrocyclisierungsaddukt konnte im Fall von **54** durch die Kupplung von Diallyldimethylsilan mit 1,3-Dibrombenzol erreicht werden [Gl. (23)]. Nach Aussage von Kwochka et al. reagierten jedoch weder 1,2- noch 1,4-Dibrombenzol unter ähnlichen Bedingungen zu den entsprechenden Silacyclophanen.

Bei einer analogen Untersuchung führte die Kupplung des Bisborans **56** mit 1,3-Dibrombenzol zu einer Ausbeute von 6% des gewünschten [6.6]Metacyclophans **57**, daneben wurden die linearen Verbindungen **58a** und **58b** erhalten [Gl. (24)].

Eine für die Naturstoffsynthese relevantere Untersuchung zu Makrocyclisierungen wurde später von Danishefsky und Chemler beschrieben (Tabelle 11).^[45] Die Reaktionen wurden in verdünnter Lösung (0.003 M) und unter langsamer Zugabe der Alkylboranzwischenstufe zu einer Lösung des Katalysators durchgeführt. Bei einer ersten Variation der Reaktionsbedingungen wurde das Boran zu einer verdünnten Lösung von Cs₂CO₃, [PdCl₂(dppf)] und AsPh₃ in THF/DMF/H₂O gegeben.^[65] In einer zweiten Variation wurde das Boran erst mit TIOEt versetzt und die

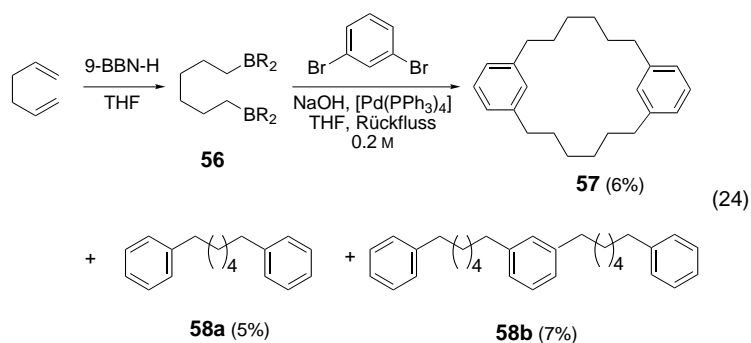


Tabelle 11. *B*-Alkyl-Suzuki-Makrocyclisierungen.^[a]

Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			22 ^[b]
2			23
3			41
4			40, 60 ^[b]
5			46 ^[b]

[a] Alle Reaktionen wurden, wenn nicht anders angegeben, wie folgt ausgeführt: 1) Die endständige Doppelbindung wurde mit 9-BBN-H (1.5 Äquiv.) 1.5 h bei 23 °C in THF (0.5 M) hydroboriert; 2) die Lösung des Borans wurde mit THF verdünnt und mit einer Spritzenpumpe über 3–5 h zu einer Lösung von [PdCl₂(dppf)] (0.2 Äquiv.), AsPh₃ (0.2 Äquiv.), Cs₂CO₃ (3 Äquiv.) und H₂O (40 Äquiv.) in THF/DMF 10:1 (0.003 M bezogen auf das Substrat) gegeben. [b] Wasser (5 Äquiv.) und TIOEt (3 Äquiv.) wurden zur Boranlösung gegeben, vor deren Zugabe zur Katalysatormischung (Cs₂CO₃ und zusätzliches Wasser wurden bei diesen Reaktionen weggelassen).

resultierende Mischung danach tropfenweise zu einer verdünnten Lösung von [PdCl₂(dppf)] und AsPh₃ in THF/DMF/H₂O gegeben.^[43, 44] Zwar lieferten die *ortho*-substituierten Iodobenzole relativ geringe Ausbeuten an Cyclisierungsaddukt (Tabelle 11, Nr. 1 und 2), doch konnten durch Vergrößerung des Abstands zwischen den reaktiven Zentren und dem Arylring und durch Erweiterung der Ringgröße die Ausbeuten verbessert werden (Nr. 3). Auch die transanuläre Makrocyclisierung hat sich als brauchbares Verfahren erwiesen (Nr. 4 und 5), besonders wenn TIOEt als Base eingesetzt

wurde. Anscheinend wurde durch die reaktionsbeschleunigende Wirkung der Thalliumbase die Geschwindigkeit der gewünschten Makrocyclisierung stärker erhöht als die konkurrierender Oligomerisierungsprozesse.

6.5. Carbonylierungskreuzkupplung

Eine weitere wichtige Anwendung der *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion ist die Synthese von unsymmetrischen Ketonen über die Pd-katalysierte Reaktion von Alkylboranen mit Vinyl- oder Alkylhalogeniden in einer Kohlenmonoxidatmosphäre.^[31, 32] Die Synthese von α,β -ungesättigten Ketonen über die Carbonylierungskreuzkupplung von Alkylboranen und Vinyljodiden in Gegenwart von 1–3 atm Kohlenmonoxid verläuft sauber in Benzol oder Dioxan unter Verwendung von K₃PO₄ als Base und von [Pd(PPh₃)₄] oder [PdCl₂(PPh₃)₂] als Katalysator (Tabelle 12).^[32] Iodobenzol und Benzylbromid sind weitere mögliche Reaktionspartner in der Carbonylierungskupplung mit 9-Octyl-9-BBN (82 bzw. 72 % Ausbeute, nicht gezeigt).

Alkyljodide sind brauchbare Substrate für die Carbonylierungs-Suzuki-Kupplung mit Alkylboranen (Tabelle 13).^[31] Diese Reaktionen wurden effizient in Gegenwart von K₃PO₄ und katalytischen Mengen an [Pd(PPh₃)₄] in Dioxan unter Kohlenmonoxid durchgeführt. Durch Bestrahlung (100-W-Wolframlampe) wird die Reaktion wesentlich beschleunigt, was auf die Beteiligung eines Radikalprozesses bei der oxidativen Addition hindeutet. Kreuzkupplungen von Alkylhalogeniden mit einem Wasserstoffatom in β -Stellung haben oftmals den Nachteil konkurrierender Nebenreaktionen. Dazu zählt z. B. β -Hydrid-Eliminierung, die zur Bildung von Alkenen führt, oder die Isomerisierung von Alkylgruppen. Den Carbonylierungskupplungen machen diese Probleme jedoch nicht zu schaffen, wahrscheinlich, weil die CO-Insertion sehr schnell ist.

6.6. C(sp³)-C(sp³)-Kreuzkupplungen

Alkylhalogenide sind keine gebräuchlichen Substrate für die Suzuki-Reaktion, da die oxidative Addition mit ihnen langsam verläuft, die β -Hydrid-Eliminierung bei der gebildeten σ -Alkylpalladium-Zwischenstufe jedoch schnell. Ishiyama et al. stellten jedoch fest, dass Iodalkane in Gegenwart von K₃PO₄ und katalytischen Mengen an [Pd(PPh₃)₄] in Dioxan mit Alkylboranen reagieren und die entsprechenden Kupplungsaddukte in mäßigen bis guten Ausbeuten ergeben (45–71 %, Tabelle 14). Nach Aussage der Autoren ist [PdCl₂(dppf)] für diese Reaktionen kein wirkungsvoller Katalysator. Sie ließen sich auch nicht durch Licht beschleunigen.

7. Synthese nichtnatürlicher Aminosäuren

Die *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion kann wirkungsvoll zur Synthese nichtnatürlicher Aminosäuren eingesetzt werden, was erstmals von Taylor et al. erkannt und genutzt wurde.^[66] Die

Tabelle 12. Carbonylierungskreuzkupplung mit Alkylboranen.

Nr.	Vinyliodid	Alken	Produkt	Ausb. [%]
1				99 ^[a]
2				78 ^[b]
3				68 ^[b]
4				53 ^[b]
5				90 ^[c]
6				48 ^[a]
7				77 ^[a]

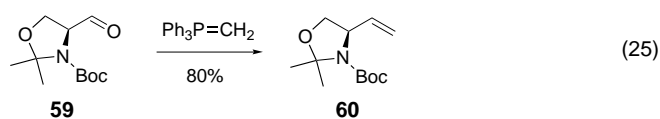
[a] 1) Das Alken (1.1 Äquiv.) wurde in THF mit 9-BBN-H (1.1 Äquiv.) versetzt, 0°C → RT; 2) Benzol, Iodalken (1 Äquiv.), K₃PO₄ (3 Äquiv.) und [Pd(PPh₃)₄] (5 Mol-%) wurden zugegeben und die Reaktion unter 1 atm CO durchgeführt. [b] Reaktionsbedingungen wie oben mit Dioxan als Lösungsmittel und unter 3 atm CO.

Tabelle 13. Carbonylierungskreuzkupplung von 9-Alkyl-9-BBN mit Alkyljodiden.^[a]

Nr.	Alkyljodid	Alken	Produkt	Ausb. [%]
1	C ₆ H ₁₃ I	1-Octen	C ₆ H ₁₃ C(O)C ₈ H ₁₇	67
2		1-Octen		65
3	<i>t</i> BuCH ₂ I	1-Octen	<i>t</i> BuCH ₂ C(O)C ₈ H ₁₇	69
4		4-Allylveratrol		73
5				65
6	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ I	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈ CN	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ C(O)(CH ₂) ₁₀ CN	65
7	MeI			50

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Das Alken (1 Äquiv.) wurde in THF mit 9-BBN-H (1.05 Äquiv.) versetzt; 2) das Boran wurde zu einer Lösung von Iodalken (1.5 Äquiv.), CO (1 atm), [Pd(PPh₃)₄] (3 Mol-%) und K₃PO₄ (3 Äquiv.) in Benzol gegeben und die Lösung 24 h mit einer 100-W-Wolframlampe bestrahlt.

Ausgangsverbindung **60** wurde durch Wittig-Olefinierung des Garner-Aldehyds **59** gewonnen, der in mehreren Stufen aus L- oder D-Serin zugänglich ist [Gl. (25)]. Die Hydroborierung von **60** mit 9-BBN-H und anschließende Suzuki-Miyaura-


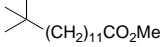
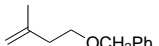
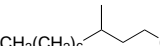
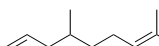
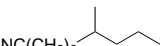
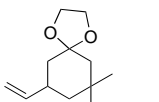
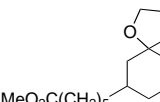


Kupplung des so erhaltenen Alkylborans mit einer Vielzahl von Vinylbromiden, -iodiden und -triflaten lieferten Bausteine für nichtnatürliche Aminosäuren in guten Ausbeuten (Tabelle 15).

Auch eine zweifache Kupplung mit dem Alken **60** ist möglich; so ließ sich *p*-Diiodbenzol in 68 % Ausbeute in das Diamid **61** überführen [Gl. (26)]. Einige der Kreuzkupplungsprodukte wurden durch Behandlung mit dem Jones-Reagens und anschließende Methylierung der resultierenden Säuren mit Diazomethan zu den Aminosäuremethylestern umgesetzt; Gleichung (27) zeigt ein Beispiel.

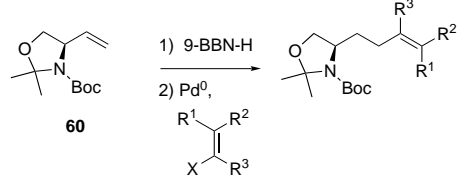

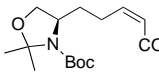

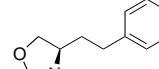

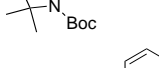

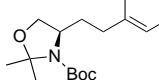

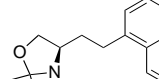

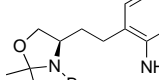

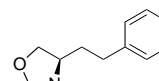
Sabat und Johnson berichteten später über eine ähnliche Methode zur Synthese von α -Aminosäuren und α -Aminoalkoholen mit einer Vielzahl von Seitenketten, die nicht in natürlichen Aminosäuren vorkommen.^[67] Die Ausbeuten für die Kupplung verschiedener Iodide und Bromide lagen im Bereich von 66 bis 89 % (Tabelle 16). Dass die Kupplung mit Iodiden schneller ist als mit Bromiden, lassen die Einträge 3 und 4 erkennen. Alle diese Addukte konnten in entsprechende Aminosäurederivate umgewandelt werden.

Tabelle 14. Kreuzkupplung von 9-Alkyl-9-BBN mit Alkyljodiden.^[a]

Nr.	Alkyljodid	Alken	Produkt	Ausb. [%]
1	MeI	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈ CO ₂ Me	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO ₂ Me	71
2	CH ₃ (CH ₂) ₅ I	CH ₂ =CH(CH ₂) ₅ CH ₃	C ₁₄ H ₃₀	64
3		CH ₂ =CH(CH ₂) ₈ CO ₂ Me		45
4	CH ₃ (CH ₂) ₅ I		CH ₃ (CH ₂) ₆ 	58
5	CH ₃ (CH ₂) ₃ I	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈ CO ₂ Me	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO ₂ Me	54
6	CN(CH ₂) ₃ I		NC(CH ₂) ₆ 	61
7	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ I		MeO ₂ C(CH ₂) ₅ 	57

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Das Alken (1 Äquiv.) wurde in THF mit 9-BBN-H (1.0 Äquiv.) versetzt; 2) die Reaktionsmischung wurde mit Dioxan verdünnt, mit [Pd(PPh₃)₄] (3 Mol-%), K₃PO₄ (3 Äquiv.) und dem Alkyljodid (1.5 Äquiv.) versetzt und auf 60 °C erhitzt.

Tabelle 15. Suzuki-Kupplung in der Aminosäuresynthese (1).^[a]

			
Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			70
2			79 (X = I)
3			72 (X = Br)
4			69
5			76
6			ca. 70
7			72 (X = I)
8			11 (X = OTf)

[a] 1) Das Alken (1 Äquiv.) wurde in THF (0.22 M) bei 0 °C mit 9-BBN-H (2 Äquiv.) versetzt und dann auf RT erwärmt; 2) die Lösung wurde mit wässriger K₃PO₄-Lösung (3 M, 2.1 Äquiv.), dem Vinyl- oder Arylhalogenid (1.1 Äquiv.) und [PdCl₂(dppf)] (5 Mol-%) in DMF versetzt.

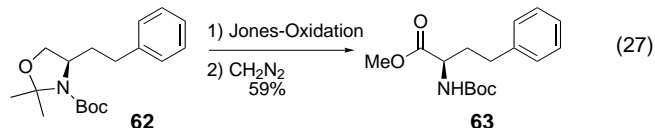
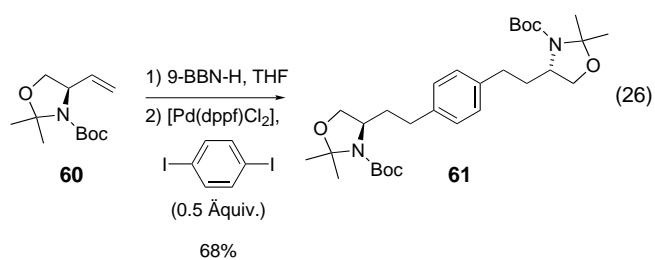
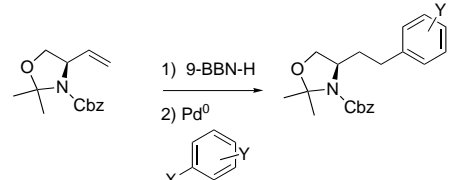
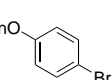
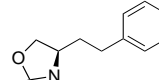
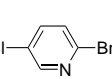
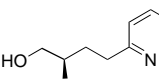
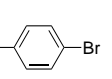
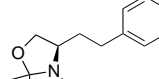
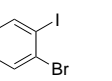
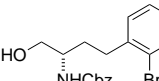
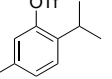
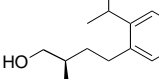
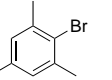
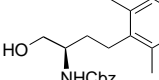
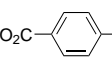
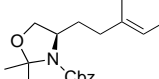


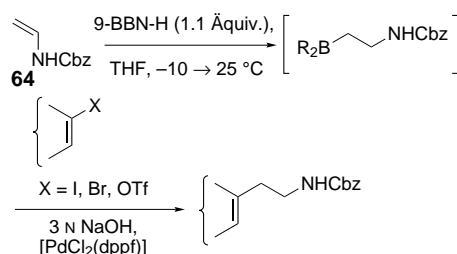
Tabelle 16. Suzuki-Kupplung in der Aminosäuresynthese (2).^[a]

			
Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			89
2			81 ^[b]
3			80
4			81 ^[b]
5			73 ^[b]
6			68 ^[b]
7			66

[a] 1) 9-BBN-H, Toluol, 80 °C; 2) 3.2 N NaOH, [Pd(PPh₃)₄] (3 Mol-%), 99 °C. [b] Das Produktgemisch wurde anschließend mit *p*-Toluolsulfonsäure in MeOH behandelt.

8. Methoden für die Synthese von Phenethyl- und Homoallylaminen

Overman und Kamatani beschrieben ein effizientes β -Aminoethylierungsverfahren mithilfe der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion ausgehend vom Benzylvinylcarbammat **64** (Schema 7),^[68] das über eine Curtius-Umlagerung von Acryloylchlorid hergestellt wurde.



Schema 7. β -Aminoethylierung über Benzylvinylcarbammatvorstufen.

Durch die Hydroborierung von **64** (1.1–1.5 Äquiv.) mit 9-BBN-H in THF und anschließende Kreuzkupplung mit einem Aryl- oder Vinylhalogenid oder -triflat (1 Äquiv.) in Gegenwart einer katalytischen Menge an $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ und eines Überschusses an 3 M wässriger NaOH-Lösung konnte eine Vielzahl von Homoallylaminen in ausgezeichneten Ausbeuten (77–97 %) hergestellt werden (Tabelle 17).

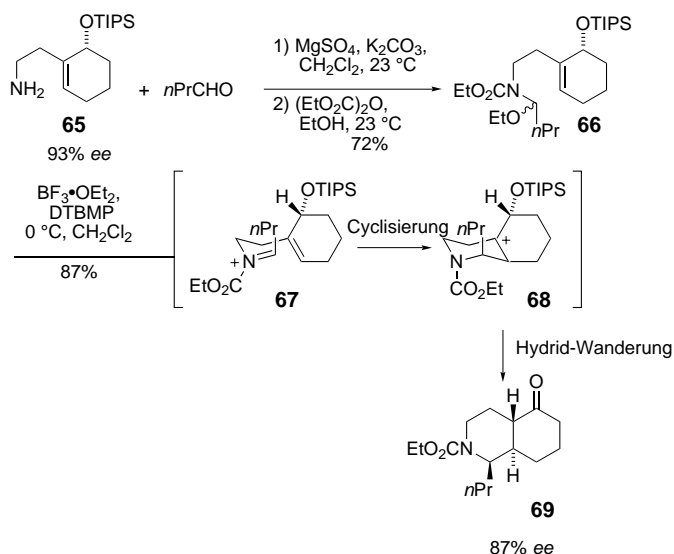
Die durch diese Methode erhaltenen Produkte wurden zur Synthese von Decahydroisochinolin-Ringsystemen eingesetzt, wie sie in Isochinolinalkaloiden vorkommen.^[69] So

Tabelle 17. Aminoethylierung von Arenen und Alkenen.^[a]

Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			87
2			80
3			94
4			88
5			97
6			94
7			77

[a] Die Kupplungen wurden in THF bei 25 °C mit 1.1–1.5 Äquiv. Boran, 1 Äquiv. Vinyl- oder Arylhalogenid oder -triflat und 9–15 Mol-% $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ durchgeführt (1–24 h). Die Boranrückstände wurden dann durch Behandlung der Reaktionsmischung mit gepufferter wässriger H_2O_2 -Lösung (30-proz.) oxidiert.

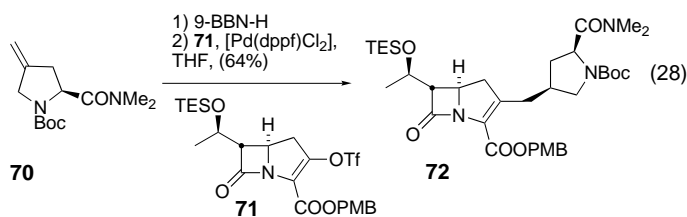
wurde, wie in Schema 8 gezeigt, nach Kondensation des primären Amins **65** mit *n*-Butanal und Ethylierung/Ethoxycarbonylierung der dabei gebildeten Imin-Einheit unter Lewis-Säure-Katalyse eine Pinacolumlagerung durchgeführt. Die folgende Hydrid-Wanderung ergab das *trans*-Decahydrochinolin **69** (87 % *ee*) mit einem axialen Substituenten an C(1).



Schema 8. Synthese von *trans*-Hydrochinolinen nach Overman.

9. Carbapeneme

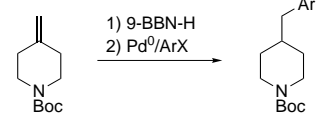
Narukawa et al. nutzten die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung zur Herstellung von mehrfach funktionalisierten Carbapenem-Antibiotika.^[70] So ermöglichte z. B. die stereoselektive Hydroborierung des Prolinderivats **70** die Kupplung mit dem Enoltriflat **71** zu **72** [Gl. (28)]. Andere funktionalisierte Alkene wurden ebenfalls eingesetzt. Es ist zu beachten, dass durch die Hydroborierung in diesem Fall ein sekundäres Stereozentrum aufgebaut wird.



10. 4-(Arylmethyl)piperidine

Eine interessante Untersuchung zur Verwendung der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung bei der Synthese von 4-(Arylmethyl)piperidinen wurde von Vice et al. bei Schering Plough durchgeführt, mit dem Ziel, pharmazeutisch wirksame Verbindungen herzustellen.^[71] Tabelle 18 lässt erkennen, dass eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert wird.

Tabelle 18. 4-(Arylmethyl)piperidine durch Suzuki-Miyaura-Kupplung.^[a]

		
Nr. ArX	Produkt	Ausb. [%]
1		98
2		82
3		60
4		88
5		87
6		77
7		80
8		72

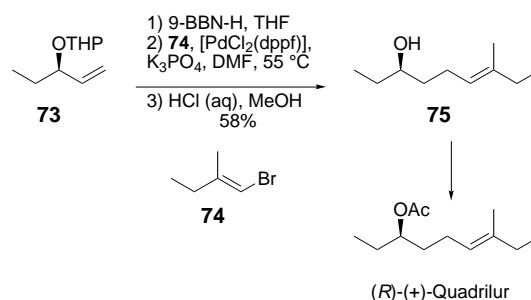
[a] Das ungesättigte Piperidin (1 Äquiv.) wurde in THF mit 9-BBN-H (1 Äquiv.) versetzt und unter Rückfluss 1 h erhitzt. Das gebildete Boran wurde zu einer Mischung aus dem Arylhalogenid (0.91 Äquiv.), [PdCl₂(dppf)] (3 Mol-%) und K₂CO₃ (3 Äquiv.) in DMF gegeben, danach wurde 3 h auf 60 °C erhitzt.

11. Die Bedeutung der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion für die Totalsynthese von Naturstoffen

Die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion hat sich in der Naturstoffsynthese mehrmals von unschätzbarem Wert erwiesen. Besonders beachtenswert ist ihr Nutzen im Zusammenhang mit der Kupplung komplexer Fragmente. Dieser Aufsatz schließt mit einer ausführlichen Zusammenfassung von Anwendungen in der Synthese aus den Jahren 1990–2001. Die Beispiele sind entsprechend dem sp²-Kupplungspartner in folgender Reihenfolge geordnet: Aryl- und Vinylhalogenide, -triflate und, schließlich, -enolphosphate.

11.1. (*R*)-(+)-Quadrilur

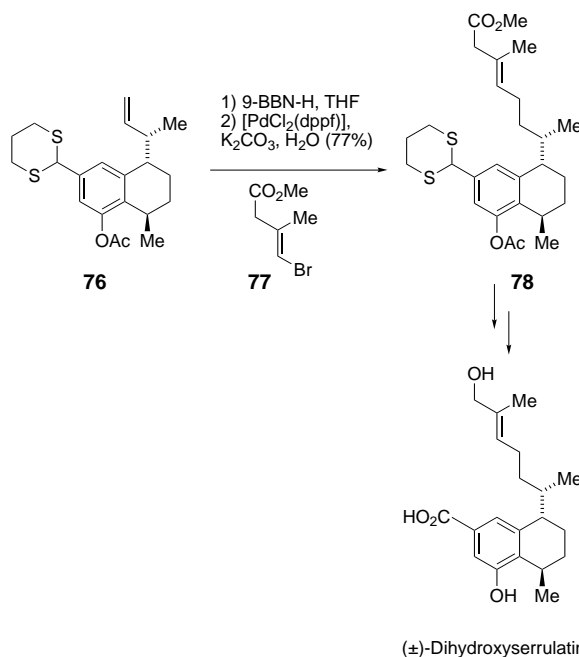
Mori und Puapoomchareon beschrieben 1990 mit der Synthese von (*R*)-(+)-Quadrilur die erste Anwendung der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung in der Naturstoffsynthese.^[72] (*R*)-(+)-Quadrilur ist ein Aggregationspheromon des Kornkäfers *Cathartus quadricollis*. Wie in Schema 9 dargestellt, ergaben die Hydroborierung der Doppelbindung des Alkens **73** mit 9-BBN-H, Pd⁰-vermittelte Kupplung mit dem Vinylbromid **74** und anschließendes Entfernen der THP-Schutzgruppe den Alkohol **75** in 58% Ausbeute. Durch Acetylieren wurde dann der Naturstoff erhalten.



Schema 9. Mori et al. setzten erstmals die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion in einer Naturstoffsynthese ein.

11.2. (±)-Dihydroxyserrulatinsäure

Ebenfalls 1990 veröffentlichten Uemura et al. eine Synthese von (±)-Dihydroxyserrulatinsäure, bei der sie die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung als Schlüsselschritt nutzten.^[73, 74] (±)-Dihydroxyserrulatinsäure gehört zur Serratant-Familie der Diterpenoide, die für ihre starken entzündungshemmenden und schmerzstillenden Eigenschaften bekannt sind. Die Hydroborierung der fortgeschrittenen Zwischenstufe **76** mit 9-BBN-H und anschließende Kreuzkupplung mit (*E*)-Methyl-β-brommethacrylat **77** in Gegenwart von [PdCl₂(dppf)], K₂CO₃ und H₂O ergaben Verbindung **78** in 77% Ausbeute (Schema 10). Durch Überführung der Methoxycarbonylgruppe in die Acetoxygruppe und Abspaltung der Schutzgruppen wurde **78** zur Zielverbindung umgesetzt.



Schema 10. Synthese von (±)-Dihydroxyserrulatinsäure (Uemura et al.).

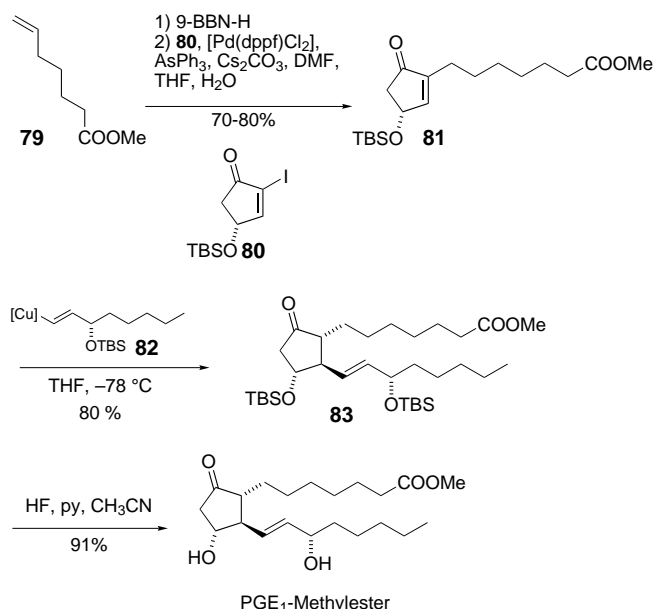
11.3. Prostaglandin E₁

Die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung wurde 1993 von Johnson et al. in eine neue Variante der Dreikomponentensynthese von Prostaglandinen eingearbeitet. Sie erzielten unter milden Bedingungen ([PdCl₂(dppf)], AsPh₃, Cs₂CO₃,

DMF/H₂O) eine sehr effiziente Kupplung des Vinyliodids **80** mit dem aus dem Alken **79** gebildeten Alkylboran (Schema 11).^[65] Die anschließende stereoselektive 1,4-Addition des Cu-prats **82** an das Enon **81** lieferte die Vorstufe **83**, von der nur noch die Schutzgruppen entfernt werden mussten, um zum Methylester von Prostaglandin E₁ zu gelangen. Von besonderer Bedeutung ist hier, dass bei der großen Mehrheit der späteren Anwendungen der Suzuki-Miyaura-Reaktion in der Naturstoffsynthese das Verfahren nach Johnson eingesetzt wurde.

11.4. Aza-C-disaccharide

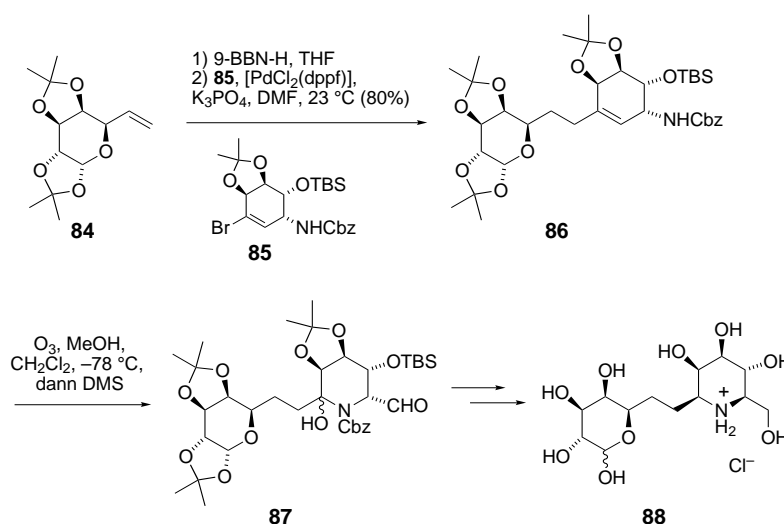
Johnson et al. berichteten 1994 über die Synthese des Aza-C-disaccharids **88**, eines potentiellen Glycosidase-Inhibitors, mithilfe des *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Verfahrens.^[75] Bei dieser Klasse



Schema 11. Unter milden Kreuzkupplungsbedingungen gelang Johnson et al. die Synthese des Methylesters von Prostaglandin E₁.

von Zuckermimetika, bei denen das glycosidische Sauerstoffatom durch eine Methyleinheit ersetzt ist, konnten die Bindungseigenschaften des Ursprungszuckers beibehalten werden; sie sind jedoch gegenüber saurer oder enzymatischer Hydrolyse weniger anfällig.

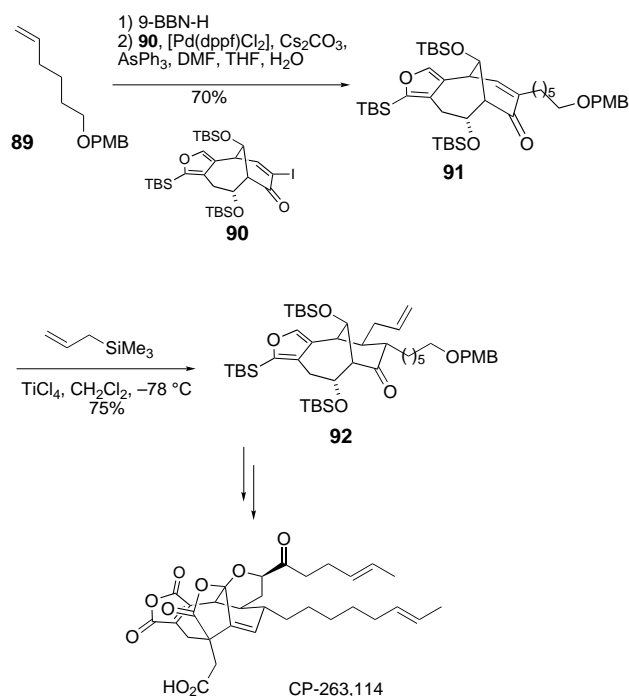
Im Schlüsselschritt, der Disaccharidkupplung, reagierte das aus dem Alken **84** (in mehreren Stufen aus D-Galactose erhalten) gebildete Alkylboran mit dem Vinylbromid **85**. Die oxidative Spaltung des dabei erhaltenen Alkens durch Ozonolyse, anschließende Reduktion und Entfernen der Schutzgruppen ergaben das gewünschte Mimetikum **88** (Schema 12).



Schema 12. Synthese von Aza-C-disacchariden nach Johnson et al.

11.5. CP-263,114

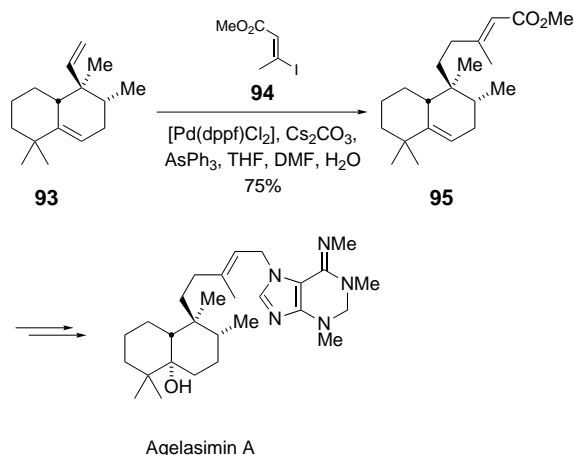
Für die Herstellung von CP-263,114 erarbeiteten Danishefsky et al. eine Sequenz ähnlich der Prostaglandin-Synthese von Johnson et al. CP-263,114 ist ein von der Struktur her einzigartiger Pilzmetabolit, der sowohl die Squalensynthese als auch die Farnesyltransferase inhibiert (Schema 13).^[76, 77] Die Kupplung des Iodenons **90** mit dem aus dem Alkenylether **89** erhaltenen Boran führte zum tricyclischen Enon **91**. Eine Sakurai-1,4-Addition ermöglichte dann die Einführung der zweiten Seitenkette mit der gewünschten relativen Konfiguration (*trans*) der beiden Seitenketten. Das so erhaltene Zwischenprodukt **92** wurde schließlich weiter zu CP-263,114 umgesetzt.



Schema 13. Synthese von CP-263,114 (Danishefsky et al.).

11.6. Agelasimin A

Die *B*-Alkyl-Suzuki-Kupplung war ein Schlüsselschritt in einer von Ohba et al. durchgeführten Synthese des marinen Diterpenoids Agelasimin A;^[78] mit diesem Verfahren konnte die Vinylseitenkette des Octalinderivats **93** verlängert werden (Schema 14).

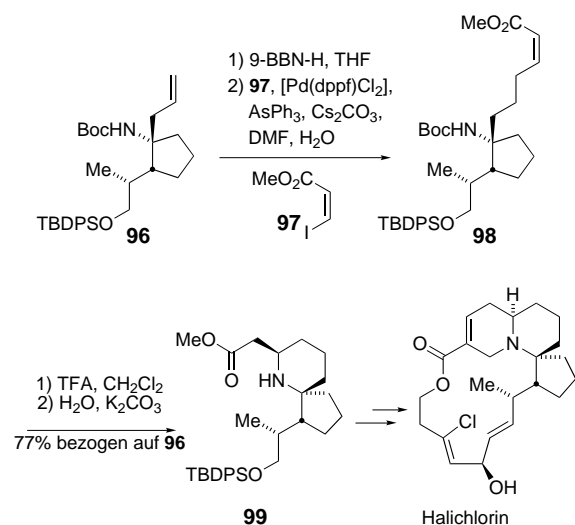


Schema 14. Synthese von Agelasimin A (Ohba et al.).

Obwohl die Hydroborierung der neopentylichen Vinylgruppe mit 9-BBN-H drastische Bedingungen erforderte (THF, Rückfluss, 2 h), verlief sie doch mit einem hohen Grad an Chemoselektivität in Bezug auf die sterisch noch stärker gehinderte trisubstituierte Doppelbindung. Die anschließende Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit dem (*E*)-Iodalken **94** lieferte den α,β -ungesättigten Ester **95**, der durch eine Reihe einfacher Schritte in Agelasimin A überführt wurde.

11.7. (+)-Halichlorin

Die Verlängerung einer ungesättigten Seitenkette durch die *B*-Alkyl-Suzuki-Kupplung bildete auch bei einer Synthese des marinen Alkaloids (+)-Halichlorin von Danishefsky und Trauner den Schlüsselschritt (Schema 15).^[79, 80] Anders als

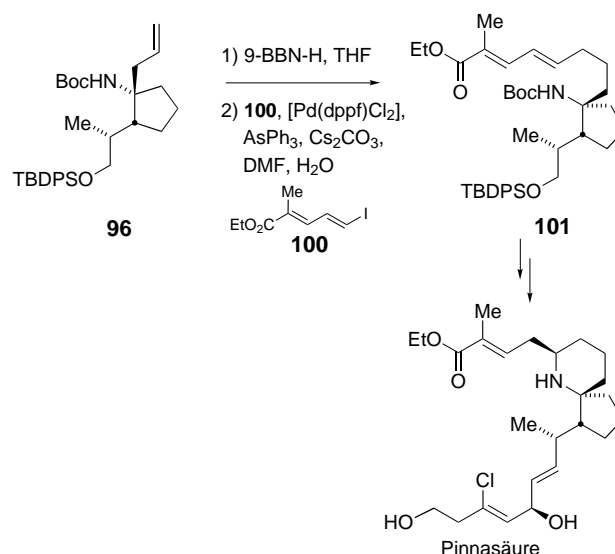


Schema 15. Synthese von Halichlorin (Danishefsky et al.).

bei der Synthese von Agelasimin A (siehe vorheriger Abschnitt) wurde die C=C-Bindung in der verlängerten Seitenkette jedoch nicht beibehalten, sondern diente als Acceptor für eine intramolekulare 1,4-Addition. Die Hydroborierung des geschützten Aminoalkens **96** und nachfolgende Palladium-vermittelte Suzuki-Kupplung mit Methyl-(*Z*)-3-iodacrylat **97** lieferten den α,β -ungesättigten Ester **98**. Nach Entschützen der Aminogruppe mit TFA und anschließendem Alkalisieren reagierte Verbindung **98** in einer hoch stereoselektiven, intramolekularen 1,4-Addition zum Piperidin **99** als einzigem isolierten Isomer. **99** wurde anschließend in acht Stufen zum VCAM-1-Inhibitor (+)-Halichlorin umgesetzt (VCAM = Vascular Cell Adhesion Molecule).

11.8. Pinnasäure

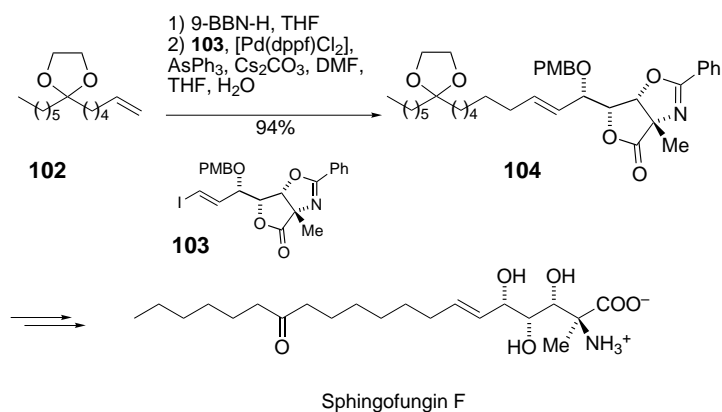
Die im vorigen Abschnitt beschriebene Strategie wurde bei der Synthese des verwandten marinen Naturstoffs Pinnasäure, eines Inhibitors der cytosolischen Phospholipase A₂, weiter ausgebaut (Schema 16).^[81] Durch Hydroborierung von **96** und anschließende Kupplung mit dem Ioddiester **100** wurde das Dien **101** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Dieses konnte in mehreren Stufen zu Pinnasäure umgesetzt werden.



Schema 16. Synthese von Pinnasäure (Danishefsky et al.).

11.9. Sphingofungin F

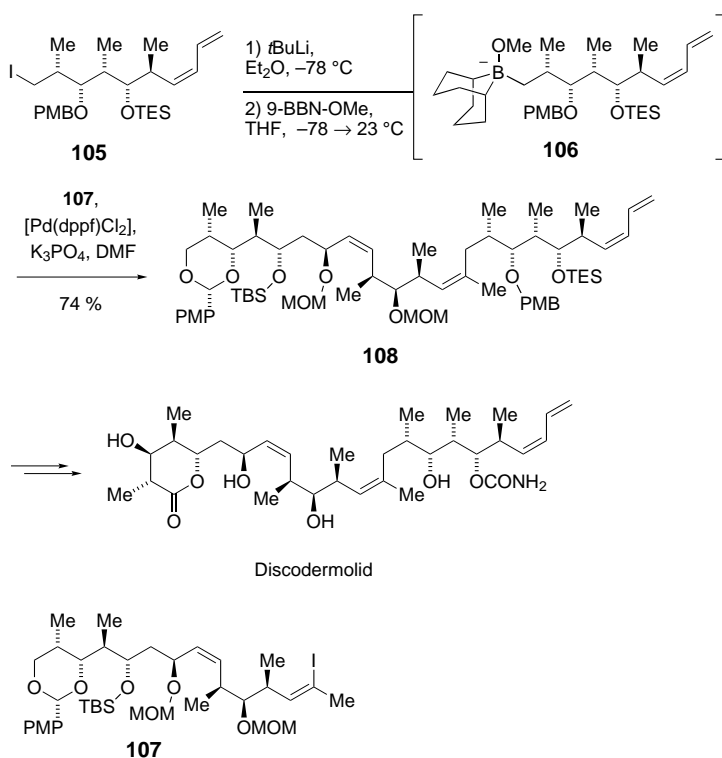
Trost und Lee nutzten die *B*-Alkyl-Suzuki-Kupplung bei der Synthese des Serin-Palmitoyltransferase-Inhibitors Sphingofungin F (Schema 17).^[82] Die Hydroborierung der endständigen Doppelbindung im Alken **102** und die Kreuzkupplung mit dem mehrfach funktionalisierten (*E*)-Iodalken **103** führten zu **104**. Vollständiges Entschützen von **104** ergab dann den Naturstoff. Eine Synthese von Sphingofungin E, die eine ähnliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung beinhaltetete, wurde anschließend von Nakamura und Shiozaki veröffentlicht.^[83]



Schema 17. Synthese von Sphingofungin F (Trost et al.).

11.10. Discodermolid

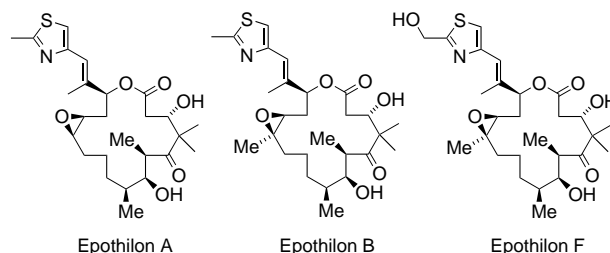
Ein alternatives Verfahren der *B*-Alkyl-Suzuki-Kupplung wurde von Marshall und Johns in einer eleganten Synthese des Immunsuppressors Discodermolid eingesetzt (Schema 18).^[22] Die Lithiierung des primären Iodids **105** und nachfolgende Reaktion mit 9-Methoxy-BBN ergaben als Zwischenstufe **106**, das mit dem trisubstituierten Iodalken **107** in hoher Ausbeute gekuppelt wurde. Eine alternative Synthese des Alkylborans über die Hydroborierung des entsprechenden 1,1-disubstituierten Alkens hätte sich nicht mit der (*Z,E*)-Dien-Funktion in **105** vertragen. Diese effiziente Kupplung erlaubte eine hoch konvergente Discodermolid-Synthese.



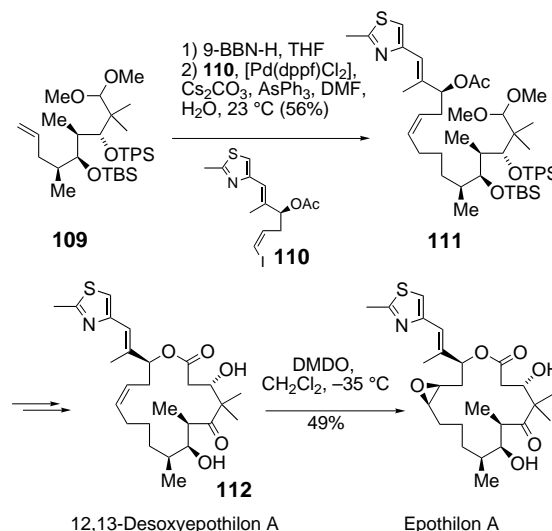
Schema 18. Synthese von Discodermolid (Marshall et al.).

11.11. Epothilone

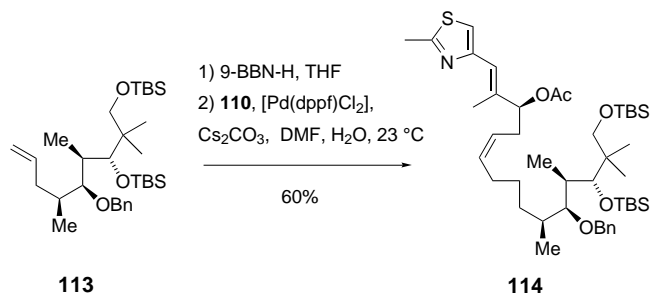
B-Alkyl-Suzuki-Kupplungen wurden von Danishefsky et al. bei der Synthese der Antitumorwirkstoffe Epothilone A, B und F ausgiebig genutzt.^[84–88]



Bei einer frühen Synthese von Epothilone A wurde das Vinylid **110** mit einem aus dem Alken **109** hergestellten Organoboran gekuppelt. Das Produkt **111** wurde durch eine intramolekulare Aldoladdition in 12,13-Desoxyepothilone A überführt. Die anschließende chemo- und stereoselektive Epoxidierung ergab dann Epothilone A (Schema 19). Zhu und Panek nutzten zur Synthese von Epothilone A eine sehr ähnliche Reaktion (Schema 20).^[89]

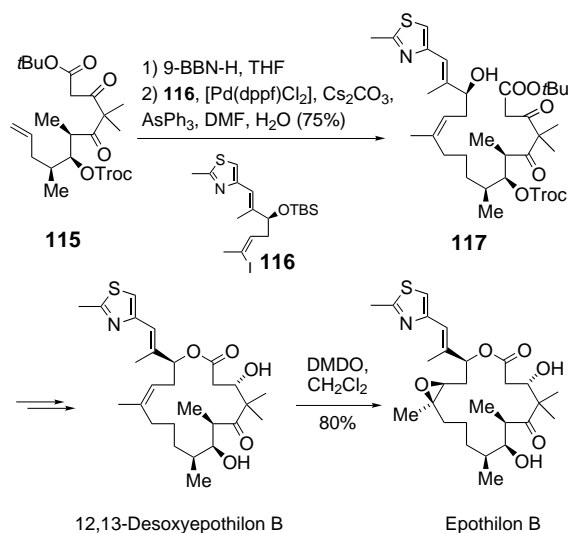


Schema 19. Eine frühe Synthese von Epothilone A von Danishefsky et al.



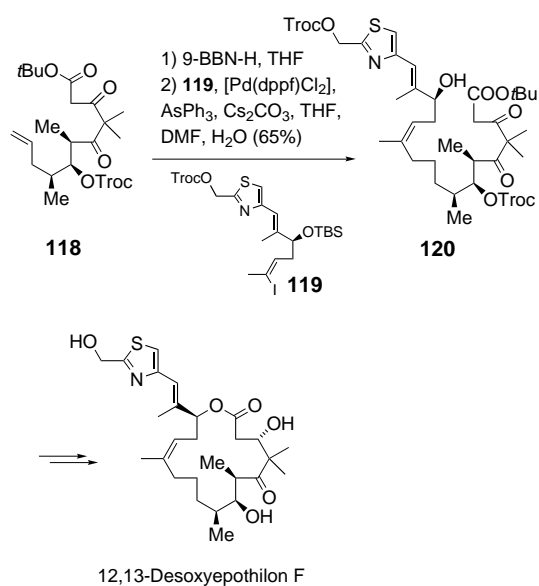
Schema 20. Ein ähnliches Verfahren nutzten Panek et al. bei ihrer Synthese von Epothilone A.

Bei späteren Epothilon-Synthesen der Arbeitsgruppe von Danishefsky wurde diese Chemie auf anspruchsvollere und empfindlichere Substrate übertragen (Schema 21). Die Hydroborierung von **115** und Kupplung mit **116** und nachfolgende Behandlung des Rohprodukts mit verdünnter Salzsäure führten zu **117**. Die beiden Carbonylgruppen und die



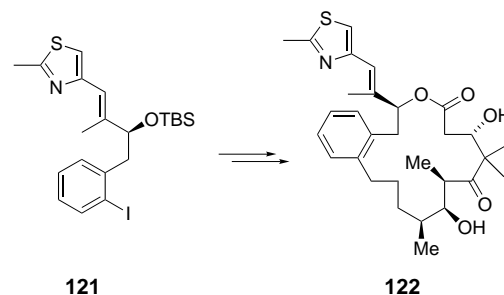
Schema 21. Synthese von Epothilon B (Danishefsky et al.).

Esterfunktion wurden unter diesen Bedingungen bemerkenswerterweise nicht angegriffen. Durch stereoselektive Reduktion der Oxogruppe in β -Stellung zur Estergruppe, Makrolactonisierung und anschließendes Entschützen wurde dann 12,13-Desoxyepothilon B erhalten, dessen selektive Epoxidierung schließlich Epothilon B ergab. Eine ähnliche Sequenz wurde später zur Synthese von Epothilon F eingesetzt (Schema 22).^[90]

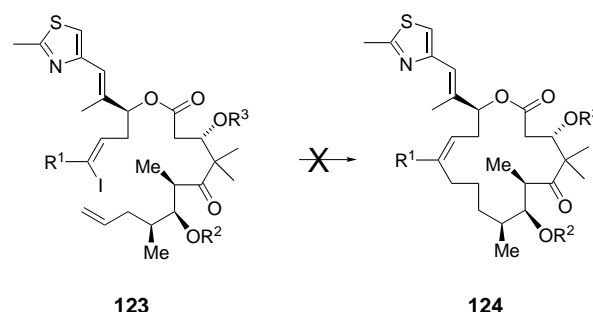


Schema 22. Synthese von 12,13-Desoxyepothilon F (Danishefsky et al.).

Aryliodide wurden später erfolgreich in gleichartigen Kupplungen eingesetzt. So wurde **121** nach der hier dargelegten Strategie in mehreren Schritten in das Epothilon-Derivat **122** überführt (Schema 23).^[84] Unglücklicherweise scheiterten bisher alle Versuche, Suzuki-Makrocyclisierungen zum Aufbau dieser Verbindungen einzusetzen, z. B. **123** → **124** (Schema 24).



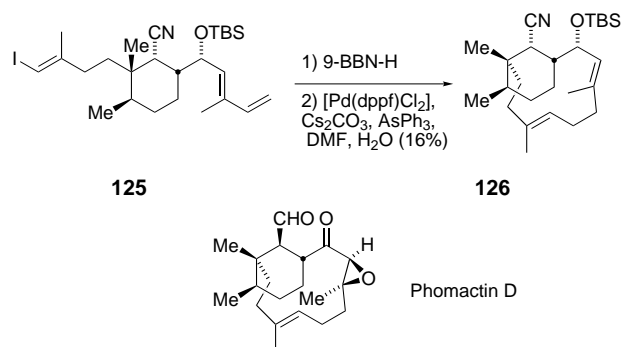
Schema 23. Synthese eines Epothilon-Analogons.



Schema 24. Makrocyclisierungen durch *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktionen misslangen bei Synthesen von Epothilonen.

11.12. Phomactin D

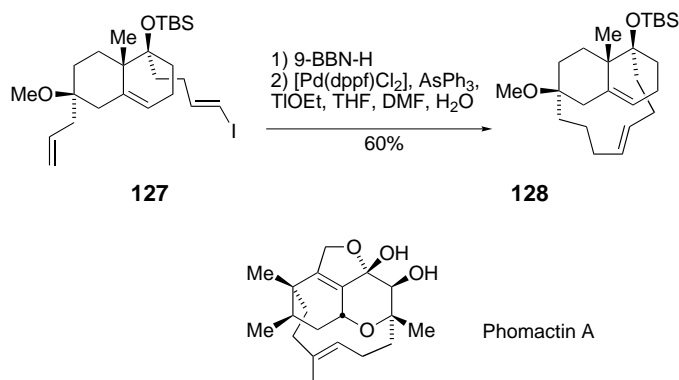
Halcombs Arbeitsgruppe beschrieb kürzlich eine Anwendung der *B*-Alkyl-Suzuki-Kupplung zur intramolekularen Cyclisierung in der Naturstoffsynthese (Schema 25).^[91] Das bicyclische Produkt **126** wurde durch regioselective Hydroborierung der Dien-Funktion von **125** und nachfolgende intramolekulare Kreuzkupplung hergestellt. Diese Reaktion ist insofern bemerkenswert, als ein stark gespannter zwölf-



Schema 25. Halcomb et al. nutzten eine *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung als Ringschlussreaktion bei Vorbereitungen zur Synthese von Phomactin D.

gliedriger Ring gebildet wird. **126** ist ein mögliches Zwischenprodukt auf dem Weg zu Phomactin D, einem PAF-Antagonisten (PAF = Plättchen-aktivierender Faktor).

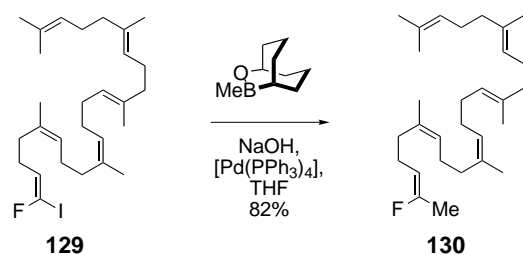
Um zu beurteilen, ob diese Art von Chemie auf die Synthese des verwandten Naturstoffs Phomactin A anwendbar ist (**127** → **128**, Schema 26), wurde gleichzeitig in Danishefskys Arbeitsgruppe eine ähnliche Modellstudie durchgeführt.^[45]



Schema 26. Danishefsky et al. nutzten eine transanuläre *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung bei Vorbereitungen zur Synthese von Phomactin A.

11.13. Squalen-Epoxidase-Inhibitor **130**

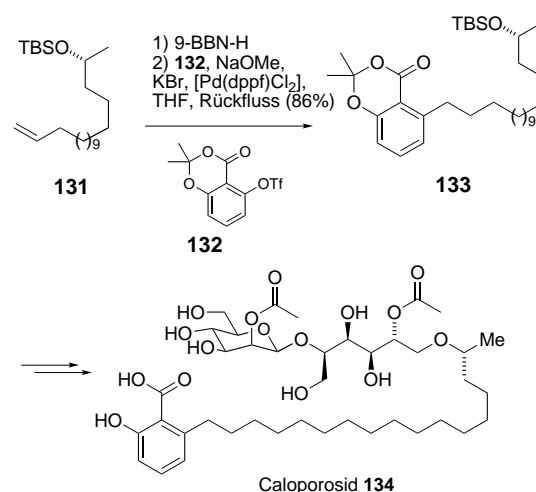
Als abschließendes Beispiel für Suzuki-Miyaura-Kupplungen von Alkylboranen und Vinylhalogeniden soll eine Synthese von Moore et al. aufgeführt werden. Dabei koppelt das Vinyljodid **129**, das einen geminal benachbarten Fluoridsubstituenten aufweist, in guter Ausbeute mit Methyl-OBBD zum Squalen-Epoxidase-Inhibitor **130** (Schema 27).^[92]



Schema 27. Moore et al. verwendeten Methyl-OBBD als letzten Schritt ihrer Synthese des Squalen-Epoxidase-Inhibitors **130**.

11.14. Caloporosid

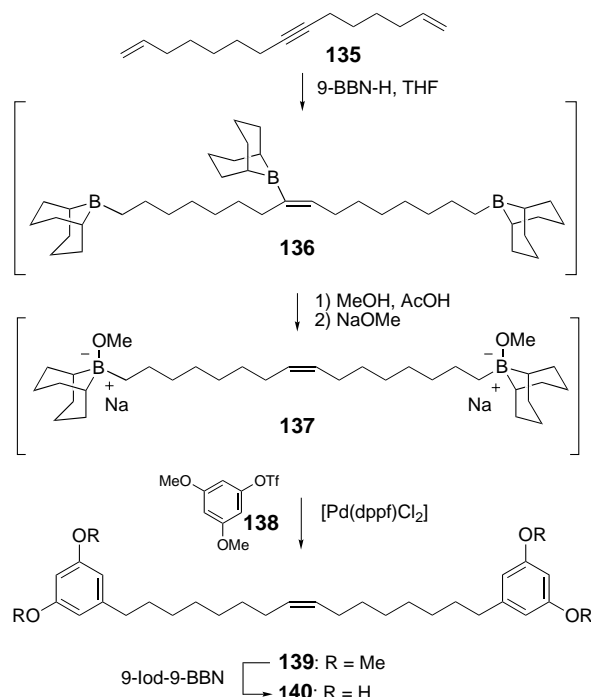
Fürstner und Konetzki nutzten die *B*-Alkyl-Suzuki-Kupplung für eine Synthese des Phospholipase-C-Inhibitors Caloporosid **134** (Schema 28).^[93] Durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung des Aryltriflats **132** mit dem 9-BBN-Derivat des Alkens **131** konnte der (16*R*)-Hydroxyheptadecylsalicylsäure-Abschnitt **133** des Naturstoffs **134** effizient hergestellt werden.



Schema 28. Synthese von Caloporosid (Fürstner et al.).

11.15. 5-Alkylresorcine

Fürstners Arbeitsgruppe beschrieb auch sehr effiziente Synthesen einer Reihe von biologisch aktiven 5-Alkylresorcinen.^[94] So lieferte z.B. die dreifache Hydroborierung des Dienins **135** das Trisboran **136** (Schema 29). Die mittlere,

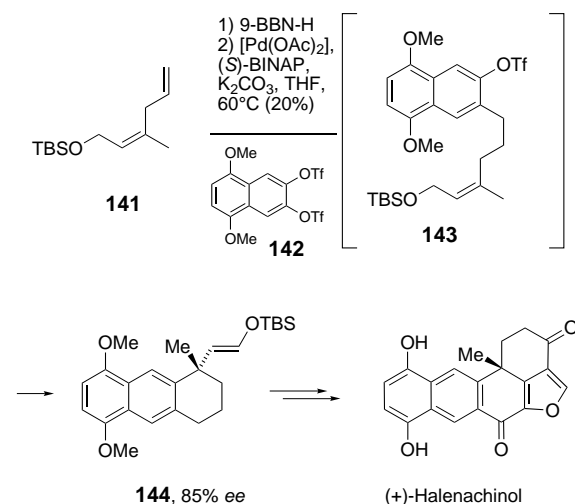


Schema 29. Fürstner et al. nutzten die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung für die Synthese eines C_2 -symmetrischen Resorcinderivats.

vinylische Borylgruppe wurde selektiv hydrolytisch entfernt; danach wurde die zweifache Suzuki-Kupplung mit dem Dimethoxyphenyltriflat **138** durch die Aktivierung des so erhaltenen Bisborans als Komplex **137** vorbereitet. Diese stereoselektive Eintopfreaktion ergab den aromatischen Tetra-*O*-methylether **139**, der durch anschließendes Entschützen in das Bisresorcin **140** überführt wurde, einen Naturstoff mit DNA-spaltenden Eigenschaften.

11.16. Halenachinol

In einer eleganten Synthese des bioaktiven Schwamm-Metaboliten Halenachinol zeigten Shibasaki et al., dass eine intermolekulare *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung mit einer asymmetrischen intramolekularen Heck-Reaktion kombiniert werden kann (Schema 30).^[95] Die selektive Hydroborierung des Diens **141** und anschließende Pd-vermittelte

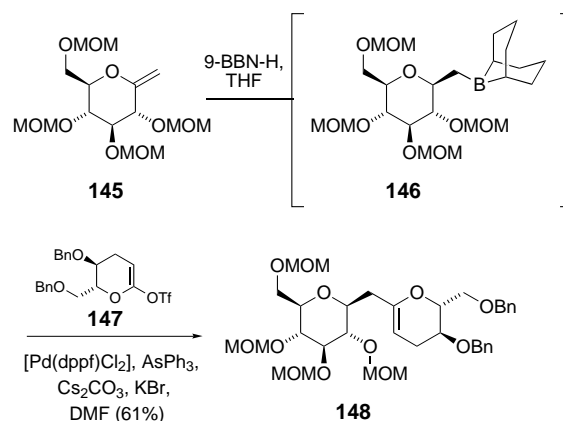


Schema 30. Shibasaki et al. führten im Zuge der Synthese von Halenachinol die erste Domino-Suzuki-Heck-Reaktion durch.

Kreuzkupplung mit dem symmetrischen aromatischen Bistriflat **142** lieferten als Zwischenprodukt das Alken **143**, das zum Enoether **144** cyclisierte. In Gegenwart eines chiralen Phosphans (BINAP) ergab diese Reaktion das Cylisierungsprodukt mit 85% ee. Zwar ist die chemische Ausbeute noch nicht zufriedenstellend, dennoch ist die Reaktion bemerkenswert, denn sie ist die erste Domino-Reaktion, die eine Suzuki-Kupplung beinhaltet. Da viele andere nützliche Reaktionen (z.B. allylische Alkylierungen oder Cycloisomerisierungen) durch Pd⁰ katalysiert werden, ist es wahrscheinlich, dass in Bälde noch weitere ähnliche Reaktionskombinationen in der Literatur erscheinen werden.

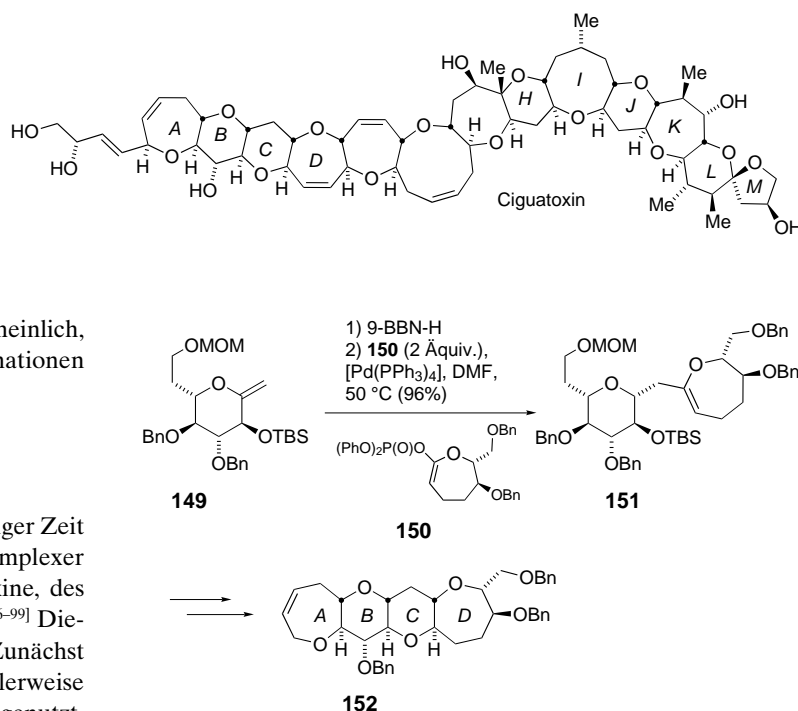
11.17. Ciguatoxin

Sasaki, Tachibana und Mitarbeiter arbeiten seit einiger Zeit die *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion in die Synthese komplexer mariner polycyclischer Ether ein, z.B. der Brevetoxine, des Ciguatoxins oder des Gambierols (Schema 31–33).^[96–99] Diese Arbeit ist in vielerlei Beziehung ungewöhnlich: Zunächst einmal wird ein exocyclischer Enoether, der normalerweise aus einem Zucker erhalten wird, als Boranvorstufe genutzt. Seine stereoselektive Hydroborierung verläuft *syn* zur α -Alkoxy- oder α -Siloxygruppe, wobei ein tertiäres Stereozentrum generiert wird. Ferner dienen cyclische Ketenacetaltriflate oder -phosphate als Kupplungspartner. So lieferte die Hydroborierung des Enoethers **145** das Boran **146**. Dieses wurde mit dem Ketenacetaltriflat **147** zum endocyclischen Enoether **148** gekuppelt (Schema 31).



Schema 31. Sasaki und Mitarbeiter nutzten ausgiebig die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung für die Synthese von natürlichen Polyethern.

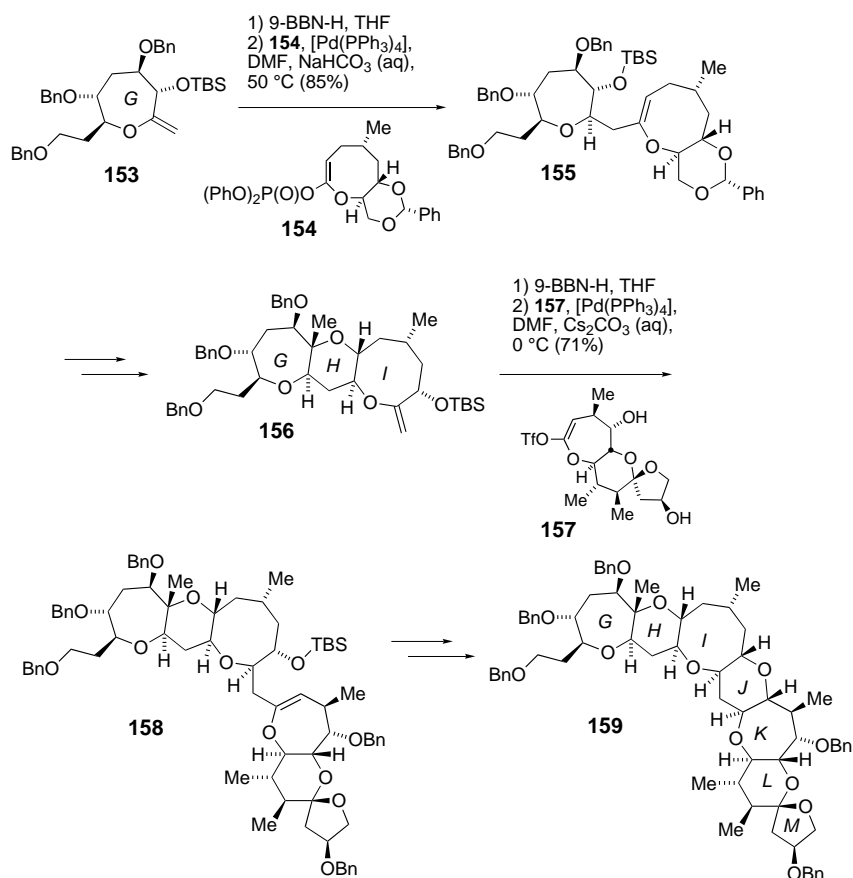
Die Autoren konnten mit diesem Verfahren einen Großteil des marinen polycyclischen Ethers Ciguatoxin synthetisieren. Dabei wurde die Methode auf sieben- und achtgliebrige Ringe erweitert (Schema 32 und 33). Die Ringe A–D dieses von Ciguatoxin wurden gemäß Schema 32 aufgebaut. Die Hydroborierung von **149** und nachfolgende Palladium-vermittelte Kupplung mit dem Enolphosphat **150** lieferten **151**, das in wenigen Stufen zum Tetracyclus **152** umgewandelt wurde. Schema 33 zeigt, wie die Ringe G–M von Ciguatoxin aufgebaut wurden.



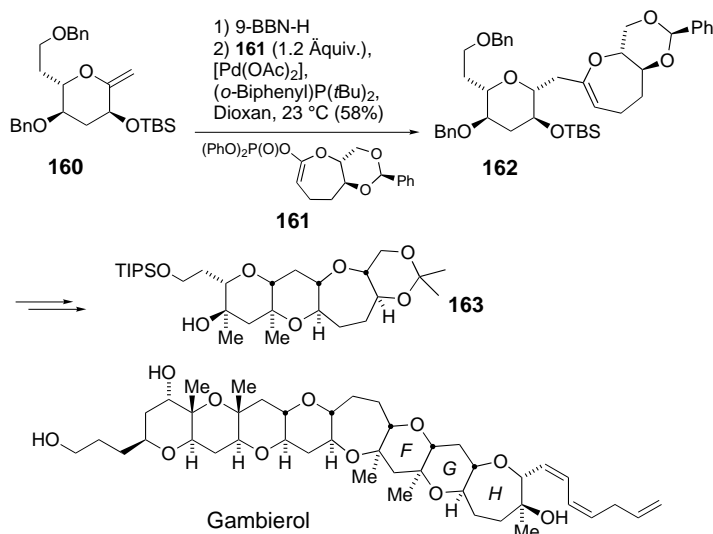
Schema 32. Synthese des A–D-Abschnitts von Ciguatoxin (Sasaki et al).

11.18. Gambierol

Die Anwendung dieser allgemeinen Synthesestrategie auf die Herstellung des marinen Polyether-Toxins Gambierol ist

Schema 33. Synthese des *G*–*M*-Abschnitts von Ciguatoxin (Sasaki et al.).

in Schema 34 gezeigt.^[100] Die Hydroborierung von **160** und die Palladium-katalysierte Reaktion mit dem siebengliedrigen cyclischen Ketenacetalphosphat **161** ergaben das Kupplungsprodukt **162**. Diese Zwischenstufe wurde in den Tetracyclus **163** überführt, eine Vorstufe des *F*–*H*-Abschnitts von Gambierol. Es ist beachtenswert, dass der Buchwald-Ligand (*o*-Biphenyl)P(*t*Bu)₂ die Effizienz der Kupplungsreaktion wesentlich verbessert.



Schema 34. Vorbereitungen zur Synthese von Gambierol.

12. Zusammenfassung und Ausblick

Die Fülle der in diesem Aufsatz vorgestellten Reaktionen zeigt, wie außerordentlich nützlich die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung für die Konstruktion von Kohlenstoffgerüsten ist. Die so hergestellten Produkte können in nützliche Verbindungen überführt werden, darunter biologisch aktive natürliche und nichtnatürliche Substanzen. Es ist wahrscheinlich, dass sich dieses Gebiet noch weiter entwickeln wird. Nahe liegende Entwicklungen wären die Einbeziehung der Reagenzkontrolle der Stereoselektivität im Hydroborierungsschritt, die Verbesserung der durch Katalysatoren erzielten Stereoselektivität bei der C-C-Bindungsknüpfung, die Verbesserung der Kupplungsausbeuten und die Erweiterung auf sekundäre oder sogar tertiäre Alkylborane.

Anmerkung in der Druckfahne: Nach Fertigstellung des Manuskripts beschrieben Fu et al. beeindruckende *sp*³-*sp*³-*B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplungen von Alkylboranen mit Alkylbromiden.^[101]

Anhang: häufiger verwendete Abkürzungen

9-BBN-H	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bz	Benzoyl
Cbz	Carbobenzoxyl (Benzyloxycarbonyl)
Cp	Cyclopentadienyl
dba	Dibenzylidenaceton
DMDO	Dimethyldioxiran
DMS	Dimethylsulfid
dppe	Bis(diphenylphosphanyl)ethan
dppf	Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
Hx	Hexyl
MOM	Methoxymethyl
OBBD	9-Oxa-10-borabicyclo[3.3.2]decan
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
py	Pyridin
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TPS	Triphenylsilyl
Troc	Trichlorethoxycarbonyl

Wir danken für die finanzielle Unterstützung der National Institutes of Health (Postdoktorandenstipendium für S.R.C.) und der Schering Research Foundation, Berlin (Postdoktorandenstipendium für D.T.).

Eingegangen am 23. Mai 2001 [A 474]
Übersetzt von Christiane Ernst, Münster

- [1] F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [2] L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books, Sausalito, **1999**.
- [3] J. K. Still, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508–524.
- [4] T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803–815.
- [5] N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [6] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147–168.
- [7] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413–4450.
- [8] A. Fürstner, *Alkene Metathesis in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1998**.
- [9] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043.
- [10] M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124–2145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036–2055.
- [11] A. Fürstner, *Top. Catal.* **1997**, 4, 285–299.
- [12] K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, 2nd ed., Academic Press, New York, **1997**.
- [13] N. Miyaoura, T. Ishiyama, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6369–6372.
- [14] K. Tamao, *Coupling Reactions Between sp^3 and sp^2 Carbon Centers*, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**.
- [15] M. Kobayashi, E.-i. Negishi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5223–5225.
- [16] E.-i. Negishi, Z. Owczarczyk, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6683–6686.
- [17] E.-i. Negishi, M. Ay, Y. V. Gulevich, Y. Noda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1437–1440.
- [18] A. B. Smith, Y. Qui, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12011–12012.
- [19] D. R. Williams, W. S. Kissel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11198–11199.
- [20] G. A. Molander, T. Ito, *Org. Lett.* **2001**, 3, 393–396.
- [21] N. Miyaoura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 314–321.
- [22] J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7885–7892. Siehe auch den neueren Highlight-Artikel: M. Kalesse, *ChemBioChem* **2000**, 1, 171–175.
- [23] J. A. Soderquist, J. C. Justo de Pomar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3537–3539.
- [24] D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1989**, 45, 1859–1885.
- [25] D. L. Boger, *Modern Organic Synthesis*, TSRI Press, La Jolla, **1999**.
- [26] K. Smith, A. Pelter in *Hydroboration of $C=C$ and $C\equiv C$* , Vol. 8 (Hrsg.: K. Smith, A. Pelter), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 703–731.
- [27] D. J. Nelson, P. J. Cooper, R. Sounddararajan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1414–1418.
- [28] V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Organic Reactions*, Wiley, New York, **1997**.
- [29] T. Oh-e, N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201–2208.
- [30] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020–4028.
- [31] T. Ishiyama, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6923–6926.
- [32] T. Ishiyama, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 1999–2001.
- [33] K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461–470.
- [34] B. H. Ridgway, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 458–460.
- [35] J. E. Marcone, K. G. Moloy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8527–8528.
- [36] A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978–8985.
- [37] A. L. Casado, P. Espinet, A. M. Gallego, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11771–11782.
- [38] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722–9723.
- [39] J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550–9561.
- [40] A. Fürstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 2, 290–292.
- [41] M. Sato, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1989**, 1405–1408.
- [42] J. Uenishi, J.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4756–4758.
- [43] J. M. Humphrey, J. B. Aggen, A. R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11759–11770.
- [44] S. A. Frank, H. Chen, R. K. Kunz, M. J. Schnaderbeck, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2691–2694.
- [45] S. R. Chemler, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2695–2698.
- [46] J. K. Kochi, *Organometallic Mechanisms and Catalysis*, Academic Press, New York, **1978**.
- [47] R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 2nd ed., Wiley, New York, **1994**.
- [48] P. L. Bock, D. J. Boschetto, J. R. Rasmussen, J. M. Demers, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2814–2825.
- [49] G. W. Kabalka, R. J. J. Newton, J. Jacobus, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4185–4187.
- [50] G. W. Kabalka, N. S. Bowman, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1607–1608.
- [51] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4981–4991.
- [52] Y. Hoshino, T. Ishiyama, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3983–3986.
- [53] J. Bottin, M. Fetizon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1087–1088.
- [54] M. M. Midland, Y. C. Kwon, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 229–230.
- [55] E. J. Corey, B. E. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8919–8920.
- [56] P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85–126.
- [57] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299–6302.
- [58] J. L. J. Kane, K. M. Shea, A. L. Crombie, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1081–1084.
- [59] E. G. Occhiate, A. Trabocchi, A. Guarna, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2459–2465.
- [60] N. Miyaoura, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2571–2574.
- [61] J. A. Soderquist, G. Leon, J. C. Colberg, I. Matrinez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3119–3122.
- [62] S. Y. Cho, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3751–3754.
- [63] W. R. Kwochka, R. Damrauer, M. W. Schmidt, M. S. Gordon, *Organometallics* **1994**, 13, 3728–3732.
- [64] B. B. Smith, W. R. Kwochka, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8589–8590.
- [65] C. R. Johnson, M. P. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11014–11015.
- [66] A. D. Campbell, T. M. Raynham, J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5263–5266.
- [67] M. Sabat, C. R. Johnson, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1089–1092.
- [68] A. Kamatani, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8743–8744.
- [69] A. Kamatani, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1229–1232.
- [70] Y. Narukawa, K. Nishi, H. Onoue, *Tetrahedron* **1997**, 53, 539–556.
- [71] S. Vice, T. Bara, A. Bauer, C. A. Evans, J. Ford, H. Josien, S. McCombie, M. Miller, D. Nazareno, A. Palani, J. Tagat, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2487–2492.
- [72] K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 159–162.
- [73] M. Uemura, H. Nishimura, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2319–2322.
- [74] M. Uemura, H. Nishimura, T. Minami, Y. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5402–5410.
- [75] C. R. Johnson, M. W. Miller, A. Golebiowski, H. Sundram, M. B. Ksebati, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8991–8994.
- [76] a) D. Meng, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1582–1585; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1485–1488; b) D. Meng, Q. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3393–3397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3197–3201.
- [77] Ein neuerer Highlight-Artikel zu diesem Thema: J. T. Starr, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1473–1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1415–1421.
- [78] M. Ohba, N. Kawase, T. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8250–8257.

- [79] D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6513–6516.
- [80] D. Trauner, J. B. Schwartz, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3756–3758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3542–3545.
- [81] M. W. Carson, G. Kim, M. F. Hentemann, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4582–4584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4450–4452; M. W. Carson, G. Kim, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4585–4588; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4453–4456.
- [82] B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6818–6819.
- [83] T. Nakamura, M. Shiozaki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2701–2704.
- [84] C. R. Harris, S. D. Kuduk, A. Balog, K. Savin, P. W. Glunz, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7050–7062.
- [85] A. Balog, C. Harris, K. Savin, G. Zhang, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2821–2824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2675–2678.
- [86] D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10073–10092.
- [87] D.-S. Su, A. Balog, D. Meng, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2178–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2093–2096.
- [88] A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2801–2803.
- [89] B. Zhu, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2575–2578.
- [90] C. B. Lee, T.-C. Chou, X.-G. Zhang, Z.-G. Wang, S. K. Kuduk, M. Chappell, S. J. Stachel, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6525–6533.
- [91] N. C. Kallen, R. L. Halcomb, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2687–2690.
- [92] W. R. Moore, G. L. Schatzman, E. T. Jarvi, R. S. Gross, J. R. McCarthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 360–361.
- [93] A. Fürstner, I. Konetzki, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3072–3080.
- [94] A. Fürstner, G. Seidel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2332–2336.
- [95] A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4876–4877.
- [96] H. Takakura, K. Noguchi, M. Sasaki, K. Tachibana, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1124–1127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1090–1093.
- [97] M. Sasaki, H. Fuwa, M. Inoue, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9027–9030.
- [98] M. Sasaki, H. Fuwa, M. Ishikawa, K. Tachibana, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1075–1077.
- [99] M. Sasaki, K. Noguchi, H. Fuwa, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1425–1428.
- [100] H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8371–8375.
- [101] M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099–10100.