

Kreuzkupplungen

Katalysatoren machen's möglich: Selektive C-C-Kupplungen mit nichtaktivierten Alkylhalogeniden

Anja C. Frisch und Matthias Beller*

Stichwörter:

Alkylhalogenide · β -Hydrid-Eliminierung · Kreuzkupplungen · Nickel · Palladium

In den vergangenen Jahren hat das Interesse an metallkatalysierten Kreuzkupplungen mit Alkylhalogeniden stetig zugenommen, obwohl diese Reaktionen inhärent problematisch sind. Detaillierte mechanistische Untersuchungen brachten eine Reihe neuer Protokolle für die selektive Verknüpfung nichtaktivierter Alkylhalogenide mit β -Wasserstoffatomen hervor. Unter milden Reaktionsbedingungen gelingen Kupplungen mit verschiedenen Organometallnucleophilen. In diesem Kurzaufsatz werden ausgewählte Beispiele vorgestellt, die dazu anregen sollen, das Potenzial dieser wichtigen metallkatalysierten Kupplungsmethoden in der organischen Synthese zu nutzen.

1. Einleitung

Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen zählen zu den wichtigsten Reaktionen in der organischen Synthese, da sie den Aufbau komplexer Molekülstrukturen aus einfachen Bausteinen auf vielfältige Weise ermöglichen. Dank der Entwicklung einer großen Zahl metallkatalysierter Kupplungsreaktionen von C-X-Verbindungen (X = Cl, Br, I, OTf, OMs, N_2^+ , etc.) in den letzten drei Jahrzehnten stehen heute leistungsfähige Methoden zur direkten Verknüpfung von sp^3 -, sp^2 - und sp -Kohlenstoffatomen zur Verfügung.^[1]

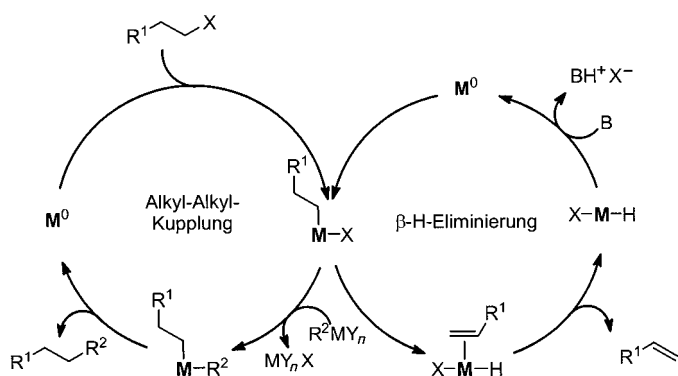
Nicht alle C-C-Kupplungen wurden in gleichem Maße untersucht und entwickelt. Die intensiv verwendeten Kupplungen mit Aryl- und Vinyelektrophilen haben wegen der guten Verfügbarkeit ihrer Substrate, ihrer allgemeinen Anwendbarkeit und der hohen Selektivitäten (vergleichsweise einfache oxidative Addition, keine β -Hydrid-Eliminierung) eine immense Bedeutung in der organischen Synthese. Die relativ milden Reaktionsbedingungen vieler Prozesse sowie die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen unter Palladium-, Nickel- oder Kupferkatalyse haben wesentlich zum Siegeszug dieser Reaktionen beigetragen und ermögli-

chen heute ihren Einsatz in komplexen Naturstoffsynthesen.^[2] Desweiteren finden zahlreiche metallkatalysierte Kupplungen Anwendung in der industriellen Synthese von Fein- und Agrochemikalien, Pharmazeutika und Polymeren.^[3]

Im Unterschied zu Vinyl- und Arylhalogeniden stellen die Alkylhalogenide $R_{alkyl}-X$, insbesondere Verbindungen mit β -Wasserstoffatomen, eine schwierige Klasse von Elektrophilen für derartige Kupplungen dar. Während industrielle Prozesse (Essigsäuresynthesen, Malonestersynthesen) bekannt sind, die eine Aktivierung von Methylodid oder Chloressigsäurederivaten einschließen, existierten bis vor wenigen Jahren praktisch keine effizienten Methoden zur verwandten metallkatalysierten Kreuzkupplung mit nichtaktivierten Alkylelektrophilen, d.h. Verbindungen mit β -Wasserstoffatomen.^[4] Die geringe Neigung zu oxidativer Addition sowie konkurrierende Nebenreaktionen (Eliminierung, Hydrodehalogenierung) waren die größten Hürden bei der Entwicklung selektiver Alkylkupplungen. Erste Hinweise auf die Realisierbarkeit von metallkatalysierten Kreuzkupplungen mit nichtaktivierten Alkylhalogeniden gaben die bahnbrechenden Arbeiten von Kochi und Tamura^[5] in den 70er Jahren sowie Beiträge von Suzuki et al.^[6] und Knochel et al.^[7] zu Beginn der 90er Jahre.

Ein vereinfachter allgemeiner Katalysezyklus für metallkatalysierte Kupplungen mit Alkylhalogeniden ist in Schema 1 abgebildet. Der Mechanismus der Kreuzkupplung beinhaltet die übliche Sequenz aus oxidativer Addition an einen koordinativ ungesättigten Metallkomplex, Transmetallierung vom Organometallnucleophil auf die Katalysatorspezies und reduktiver Eliminierung des funktionalisierten Alkans. Da die $C(sp^3)-X$ -Bindung in Alkylhalogeniden elektronenreicher ist als die $C(sp^2)-X$ -Bindung in Aryl- und Vinylhalogeniden, tendiert sie in weitaus geringerem Maße zur oxidativen Addition an ein Übergangsmetallzentrum (formale Redukti-

[*] Dr. A. C. Frisch, Prof. Dr. M. Beller
Leibniz-Institut für Organische Katalyse
Universität Rostock e.V.
Buchbinderstraße 5–6, 18055 Rostock (Deutschland)
Fax: (+49) 381-466-9324
E-mail: matthias.beller@ifok.uni-rostock.de



Schema 1. Postulierter Mechanismus der Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung und der β -Hydrid-Eliminierung als Nebenreaktion.

on von $C(sp^3)-X$). Der resultierende Alkylmetallkomplex ist wegen des Fehlens stabilisierender elektronischer Wechselwirkungen mit den Metall-d-Orbitalen kinetisch sehr instabil. Die schnelle und thermodynamisch begünstigte β -Hydrid-Eliminierung führt mit den meisten bekannten Katalysatorsystemen überwiegend zu Nebenprodukten wie Olefinen. Das Auftreten schneller Konkurrenzreaktionen wird darüber hinaus durch die relativ geringe Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung des Kupplungsprodukts vom Metallatom wahrscheinlicher (Aryl-Aryl > Aryl-Alkyl > Alkyl-Alkyl). Das Design neuer, aktiverer Katalysatoren und die Entwicklung geeigneter Reaktionsbedingungen für Kreuzkupplungen von Alkylhalogeniden haben daher vor allem zum Ziel, die oxidative Addition und reduktive Eliminierung zu begünstigen sowie die β -Hydrid-Eliminierung zu unterbinden.

In den vergangenen drei Jahren fand auf diesem Gebiet eine stürmische Entwicklung statt, und eine Reihe leistungsfähiger, selektiver Kreuzkupplungen von Alkylhalogeniden mit β -Wasserstoffatomen wurde vorgestellt. Im Folgenden werden die wichtigsten Reaktionen zusammengefasst, um dem Leser einen Überblick über die beachtliche Anwendungsbreite dieser Methoden zu verschaffen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf direkten Kreuzkupplungen nucleophiler Organometallreagentien mit nichtaktivierten Alkylhalogeni-

den und verwandten Elektrophilen in Gegenwart von Metallkatalysatoren. Reaktionen mit aktivierten^[4] Alkylhalogeniden sowie elektrochemisch initiierte Kupplungen und Reaktionen mit stöchiometrischen Mengen an Metallreagens werden in diesem Kurzaufsatz nicht berücksichtigt.^[8] Die Reaktionen sind nach der Art des Nucleophils unterteilt; in den Schemata ist die nucleophile Komponente jeweils **fett** dargestellt.

2. Kupplungen mit Alkylnucleophilen

2.1. Alkyl-MgX (Kumada-Kupplungen)

Schon Anfang der 70er Jahre berichteten Kochi und Tamura über kinetische und thermodynamische Aspekte von Kreuzkupplungen mit Alkylhalogeniden.^[5] In der Folge wurden einzelne Beispiele metallkatalysierter Kupplungen mit primären Alkylhalogeniden in moderaten Ausbeuten publiziert, die jedoch allesamt keine nennenswerte Anwendungsbreite aufwiesen.^[9] Eine erste präparative Arbeit zur Kreuzkupplung von Alkylidenen mit Alkylmagnesiumreagentien wurde 1986 von Widdowson und Castle vorgestellt^[10] und sehr kontrovers diskutiert. Darin wird die mit $[Pd(dppf)]$ (in situ aus $[PdCl_2(dppf)]$ und Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) gebildet; dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen) katalysierte Kupplung von primären und sekundären Alkylidenen mit Alkylmagnesiumbromiden in sehr guten Ausbeuten beschrieben. Wenig später wurden diese Ergebnisse durch Scott et al. angezweifelt, die unter identischen Bedingungen überwiegend reduktive Dehalogenierung beobachteten.^[11]

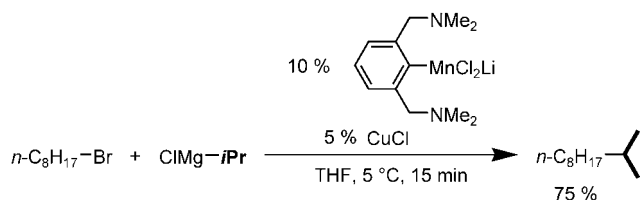
1998 beschrieben van Koten und Cahiez die Kupplung von primären, sekundären und tertiären Alkylmagnesiumchloriden mit *n*-Alkylbromiden in Gegenwart einer Mangan-Kupfer-Katalysatormischung (Schema 2). Die Reaktion scheint über eine Transmetallierung zu einer heteroleptischen Diorganomanganverbindung zu verlaufen, die unter Kupferkatalyse bei 5°C binnen 15 min das Kupplungsprodukt in hohen Ausbeuten liefert. Anders als in rein mangan-^[12] oder kupferkatalysierten^[13] Reaktionen gelingt hier die Kreuzkupplung auch mit α -verzweigten Alkylbromiden.^[14]



Anja C. Frisch wurde 1972 in Fürth/Bayern geboren und studierte Chemie an der Universität Erlangen-Nürnberg. Sie fertigte 1999 in der Arbeitsgruppe von Prof. John A. Gladysz (University of Utah, USA) ihre Diplomarbeit zu übergangsmetallkomplexierten Kohlenstoffketten an. Nach einem halbjährigen Forschungsaufenthalt bei der Firma Merck wechselte Anja an das Leibniz-Institut für Organische Katalyse, an dem sie Ende 2003 ihre Dissertation über palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen in der Arbeitsgruppe von Prof. M. Beller abschloss. Derzeit arbeitet Anja als Postdoktorandin in Schottland.

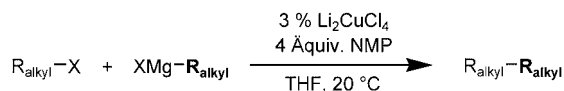


Matthias Beller, geboren 1962 in Gudensberg, promovierte 1989 unter Anleitung von Prof. L.-F. Tietze an der Georg-August-Universität. Anschließend verbrachte er ein Jahr als Postdoktorand bei Prof. K. B. Sharpless am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (USA). Von 1991 bis 1995 arbeitete er bei der Hoechst AG, wo er zuletzt das Projekt „Homogene Katalyse“ in der Zentralforschung des Unternehmens leitete. Er wechselte 1996 als C3-Professor für Anorganische Chemie an die TU München, bevor er 1998 die Leitung des heutigen Leibniz-Instituts für Organische Katalyse an der Universität Rostock e.V. (IfOK) und eine C4-Professur „Katalyse“ übernahm.



Schema 2. Mangankatalysierte Kupplung nach van Koten.

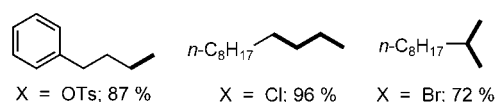
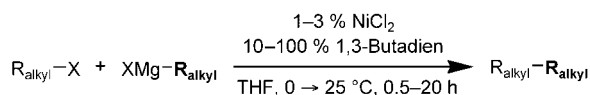
Cahiez et al. beschrieben im Jahr 2000 eine verbesserte kupferkatalysierte Kumada-Reaktion mit Alkylhalogeniden (Schema 3).^[15] In Gegenwart von 3 Mol-% Li_2CuCl_4 gelingt



Schema 3. Kupferkatalysierte Kreuzkupplung nach Cahiez.

die Umsetzung von funktionalisierten Alkylbromiden bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten. Der Schlüssel zum Erfolg lag in der Verwendung des Lösungsmittels *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), das die Kupplung stark beschleunigt und so mögliche Nebenreaktionen unterbindet. Allerdings erwiesen sich sekundäre und tertiäre Halogenide sowie die kommerziell interessanten Alkylchloride als unreaktiv.

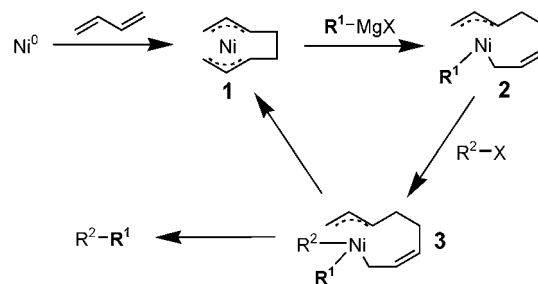
In Erweiterung der von Kumada et al.^[16] sowie Corriu und Masse^[17] etablierten nickelkatalysierten Kreuzkupplung mit Grignard-Reagentien beschrieben Kambe und Mitarbeiter 2002 erstmals analoge Reaktionen mit Alkylbromiden, -chloriden und -tosylaten als Kupplungspartner (Schema 4).^[18]



Schema 4. Nickel-Butadien-Katalysator in Kumada-Kupplungen nach Kambe. Ts = Toluolsulfonyl.

Interessanterweise erwies sich dabei der Zusatz von 1,3-Butadien, anstelle von Phosphanliganden, als notwendig, um den aktiven Katalysator zu stabilisieren und die reduktive Eliminierung zu beschleunigen. Mit Alkylbromiden und -tosylaten wurden in Gegenwart von 1–3 Mol-% NiCl_2 und 10–100 Mol-% Butadien bei 0 °C nahezu quantitative Produktausbeuten erzielt. Ohne Dienzusatz wurden dagegen überwiegend Reduktion und/oder Eliminierung des Elektrophils beobachtet. Der postulierte Mechanismus der Reaktion ist in Schema 5 dargestellt.

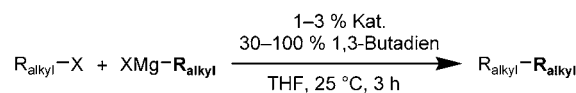
Durch Reduktion von NiCl_2 mit R^1MgX und Reaktion von Ni^0 mit 2 Äquivalenten 1,3-Butadien entsteht der eigent-



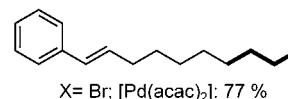
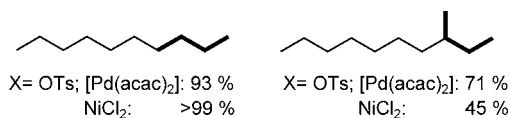
Schema 5. Postulierter Mechanismus der nickelkatalysierten Kumada-Kupplung nach Kambe.

liche Katalysator **1**. Dieser addiert nicht oxidativ R^2X , sondern reagiert unter Transmetallierung mit R^1MgX zum anionischen Alkylnickel(II)-Komplex **2**. Nachfolgende Alkylierung mit R^2X und reduktive Eliminierung ergibt das kreuzgekuppelte Alkan. Der postulierte intermediäre Nickel(IV)-Komplex **3** widerspricht allerdings den mechanistischen Vorstellungen für analoge nickelkatalysierte Kreuzkupplungen mit Aryl- oder Vinylhalogeniden.

Kambe et al. berichteten 2003 auch über die in Schema 6 gezeigten palladiumkatalysierten Kupplungen von Alkyltosy-



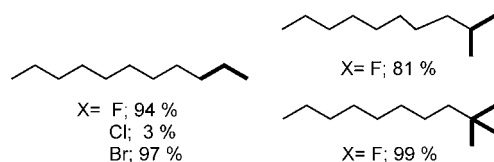
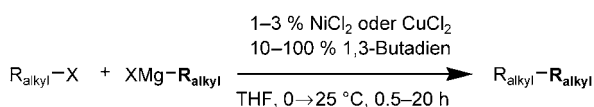
X = Br, OTs



Schema 6. Palladium- oder nickelkatalysierte Variante der Kumada-Kupplung nach Kambe. acac = Acetylacetonat.

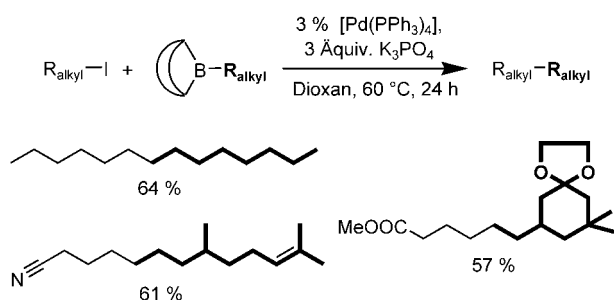
latsen und -bromiden mit Alkylmagnesiumreagentien, wiederum mit 1,3-Butadien als Additiv und $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ als Palladiumquelle.^[19] Die Palladiumkomplexe^[20] zeigen hierbei eine höhere Chemospezifität für Tosylate und ermöglichen mit sekundären Alkylmagnesiumverbindungen deutliche Ausbeuteverbesserungen.^[19]

Im gleichen Jahr wurde über eine nickel- und kupferkatalysierte Alkyl-Alkyl-Kupplung mit reaktionsträgen Alkylfluoriden berichtet, die unter ähnlichen Bedingungen stattfindet (Schema 7). Die besten Reaktivitäten wurden in Gegenwart von 3 Mol-% CuCl_x ($x=1,2$) und 20 Mol-% 1,3-Butadien gefunden. Überraschenderweise nahm die Reaktivität in der Reihe $\text{Cl} < \text{F} < \text{Br}$ zu, was nicht durch die Bindungsstärken der Alkylhalogenide und der entstehenden Magnesiumsalze erklärt werden kann.^[21]


Schema 7. Alkylfluoride in Kumada-Kupplungen.

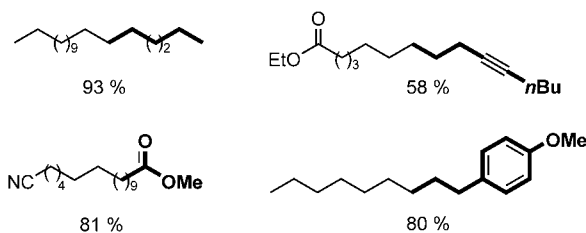
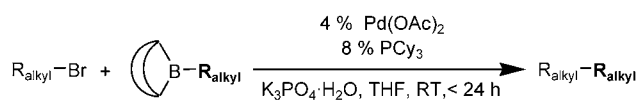
2.2. Alkyl-BX₂ (Suzuki-Miyaura-Kupplungen)

Im Jahr 1992 beschrieben Suzuki et al. die erste palladiumkatalysierte Alkyl-Alkyl-Kupplung von primären Iodalkanen mit Alkylboranen und schufen damit die Grundlage für weitere Entwicklungen dieser Methode.^[6] Primäre Iodalkane wurden in Gegenwart von 3 Mol-% [Pd(PPh₃)₄] und 3 Äquivalenten K₃PO₄ in mäßigen Ausbeuten mit funktionalisierten Alkyl-(9-BBN)-Nucleophilen (9-BBN = 9-Borabicyclononan) gekuppelt, wobei zahlreiche funktionelle Gruppen toleriert wurden (Schema 8).

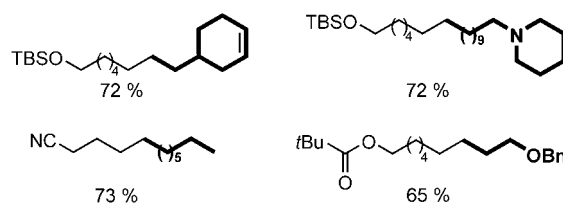
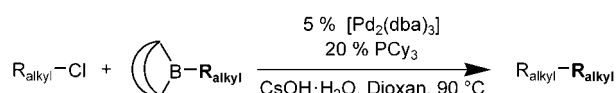

Schema 8. Suzuki-Kupplung mit Alkyliodiden.

Die Kupplungsprodukte wurden in moderaten Ausbeuten bis zu 64 % erhalten. Unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen kuppeln jedoch weder Alkylbromide noch sekundäre Alkyliodide. Die β -Hydrid-Eliminierung ist hier weitgehend unterdrückt, allerdings tritt die Hydrodehalogenierung des Elektrophils als Nebenreaktion auf.

Fu und Mitarbeiter entwickelten die derzeit präparativ wohl bedeutendste Methode zur Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung auf der Grundlage der Suzuki-Reaktion (Schema 9). Zahlreiche palladiumkatalysierte Kupplungen von Alkylboranen mit primären Alkylbromiden, -chloriden und -tosylaten in Gegenwart von sterisch anspruchsvollen elektronenreichen Phosphanliganden dokumentieren die große Anwendungsbreite der Reaktion.^[22] Bei Verwendung von milden Organobornucleophilen werden viele funktionelle Gruppen toleriert (Ester-, Nitril-, Amid- und Etherfunktionen sowie C-C-Doppel- und C-C-Dreifachbindungen), die insbesondere für organische Synthesen bedeutsam sind. Die Wahl des Liganden und der Base sind hier von entscheidender Bedeutung, um die konkurrierende β -Hydrid-Eliminierung zu unterdrücken.


Schema 9. Optimierte palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplung mit Alkylbromiden.

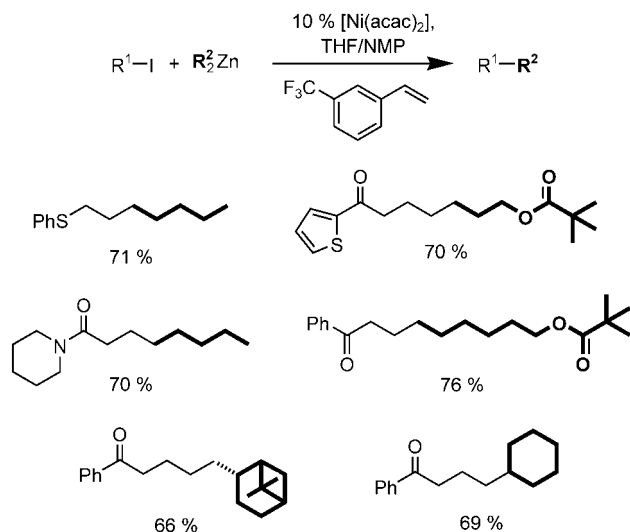
In einem umfangreichen Ligandenscreening konnten Fu und Mitarbeiter zeigen, dass PCy₃ (Cy = Cyclohexyl) in der Kreuzkupplung von primären Alkylbromiden und -chloriden mit Alkyl-(9-BBN)-Nucleophilen die besten Selektivitäten ergibt. Dabei ist die sterische und elektronische Feinabstimmung außerordentlich wichtig: Die ähnlichen Liganden PCyp₃ (Cyp = Cyclopentyl) und P*t*Pr₃ sind deutlich weniger effizient. Darüber hinaus kommt der Palladiumquelle (RBr: Pd(OAc)₂,^[22a] RCl: [Pd₂(dba)₃]^[22b]) und der Base besondere Bedeutung zu. Letztere hat entscheidenden Einfluss auf die Nucleophilie der Borverbindung sowie auf die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. K₃PO₄·H₂O ist die beste Base für Kreuzkupplungen von Alkylbromiden bei Raumtemperatur,^[22a] während Alkylchloride den Einsatz von Hydroxidbasen (CsOH·H₂O, NaOH) sowie höhere Katalysatorbeladungen und Temperaturen benötigen (Schema 10).^[22b]


Schema 10. Alkylchloride in der Suzuki-Reaktion nach Fu. dba = Dibenzylidenacetone, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Abweichend von den Reaktionen mit Alkylbromiden und -chloriden ist P*t*Bu₂Me der Ligand der Wahl für Suzuki-Reaktionen mit Alkyltosylaten (Schema 11).^[22c] In mechanistischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die oxidative Addition des Alkyltosylats und die Gesamtreaktion unter Inversion der Konfiguration am α -Kohlenstoffatom verlaufen.

Das gleiche Katalysatorsystem (Pd(OAc)₂/P*t*Bu₂Me) wurde auch in Suzuki-Kupplungen von Alkylbromiden mit Alkylboronsäuren erfolgreich eingesetzt (Schema 12). Die nahezu quantitative oxidative Addition eines Alkylbromids

Wenige Jahre später berichteten Knochel et al. über analoge Kreuzkupplungen unter Koordination eines unabhängigen Olefinadditivs am Nickelkatalysator (Schema 14). Die $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ -katalysierte Kupplung eines Iodalkans, das

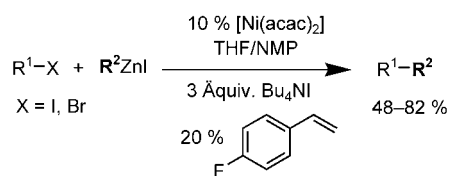


Schema 14. Nickelkatalysierte Alkyl-Alkyl-Negishi-Kupplung mit Diorganozinknucleophilen nach Knochel.

keine Doppelbindung zur Koordination am Metallzentrum enthält, wurde durch Zugabe von π -Acceptorliganden wie Acetophenon-, Benzophenon- oder Styrolderivaten verbessert. Ein umfangreiches Screening identifizierte 3-Trifluor-methylstyrol als besten Cokatalysator.^[26] Unter den optimierten Reaktionsbedingungen können Iodalkane mit Ester- und Amidfunktionen in guten Ausbeuten gekuppelt werden. In Gegenwart einer Thioether- oder Thioacetalfunktion wird die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht, was auf eine Komplexbildung des Nickelkatalysators über das Schwefelatom hinweist. Die Reaktion ist auf primäre Iodalkane beschränkt.

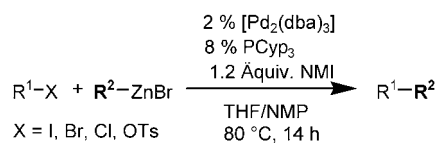
Eine Ausweitung der Methode auf sekundäre Dialkylzinknucleophile ergab für ω -funktionalisierte Alkyl iodide ebenfalls gute Ausbeuten an Kupplungsprodukt.^[27] Dazu beschrieben Knochel et al. den Bor-Zink-Austausch als selektive Synthesemethode für sekundäre Diorganozinkverbindungen durch eine Sequenz aus Hydroborierung und Transmetallierung.^[28] Der sowohl für die Bor-Zink-Transmetallierung als auch für die reduktive Eliminierung beobachtete Konfigurationserhalt ermöglicht die Synthese stereoisomerenreiner Kupplungsprodukte. Die chiralen Borane sind einfach durch stereoselektive Hydroborierung von Olefinen zugänglich.

Unter optimierten Bedingungen wurden auch die weniger reaktiven und gegenüber funktionellen Gruppen toleranteren Alkylzinkiodide umgesetzt (Schema 15). Die Kreuzkupplungen mit primären Alkyl iodiden und -bromiden benötigten hierbei Tetrabutylammoniumiodid (3 Äquivalente) und 4-Fluorstyrol (20 Mol-%). Mit dieser Methode können erstmals auch sekundäre Alkylzinkiodide umgesetzt werden; Ether-, Keto-, Nitril- und Amidfunktionen sind mit den milden Reaktionsbedingungen kompatibel.^[27]



Schema 15. Negishi-Kupplung mit sekundären Alkylzinkiodiden.

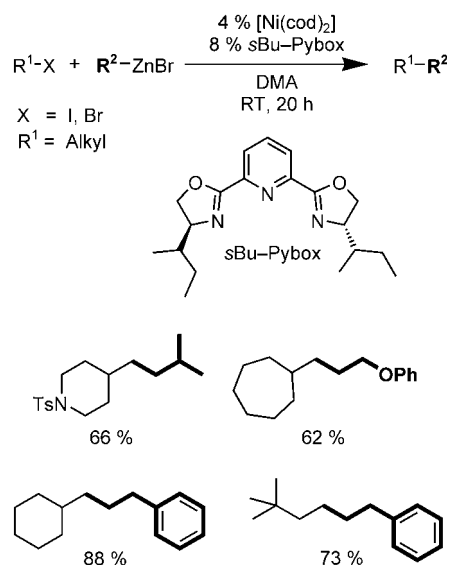
Im Jahr 2003 beschrieben auch Fu und Mitarbeiter Katalysatorsysteme für Alkyl-Alkyl-Negishi-Kupplungen. Nichtaktivierte primäre Alkyl iodide, -bromide, -chloride und -tosylate konnten mit dem Katalysatorsystem $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{PCyP}_3/N$ -Methylimidazol (NMI) bei 80 °C in guten Ausbeuten gekuppelt werden (Schema 16), wobei Olefin-,



Schema 16. Palladium/Phosphan-katalysierte Negishi-Kupplung nach Fu.

Ether-, Nitril-, Amid- und Esterfunktionen in beiden Reaktionspartnern toleriert wurden. Das Katalysatorsystem war aber auf primäre Alkylhalogenide und Alkylzinkiodide beschränkt. Die Gegenwart von NMI erleichterte die Transmetallierung auf das Palladiumzentrum und erhöhte die Ausbeuten. In Analogie zu Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Knochel erwies sich ein NMP/THF-Gemisch als optimales Lösungsmittel. Bei dieser Methode kann anstelle des Trialkylphosphanliganden auch das entsprechende luftstabile Phosphoniumsalz eingesetzt werden.^[29]

Die erste Kreuzkupplung von nichtaktivierten sekundären Alkylbromiden und -iodiden gelang durch eine nickelka-



Schema 17. Erste nickelkatalysierte Negishi-Kupplung mit sekundären Alkylbromiden und -iodiden.

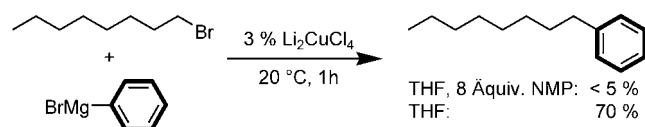
talysierte Reaktion in Gegenwart von Bis(oxazoliny)pyridin-Liganden (Pybox, Schema 17). Die Feinabstimmung der Ligandengröße ergab für *s*-Butyl-Substituenten die besten Aktivitäten, während größere und kleinere Reste (*i*Pr, *t*Bu oder Ph) anstelle von *s*Bu zu deutlich schlechteren Ausbeuten führten. Viele Nickelquelle/Phosphan-Katalysatorergemische erwiesen sich unter den Testbedingungen als unreaktiv. Die Reaktionen lieferten bei Raumtemperatur nach 20 h moderate bis gute Ausbeuten, benötigen aber einen Überschuss an Nucleophil (1.6 Äquivalente).^[30] Trotzdem stellt diese Reaktion einen Meilenstein auf dem Gebiet der Alkyl-Alkyl-Kupplungen dar, da mit dem Einsatz sekundärer Alkylhalogenide eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung stereoselektiver Kupplungen erfüllt ist.

3. Kupplungen mit Arylnucleophilen

Arylnucleophile sind wegen ihres sp^2 -Kohlenstoffzentrums in Kreuzkupplungen mit $R_{\text{alkyl}}-X$ im Allgemeinen weniger reaktiv, sie neigen aber auch weniger zu Nebenreaktionen, da keine β -Wasserstoffatome vorhanden sind. Die Vielzahl bekannter palladium- oder nickelkatalysierter inverser Kreuzkupplungen (von Alkyl-MX mit Aryl-X)^[16,17,31] unterstreicht andererseits die Tatsache, dass die oxidative Addition des Elektrophils im ersten Schritt, und nicht die Natur des Nucleophils, entscheidend für eine gute Reaktivität ist. Für die Kreuzkupplungen zwischen Arylmetallspezies und Alkylhalogeniden sind wesentlich weniger Beispiele bekannt.

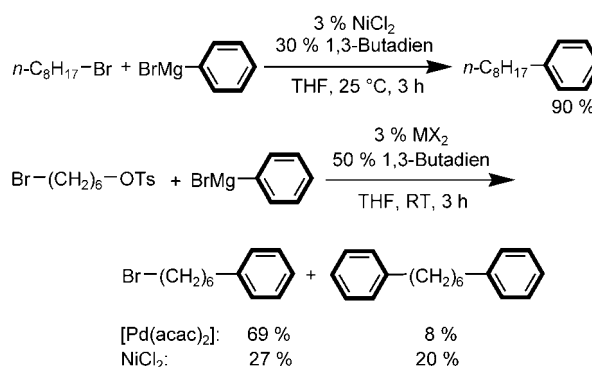
3.1. Alkyl-MgX (Kumada-Kupplungen)

Fuchikami et al. berichteten schon 1996 über kupferkatalysierte Kreuzkupplungen von β -Perfluoralkyl-substituierten Alkylbromiden mit Arylmagnesiumverbindungen unter milden Bedingungen.^[32] Im Jahr 2000 dokumentierten Cahiez et al. kupferkatalysierte Kreuzkupplungen von Arylmagnesiumverbindungen mit Alkylbromiden bei Raumtemperatur (Schema 18). Die Reaktionen werden interessanterweise durch NMP gehemmt, das bei der analogen Alkyl-Alkyl-Kupplung als Promotor zugesetzt wurde. Ein ähnlicher Effekt wurde bereits bei Reaktionen mit Arylmanganverbindungen beobachtet.^[12]



Schema 18. Cahiez-Variante der Alkyl-Aryl-Kumada-Kupplung.

Kambe et al. konnten das für Kreuzkupplungen von $R_{\text{alkyl}}-X$ mit $R_{\text{alkyl}}-MgX$ entwickelte Katalysatorsystem $NiCl_2$ /Butadien erfolgreich auf zwei Reaktionen mit Phenylmagnesiumbromid anwenden (Schema 19). Mit primären Alkyltosylaten und -bromiden werden bei 0 bis 25 °C moderate Ausbeuten erzielt.^[18] Ähnliche Ausbeuten lieferte $[Pd(acac)_2]$



Schema 19. Alkyl-Aryl-Kreuzkupplung nach Kambe.

als Präkatalysator, der überdies einen höhere Chemoselektivität gegenüber Alkyltosylaten zeigte.^[19]

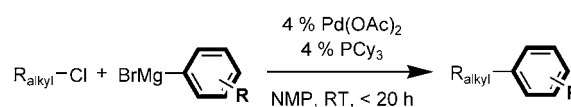
Im Zusammenhang mit der Entwicklung einer kupferkatalysierten Alkyl-Alkyl-Kupplung berichteten Kambe et al. über Kreuzkupplungen mit Arylmagnesiumverbindungen. Die Reaktivitäten von Alkylfluoriden und -bromiden waren ohne Zusatz von 1,3-Butadien vergleichbar gut oder sogar besser als mit dem Additiv (Tabelle 2).^[21]

Tabelle 2: Kupferkatalysierte Kumada-Kupplung nach Kambe.

X	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
F	25	6	38 ^[a]
F	25	6	53
F	67	1	99
Cl	67	1	42
Br	67	1	99

[a] In Gegenwart von 0.2 mmol 1,3-Butadien.

Wir entwickelten 2002 eine Methode für palladiumkatalysierte Kumada-Kupplungen von Arylmagnesiumhalogeniden mit billigen Alkylchloriden in Gegenwart von $Pd(OAc)_2$ bei Raumtemperatur (Schema 20).^[33] Sekundäre und tertiäre

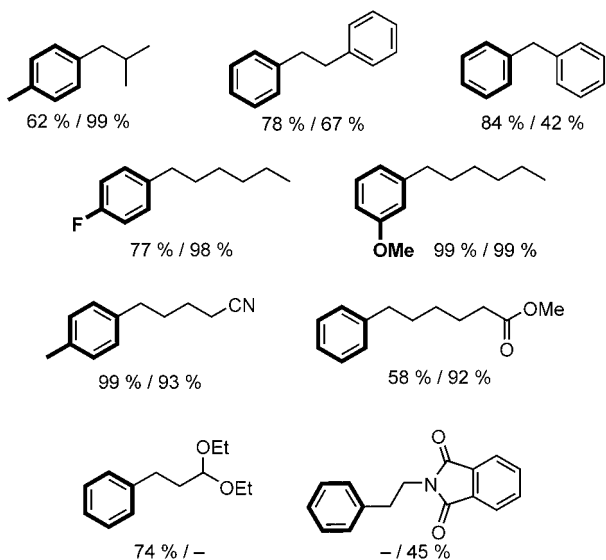


Schema 20. Palladiumkatalysierte Kumada-Kupplung mit Alkylchloriden bei Raumtemperatur.

Alkylchloride reagierten unter diesen Bedingungen jedoch nicht. Die Wahl des Lösungsmittels (NMP) sowie des Liganden (PCy_3) erwies sich als entscheidend, um hohe Ausbeuten und Selektivitäten zu erzielen. Mit PCy_3 konnten – ebenso wie mit $PtPr_3$ – sehr gute Ausbeuten erzielt werden. Anders als bei analogen Reaktionen mit Alkylbromiden^[34] zeigte sich bei Variation der Ligandmenge in NMP ein Ausbeutemaximum bei einem Palladium/Ligand-Verhältnis von 1:1. Es wird vermutet, dass der große Überschuss an schwach koordinie-

rendem NMP die konkurrierende β -Hydrid-Eliminierung durch koordinative Absättigung des Palladiumzentrums inhibiert. Die Reaktionen mit dem sterisch anspruchsvolleren PrBu_3 sowie den aromatischen Phosphanen PPh_3 und $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ waren weniger stark von der eingesetzten Ligandmenge abhängig, ergaben jedoch nur moderate Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukten ($< 30\%$).

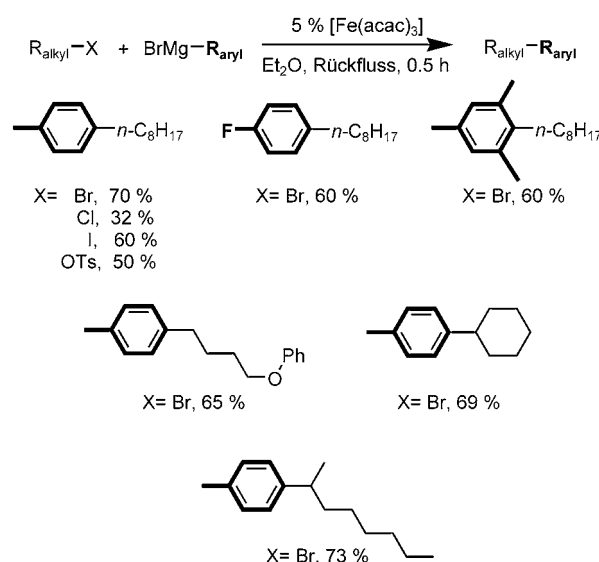
Erste Kreuzkupplungen in Gegenwart von Carbenliganden wurden gleichfalls von uns am Beispiel der Kumada-Reaktion von Alkylchloriden beschrieben.^[35] Die Verwendung des dimeren (Monocarben)palladiumkomplexes $[\{\text{Pd}(\text{IMes})(\text{NQ})\}_2]$ (IMes = 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden; NQ = Naphthochinon) als Katalysator steigerte in vielen Fällen die Selektivität und insbesondere die Aktivität. Die Allgemeingültigkeit der neuen Methode wurde durch Umsetzung einer Vielzahl funktionalisierter Alkylchloride gezeigt (Schema 21). Damit steht eine effiziente Kumada-Kupplung von Alkylchloriden mit Arylmagnesiumreagentien unter Palladiumkatalyse zur Verfügung, die bei Raumtemperatur abläuft und einen einfachen Zugang zu funktionalisierten Alkanen in guten Ausbeuten und unter milden Bedingungen eröffnet.



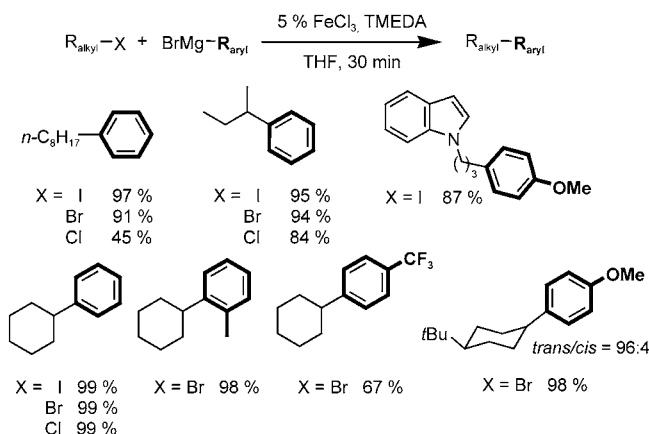
Schema 21. Ausgewählte Produkte der Kumada-Kupplung mit Alkylchloriden. Vordere Ausbeutewerte: mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3$; hintere Ausbeutewerte: mit $[\{\text{Pd}(\text{IMes})(\text{NQ})\}_2]$.

Im Jahr 2004 wurden unabhängig voneinander zwei Arbeiten zu eisenkatalysierten Kupplungen von sekundären Alkylhalogeniden vorgestellt (Schema 22 und 23). Hayashi et al. berichteten über $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ als effizienten Katalysator für Kreuzkupplungen mit vielfältig substituierten Arylmagnesiumbromiden (2 Äquivalente).^[36] Unter milden Reaktionsbedingungen wurden mit sekundären Alkylbromiden die besten Ergebnisse erzielt. In THF und NMP-haltigen Lösungsmittelgemischen entstehen größere Mengen an Eliminierungs- und Homokupplungsprodukten.

Zeitgleich berichtete Nakamura über FeCl_3 -katalysierte Kupplungen mit sekundären Alkylbromiden und -iodiden,^[37]



Schema 22. Eisenkatalysierte Kupplung von sekundären Alkylhalogeniden nach Hayashi.



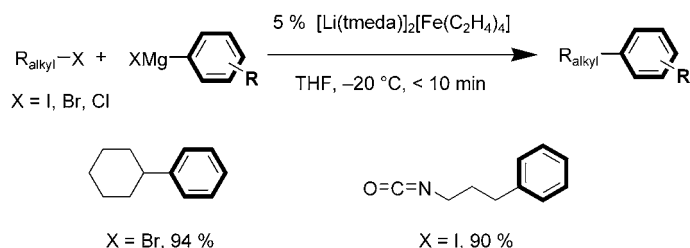
Schema 23. Eisenkatalysierte Kumada-Kupplung nach Nakamura.

die unter diesen Bedingungen wesentlich reaktiver waren als primäre Halogenide. Die Zugabe von stöchiometrischen Mengen N,N,N',N' -Tetramethylethylendiamin (TMEDA) steigerte die Selektivität beträchtlich und unterdrückte die konkurrierende Eliminierung und Hydrodehalogenierung. Tertiäre Alkylhalogenide wurden schneller umgesetzt als sekundäre, ergaben aber überwiegend unerwünschte Nebenprodukte. Ein Vergleich bestätigte, dass die Reaktivität wie erwartet vom Alkyljodid zum -chlorid abnimmt.

Sekundäre Alkylchloride benötigen im allgemeinen höhere Temperaturen (bis 40°C) und einen Überschuss an Grignard-Reagenten (1,5 Äquivalente) für erfolgreiche Kupplungen. Elektronenreiche Arylreste an den Grignard-Verbindungen beschleunigen die Reaktion. Acyclische sekundäre Alkylhalogenide zeigen ähnliche Reaktivitäten wie cyclische. Anhand von Kreuzkupplungen mit stereoisomerenreinen Alkylbromiden konnten Rückschlüsse auf den stereochemischen Verlauf der Kreuzkupplung gezogen werden. Die Reaktionen scheinen über Radikalzwischenstufen zu verlau-

fen, die bei chiralen Alkylhalogeniden mit α -Stereozentrum zu vollständiger Epimerisierung führen.

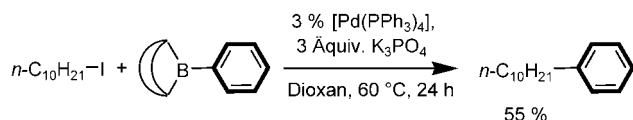
Eine weitere neue Arbeit zu eisenkatalysierten Alkyl-Aryl-Kupplungen stammt von Fürstner und Mitarbeitern. Als aktive Katalysatoren wurden hier in situ erzeugte Eisen-Magnesium-Verbindungen der Zusammensetzung $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$ postuliert. Die eisenkatalysierten Kumada-artigen Kupplungen wurden mit 5 Mol-% des Tetrakis(ethen)ferrats $[\text{Li}(\text{tmeda})]_2[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_4]$ durchgeführt (Schema 24).^[38] Mit dieser definierten Katalysatorvorstufe konnten primäre und sekundäre Alkylbromide und -iodide ebenso wie Propargyl- und Allylhalogenide in guten bis sehr guten Selektivitäten umgesetzt werden. Der Mechanismus scheint radikalische Zwischenstufen einzuschließen, da enantiomerenreine Substrate racemisieren und 5-Halogenalkene cyclisieren.



Schema 24. Eisenkatalysierte Kumada-Kupplung nach Fürstner.

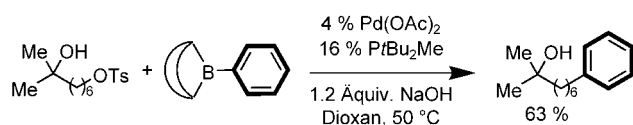
3.2. Aryl- BX_2 (Suzuki-Kupplungen)

Die erste palladiumkatalysierte Kupplung eines Arylborans mit einem Alkylidiodid stammt von Suzuki et al. aus dem Jahr 1992 (Schema 25). Die Reaktionen wurden in Gegen-



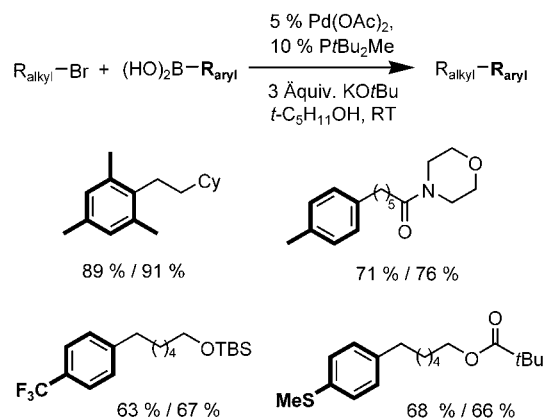
Schema 25. Erste effiziente Alkyl-Aryl-Suzuki-Kupplung.

wart von 3 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und 3 Äquivalenten K_3PO_4 als Base bei 60°C in Dioxan durchgeführt. 10 Jahre später stellten Fu et al. eine optimierte Reaktionsvorschrift für die palladiumkatalysierte Kupplung von Alkyltosylaten mit 9-BBN-Derivaten vor (Schema 26). Der Katalysator wird dabei in situ aus 4 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und einem Überschuss des basischen und sterisch anspruchsvollen Liganden PrBu_2Me gebildet.^[22c]



Schema 26. Suzuki-Reaktion von Alkyltosylaten und Aryl-(9-BBN)-Derivaten.

Diese Bedingungen für die Kupplung von Alkyltosylaten mit 9-BBN-Derivaten waren allerdings für die leichter handhabbaren, käuflichen Arylboronsäuren nicht geeignet. Mit *tert*-Amylalkohol als Lösungsmittel und $\text{KO}t\text{Bu}$ als Base wurden dennoch geeignete Reaktionsparameter für Kreuzkupplungen von Arylboronsäuren mit Alkylbromiden bei Raumtemperatur gefunden (Schema 27). Das Katalysator-



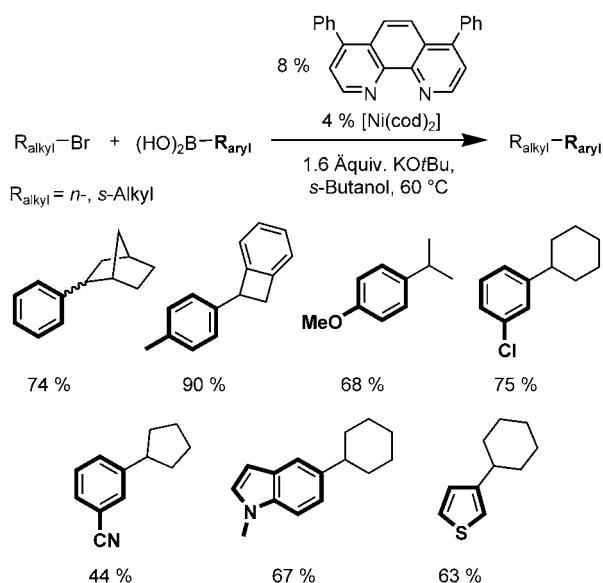
Schema 27. Arylboronsäuren als Kupplungspartner unter Palladiumkatalyse. Vordere Ausbeutewerte: mit PrBu_2Me ; hintere Ausbeutewerte: mit $[\text{HPrBu}_2\text{Me}]\text{BF}_4$.

system $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PrBu}_2\text{Me}$ toleriert eine große Anzahl funktioneller Gruppen (Ester-, Ether-, Thioether-, Amid-, Nitril-, Acetalfunktionen), und auch desaktivierte ($4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-B}(\text{OH})_2$) sowie sterisch anspruchsvolle Arylboronsäuren (*o*-Tol)- $\text{B}(\text{OH})_2$) wurden unter diesen Bedingungen mit guten bis sehr guten Ausbeuten gekuppelt.^[22d] Ein bei 0°C durch oxidative Addition des Alkylbromids an $[\text{Pd}(\text{PrBu}_2\text{Me})_2]$ entstehender stabiler Alkylkomplex konnte in dieser Arbeit kristallographisch charakterisiert und als Katalyseintermediat identifiziert werden.

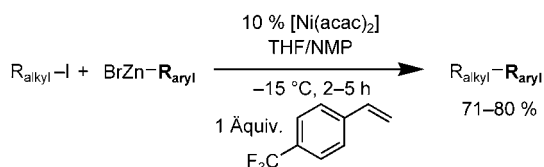
2004 beschrieben wiederum Fu et al. die erste effiziente Kupplung nichtaktivierter sekundärer Alkylbromide und -iodide mit Arylboronsäuren (Schema 28). Hierbei kam ein ähnliches Katalysatorsystem zum Einsatz wie bei der Alkyl-Alkyl-Negishi-Kupplung. In Gegenwart des Liganden *s*Bu-Pybox wurde kaum Aktivität beobachtet, wohingegen der chelatisierende Distickstoffligand Bathophenanthrolin moderate bis gute Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukt ergab. Interessanterweise wurden nur mit $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ als Nickelquelle angemessene Selektivitäten erzielt.^[39]

3.3. Aryl- ZnX_{2-x} (Negishi-Kupplungen)

1998 beschrieben Knochel et al. nickelkatalysierte Negishi-Reaktionen mit Arylzinkderivaten und Alkylidiodiden (Schema 29). Analog der verwandten Alkyl-Alkyl-Kupplung wird ein ungesättigter Promotor benötigt, um die reduktive Eliminierung des Kreuzkupplungsprodukts vom Nickel(II)-Intermediat zu beschleunigen. Ohne Zugabe des Coliganden 4-Trifluormethylstyrol wurden daher erhebliche Mengen an Homokupplungs- und Iod-Zink-Austauschprodukten gebil-



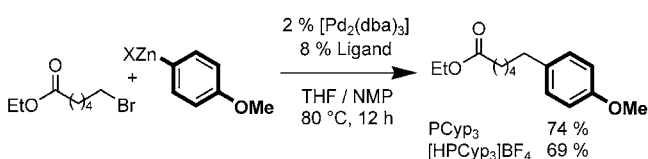
Schema 28. Erste nickelkatalysierte Suzuki-Kupplung von sekundären Alkylbromiden mit dem Liganden Bathophenanthrolin. cod = 1,5-Cyclooctadien.



Schema 29. Alkyl-Aryl-Negishi-Kupplung nach Knochel.

det. Mit 10 Mol-% $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ und 1 Äquivalent Promotor wurden in einem NMP/THF-Gemisch bei -15°C primäre Alkylidide mit Arylzinkbromiden in guten Ausbeuten gekuppelt. Unter diesen Bedingungen bleiben Keto-, Ester-, Amid-, Nitril-, Ether- und Thioetherfunktionen an beiden Substraten sowie Chlor-Substituenten am Arylzinksubstrat erhalten.^[40]

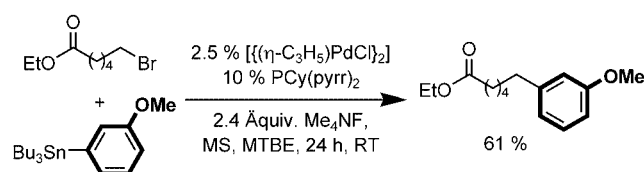
Im Rahmen der Untersuchungen zur palladiumkatalysierten Alkyl-Alkyl-Negishi-Kupplung fanden Fu et al. 2003 heraus, dass $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{PCyp}_3$ auch ein gutes Katalysatorsystem für Alkyl-Aryl-Kupplungen von Arylzinkverbindungen mit Alkylbromiden und -iodiden ist.^[29] Wie in Schema 30 gezeigt, kann anstelle des luftempfindlichen Phosphans vorteilhaft das entsprechende Phosphoniumsalz $[\text{HPCyp}_3]\text{BF}_4$ eingesetzt werden.



Schema 30. Palladium/Phosphan-katalysierte Negishi-Kupplung nach Fu.

3.4. Aryl-SnX₃ (Stille-Kupplungen)

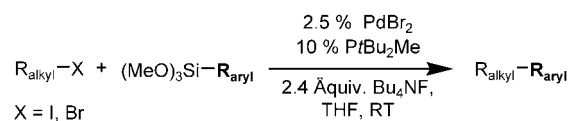
Arylierungen von β -Perfluoralkyl-substituierten Alkylididen mit Arylzinnreagentien werden durch $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ katalysiert. Die Reaktionen ergeben allerdings nur moderate Ausbeuten und benötigen zudem großen Mengen an Katalysator (bis zu 50 Mol-%).^[41] Dagegen gelingen Stille-Kupplungen von Arylstannanen mit spezielleren Palladiumquelle/Phosphan-Kombinationen in guten Ausbeuten. Ein Ligandenscreening ergab für elektronenreiche Alkyldiaminophosphane die besten Ausbeuten; einfache Trialkylphosphane wie PtBu_2Me zeigten nur geringe Aktivitäten. In Gegenwart von Tetramethylammoniumfluorid, Molsieb und einem großen Überschuss des Liganden Cyclohexyldipyrrolidinylphosphan ($\text{PCy}(\text{pyrr})_2$) konnten ω -funktionalisierte primäre Alkylbromide mit elektronenreichen und, in geringfügig schlechteren Ausbeuten, elektronenarmen Aryltributylstannanen bei Raumtemperatur gekuppelt werden (Schema 31).^[42]



Schema 31. Palladiumkatalysierte Alkyl-Aryl-Stille-Kupplung nach Fu. MTBE = *tert*-Butylmethylether.

3.5. Aryl-SiX₃ (Hiyama-Kupplungen)

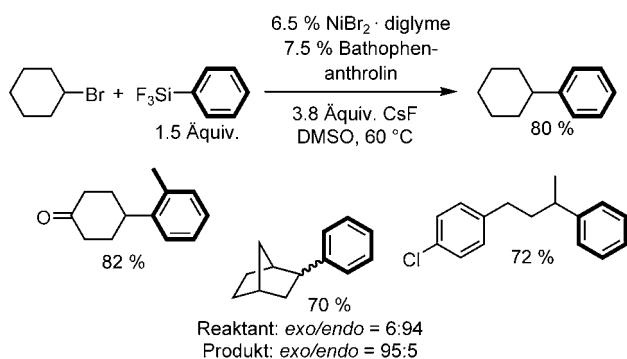
Der Ligand PtBu_2Me eignet sich auch für palladiumkatalysierte Hiyama-Kupplungen von primären Alkylididen und -bromiden mit Arylsilanen. Unter identischen Bedingungen wie für analoge Suzuki-Kupplungen wurde mit Arylsilanen kein Umsatz beobachtet, doch durch Zugabe von NBu_4F als Aktivator wird in situ eine nucleophilere, hypervalente Silicatspezies generiert, die mit Alkylbromiden schon bei Raumtemperatur reagiert (Schema 32). In Gegenwart von



Schema 32. Palladiumkatalysierte Hiyama-Reaktion mit Arylsiloxanen.

4 Mol-% PdBr_2 und 10 Mol-% PtBu_2Me wurden mit ω -funktionalisierten Alkylbromiden und -iodiden moderate bis gute Ausbeuten erzielt. Mit elektronenarmen Arylsilanen und beim Einsatz des luftstabilen Phosphoniumsalzes $[\text{HPtBu}_2\text{Me}]\text{BF}_4$ anstelle des Phosphanliganden waren die Aktivitäten deutlich geringer.^[43]

Bei der Hiyama-Kupplung mit sekundären Alkylbromiden in Gegenwart des luftstabilen Katalysatorsystems $\text{NiBr}_2\text{-diglyme/Bathophenanthrolin}$ wurden gute Ausbeuten erzielt (Schema 33). Die Reaktion ist allerdings auf Aryltri-fluorsilane beschränkt und benötigt einen großen Überschuss



Scheme 33. Nickelkatalysierte Hiyama-Kupplung von sekundären Alkylbromiden mit ArSiF₃. diglyme = Diethylenglycoldimethylether.

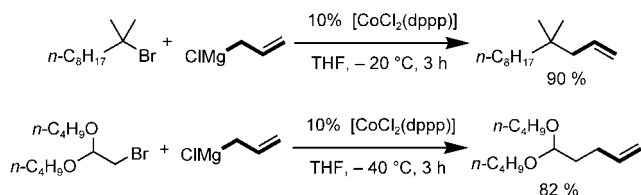
an Caesiumfluorid als Promotor. Die Bedingungen für Suzuki- und Negishi-Kupplungen von sekundären Alkylbromiden erwiesen sich als weitgehend ineffizient für diese Kupplungen. Nur wenig schlechtere Ausbeuten lieferten die Metallquellen NiBr₂ oder [Ni(cod)₂] sowie die strukturell verwandten Stickstoffliganden 1,10-Phenanthroline und 2,2'-Bipyridin.^[44]

4. Kupplungen mit anderen Nucleophilen

Neben den Kreuzkupplungen von Alkylelektrophilen mit Alkyl- und Arylmethylnucleophilen existieren einige analoge Reaktionen mit Allyl-, Vinyl- und Alkinylnucleophilen. Darüber hinaus sind wenige Beispiele für entsprechende Carboxylierungen bekannt.

4.1. Allyl-MX_n

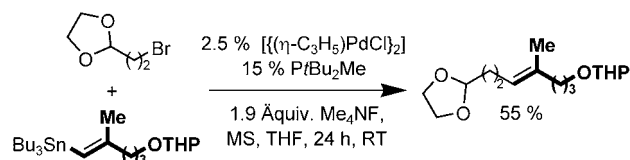
Oshima et al. berichteten über die ersten cobaltkatalysierten Kupplungen von Allylmagnesiumverbindungen mit Alkyljodiden, -bromiden und -chloriden bei tiefen Temperaturen (-40 bis 0 °C). Interessanterweise konnten auch tertiäre Alkylhalogenide erfolgreich umgesetzt werden (Schema 34). Für die Reaktionen wird ein radikalischer Mechanismus vorgeschlagen, bei dem die oxidative Addition über einen Enelektronentransfer vom elektronenreichen Allylcobaltkomplex auf das Alkylhalogenid verläuft. π -Allylliganden können freie Koordinationsstellen am Cobaltzentrum blockieren und ermöglichen so die Allylierung von tertiären und sekundären Alkylhalogeniden sowie Alkylhalogeniden mit β -Alkoxy-Substituenten ohne erkennbare β -Hydrid- und β -Alkoxy-Eliminierung.^[45]



Scheme 34. Cobaltkatalysierte Allylierung von sekundären und tertiären Alkylbromiden. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

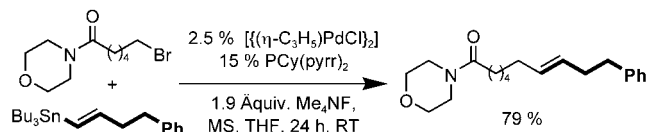
4.2. Vinyl-MX_n

In einer frühen Arbeit berichteten Fuchikami und Shimizu über palladiumkatalysierte Stille-Kupplungen von β -Perfluoralkyl-substituierten Alkyljodiden mit Vinyl- und Alkinylstannanen bei hohen Temperaturen.^[41] Daneben sind palladiumkatalysierte Stille-Kupplungen von primären Alkylbromiden mit Alkenylzinnreagentien bei Raumtemperatur bekannt (Schema 35). Mit PrBu₂Me als Ligand werden in Gegenwart von 2.5 Mol-% [[Pd(η -C₃H₅)Cl]₂] und 1.9 Äquivalenten Me₄NF gute bis sehr gute Ausbeuten an Kupplungsprodukt erhalten.^[46]



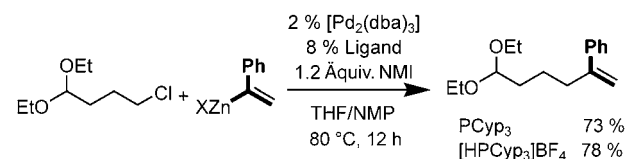
Scheme 35. Palladiumkatalysierte Alkyl-Vinyl-Stille-Kupplung. THP = Tetrahydropyranyl.

In einer weiteren Arbeit wurden unter ähnlichen Bedingungen Alkyldiaminophosphanliganden eingesetzt (Schema 36). Dieses modifizierte Katalysatorsystem liefert meist vergleichbare Ausbeuten wie das System mit PrBu₂Me, es können jedoch auch Arylstannane gekuppelt werden.^[42]

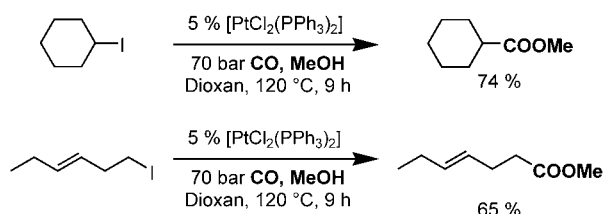


Scheme 36. Der Diaminophosphanligand PCy(pyr)₂ in der Stille-Kupplung nach Fu.

Ein allgemeines Protokoll für palladiumkatalysierte Negishi-Kupplungen von Alkylelektrophilen (RI, RBr, RCl, ROTs) mit Alkenylzinnreagentien in guten Ausbeuten (53–98 %) wurde von Fu et al. beschrieben.^[29] In Gegenwart von PCyp₃ oder seinem stabilen Phosphoniumsalz konnten sogar mit sterisch gehinderten geminal oder *cis*-substituierten Vinylzinnhalogeniden gute Reaktivitäten erzielt werden (Schema 37). Eine Erweiterung dieser Methode stellt die Eintopf-Hydrozinkierung-Negishi-Kreuzkupplung dar: In situ durch titankatalysierte Reduktion von Alkinen erzeugte Vinylzinnhalogenide wurden in moderaten Ausbeuten mit primären Alkylelektrophilen umgesetzt.



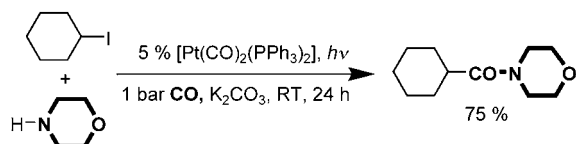
Scheme 37. Alkyl-Vinyl-Negishi-Kupplung und Domino-Hydrozinkierung-Kreuzkupplung.



Schema 41. Platinkatalysierte thermische Carbonylierung von Alkylhalogeniden.

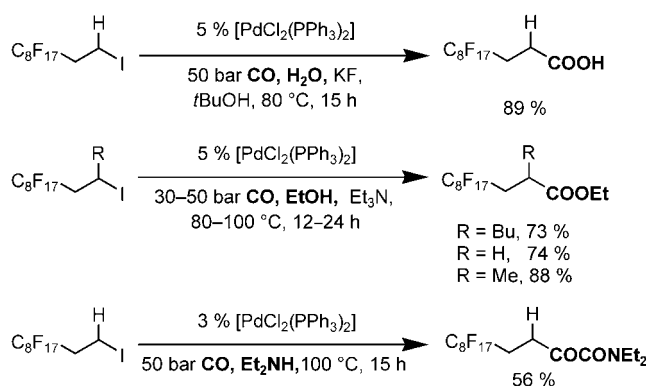
Carbonylierung von Alkylhalogeniden unter thermischen^[55] sowie photochemischen^[56] Bedingungen eingesetzt. Für die meisten thermischen Carbonylierungen ist K_2CO_3 die Base der Wahl.

Durch UV-Strahlung induzierte Carbonylierungen von Alkyljodiden in Gegenwart von 2–5 Mol-% Metallcarbonyl ($[Mn_2(CO)_{10}]$, $[Co_2(CO)_8]$, $[Ru_3(CO)_{12}]$, $[Re_2(CO)_{10}]$ oder $[Os_3(CO)_{12}]$) gelangen schon bei Raumtemperatur und 1 bar CO (Schema 42).^[56] Ein radikalischer Mechanismus wurde ausgeschlossen, da die Reaktionen auch in Gegenwart von Radikalfängern ablaufen.



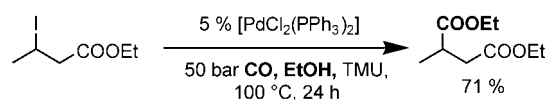
Schema 42. Platinkatalysierte photoinduzierte Carbonylierung.

Carbonsäuren und Ester mit Perfluoralkylsubstituenten können durch thermische Carbonylierung der entsprechenden Iodide mit KF oder Et_3N als Base erhalten werden (Schema 43).^[57] Mit sekundären Aminen als Nucleophilen tritt doppelte Carbonylierung ein.^[58]



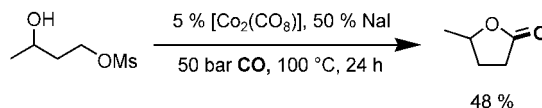
Schema 43. Palladiumkatalysierte Carbonylierung von Alkyljodiden.

Die bisher beschriebenen Carbonylierungsbedingungen eignen sich nicht für die Umsetzung von baseempfindlichen Halogeniden. In dieser Hinsicht sind die basefreien Carbonylierungen von Fuchikami et al.^[59] interessant, bei denen polar aprotische Lösungsmittel^[60] oder Molsieb^[61] als HX-Fänger wirken (Schema 44).



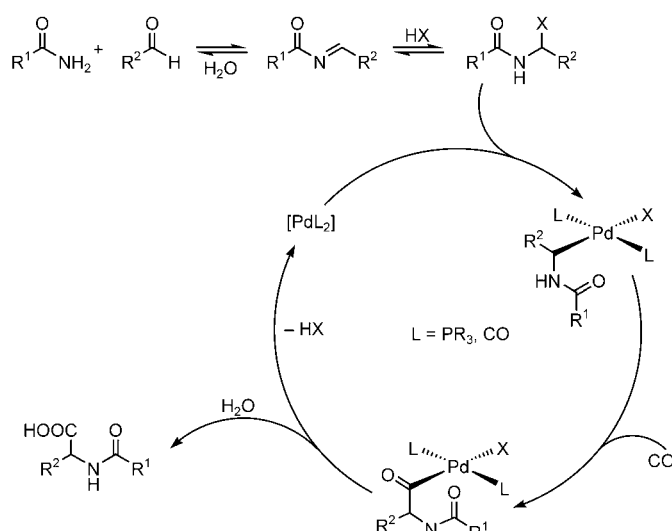
Schema 44. Carbonylierung ohne Basenzusatz.

Alkylsulfonate lassen sich in analoger Weise carbonylieren.^[62] Wie in Schema 45 dargestellt, sind so auch Lactone unter Cobaltkatalyse auf direktem Wege zugänglich.



Schema 45. Carbonylierung von Alkylsulfonaten. Ms = Methansulfonyl.

Die meisten technischen Synthesen von Essigsäurederivaten gehen von Methanol aus, das in situ in das reaktivere Methyljodid umgewandelt wird. Dieses Prinzip lässt sich auch auf andere Substrate anwenden. Ein bekanntes Beispiel ist die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung von Aldehyden, die eine interessante Dreikomponentenreaktion zur Synthese von *N*-Acyl- α -aminosäuren darstellt (Schema 46).^[63] Modelluntersuchungen an Chlormethylphthalimiden deuten an,^[64] dass die Reaktion über eine palladiumkatalysierte Aktivierung von intermediären α -Halogen-*N*-acylaminen verläuft. Anschließende Carbonylierung der Palladiumalkylspezies führt direkt zu einer Vielzahl von Aminosäuren wie Arylglycinen und Hydantoinen.^[65]



Schema 46. Amidocarbonylierung von Aldehyden.

5. Zusammenfassung

Die hier diskutierten metallkatalysierten Kreuzkupplungen mit Alkylhalogeniden und verwandten Verbindungen bilden ein vielseitiges Arsenal von Methoden für die C-C-Verknüpfung. In Tabelle 4 sind die wichtigsten Syntheseverfahren zusammengestellt.

Tabelle 4: Wichtige Kreuzkupplungsmethoden mit Alkylelektrophilen.

R	X	Nucleophil	Katalysator	Bedingungen	Lit.
<i>n</i>	Br, I	<i>n</i> -, <i>s</i> -, <i>t</i> -RMgX	Li ₂ CuCl ₄	NMP, RT	[15]
<i>n</i>	Cl, Br, OTs	<i>n</i> -, <i>s</i> -, <i>t</i> -RMgX	NiCl ₂ , 1,3-Butadien	RT	[18]
<i>n</i>	Br, OTs	<i>n</i> -, <i>s</i> -RMgX	[Pd(acac) ₂], 1,3-Butadien	RT	[19]
<i>n</i>	F, Br	<i>n</i> -, <i>s</i> -RMgX	NiCl ₂ oder CuCl ₂ , 1,3-Butadien	< RT	[21]
<i>n</i>	Br	<i>n</i> -, <i>s</i> -RMgX	Pd(OAc) ₂ /PCy ₃	K ₃ PO ₄ ·H ₂ O, RT	[22a]
<i>n</i>	Cl	<i>n</i> -R-(9-BBN)	[Pd ₂ (dba) ₃]/PCy ₃	CsOH·H ₂ O, 90 °C	[22b]
<i>n</i>	OTs	<i>n</i> -R-(9-BBN)	Pd(OAc) ₂ /P ^t Bu ₂ Me	NaOH, 50 °C	[22c]
<i>n</i>	I	<i>n</i> -R ₂ Zn	[Ni(acac) ₂], 3-CF ₃ -Styrol	THF/NMP, -35 °C	[26]
<i>n</i>	Br, I	<i>n</i> -, <i>s</i> -R _x ZnX _{2-x}	[Ni(acac) ₂], 4-F-Styrol	Bu ₄ NI	[27]
<i>n</i>	Cl, Br, I, OTs	<i>n</i> -RZnX	[Pd ₂ (dba) ₃]/PCyp ₃	NMI, NMP/THF, 80 °C	[29]
<i>s</i>	Br, I	<i>n</i> -RZnX	[Ni(cod) ₂]/sBu-PyBox	RT	[30]
<i>n</i>	Cl	ArMgX	Pd(OAc) ₂ /PCy ₃	RT	[33]
<i>n</i>	Cl	ArMgX	[[Pd(IMes)(N _Q)] ₂]	RT	[35]
<i>n</i> , <i>s</i>	Cl, Br, I	ArMgX	FeCl ₃	TMEDA, < RT	[37]
<i>n</i>	Br	ArB(OH) ₂	Pd(OAc) ₂ /P ^t Bu ₂ Me	KO ^t Bu, RT	[22d]
<i>n</i> , <i>s</i>	Br, I	ArB(OH) ₂	[Ni(cod) ₂]/Bathophenanthrolin	KO ^t Bu, 60 °C	[39]
<i>n</i>	I	ArZnX	[Ni(acac) ₂], 4-CF ₃ -Styrol	THF/NMP	[40]
<i>n</i>	Br, I	ArSi(OMe) ₃	PdBr ₂ /P ^t Bu ₂ Me	Bu ₄ NF, RT	[43]
<i>n</i> , <i>s</i>	Br, I	ArSiF ₃	NiBr ₂ -diglyme/Bathophenanthrolin	CsF, 60 °C	[44]
<i>n</i>	Br	Ar-, VinylSnBu ₃	[[Pd(η-C ₃ H ₅)Cl] ₂]/PCy(pyrr) ₂	Me ₄ NF, MS, RT	[46]
<i>n</i>	Cl, Br, I, OTs	VinylZn	[Pd ₂ (dba) ₃]/PCyp ₃	NMI, THF/NMP, 80 °C	[29]
<i>n</i>	Cl, Br, I, OTs	VinylZr	[Pd(acac) ₂]	LiBr, THF/NMP, 55 °C	[47]
<i>n</i>	Br, I	AlkylCu	[[Pd(η-C ₃ H ₅)Cl] ₂]/CuI/IA ^a HCl ^[a]	Cs ₂ CO ₃ , DMF/Et ₂ O, 45 °C	[48]
<i>s</i>	Cl, Br	CO	PdBr ₂ (oder Pd(OAc) ₂ , [Pd ₂ (dba) ₃])/PPh ₃	NMP, LiBr, 80–120 °C, 20–100 bar	[63]

[a] IA^a = 1,3-Bis(adamantyl)imidazol-2-yliden.

Kombinationen aus Palladiumquelle und Phosphanliganden sind besonders beliebte Katalysatoren, die sich durch milde Reaktionsbedingungen sowie eine große Anwendungsbreite und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auszeichnen. So wurden kürzlich insbesondere von der Arbeitsgruppe um Fu effiziente Protokolle für Kumada-, Suzuki-, Negishi-, Stille- und Hiyama-Kreuzkupplungen mit Alkyl-, Vinyl- und Arylmetallnucleophilen in Gegenwart sterisch anspruchsvoller, elektronenreicher Trialkylphosphane entwickelt. Eine noch breitere Anwendung dieser Palladium/Phosphan-katalysierten Methoden scheitert bislang an der weitgehenden Inertheit von sekundären oder β-verzweigten Elektrophilen. Dieser Aufgabe werden die in jüngster Vergangenheit entwickelten Nickel- und Eisenkatalysatoren gerecht, die mit sekundären Alkylhalogeniden und einer Vielzahl an Organometallnucleophilen hervorragende Ausbeuten an Kupplungsprodukten liefern.

Die Forschung auf diesem aktuellen Gebiet sollte in Zukunft die Optimierung der Reaktionsbedingungen der Katalyse zum Ziel haben, um die Aktivitäten zu steigern (Katalysatorkonzentrationen < 1 Mol-% sind wünschenswert) und eine noch größere Anzahl funktioneller Gruppen zu tolerieren. Darüber hinaus sollten mechanistische Arbeiten den Einfluss spezieller Lösungsmittelgemische und Additive aufklären. Gerade im Hinblick auf neue Anwendungen muss die Atomökonomie vieler Reaktionen verbessert werden, die auf Nucleophile mit hoher Molekülmasse (Metalleinheit!) sowie auf Überschüsse an Reaktionspartnern und Additiven angewiesen sind. Die in den letzten Jahren erzielten Fortschritte bei metallkatalysierten Kreuzkupplungen von Alkylelektrophilen mit β-Wasserstoffatomen lassen für die nahe Zukunft die Entwicklung leistungsfähigerer Kataly-

satoren und Bedingungen erhoffen. Gelingt es noch, selektive (insbesondere enantioselektive) Reaktionen auch mit sterisch gehinderten, sekundären und tertiären Alkylhalogeniden durchzuführen, so werden diese Kreuzkupplungsmethoden ins Standardrepertoire der organischen Synthesechemie aufgenommen werden.

Eingegangen am 26. Juli 2004

- [1] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**, Kap. 31.
- [3] a) A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101–109; b) A. Zapf, M. Beller in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: E.-i. Negishi), Wiley, New York, **2002**, S. 1209.
- [4] Unter nichtaktivierten Alkylelektrophilen verstehen wir hier Alkylhalogenide, die nicht in α-Position funktionalisiert sind. Aktivierte Benzyl-, Allyl-, Propargyl-, Cyclopropyl-, α-Alkoxyalkyl- und α-Carbonylalkylhalogenide werden nur in Ausnahmefällen erwähnt.
- [5] a) J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1483–1485; b) J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1485–1487; c) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, 205–228.
- [6] T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 691–694.
- [7] A. Devasagayaraj, T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2952–2954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2723–2725.

- [8] Übersichten: a) D. J. Cardenas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 398–401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384–387; b) D. J. Cardenas, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3201–3203; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018–3020; c) T.-Y. Luh, M.-K. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187–3204.
- [9] Ausgewählte Beispiele: a) S. Nunomoto, Y. Kawakami, Y. Yamashita, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1912–1914; b) M. E. Wright, M.-J. Jin, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *387*, 373–379.
- [10] P. L. Castle, D. A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6013–6016.
- [11] a) K. Yuan, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4779–4782; b) K. Park, K. Yuan, W. J. Scott, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4866–4870.
- [12] G. Cahiez, S. Marquais, *Synlett* **1993**, 45–47.
- [13] M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303.
- [14] J. G. Donkervoort, J. L. Vicario, J. T. B. H. Jastrzebski, R. A. Gossage, G. Cahiez, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *558*, 61–69.
- [15] G. Cahiez, C. Chaboche, M. Jezequel, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2733–2737.
- [16] K. Tamao, K. Zumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.
- [17] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144–145.
- [18] J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4222–4223.
- [19] J. Terao, Y. Naitoh, H. Kuniyasu, N. Kambe, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 890–891.
- [20] P. W. Jolly, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 279–291; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 283–295.
- [21] J. Terao, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5646–5647.
- [22] a) M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099–10100; b) J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2025–2027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945–1947; c) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4066–4068; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910–3912; d) J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662–13663.
- [23] I. D. Hills, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5927–5930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749–5752.
- [24] K. Arentsen, S. Caddick, F. G. N. Cloke, A. P. Herring, P. B. Hitchcock, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3511–3515.
- [25] C. E. Tucker, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4781–4782.
- [26] a) R. Giovannini, T. Stüdemann, G. Dussin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2512–2515; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2387–2390; b) R. Giovannini, T. Stüdemann, A. Devasagayaraj, G. Dussin, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3544–3553.
- [27] A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79–85.
- [28] a) A. Boudier, C. Darcel, F. Flachsmann, L. Micouin, M. Oestreich, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2748–2761; b) A. Boudier, E. Hupe, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2396–2399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2294–2297.
- [29] J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527–12530.
- [30] J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726–14727.
- [31] a) A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856–13863; b) S. J. Danishefsky, S. R. Chemler, D. Trauner, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676–4701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544–4568; c) N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553–5566.
- [32] R. Shimizu, E. Yoneda, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5557–5560.
- [33] A. C. Frisch, N. Shaikh, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4218–4221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4056–4059.
- [34] a) A. C. Frisch, M. Beller, unveröffentlichte Ergebnisse; b) siehe auch A. C. Frisch, Dissertation, Universität Rostock, **2003**.
- [35] A. C. Frisch, F. Rataboul, A. Zapf, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 403–409.
- [36] T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297–1299.
- [37] M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686–3687.
- [38] R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4045–4047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955–3957.
- [39] J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340–1341.
- [40] R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11186–11187.
- [41] R. Shimizu, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8405–8408.
- [42] H. Tang, K. Menzel, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5233–5236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5079–5082.
- [43] J.-Y. Lee, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616–5617.
- [44] D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788–7789.
- [45] T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4311–4313; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137–4139.
- [46] K. Menzel, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3718–3719.
- [47] S. L. Wiskur, A. Korte, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 82–83.
- [48] M. Eckhardt, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642–13643.
- [49] L.-M. Yang, L.-F. Huang, T.-Y. Luh, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1461–1463.
- [50] a) I. Ryu, K. Nagahara, H. Yamazaki, S. Tsunoi, N. Sonoda, *Synlett* **1994**, 643; b) I. Ryu, N. Sonoda, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1140; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1050.
- [51] *Industrial Organic Chemistry* (Hrsg.: K. Weissermel, H.-J. Arpe), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [52] R. F. Heck, R. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2779–2782.
- [53] J. B. Woell, S. B. Fergusson, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2134–2136.
- [54] K. E. Hashem, J. B. Woell, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4879–4880.
- [55] R. Takeuchi, Y. Tsuji, M. Fujita, T. Konda, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1831–1836.
- [56] T. Konda, Y. Tsuji, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3833–3836.
- [57] a) H. Urata, O. Kosukegawa, Y. Ishii, H. Yugari, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4403–4406; b) H. Urata, Y. Kinoshita, T. Asanuma, O. Kosukegawa, T. Fuchikami, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4996–4999; c) M. Imbeaux, H. Mestdagh, K. Moughamir, C. Rolando, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1678–1679.
- [58] H. Urata, Y. Ishii, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4407–4410.
- [59] H. Urata, H. Maekawa, S. Takahashi, T. Fuchikami, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4320–4322.
- [60] TMU = Tetramethylharnstoff; DMI = 1,3-Dimethyl-2-imidazolidon; DMPU = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon.
- [61] H. Urata, N.-Y. Hu, H. Maekawa, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4733–4736.
- [62] H. Urata, D. Goto, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3091–3094.
- [63] a) M. Beller, M. Eckert, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1027–1044; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1010–1027; b) M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, S. Bogdanovic, H. Geissler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1534–1536; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1494–1496.
- [64] A. Enzmann, M. Eckert, W. Ponikwar, K. Polborn, S. Schneiderbauer, M. Beller, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1330–1340.
- [65] a) D. Gördes, H. Neumann, A. Jacobi von Wangelin, C. Fischer, K.-H. Drauz, H.-P. Krimmer, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2003**,

345, 510–516; b) D. A. Freed, M. C. Kozlowski, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3403–3406; c) M. Beller, M. Eckert, W. Moradi, H. Neumann, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1562–1565, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1454–1457; d) M. Beller, M. Eckert, W. A. Moradi, *Synlett* **1999**, 108–111; e) M. Beller, W. A.

Moradi, M. Eckert, H. Neumann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4523–4526; f) M. Beller, M. Eckert, E. W. Holla, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5658–5661; g) M. Beller, M. Eckert, H. Geissler, B. Napierski, H.-P. Rebenstock, E. W. Holla, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 935–941.

Quality counts...

The best of chemistry every week



Wiley-VCH

P.O. Box 10 11 61
69451 Weinheim
Germany
Phone +49 (0) 6201-606-400
Fax +49 (0) 6201-606-184
e-mail: angewandte@wiley-vch.de

www.angewandte.org

Angewandte Chemie International Edition is a journal of the GDCh, the German Chemical Society

