

Transmetallierung in der Suzuki-Miyaura-Kupplung: Gabelung des Reaktionsverlaufs

Alastair J. J. Lennox und Guy C. Lloyd-Jones*

Bor · Kreuzkupplungen · Palladium ·
Reaktionsmechanismen · Transmetallierung

Die Suzuki-Miyaura-Kupplung ist eine der wenigen Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen zur C-C-Bindungsbildung, die eine weite Verbreitung in der Forschungs- und industriellen Chemie gefunden haben. Obwohl die Kupplung über die allgemeine dreistufige Abfolge von oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung abläuft, gibt es eine Reihe von Merkmalen, in denen sich das Suzuki-Miyaura-Verfahren von anderen Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen unterscheidet. Dies betrifft vor allem die Aktivierung des Borreagens für die Transmetallierung, die über zwei unterschiedliche Wege verlaufen kann. In diesem Kurzaufsatz fassen wir die Ergebnisse bezüglich dieser beiden charakteristischen Mechanismen zusammen und beschreiben das Potenzial, das ein solcher mechanistischer Einblick für die Gestaltung der Reaktionsbedingungen hat.

1. Einführung

1.1. Suzuki-Miyaura-Kupplung

Im Gegensatz zu vielen anderen metallischen oder metalloiden Reagentien sind Organoborverbindungen gewöhnlich kostengünstig herstellbar, mit vielen funktionellen Gruppen kompatibel und bilden keine umweltschädlichen Nebenprodukte. Das Vermögen von Organoborreagentien zur Transmetallierung mit einer Vielzahl von Metallverbindungen ist seit vielen Jahren bekannt.^[1] Vor allem die vielseitige Transmetallierung mit Palladium(II)-Komplexen ermöglichte die Entwicklung der Suzuki-Miyaura-Reaktion zu einem der wichtigsten Kupplungsverfahren in der chemischen Synthese.

Die Transmetallierungsmechanismen in Kreuzkupplungsreaktionen sind allgemein weniger gut untersucht als andere Hauptschritte der Reaktion. Bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung erfordert die Untersuchung des Transmetallierungsmechanismus die Bestimmung, Charakterisierung und Messung der Reaktionsgeschwindigkeiten der Palladium(II)-Schlüsselzwischenstufe(n) mit dem aktiven Transmetallie-

rungsmittel. Was stets gefunden wird, ist, dass die Gegenwart einer Base eine allgemeine Voraussetzung für den Ablauf der Kupplung ist. Die genaue Rolle dieser Base, die gewöhnlich anorganisch ist, war in den letzten Jahrzehnten Gegenstand erheblicher Debatten. Darüber hinaus haben sich einige der „unbeabsichtigten Folgen“ der Verwendung derartiger Basen erst in jüngerer Zeit herausgestellt.

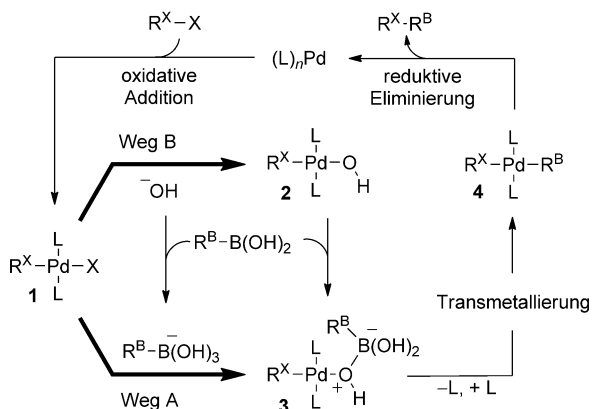
1.2. Gabelung des Reaktionsverlaufs

In diesem Kurzaufsatz wollen wir mechanistische Studien dieses Transmetallierungsvorgangs vergleichen und gegenüberstellen. Wir werden sehen, dass es zweierlei Meinungen gibt. Die Situation wird dadurch verkompliziert, dass Borsäuren nun die Reagentien der Wahl sind, es aber auch sehr viele andere Organoborreagentien gibt, die in Kombination mit einer ständig zunehmenden Auswahl an Liganden, organischen Elektrophilen, Basen und Zusätzen eingesetzt werden.

Die mechanistische Komplexität des Transmetallierungsvorgangs ist auf die charakteristische Eigenschaft dreifach koordinierter Borspezies zurückzuführen, Lewis-sauer zu sein (in unterschiedlichem Ausmaß). Damit der organischen Rest von der Organoborspezies wirksam zu einem Metallzentrum wie Pd übertragen werden kann, bedarf es der Anlagerung eines vierten Liganden unter Bildung eines vierfach koordinierten „at“-Komplexes. Die entscheidende Frage, die

[*] Dr. A. J. J. Lennox, Prof. Dr. G. C. Lloyd-Jones
School of Chemistry, University of Bristol
Cantock's Close, Bristol, BS8 1TS (Großbritannien)
E-Mail: guy.lloyd-jones@bristol.ac.uk
Homepage: <http://www.chm.bris.ac.uk/org/LloydJones/index.shtml>

dann aufkommt, ist die nach der Herkunft dieses „vierten Liganden“. Zur Analyse des Reaktionsverlaufs können zwei Mechanismen betrachtet werden: A) Eine vierfach koordinierte Borspezies wird vorgebildet oder im Gleichgewicht in situ erzeugt und kuppelt mit der Zwischenstufe der oxidativen Addition (**1**, Schema 1), um ihren organischen Rest



Schema 1. Vereinfachter allgemeiner Mechanismus der Suzuki-Miyaura-Kupplung einer Boronsäure ($R^B\text{B}(\text{OH})_2$) mit einem Organohalogenid ($R^X\text{X}$). L = Ligand oder Lösungsmittel, X = Halogenid; es sind nur *trans*-Isomere dargestellt. Die Gabelung des Reaktionsverlaufs erfolgt bei Zwischenstufe **1**, wo die Transmetallierungszwischenstufe **3** entweder direkt über den Boronat-Weg A oder indirekt über Zwischenstufe **2** auf dem Oxo-Palladium-Weg B gebildet wird.

zu übertragen (Boronat-Weg). B) Ein Ligand am Palladiumkatalysator wirkt als Lewis-Base gegenüber der dreifach koordinierten Borspezies, sodass die erforderliche vierfach koordinierte Spezies nur bei Assoziation mit Palladium gebildet wird. Wenn dieser Ligand am Palladium eine Alkoxy- oder Hydroxygruppe ist (**2**), wird der Reaktionsweg als Oxo-Palladium-Weg bezeichnet. Unübersichtlich wird die Situation deshalb, weil in der Suzuki-Miyaura-Kupplung häufig anorganische Basen in wässrigen oder alkoholischen Medien verwendet werden und die auf diese Weise gelieferten Hydroxy- oder Alkoxygruppen jeden der beiden Wege A oder B vermitteln können.

Man könnte argumentieren, dass die „Gabelung“ des Reaktionsverlaufs bei Zwischenstufe **1** (Schema 1) lediglich

von akademischem Interesse ist. Schließlich kommen die Wege bei **3** wieder zusammen – vor der Übertragung des organischen Restes und der produktbildenden reduktiven Eliminierung aus **4**. Zum bedenken ist jedoch, dass ein allgemeineres Verständnis beider Mechanismen und der über den Verlauf entscheidenden Faktoren eine gezieltere Optimierung der Reaktionsbedingungen ermöglichen würde. Würde man Bedingungen finden, die auf einen jeweils speziellen Satz von Reagentien optimal zugeschnitten sind, ließe sich ein schnellerer Durchsatz erzielen, und Nebenreaktionen wie Protodeboronierung, Oxidation und Homokupplung könnten zurückgedrängt werden.^[2]

2. Wege zur Transmetallierung

Die Aufklärung des dominanten Transmetallierungsmechanismus ist keinesfalls einfach. Die kinetisch aktiven Bor- und Palladiumzwischenstufen müssen ermittelt werden, aber diese müssen nicht zwangsläufig die häufigsten Spezies im Reaktionsmedium sei. Die Schwierigkeiten bei der Analyse dieser Reaktion spiegeln sich in einer großen Zahl widersprüchlicher computerbasierter, spektroskopischer und kinetischer Untersuchungen wider. Nachstehend geben wir einen Überblick über diese Untersuchungen, beginnend mit den früheren Studien von Suzuki und Miyaura^[3] bis hin zu den neuesten Erkenntnissen^[4] von Amatore und Jutand,^[4a] Hartwig^[4b] und Schmidt.^[4c] Anschließend wollen wir zusätzliche Faktoren betrachten, die zu weiteren Komplikationen und physikochemischen Feinheiten führen.

2.1. Frühe Beobachtungen

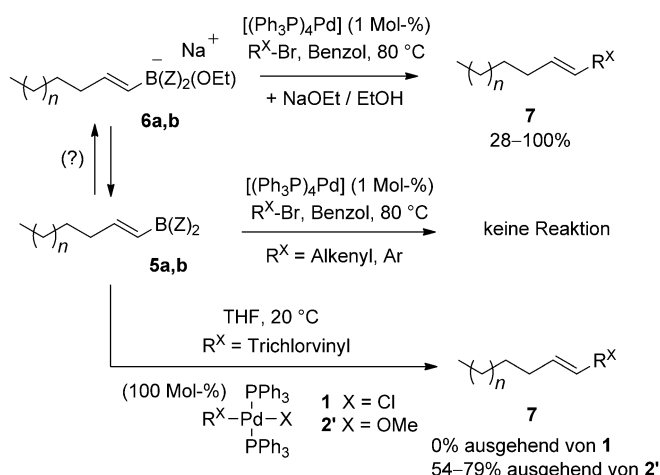
Entscheidend für die Entstehung der Suzuki-Miyaura-Kupplung (1979) war der Befund,^[3a,b] dass frühere Versuche^[5] zur Kreuzkupplung von Organoborreagentien mit organischen Halogeniden deshalb gescheitert waren, weil die neutralen dreifach koordinierten Borspezies **5a,b** (Schema 2) nicht nucleophil genug für eine wirksame Transmetallierung sind. Die Zugabe von NaOEt und NaOH zur Umwandlung der Organoborreagentien in die stärker nucleophilen, vierfach koordinierten „at“-Komplexe **6a,b**^[3c] führte zur Entwicklung der bis heute wichtigsten Übergangsmetallkataly-



Alastair Lennox studierte an der University of California, Los Angeles, und der Manchester University (Master 2008 bei Dr. Ian Watt). 2012 promovierte er an der University of Bristol bei Prof. Guy Lloyd-Jones über die Reaktivität von Kaliumorganotrifluoroboratsalzen in Suzuki-Miyaura-Kupplungen. Gegenwärtig ist er Postdoktorand an der University of Bristol.



Guy Lloyd-Jones studierte an der Huddersfield Polytechnic (B.Sc. 1989) und an der Oxford University (D.Phil. bei John Brown, 1992), bevor er ein Postdoktorat an der Universität Basel bei Andreas Pfaltz absolvierte. 1996 wechselte er an die University of Bristol, habilitierte dort 2003 und wurde 2013 in die Royal Society (FRS) aufgenommen. Seine aktuellen Forschungen gelten gold- und palladiumkatalysierten Arylierungen, Organotrifluoroboratsalzen, der Tsuji-Trost-Allylierung, Metathesereaktionen, Reaktionen von Diazomethan, der Chemie von Arinen sowie Phosphin- und Amin-Boran-Komplexen.



Schema 2. Frühe mechanistische Überlegungen hinsichtlich der entscheidenden Rolle einer Alkoxidbase bei der Transmetallierung über Weg A^[3a,b] oder Weg B.^[3c] $\text{Z}_2 = (3\text{-Methyl-2-butyl})_2$ (**5a/6a**) oder $\text{Z}_2 = \text{Catechin}$ (**5b/6b**).

sierten Reaktion zur C-C-Bindungsbildung – mit nicht geringem Anteil am Chemie-Nobelpreis 2010.

Trotz der ursprünglichen Annahme,^[3a,b] dass die Kuppelung, bei der **7** gebildet wird, über Weg A abläuft und somit die Bildung der vierfach koordinierten „at“-Komplexe **6a,b** erfordert, legte eine sechs Jahre später veröffentlicht Studie^[3c] zu Alkenyl-Alkenyl-Kupplungen den Schluss nahe, dass der alternative Weg B wirksam ist, der mit der Umsetzung über Alkoxo-Palladium-Zwischenstufen verbunden ist. Die Befunde, die zu dieser Schlussfolgerung führten, beinhalteten: a) die fehlende Kupplung, wenn Et_3N als Lewis-Base verwendet wurde;^[6] b) dass das Lithiumsalz des B-methylierten Hexenylborreagens **5a** in Abwesenheit einer Base in geringer Ausbeute (9 %) kuppelte, während die neutrale 1-Hexenyl-dialkylborspezies **5a** in Gegenwart von NaOR/ROH ($\text{R} = \text{Me, Et}$) wirksam kuppelte (49–73 %); und c) dass Spuren des Alkens, des Produkts der Hydrodehalogenierung des Alkenylbromidsubstrats, erhalten wurden. Die Hydrodehalogenierung wurde als Hinweis auf eine Pd-H-Spezies gedeutet, die durch $\beta\text{-H}$ -Eliminierung in der Alkoxo-Palladium-Spezies **2** entstanden ist. Weitere Beweise wurden durch stöchiometrische Umsetzungen der Octenylborreagentien **5** ($n = 2$) mit den isolierten Komplexen **1** und **2'** erhalten (Schema 2). Insgesamt wurde gefolgert, dass nach der oxidativen Addition die Alkoxo-Palladium-Zwischenstufe **2** durch metathetischen Ersatz mit z. B. Natriumalkoxid gebildet wird (Schema 1) und dass diese Spezies anschließend das neutrale, dreifach koordinierte Organoborreagens **5a,b** abfängt.^[3c,d]

2.2. Computerstudien

In Computerstudien^[7,8] der Kupplungsreaktion wurden zumeist einfache Sätze von Reaktanten mit Modellliganden wie PH_3 untersucht. In den meisten Fällen wurde angenommen, dass die Transmetallierung über den Boronat-Weg A abläuft.^[7] Ziel der Studien waren jedoch zumeist andere

mechanistische Aspekte, etwa bezüglich dem Einfluss des Phosphinliganden^[7c] oder der Dissoziation des Aryl-Anions aus der Spezies $[\text{ArB}(\text{OH},\text{F})_3]^-$.^[7b] Lediglich in einer Studie von Maseras et al.^[8] wurden die beiden Wege A und B direkt verglichen. Studien mittels DFT^[8a-c] und DFT/MM^[8d] wurden zur Transmetallierung von Vinyl- und Phenylboronsäuren mit den Zwischenstufen $[\text{L}_2\text{Pd}(\text{Ar})\text{X}]$ ($\text{L} = \text{PH}_3, \text{PPh}_3$; $\text{X} = \text{OH, Br}$; $\text{Ar} = \text{Ph, 4-Phenylpyrid-2-yl}$) durchgeführt.

Für den Weg A wurde berechnet, dass die Bildung der Boronat Spezies $\text{RB}(\text{OH})_3^-$ (**6c**) aus $\text{RB}(\text{OH})_2$ (**5c**, $\text{R} = \text{Vinyl, Ph}$) nahezu barrierefrei ist und die Transmetallierung durch eine koordinierende Wechselwirkung zwischen der Hydroxygruppe am gebildeten Boronat $[\text{RB}(\text{OH})_3]^-$ und der Spezies $[\text{L}_2\text{PdAr}(\text{Br})]$ eingeleitet wird. Dieser Assoziationsvorgang ($[\text{1} + \text{6c} \rightarrow \text{3}]^+$, Abbildung 1) führt zur Abspaltung des Bro-

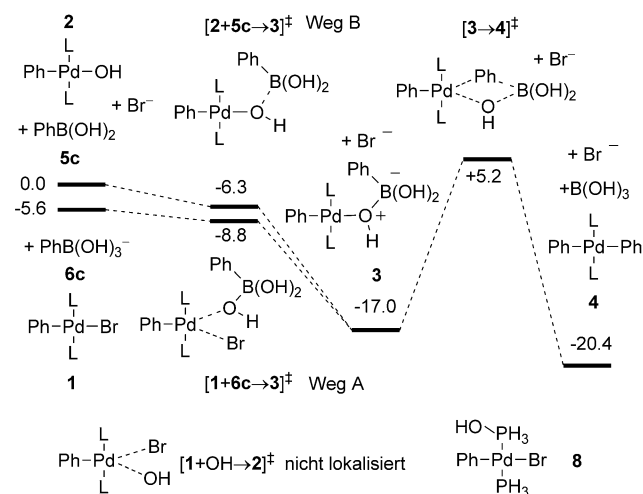


Abbildung 1. DFT-Studien in der Gasphase zur Transmetallierung von $[(\text{Ph}_3)_2\text{Pd}(\text{Ph})\text{Br}]$ mit $\text{PhB}(\text{OH})_2 + \text{OH}^-$ (ohne Kation).^[8] Die Wege A und B wurden auf die Spezies **4** normalisiert ($-20.4 \text{ kcal mol}^{-1}$); $\text{L} = \text{PH}_3$.

midliganden unter Bildung der Schlüsselzwischenstufe **3**, vor der Übertragung des organischen Restes R vom Bor zum Palladium. Ähnliche Reaktionsprofile wurden für Phenyl- und Vinylboronsäuren bestimmt; in letzterem Fall sind η^2 -Vinylzwischenstufen beteiligt.

Beim Weg B beginnt die Transmetallierungsreaktion in allen Fällen mit den neutralen Spezies $\text{RB}(\text{OH})_2$ (**5c**) und $[\text{L}_2\text{PdAr}(\text{OH})]$ (**2**). Verglichen mit Weg A haben die Reaktionen eine ähnliche oder niedrigere Energiebarriere. Der Übergangszustand für die erforderliche assoziative Substitution von Br durch OH am Pd ($[\text{1} + \text{OH}^- \rightarrow \text{2}]^+$, Abbildung 1) konnte jedoch nicht auffindig gemacht werden. Es wurde festgestellt, dass ein alternativer Weg, der den anfänglichen Angriff von Hydroxid am Phosphin **8** und im Anschluss daran eine 1,2-Verschiebung zum Palladium zum Ersetzen von Bromid umfasst, energetisch möglich ist,^[8a] dieser Mechanismus aber auch die Oxidation des Phosphinliganden und die gleichzeitige Reduktion von Palladium vermittelt.^[9,10] Somit kam man in allen drei Studien^[8] zu dem Schluss, dass die Katalyse auf dem Boronat-Weg A beruht, und zwar wegen

des fehlenden Zugangs zu den Hydroxy-Palladium-Zwischenstufen **2** aus naszierendem Palladiumhalogenid **1**, der für die Umsetzung über Weg B erforderlich wäre.^[8]

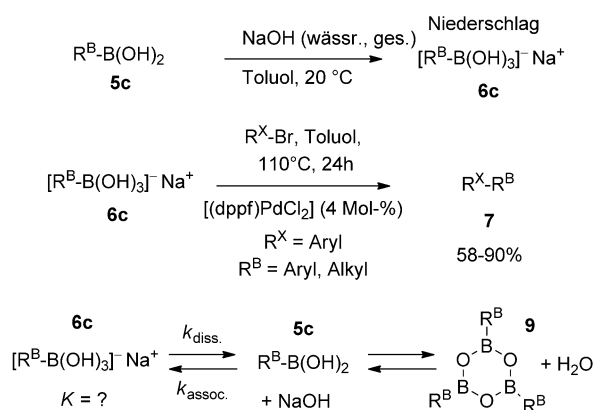
2.3. Nachweis von Zwischenstufen

Eine Reihe von Untersuchungen mittels Elektrospray-Massenspektrometrie (ESI-MS) wurde zur Analyse der Transmetallierung durchgeführt. Mit dieser Methode wurden in Reaktionsgemischen sowohl die negativ geladenen Boronatspezies **6** als auch der Halogenid-Palladium-Komplex **1** nachgewiesen, jedoch nicht die Oxo-Palladium-Zwischenstufe **2**.^[11] Die Analysen bestätigten somit das Vorhandensein der Schlüsselspezies von Weg A, vermochten aber nicht deren Reaktivitätseigenschaften aufzudecken. Es sei daran erinnert, dass beide Mechanismen bei der Zwischenstufe **3**, die den Rest R vom Bor zum Palladium überträgt, zusammentreffen sollten, unabhängig davon, ob Weg A oder B verfolgt wird.^[2a,7,8] Bisher blieb diese Schlüsselzwischenstufe **3** schwer fassbar,^[8d] wahrscheinlich infolge der günstigen Elektronik bei der Übertragung von R vom Bor zum Palladium (**3**→**4**). Die Barriere dieses Vorgangs wurde als niedrig berechnet ($14\text{--}22\text{ kcal mol}^{-1}$),^[2a,7,8] was darauf hinweist, dass Spezialverfahren angewendet werden müssen, um die Identität von **3** experimentell festzustellen und zu bestätigen.

2.4. Vorgebildete Boronate

Im Prinzip ermöglicht die Verwendung von vorgebildeten Boronatreagentien eine direkte Analyse von Weg A.^[11b,12] Wie oben erwähnt, zeigte eine frühe Studie von Suzuki und Miyaura, dass das Lithiumsalz der B-methylierten Alkenylborspezies **5a** eine viel geringere Ausbeute des Kupplungsprodukts liefert als das neutrale Reagens **5a** in Gegenwart von Hydroxid, was als Indiz gegen den Boronat-Weg A interpretiert wurde.^[3c] Allerdings wurde damals offenbar nicht berücksichtigt, dass auch das Fehlen eines potenziell Pd-koordinierenden Heteroatoms in der B-methylierten Alkenylborspezies der Grund für die viel geringere Reaktivität sein könnte. In einer neueren Studie wurden aus den Boronsäuren **5c** die Natriumsalze der Trihydroxyboronatspezies **6c** hergestellt, isoliert und anschließend in Suzuki-Miyaura-Kupplungen unter Bedingungen ohne zusätzliche Base eingesetzt (Schema 3).^[12]

Auf den ersten Blick deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass die Transmetallierung über den Boronat-Weg A bereitwillig stattfindet. Allerdings wurden die Trihydroxyboronate **6c** durch Ausfällung aus Toluol abgetrennt, und ihre Löslichkeit im Medium der Kupplungsreaktion (wasserfreies Toluol) ist sehr gering. Deshalb ist es ohne Untersuchung des Assoziationsgleichgewichts der Lösungsphasen (sowohl Lage als auch Geschwindigkeit, *K* bzw. *k*) von **6c** unter den Reaktionsbedingungen unklar, ob die Katalyse nicht auch mit einer kleinen, fortlaufend ergänzten Menge an NaOH/Boronsäure **5c** erfolgt. Außerdem fördert selbst in wasserfreiem Toluol^[12a] die Freisetzung der toluollöslichen Boronsäure **5c** potenziell die Bildung einer basischen Zweitphase in Form



Schema 3. Herstellung der Organotrihydroxyboronatreagentien (**6c**) und ihre Suzuki-Miyaura-Kupplung, nominell über Weg A.^[12a]

der Bildung von Boroxin **9** (Schema 3). Die leichte Dehydratisierung von Arylboronsäuren in Toluol bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung (**5c**→**9**, $R^B = \text{Ar}$) wurde früher erwähnt.^[2a] Weitere Beispiele der Kupplung von **6c** wurden in methanolischen^[11b] oder wässrigen^[12b] Medien durchgeführt, wo die Probleme hinsichtlich vorgelagerter Gleichgewichte noch offenkundiger sind.

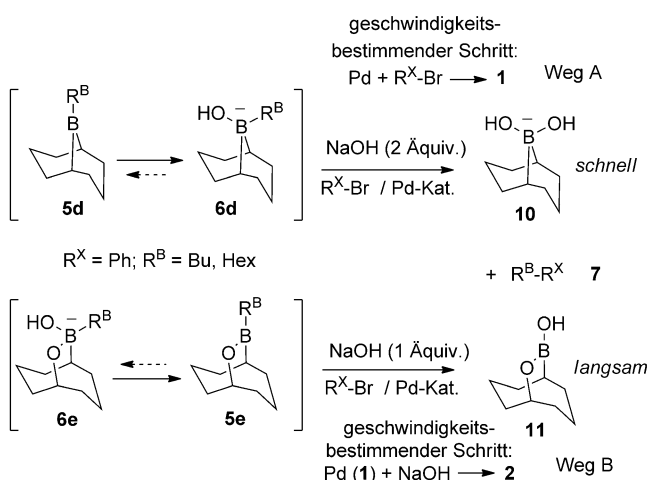
Die Trihydroxyboronatsalze von **5c** sind nicht die einzigen vorgebildeten Boronate, die unter Bedingungen ohne zusätzliche Base erfolgreich gekuppelt wurden. Sowohl Miyaura^[13a] als auch Buchwald^[13b,c] haben über Trialkyloxyboronatsalze berichtet, die eine sehr wirksame Suzuki-Miyaura-Kupplung in wässrigem DMF oder THF eingehen. Wiederum muss die Möglichkeit der Freisetzung von Alkoxid (analog Schema 3) und der Bildung einer wässrigen basischen Zweitphase (siehe unten) neben ihrer direkten Kupplung berücksichtigt werden.

2.5. Kinetische Studien: katalytische Systeme

Eine der frühesten kinetischen Studien zur Suzuki-Miyaura-Kupplung wurde 1994 von Smith et al. vorgestellt.^[14] Die Kupplung eines Arylbromids mit einer Arylboronsäure führte zu einem Biaryl als Vorstufe des blutdrucksenkenden Wirkstoffs Losartan. Die Reaktionen wurden in wässrigem Diethoxymethan bei 75 °C unter Verwendung von K_2CO_3 als heterogener Base mit einem in situ erzeugten Katalysator $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$ durchgeführt. Aus HPLC-Messungen abgeleitete Kinetikdaten belegten, dass die oxidative Addition des Arylbromids geschwindigkeitsbestimmend war, wohingegen mit Iodtoluol eine nachoxidative Addition, möglicherweise der Transmetallierungsschritt, zum geschwindigkeitsbestimmenden Vorgang wurde. Interessanterweise deutete die weitere Auswertung der Palladiumspezies unter beiden Bedingungen (ArBr bzw. Iodtoluol) mittels kinetischer Modellierung darauf hin, dass die vorgeschlagenen Zwischenstufen $[\text{L}_2\text{PdX}(\text{Ar})]$ (**1**; $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$) ähnlich reaktiv in der Transmetallierung sind. Dieser Befund wurde als Beleg gegen einen Mechanismus interpretiert, bei dem der Transmetallierung eine Dissoziation des Halogenids vorausginge, d. h. eine kat-

ionische Zwischenstufe $[L_2Pd(Ar)]^+$ gebildet würde. Jeweils zwei Äquivalente Wasser und Base wurden für die vollständige Kupplung benötigt, wobei das zweite Äquivalent Base für die Maskierung der Borsäure nötig ist. Die Reaktion war relativ unabhängig vom Carbonatgegenion (Na^+ , K^+ , Cs^+), versagte aber mit Hydrogencarbonat. Der typische pK_a -Wert einer Arylboronsäure in Wasser ($PhB(OH)_2$, $pK_a = 8.8$), im Verhältnis zu Carbonat (10.3) und Hydrogencarbonat (6.4), wurde als Beleg dafür herangezogen, dass die Bildung des Trihydroxyboronats ein wesentlicher Schritt für die Kupplung über Weg A ist.

Einige Jahre später führten Soderquist et al.^[15] systematische Studien zum Transmetallierungsschritt in der Kupplung der primären Alkylborane **5d** und **5e** mit Brombenzol + NaOH in wässrigen THF-Lösungen durch (Schema 4). Diese



Schema 4. Wege und Stöchiometrie der Suzuki-Miyaura-Kupplung (2–3 Mol-% $[(PPh_3)_4Pd]$, wässr. NaOH, THF, 65 °C) der Reagentien **5d** und **5e**, deren Lewis-Acidität sich erheblich unterscheidet.^[15]

Untersuchungen ließen für die jeweils verwendete Borspezies ein charakteristisches kinetisches Verhalten erkennen. Gemäß ^{11}B -NMR-Spektroskopie wurde aus dem Lewis-sauren Alkylboran **5d** in Gegenwart einer Base leicht der Boronat-Komplex **6d** gebildet. Die 2H -Markierung am primären Alkylkohlenstoffatom, das am Boratom gebunden ist, wurde elegant verwendet, um den stereospezifischen Ablauf (Retention) der Transmetallierung zu beweisen. Es wurde festgestellt, dass die Kinetik der Reaktion von PhBr mit **5d/6d** (Anfangsgeschwindigkeiten, wässriges THF, NaOH, 65 °C, 2–3 Mol-% $[PdL_4]$; $L = PPh_3$) erster Ordnung von PhBr und pseudo-nullter Ordnung von **5d/6d** und NaOH abhängt. Demgegenüber war bei den Alkylborinaten **5e**, die eine geringere Lewis-Acidität aufweisen, keine Assoziation von Hydroxid nachweisbar (^{11}B -NMR-Spektroskopie). Die Reaktionen waren langsamer mit **5e**, und in Konkurrenzversuchen waren **5d/6d** um Größenordnungen reaktiver als **5e**. Die Autoren fanden, dass sich die Kinetik der Kupplung von PhBr mit **5e** (Anfangsgeschwindigkeiten, wässriges THF, NaOH, 65 °C, 2–3 Mol-% $[PdL_4]$) deutlich von der mit **5d** unterscheidet, mit einer Abhängigkeit pseudo-nullter Ordnung von

PhBr und **5e** und erster Ordnung von NaOH. In gesonderten stöchiometrischen Experimenten wurde beobachtet, dass die Geschwindigkeit der Hydrolyse von in situ erzeugtem $[L_2PdBr(Ph)]$ (**1**) zur Hydroxy-Palladium-Spezies $[L_2PdOH(Ph)]$ (**2**) gering ist.

Ein weiterer gravierender Unterschied zwischen **5d** und **5e** wurde bei einer Untersuchung der Stöchiometrie bezüglich NaOH, das für die Kupplung benötigt wird, gefunden. Von **5d** waren zwei Äquivalente erforderlich, während mit **5e** die Reaktion mit nur einem Äquivalent noch wirksam ablief (92 % Umsatz). Insgesamt wurde daher gefolgert, dass die Transmetallierung mit **5e** über den neutralen Weg B abläuft und die Palladium-Halogenid-Hydrolyse geschwindigkeitsbestimmend ist, während mit dem stärker Lewis-sauren **5d** der Boronat-Weg A realisiert wird. Die unterschiedlichen Reaktionsmechanismen mit **5d** und **5e** erklären auch die unterschiedlichen Stöchiometrien bezüglich NaOH. Das aus **5d** hervorgehende Nebenprodukt der Reaktion ist ebenfalls erheblich Lewis-sauer, bildet leicht **10** und konkurriert somit um NaOH, das zur Aktivierung von **5d** benötigt wird. Demgegenüber maskieren weder **5e** noch sein Kreuzkupplungsnebenprodukt **11** NaOH in nennenswertem Ausmaß, das somit für die Salzmetathese mit der katalytischen Palladiumzwischenstufe $[PdBr(Ph)L_2]$ (**1**) verfügbar bleibt. Die Retention der Konfiguration am primären Kohlenstoffatom bei der Kupplung von **5d** ist natürlich bei beiden Wegen gleich, da die Alkylgruppe über einen viergliedrigen Übergangszustand geliefert wird, der aus der schwer fassbaren Zwischenstufe **3** entsteht. Festzuhalten ist, dass Soderquist explizit darauf hinweist, dass „die Energetik der einzelnen Schritte in diesem katalytischen Prozess offensichtlich sehr von den spezifischen Reagentien und den verwendeten Bedingungen abhängt.“^[15]

2.6. Kinetische Studien: lineare Freie-Energie-Beziehungen

Mehrere Hammett-Analysen wurden mit Ar-B-Reagentien durchgeführt, um die linearen Freie-Energie-Beziehungen, die mit dem Transmetallierungsschritt verbunden sind, zu untersuchen. So deutete die Kupplung von 2-Aryl-1,3,2-dioxaborinanen und einem Propargylcarbonat auf einen geringfügigen Aufbau negativer Ladung im Übergangszustand hin ($\rho = +0.73$).^[3e] Ein geringerer Effekt wurde bei der Kupplung der Arylboronsäuren **5c** mit 2-Bromtoluol beobachtet ($\rho = +0.24$).^[16a] Umgekehrt wurde eine Abnahme der Ladungsdichte für die Kupplung von **5c** mit *E*-Bromstilben ($\rho = -0.7$)^[11b] und in situ erzeugtem Vinylbromid ($\rho = -1.3$)^[16b] festgestellt, während die Kupplung mit 2-Chlortoluol nahezu unempfindlich war.^[16a] Das inhärente Problem solcher Analysen ist, dass Katalysezyklen aus vielen Schritten bestehen, mit dem Borreagens als gemeinsamer Spezies, von der aus die Wege A und B gabeln. Beispielsweise wäre zu erwarten, dass elektronenschiebende Substituenten in den Spezies $ArB(OH)_2$ (**5c**) dazu führen, dass das Borzentrum weniger Lewis-sauer ist, wodurch die Geschwindigkeit der Assoziation mit OH- oder Pd-OH-Einheiten verringert, aber der Schritt der Übertragung von R zum Pd in **3** als Folge einer zunehmenden Nucleophilie beschleunigt wird.^[3e] Mit elek-

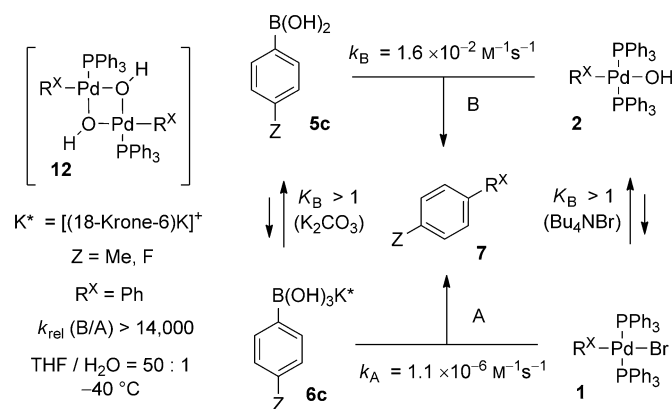
tronenziehenden Substituenten sind die entgegengesetzten Effekte zu erwarten. Letztlich können alle positiven, negativen und ρ -Werte von null so interpretiert werden, dass sie zu beiden Wegen passen, indem man einen entgegengesetzten Elektronenbedarf bei aufeinanderfolgenden Vorgängen (d.h. Kompensationseffekte) heranzieht. Eine detaillierte kinetische Untersuchung von Veränderungen der Elektronendichte in einzelnen Schritten oder Gleichgewichten^[17] wäre in dieser Hinsicht sehr aufschlussreich.

2.7. Kinetische Untersuchungen: stöchiometrische Reaktionen

2002 berichtete Miyaura,^[3f] dass $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Pd}(\text{OH})(\text{Ph})]_2$ (**12**) bei Raumtemperatur mit *p*-Anisylboronsäure unter Bildung von Homo- und Kreuzkupplungsprodukten in 85 % Ausbeute reagiert, womit die Realisierbarkeit des zweiten Schritts von Weg B demonstriert wurde. In neueren Arbeiten untersuchten nun die Gruppen von Amatore und Jutand,^[4a] Hartwig^[4b] und Schmidt^[4c] unabhängig voneinander die Kinetik der stöchiometrischen Transmetallierung. Alle drei Studien kamen zu dem Schluss, dass, zumindest bei den untersuchten Systemen, der Oxo-Palladium-Weg B der kinetisch günstigste Weg ist.

Amatore und Jutand wendeten elektrochemische Methoden in Kombination mit heteronuklearer NMR-Spektroskopie an, um unterschiedliche Szenarien der Transmetallierung zu untersuchen.^[4a] Durch die Verwendung eines dreifachen Überschusses an Arylboronsäure **5c** wurden katalytische Bedingungen nachgeahmt, und die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur in DMF durchgeführt. Die Bildung und anschließend die Abnahme der jeweiligen Palladiumspezies ergeben ein charakteristisches Voltammogramm, und die resultierenden Reduktions- oder Oxidationsströme sind proportional den Konzentrationen der elektroaktiven Spezies. Es wurde festgestellt, dass die Geschwindigkeit der Transmetallierung der Boronatspezies **6c** mit dem Halogenid-Komplex **1** ($\text{X} = \text{Br}$) tatsächlich sehr gering ist (Schema 5). In Gegenwart von Hydroxid wurde beobachtet, dass der Komplex **1** in einem schnellen Gleichgewicht mit dem Oxo-Palladium-Komplex **2** steht – was in direktem Gegensatz zu den hohen Barrieren ist, die mittels DFT-Rechnungen vorhergesagt wurden (Abbildung 1)^[8] – und die Transmetallierung mit **5c** wirksam abläuft. Separat erzeugtes **2** verhielt sich analog. Zwei alternative Transmetallierungswege – **1** + **5c** und **2** + **6c** – wurden aufgrund des Befundes ausgeschlossen, dass bei zunehmenden Konzentrationen an Bromid (Verlagerung des Gleichgewichts von **2** zurück nach **1**) und Hydroxid (Verlagerung des Gleichgewichts von **5c** zurück nach **6c**) die Geschwindigkeit sinkt. Insgesamt zeigten die gewonnenen kinetischen Daten, dass die einzige Reaktion, die hinreichend schnell ist, um die Umsetzung voranzutreiben, die Reaktion zwischen der neutralen Boronsäure **5c** und der Oxo-Palladium-Spezies **2** ist.^[4a]

Hartwig et al.^[4b] bestimmten die Geschwindigkeit der stöchiometrischen Transmetallierung des Halogenid-Komplexes $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{Br})\text{Ph}]$ (**1**) mit dem Aryltrihydroxyboronat **6c** sowie des in situ erzeugten Komplexes $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{OH})\text{Ph}]$ (**2**) mit *p*-Tolylboronsäure (**5c**). ³¹P-



Schema 5. Ungefähre Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung der Reaktionen von **1** und **2** mit einem Überschuss an **5c** bzw. **6c** (10 Äquiv., in THF/H₂O (50:1), bei -40°C) sowie Grenzgleichgewichtsverteilungen der vorausgehenden Salzmetathese und Bor/OH[−]-Assoziation (THF/H₂O (50:1) bei $+20^\circ\text{C}$).^[4b] Analoge Schlussfolgerungen hinsichtlich der Reaktionen über die Wege A und B und der geringen Reaktivität von **2** + **6c** und **1** + **5c** werden aus umfangreichen elektrochemischen Messungen in DMF bei 22°C gezogen.^[4a]

NMR-Spektroskopie wurde verwendet, um die schnelle Abnahme beider Palladiumspezies bei niedrigen Temperaturen (-55°C bis -30°C) zu verfolgen. Es wurde festgestellt, dass die Transmetallierung zwischen dem *p*-Tolylboronat **6c** und dem Bromid-Komplex **1** um etwa vier Größenordnungen langsamer ist als die Transmetallierung zwischen der Boronsäure **5c** und dem Oxo-Palladium-Komplex **2**. Es ist anzumerken, dass diese Reaktionen in Gegenwart von [18]Krone-6 durchgeführt wurden, was die Verfügbarkeit des Gegenions K^+ für die Abspaltung von Br^- vom Palladium in **1** herabsetzen und somit die Geschwindigkeit verringern dürfte. Die Neigung zur Bildung der entscheidenden Pd-OH-Spezies **2** aus **1** wurde durch Bestimmung der Gleichgewichtskonstante der Salzmetathese mit verschiedenen Halogenid-Komplexen untersucht. Die Bildung des Oxo-Palladium-Komplexes **2** wurde durch ein Gleichgewicht mit dem verbrückten Hydroxy-Dimer **12** verkompliziert, was aber durch die Zugabe eines Überschusses des Liganden (PPh_3) oder die Verwendung der analogen, monomeren Cy_3P -Komplexe beeinflusst werden konnte.

In Gegenwart von $n\text{Bu}_4\text{NX}$ befanden sich die Oxo-Palladium-Komplexe in einem leicht endergonen Gleichgewicht ($K \approx 2$) mit dem Halogenid-Komplex **1** ($\text{X} = \text{Cl, Br, I}$). Unter Berücksichtigung der erheblichen Unterschiede der bimolekularen Geschwindigkeitskonstante zwischen den beiden Transmetallierungswegen und der relativ unverfälschten Gleichgewichte zwischen **5c/6c** und **1/2** wurde berechnet, dass der gesamte Oxo-Palladium-Weg B wesentlich günstiger ist. Die stöchiometrischen Reaktionen von Neopentylglycol- und Brenzcatechinestern der *p*-Fluorphenylboronsäuren **5c** mit dem in situ erzeugten Pd-OH-Komplex **2** bei -55°C liefen so schnell ab wie mit der Boronsäure; selbst der sterisch gehinderte Pinakolester reagierte bei dieser Temperatur, wenn auch in 1.5 Stunden statt in nur wenigen Minuten. Das Gesamtergebnis war somit gleich: Der Oxo-Palladium-Weg B ist kinetisch begünstigt.

In einer anderen, aber ähnlichen Untersuchung verglichen Schmidt et al. die Geschwindigkeiten der stöchiometrischen Homokupplung von Phenylboronsäure (**5c**) in DMF/Wasser (4:1) bei Umgebungstemperatur mittels UV-Analyse unter phosphinfreien Bedingungen.^[4c] Es wurde festgestellt, dass die Bildung des Biphenyls, die im Grunde durch zweifache Transmetallierung erfolgt, etwa zweimal schneller ablief, wenn **5c** einem Gleichgewichtsgemisch von $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2]$ und Base (NaOAc) zugesetzt wurde, im Vergleich zur Zugabe von Pd zu einem Gleichgewichtsgemisch von **5c** und Base. Die Studie untermauerte die Schlussfolgerungen von Hartwig^[4b] sowie Amatore und Jutand,^[4a] dass der Weg B kinetisch begünstigt ist. Schmidt et al. beobachteten außerdem, dass die Geschwindigkeiten sanken, wenn weniger basische Gegenionen verwendet wurden ($\text{OAc} > \text{Br} \gg \text{I}$).^[4c]

3. Weitere Überlegungen

3.1. Art der Borspezies und Zweiphasenmedien

Die Gabelung des Reaktionsverlaufs (Schema 1) ergibt sich aus der Wirkung der Base (häufig eine anorganische Base) in einer der drei Hauptstufen des Katalysezyklus. Bei beiden Wegen, A und B, wird sich die Art des Borreagens (Abbildung 2) auf die Geschwindigkeit und Effizienz der

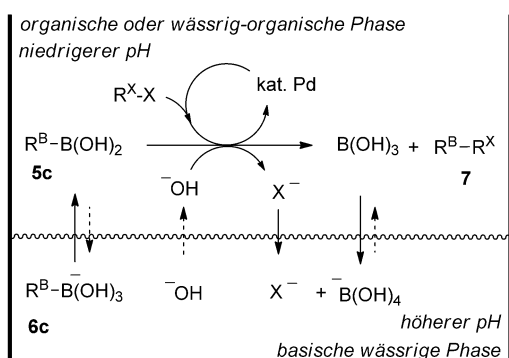


Abbildung 2. Der potenzielle Einfluss eines Zweiphasenmediums, in dem eine der beiden Phasen überwiegend wässrig ist und einen viel höheren pH-Wert hat, auf die Borspeziesierung (**5c** gegen **6c** und B(OH)_3 gegen B(OH)_4^-) bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung über Weg B.

Katalyse auswirken. Die Art der Borspezies hängt nicht nur vom pH-Wert ab, sondern steht auch mit dem Wassergehalt des Mediums in Zusammenhang.^[2a] Bei nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, z.B. Toluol, das in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base zwei verschiedene Phasen bildet, ist die Situation eindeutig. Doch bei wassermischbaren Lösungsmitteln, wie THF, Dioxan und DMF, die ebenfalls häufig in der Suzuki-Miyaura-Kupplung eingesetzt werden, kann die Zugabe einer anorganischen Base oft eine Phasentrennung eines ursprünglich homogenen wässrig-organischen Mediums hervorrufen.^[4b,18] In solchen Fällen hängt das Volumen der Nebenphase von der Menge der zugesetzten Base ab und kann häufig nur einigen Prozent des gesamten Re-

aktionsvolumens entsprechen. Unter diesen Umständen ist das Phänomen bei einer einfachen visuellen Prüfung nicht immer ersichtlich – es kann sich durch ein trübes Aussehen zeigen oder durch kleine agglomerierte Tröpfchen, die an Gefäßwandungen oder Rührstäben usw. anhaften.

Eine Auswertung^[18] von etwa 40000 Suzuki-Miyaura-Kupplungen, über die zwischen 1981 und 2011 berichtet wurde, zeigt, dass mindestens die Hälfte davon in Gegenwart einer basischen wässrigen Zweitphase durchgeführt wurden. Eine genauere Untersuchung eines speziellen Systems (THF/Wasser/ Cs_2CO_3) ließ erkennen, dass sich Cs_2CO_3 fast ausschließlich in der überwiegend wässrigen Nebenphase befand, wobei die Hauptphase wässriges THF mit einem viel geringeren pH-Wert war. Die unterschiedlichen pH-Werte in den Phasen führen dazu, dass die Speziesierung des Borreagens in der Hauptphase viel stärker hin zur Boronsäure gewichtet ist.^[2a,18]

Zweiphasenmedien erscheinen somit gut geeignet für die Suzuki-Miyaura-Kupplung, insbesondere über den Weg B (Abbildung 2).^[18] Eine wässrige Phase mit einem höheren pH-Wert kann als Hydroxid-Reservoir für die Kreuzkupplung in der organischen Hauptphase fungieren, wobei die Reaktionsbedingungen in der Hauptphase durch die Mischbarkeit des organischen Lösungsmittels mit Wasser festgelegt werden. Obwohl bei den beiden Wegen zur Transmetallierung ein unterschiedlicher Anfangsbedarf an Hydroxid in der basischen Nebenphase besteht, verbraucht jeder Zyklusumsatz formal entweder ein oder zwei Hydroxidationen (analog zu **10** in Schema 4) und setzt ein Äquivalent Halogenid (X^-) und Bor-Nebenprodukt frei. Wenn Boronsäuren gekuppelt werden, werden beide Nebenprodukte (X^- und B(OH)_3) thermodynamisch in Richtung der wässrigen Nebenphase gelenkt; doch bis sie maskiert sind, können sie den Umsatz potenziell beeinträchtigen. So kann B(OH)_3 mit RB(OH)_2 um OH^- oder die $\text{Pd}^{\text{II}}\text{-X}^-$ - bzw. Pd-OH^- -Zwischenstufen **1** und **2** konkurrieren, während X^- die Gleichgewichtsmetathese von $\text{Pd}^{\text{II}}\text{-X}$ mit OH^- beeinflussen kann (**1**→**2**).

Unter diesen Umständen fungiert die wässrige Phase daher nicht nur als Base-Reservoir, sondern auch als Quelle für naszierende Halogenid- und Borsalze. Im Grunde genommen können sich der Reaktionsmaßstab, die Gefäßform und die Art und Weise des Schüttelns/Rührens alle tiefgreifend auf die Wirksamkeit des Phasenkontakts auswirken. Dies wiederum limitiert die makroskopischen Geschwindigkeiten des Transports der Spezies (in beide Richtungen) zwischen dem Reaktionsmedium als Hauptphase und der abgetrennten Nebenphase. Diese physikalischen Parameter, die in homogenen Reaktionen gewöhnlich nicht berücksichtigt werden, können sich potenziell darauf auswirken, welcher der beiden Transmetallierungswege verfolgt wird, können die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit direkt oder indirekt über die Freisetzungsgeschwindigkeit der Reagentien steuern^[18] und können die Selektivität der gewünschten Kreuzkupplung gegenüber unerwünschten Reagensabbauprozessen beeinflussen.^[19]

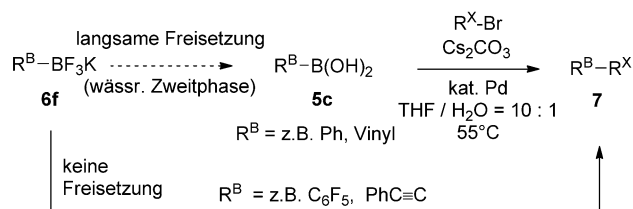
Es ist zu erwarten, dass die Suzuki-Miyaura-Kupplung in einem einphasigen (homogenen) Medium begünstigt ist, wenn Weg A dominiert. Es kann eine höhere Basekonzentration im Medium aufgebaut werden, wodurch das Gleichgewicht zwischen beispielsweise **5c** und Boronat **6c** beein-

flusst wird. Eine höhere Basekonzentration kann jedoch auch das Gleichgewicht zwischen **1** und **2** ungünstig beeinflussen sowie höhere Nettoraten der Protodeborierung ermöglichen.^[2]

3.2. Freisetzung der Reagentien

Hinsichtlich der „Atomökonomie“ des Borreagens in der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung ist es schwierig, eine Boronsäure zu übertreffen. Allerdings hat deren Einsatz Begleiterscheinungen, wie z. B. Protodeborierungen, direkte und indirekte aerobe Oxidationen und Bildung von Boroxinen oder anderen polymeren linearen Anhydriden. Diese Probleme haben zur Entwicklung einer Reihe „maskierter“ Borreagentien geführt, die zugänglicher für Abtrennung, Reinigung, Lagerung und Behandlung sind. Die Boronsäure oder eine andere reaktive Spezies wird dann durch einen solvolytischen Vorgang in situ freigesetzt, oder das maskierte Reagens nimmt direkt an der Kupplung teil. Wichtige Beispiele für den ersteren Fall sind das B-MIDA-System von Burke^[20a] und die Organotrifluoroboratsalze (**6f**), die umfassend von Molander entwickelt wurden.^[20b,c] In den meisten Fällen gelingt es durch gezielte Einstellung der Reaktionsbedingungen, die Solvolysegeschwindigkeit von einer „sofortigen Freisetzung“ bis zu einer „langsamen Freisetzung“ zu steuern, um den spezifischen Anforderungen der betreffenden Reaktion oder des betreffenden Verfahrens am besten gerecht zu werden.^[2d] Die Reaktionsbedingungen umfassen gewöhnlich die Verwendung von Wasser (oder Alkohol) sowohl als Reaktant (Mittel zur Freisetzung) als auch als Cosolvens, und folglich können die meisten der in Abschnitt 2 diskutierten mechanistischen Eigenschaften übertragen werden.

Ein weiterer Faktor, der die oben vorgenommene Unterscheidung verschleiert, ist, dass bei einigen Systemen zur Reagensfreisetzung die spezifischen organischen Reste die Solvolysegeschwindigkeit so erheblich verringern, dass überwiegend die Transmetallierung stattfinden oder diese beispielsweise ausschließlich über das maskierte Reagens ablaufen muss (Schema 6).^[18] Diese Uneindeutigkeit liegt wahrscheinlich bei einer Reihe von „maskierten“ Borsystemen vor, wo die Art der Transmetallierung durch die Identität der maskierenden Gruppe bestimmt wird. Bei vielen Reagentien wurden bisher keine detaillierten Untersuchungen



Schema 6. Kupplung von $R^B\text{BF}_3\text{K}$ -Reagentien **6f**^[20b] über die Boronsäure **5c** unter wässrigen zweiphasigen Bedingungen mit „langsamer Freisetzung“. Wenn R^B genügend elektronenziehend ist, wird die solvolytische Freisetzung so langsam, dass die direkte Kupplung von $R^B\text{BF}_3\text{K}$ (**6f**) erfolgt, möglicherweise eher über Weg A als über Weg B.^[18]

zum Mechanismus veröffentlicht, sodass nicht klar ist, ob, falls überhaupt, genau einer der beiden Wege verfolgt wird.

3.3. Gegenionen und Additive

In Suzuki-Miyaura-Kupplungen eingesetzte anorganische Basen enthalten zwangsläufig ein Gegenkation, in den meisten Fällen ein Erdalkalimetall. Die Rolle dieser Kationen wurde von Amatore und Jutand^[4d] mittels elektrochemischer Methoden untersucht. Die Geschwindigkeiten der Transmetallierung von **2** mit **5c** wurden verglichen, wenn das Gegenion der Base variiert wurde (Cs^+ , K^+ , Na^+ und NBu_4^+). In allen Fällen hatte die Verwendung von Alkalimetallkationen geringere Reaktionsgeschwindigkeiten als mit dem Kation NBu_4^+ zur Folge. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass die Alkalimetallkationen mit Bor um die koordinative Bindung an die Hydroxygruppe im entscheidenden Oxo-Palladium-Komplex **2** konkurrieren.

Es wurde berichtet, dass durch den Einsatz von Thalliumbasen die Geschwindigkeiten der Transmetallierung stark erhöht wurden, wobei TlOH zu einer 1000-mal höheren Umsatzgeschwindigkeit als KOH führte.^[21] Eine mögliche Erklärung ist, dass die Abscheidung von TlX die Bildung der Oxo-Palladium-Spezies fördert, was eine Wirkung ist, die ebenso beabsichtigt ist, wenn Silber als Zusatz oder Base verwendet wird.^[22] Alternativ kann eine wirksame Vortransmetallierung unter Bildung einer Tl-R-Zwischenstufe geeignet sein,^[3e] die der mit Kupferzusätzen vorgeschlagenen ähnelt.^[20a,22c] Im Fall von Ti_2CO_3 als Base wurde vorgeschlagen, dass durch Decarboxylierung ein kationisches Palladiumzentrum entsteht (siehe unten).^[21]

3.4. Die Rolle von Fluorid

Die Oxo-Palladium- oder Alkoxo-Palladium-Spezies **2** können keine universellen katalytischen Zwischenstufen bei Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen sein, da diese Kupplungen nicht ausschließlich mit Wasser oder Alkohol als Cosolvens durchgeführt werden. Ebenso können die Verhältnisse weiter von den aktuellen mechanistischen Untersuchungen abweichen, wenn Pseudohalogenide, z. B. Organotriflate, als Kupplungspartner verwendet werden.^[23] Fluoridquellen sind wirksame Vermittler der Suzuki-Miyaura-Kupplungen,^[24] wobei die Reaktionen mitunter unter nominell^[25] wasserfreien Bedingungen, unter Verwendung von beispielsweise CsF oder KF, durchgeführt werden. Parallel zu ihrer Untersuchung, in der sie OH^- als Base einsetzten, untersuchten Amatore und Jutand auch die Rolle von Fluorid.^[4e] Interessanterweise fanden sie, dass Fluorid in DMF eine ähnliche Reaktivität wie Hydroxid aufwies, d. h. die Bildung von nicht aktivem $\text{RB}(\text{OH})_2\text{F}^-$ und aktivem $[\text{PdArL}_2\text{F}]$ bewirkte. Diese Beobachtung bedeutet, dass unter Bedingungen, bei denen Fluorid eingesetzt wird, ein ähnlicher Oxo-Palladium-Weg wirksam ist. DFT-Rechnungen zum Transmetallierungsschritt (**3**→**4**), bei denen alle drei anorganischen Anionen am Bor und nicht nur der μ -verbrückende Ligand zwischen Palladium und Bor systematisch von OH auf F umgestellt wurden, be-

legten, dass die niedrigste Barriere entlang der Reaktionskoordinate auftritt, wenn drei Hydroxidgruppen an Bor gebunden sind.^[2a] Es zeigte sich, dass Fluorid sowohl die beiden Metalle weniger wirksam verbrückt als auch das Wandervermögen des organischen Restes verringert. Die Rolle von Fluorid bei der Transmetallierung kann so vorherrschend sein, dass OH[−] (oder RO[−]) über eine starke Wasserstoffbrückenbindung von F[−] mit Wasser (oder ROH) im Hauptmedium zum Palladium gelangt.

3.5. Kationisches Palladium

Es gibt eine Abwandlung des Boronat-Weges A, die wir bisher nur kurz betrachtet haben – der Angriff des Organotrihydroxyboronatsalzes **6c** an einem Palladiumkation. Dieser führt direkt zu der bekannten Zwischenstufe **3**, entweder durch eine Outer-sphere-Salzmetathese oder durch Vorbildung eines unterschiedlichen, aber kurzlebigen Ionenpaars der Form [RPd(L)]⁺[R'B(OH)₃][−]. Die Transmetallierung über diese kationische Brücke wurde in der Untersuchung von Merck verworfen,^[14] mit Triflaten und einem ionenstabilisierenden Lösungsmittel kann jedoch das Gleichgewicht zwischen neutraler und kationischer Palladiumzwischenstufe realisierbarer werden.

Ein viel eindeutigeres Beispiel stammt von der Kupplung von Arendiazonium-BF₄-Salzen^[26] in einem basefreien, wasserfreien Medium. Unter Anwendung dieser Bedingungen stellte Genêt fest, dass Organotrifluoroboratsalze (**6f**) im Vergleich zur Verwendung von Boronsäuren zu höheren Ausbeuten führten.^[26a] Das Verfahren wurde von Schmidt^[26b,c] erheblich erweitert und der Mechanismus wurde von Mastroilli mittels ESI-MS/¹⁹F-NMR-Spektroskopie untersucht.^[26d] Die oxidative Addition des Diazoniumsalzes durch Stickstoffentwicklung führt zu einer Palladiumspezies mit erheblichem kationischem Charakter. Das anionische vierwertige Organotrifluoroborat **6f** geht vermutlich eine wirksamere Transmetallierung als die neutrale dreiwertige Boronsäure ein. Wegen des Vorliegens des zusätzlichen Liganden am Boratom wird eine höhere Nucleophilie für die Übertragung des organischen Restes nach der Bildung eines verbrückten Komplexes entsprechend **3** erzeugt. Da Hydroxid besser μ -verbrückend in **3** als Fluorid^[2a] wirkt, ist zu erwarten, dass eine Kombination von Arendiazoniumsalzen mit vorgebildeten Trihydroxyboronaten **6c**^[12] zu einem sehr wirksamen Kreuzkupplungsverfahren – über den Boronat-Weg A – führen kann.

4. Schlussfolgerungen und Ausblick

In diesem Kurzaufsatz ist hoffentlich klar geworden, dass von den Anfängen der Suzuki-Miyaura-Kupplung (1979) bis heute die Auffassung darüber schwankt, wie die entscheidende, aber schwer fassbare Transmetallierungszwischenstufe **3** gebildet wird. Zweifellos liefern die neuesten Arbeiten von Hartwig^[4b] sowie Amatore und Jutand^[4a,d,f] den überzeugenden und schlüssigen Beweis für den katalytischen Übergang über Weg B, aber nur mit einiger Sicherheit für die Kupplung

von Arylboronsäuren oder ausgewählten Estern mit einfachen Arylhalogeniden (Chloriden, Bromiden, Iodiden), in wässrigem DMF, Aceton oder THF, mit [(L)_nPd] (L = Ph₃P und möglicherweise L = Cy₃P) als Katalysator und M₂CO₃ als Base. Selbst hier bleiben Unklarheiten hinsichtlich der Effekte von MX, wenn M⁺ Bu₄N⁺ im Vergleich zu Na⁺, K⁺ oder Cs⁺ ist, und die Möglichkeit, dass sich die Wege von B nach A oder umgekehrt entwickeln, weil sich die Nebenprodukte aus dem katalytischen Umsatz ansammeln. Es sollte trotzdem angemerkt werden, dass es, außer bei den Versuchen von Soderquist mit 9-BBN-Derivaten (Schema 4), kaum einen Nachweis für einen wesentlichen katalytischen Umsatz über den Boronat-Weg A gibt. Dies sollte ihn jedoch nicht von der Betrachtung ausschließen, und wir hoffen, dass dieser Kurzaufsatz zu weiteren Studien anregt, um diese wichtige Frage für eine größere Bandbreite von Substraten, Liganden und Reaktionsbedingungen zu beantworten.

Die zunehmende Verwendung von „maskierten Reagentien“, z. B. B-MIDA^[20a] und RBF₃K,^[20b] bedeutet, dass auch der Einfluss der Freisetzungsprodukte berücksichtigt werden muss. Bedenken wir weiterhin den Einsatz von Zweiphasenmedien, die große Auswahl an Phosphin- und Carbenliganden, die jetzt in allgemeiner Verwendung sind, oder die Auswirkungen eines Wechsels von Aryl- zu Alkenyl- und Alkylreaktanten, so wird klar, dass es bei dieser katalytischen Reaktion noch viel zu entdecken gibt.^[27] Obwohl wir noch kein einheitliches mechanistisches Verständnis haben, beeinflussen dennoch viele der hierin behandelten Aspekte die Entwicklung und Optimierung der Suzuki-Miyaura-Kupplung in all ihren Erscheinungen.

G.C.L.J. ist Träger des Royal Society Wolfson Research Merit Award. Wir danken AstraZeneca für die großzügige Förderung.

Eingegangen am 28. Februar 2013

Online veröffentlicht am 18. Juni 2013

Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] Zum Beispiel: a) Ag: H. C. Brown, C. H. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1002–1003; b) Mg: K. Kondo, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1237–1240; c) Zn: M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2449–2452; d) Al: G. Giacomelli, R. Menicagli, A. M. Caporusso, L. Lardicci, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1790–1793; e) Sn: T. A. George, M. F. Lappert, *Chem. Commun.* **1966**, 463; f) Cu: Y. Yamamoto, H. Yatagai, I. Moritani, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5606–5607; g) Cu: H. C. Brown, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 645–647; h) Hg: A. D. Ainley, F. Challenger, *J. Chem. Soc.* **1930**, 2171–2180; i) Hg: D. S. Matteson, P. G. Allies, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 54, 35–50.
- [2] a) M. Butters, J. N. Harvey, J. Jover, A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, P. M. Murray, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5282–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5156–5160; b) C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6829–6836; c) H. G. Kuivila, J. F. Reuwer, Jr., J. A. Mangravite, *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 3081–3090; d) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 664–674, zit. Lit.
- [3] a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867; c) N. Miyaura, K. Yamada, H. Sugi-

- nome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972–980; d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168; e) T. Moriya, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1994**, 149–151; f) N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54–57; g) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [4] a) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492–2503; b) B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116–2119; c) A. F. Schmidt, A. A. Kurokhtina, E. V. Larina, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1573–1574; d) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6616–6625; e) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1408–1411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1379–1382.
- [5] a) E.-I. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596b–597b; b) S. Baba, E.-I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729–6731.
- [6] Es ist bemerkenswert, dass Et₃N eine „Kopf-Schwanz“-Kupplung (Heck-Kupplung mit Deborylierung) mit einigen Alkenylboronatestern und Arylhalogeniden herbeiführt: N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *213*, C53–C56.
- [7] a) L. J. Goossen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11102–11114; b) R. Glaser, N. Knotts, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 1295–1304; c) J. Jover, N. Fey, M. Purdie, G. C. Lloyd-Jones, J. N. Harvey, *J. Mol. Catal. A* **2010**, *324*, 39–47; d) S. Kozuch, J. M. L. Martin, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 246–253.
- [8] a) A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298–9307; b) A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, A. Lledós, F. Maseras, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4459–4466; c) A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, *Organometallics* **2006**, *25*, 3647–3658; d) C. Sicre, A. A. C. Braga, F. Maseras, M. M. Cid, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7437–7443.
- [9] V. V. Grushin, H. Alper, *Organometallics* **1993**, *12*, 1890–1901.
- [10] Dieser Redoxvorgang führt durch den Ligandenverlust letztendlich zum Abbau (oder zur Veränderung) des Katalysators und sollte unter Inversion der Stereochemie am Phosphor ablaufen – das Gegenteil von dem, was experimentell festgestellt wird.^[9]
- [11] a) C. A. Hutton, A. K. L. Yuen, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7899–7903; b) C. M. Nunes, A. L. Monteiro, *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1443–1447; c) A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985–6986.
- [12] a) A. N. Cammidge, V. H. M. Goddard, H. Gopee, N. L. Harrison, D. L. Hughes, C. J. Schubert, B. M. Sutton, G. L. Watts, A. J. Whitehead, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4071–4074; b) B. Basu, K. Biswas, S. Kundu, S. Ghosh, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1734–1738.
- [13] a) Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 942–945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 928–931; b) M. A. Oberli, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4606–4609; c) K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4773–4776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4695–4698.
- [14] G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156.
- [15] K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.
- [16] a) G. R. Rosa, *Quim. Nova* **2012**, *35*, 1052–1056; b) V. R. Lando, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2891–2894.
- [17] Analog zum Beispiel zur Ar-Si-Kupplung: S. E. Denmark, R. C. Smith, W.-T. T. Chang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4391–4396.
- [18] a) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431–7441.
- [19] Das folgende Beispiel veranschaulicht, wie entscheidend dieser Faktor sein kann: Bei der Reaktion vieler Arylhalogenide mit Aminomethyl-BF₃K-Reagentien wurde in Mikrowellenfläschchen mit konischem Boden kein Produkt erhalten, während gute Ausbeuten erzielt wurden, wenn alle Bedingungen genauso waren, außer dass das Fläschchen durch eines mit dem gleichen Gesamtvolumen, aber mit einem halbkugelförmigem Boden ersetzt wurde. Bedingungen: THF/Wasser (10:1), mit Cs₂CO₃ als Base und einem aus XPhos und Pd(OAc)₂ in situ erzeugten Katalysator; Reaktionsvolumen 0,5–2 mL; 2 h Reaktionszeit, nominale Reaktionstemperatur 120 °C (externes IR-Pyrometer). Persönliche Mitteilung von Dr. Alan Nadin (GSK, Stevenage, Großbritannien) an G.C.L.J.; 29.05.2012.
- [20] a) G. R. Dick, E. M. Woerly, M. D. Burke, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2721–2726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2667–2672, zit. Lit.; b) Überblick: G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9404–9425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240–9261; c) G. A. Molander, S. R. Wisniewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16856–16868, zit. Lit.
- [21] a) J. Uenishi, J. M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756–4758; b) I. E. Markó, F. Murphy, S. Dolan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2507–2510.
- [22] a) G. Zou, Y. K. Reddy, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7213–7215; b) Y. Nishihara, H. Onodera, K. Osakada, *Chem. Commun.* **2004**, 192–193; c) J. Z. Deng, D. V. Paone, A. T. Ginnetti, H. Kurihara, S. D. Dreher, S. A. Weissman, S. R. Stauffer, C. S. Burgey, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 345–347.
- [23] G. C. Fu, A. F. Littke, C. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028.
- [24] S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095–6097.
- [25] Bei genauerer Betrachtung der experimentellen Details wird gefunden, dass viele derartige Verfahren die Zugabe von einem Tropfen Wasser einschließen. Selbst wenn dies nicht geschieht, kann bei der Bildung des Borsäureanhydrids (**9** oder lineare Polymere) reversibel Wasser in das Medium freigesetzt werden. Siehe jedoch auch: J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9561.
- [26] a) S. Darses, J.-P. Genêt, J.-L. Brayer, J.-P. Demoute, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393–4396; b) B. Schmidt, R. Berger, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 463–476; c) B. Schmidt, S. Krehl, A. Kelling, U. Schilde, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2360–2367; d) P. Mastroianni, N. Taccardi, R. Paolillo, V. Gallo, C. F. Nobile, M. Räisänen, T. Repo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4645–4652.
- [27] Wir weisen darauf hin, dass die Borsäuren **5c** oder Boronate **6c** den Verlauf der oxidativen Addition verändern können: G. Espino, A. Kurbangalieva, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2007**, 1742–1744. Es ist denkbar, dass in bestimmten Fällen weitere Transmetallierungswege, die direkt von einer geförderten oxidativen Addition herrühren, ebenfalls betrachtet werden müssen.