

---

# Heteroacoplamiento Catalizado por Paladio

David Sánchez-García, Salvador Borrós, Santi Nonell, José I. Borrell, Carles Colominas,  
Jordi Teixidó\*

Grup d'Enginyeria Molecular, Institut Químic de Sarrià, Universitat Ramon Llull, Via Augusta, 390, E-08017 Barcelona, Spain.

---

*Heterocouplings catalyzed by palladium,*

*Heteroacoblaments catalitzats per pal·ladi.*

*Recibido: 11-VII-2002*

## RESUMEN

Durante los diez últimos años la química del paladio se ha aplicado intensamente en síntesis orgánica debido a su versatilidad y a su gran selectividad. En esta breve revisión se muestran las características generales de los ciclos catalíticos involucrados en reacciones de heteroacoplamiento catalizadas por paladio y se exponen como aplicaciones las reacciones de Kumada, Negishi, Stille, Suzuki, Heck y Sonogashira.

**Palabras claves:** Paladio. Heteroacoplamiento. Catálisis. Kumada. Negishi. Stille. Suzuki. Heck. Sonogashira.

## SUMMARY

In the last ten years palladium's chemistry has been thoroughly applied in organic chemistry due to its versatility and its great selectivity. In this short review we present the general features of the catalytic cycles involved in heterocoupling reactions illustrated by the Kumada, Negishi, Stille, Suzuki, Heck and Sonogashira reactions.

**Key words:** Palladium. Heterocoupling. Catalysis. Kumada. Negishi. Stille. Suzuki. Heck. Sonogashira.

## RESUM

En aquests últims deu anys la química del pal·ladi s'ha aplicat intensament en síntesi orgànica gràcies a la seva versatilitat i selectivitat. En aquesta breu revisió es descriuen les característiques generals dels cicles catalítics involucrats en reaccions d'heteroacoblament catalitzades per pal·ladi i s'exposen com aplicacions les reaccions de Kumada, Negishi, Stille, Suzuki, Heck i Sonogashira.

**Mots clau:** Pal·ladi. Heteroacoblament. Catàlisi. Kumada. Negishi. Stille. Suzuki. Heck. Sonogashira.

## INTRODUCCIÓN

En química orgánica podemos distinguir tres grandes tipos de transformaciones<sup>(1)</sup>. Por una parte, interconversiones entre grupos funcionales (p.ej. pasar de un alcohol a un ácido), formación de enlaces carbono-heteroátomo (p.ej. formación de iminas a partir de cetonas y aminas) y por último formación de enlaces carbono-carbono. Éste es un tema central en química orgánica sintética, puesto que es imprescindible para la formación de los esqueletos de las moléculas.

Para formar enlaces C-C se han desarrollado diferentes métodos que pueden clasificarse en tres grupos atendiendo a su mecanismo: las reacciones que implican un reordenamiento de electrones (electrocíclicas), reacciones que transcurren mediante la formación de radicales y un gran grupo que comprende las reacciones polares.

El mecanismo de las reacciones polares se puede entender como la interacción de especies con polaridades opuestas. Dicho de otro modo, cargas positivas (electrófilos) que se encuentran con cargas negativas (nucleófilos) y acaban formando un enlace C-C. A este esquema pertenecen muchas de las reacciones orgánicas más importantes, como las condensaciones en  $\alpha$  de carbonilo o las reacciones tipo Wittig (figura 1).

En ambas reacciones, para generar la especie nucleófila, es necesaria la presencia de un grupo adyacente que estabiliza, por efecto mesómero, la carga negativa formada previamente por una base.

La disposición de la polaridad en el nucleófilo es tal que deja el carbono con densidad de carga negativa. En el caso del electrófilo la disposición es la contraria y la carga positiva está causada por efecto inductivo, corrientemente por un halógeno o doble enlace con heteroátomo (caso del grupo carbonilo). Esta polaridad puede invertirse debido a la presencia, por ejemplo, de un átomo metálico que es más electropositivo que el carbono confiriéndole así el carácter de nucleófilo. Este fenómeno es conocido como inversión de polaridad o «umpolung» (figura 2) y ha permitido ampliar el número de nucleófilos posibles. Así pues,

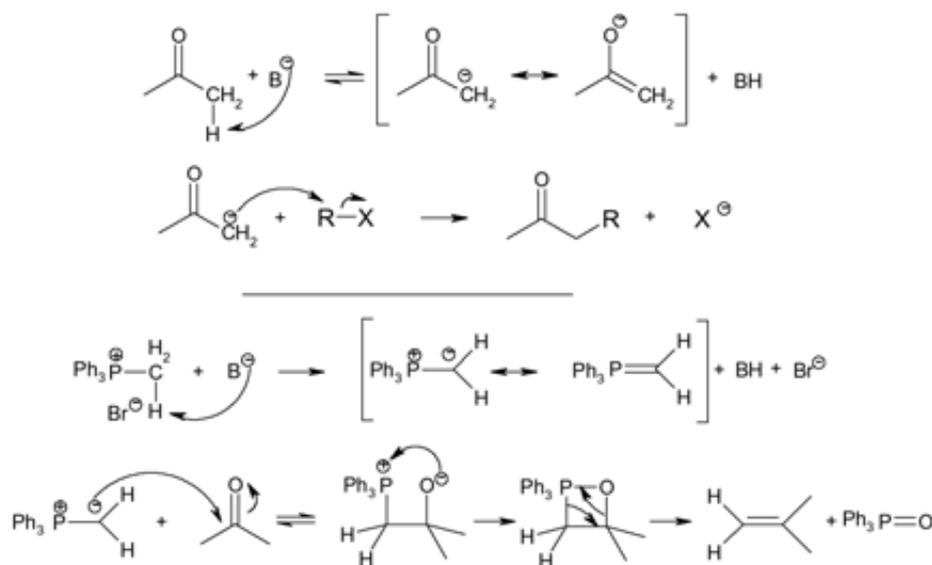


Figura 1. Reacciones polares: alquilación en  $\alpha$  de carbonilo y reacción de Wittig.

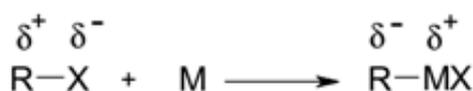


Figura 2. Formación de un organometálico a partir de un derivado halogenado: umpolung.

la química organometálica aparece como una disciplina clave para el descubrimiento y estudio de nuevas reacciones de formación de enlaces C-C mediante reacciones polares.

### QUÍMICA ORGANOMETÁLICA

La química organometálica<sup>(2)</sup> (figura 3) nace aproximadamente a mediados del siglo XIX. Así, cabe destacar los trabajos pioneros de Frankland<sup>(3)</sup>, Buckton<sup>(4)</sup> y Böttger<sup>(5)</sup> sobre los compuestos organometálicos de zinc, mercurio y cobre. La química de los compuestos organocúpricos en seguida aportó dos reacciones de gran importancia tales como el acoplamiento de Glaser<sup>(6)</sup> entre dos alquinos terminales y la reacción de Ullmann<sup>(7,8)</sup> de formación de biarilos y aril éteres.

Uno de los métodos más generales de obtención de compuestos organometálicos se basa en el intercambio entre un halógeno y un metal. En efecto, a partir de un metal u otro organometálico es posible obtener un nuevo organometálico por reacción con un derivado halogenado (metalación o adición oxidante). También es frecuente el caso del intercambio de metal entre compuestos organometálicos (transmetalación). La fuerza motriz de esta transformación es la diferencia de electronegatividades entre los metales.

A principios del siglo XX, Grignard<sup>(9)</sup> describe la formación de organomagnesianos por metalación de un derivado halogenado con magnesio. Este hecho constituye uno de los grandes hitos de la química orgánica sintética. En efecto, los magnesianos actúan como equivalentes sintéticos de un carbanión y manifiestan una gran variedad de reacciones de adición sobre grupos funcionales con centros electrófilos como ésteres y cetonas, por ejemplo.

Entre el grupo de organometálicos con metales alcalinos hay que mencionar los organolíticos<sup>(10,11)</sup>. Análogamente a los magnesianos, son equivalentes sintéticos de un carbanión aunque todavía más enérgicos.

Desde el punto de vista sintético, el impacto de los magnesianos de Grignard y los organolíticos ha sido enorme. No obstante, en su potencia radica su mayor inconveniente: su pobre selectividad. En efecto, en las síntesis cada vez más complejas de moléculas naturales, con la variedad y cantidad de grupos funcionales susceptibles de ser atacados por nucleófilos, resulta imposible usar estos reactivos selectivamente sin incorporar en la estrategia la protección de grupos funcionales con el aumento de pasos que ello conlleva.

La química organometálica ha ido evolucionando permitiendo el descubrimiento de reactivos cada vez más quimiospecíficos como los reactivos de Gilman<sup>(12)</sup> y los cupratos de orden superior<sup>(13)</sup>, actuando en condiciones suaves. Paralelamente a la búsqueda de la selectividad existe un interés por obtener reacciones catalíticas.

Un caso paradigmático de la evolución de la química organometálica aplicada a la síntesis es la formación de biarilos. En efecto, en 1904 Ullmann<sup>(7)</sup> comunica la formación de enlace C-C entre dos arilos partiendo de un haluro de arilo en presencia de cobre. La reacción se inicia con la formación de un aril radical promovido por el cobre, rindiendo una especie de arilcobre(I) por reacción del radical con Cu(I). El organocuprato formado reacciona con una molécula de haluro de arilo obteniéndose así el biarilo. Aunque la reacción de Ullmann es todavía hoy una opción sintética válida<sup>(14)</sup>, las condiciones de reacción suelen ser bastante enérgicas por lo que era interesante encontrar un equivalente menos agresivo.

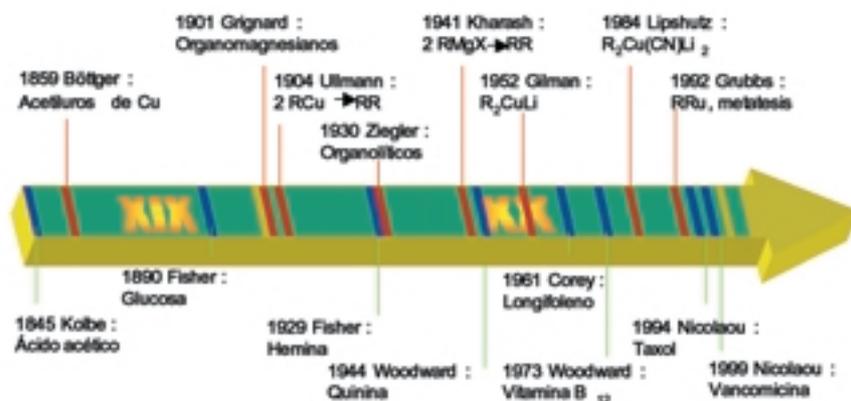


Figura 3. Cronología de la Química Organometálica y la Química Orgánica Sintética.

En este sentido, en 1941 Karash<sup>(15)</sup> estudia sistemáticamente el acoplamiento de arilo magnesianos con haluros de arilo en presencia de cantidades subestequiométricas de haluros de metales de transición como el  $\text{CoCl}_2$ . Esta aproximación es continuada por Whitesides<sup>(16)</sup> que en 1967 muestra como la oxidación con oxígeno molecular de reactivos de Gilman (diorganocupratos de litio) conduce a la obtención de dímeros. Dos años más tarde, el mismo autor generaliza el resultado describiendo un método para la obtención de términos de acoplamiento por reacción entre un reactivo de Gilman y un haluro orgánico<sup>(17)</sup>.

Un nuevo avance se produjo en 1971 cuando, Semmelhack<sup>(18)</sup> y colaboradores comunican un homoacoplamiento entre haluros de arilo en presencia estequiométrica de un complejo de níquel. Desgraciadamente, el uso de complejos de níquel tiene dos serios inconvenientes: en algún caso pueden ser relativamente caros y se caracterizan por ser extraordinariamente sensibles al aire<sup>(19, 20)</sup>.

Por otra parte, el paladio, del mismo grupo que el níquel, es un metal utilizado como catalizador en la industria en hidrogenaciones y en el proceso Wacker<sup>(21)</sup>. Así pues, resulta más económico y además sus complejos son más estables que los del níquel. Estas circunstancias propiciaron que las aplicaciones del paladio en la formación de enlace C-C o en síntesis orgánica se estudiaran de forma inten-

siva. Como resultado de estos esfuerzos se dispone en la actualidad de métodos de formación de enlace C-C de una gran eficacia y versatilidad que usan Pd en cantidades catalíticas. Entre ellos cabe destacar: las reacciones de Kumada y Negishi, Stille, Suzuki, Heck y Sonogashira.

### QUÍMICA DE LOS COMPUESTOS ORGANOPALÁDICOS: NATURALEZA DE LOS CICLOS CATALÍTICOS

Para entender porque el paladio y sus complejos pueden dar lugar a reacciones catalíticas hay que analizar su química<sup>(22)</sup>. Resultan ser cruciales dos reacciones generales en la química de los compuestos organometálicos de los metales de transición: la adición oxidante y la eliminación reductora (figura 4).

En efecto, el paladio se adiciona oxidantemente a haluros y pseudohaluros orgánicos (C-X, R-OTf). Es una adición oxidante en el sentido que se pasa de Pd(0) a Pd(II). Por otra parte, un intermedio organopaládico puede sufrir una eliminación reductora rindiendo Pd(0). En cierto modo, estos dos procesos son recíprocos puesto que uno parte del Pd(0) y el otro lo forma.

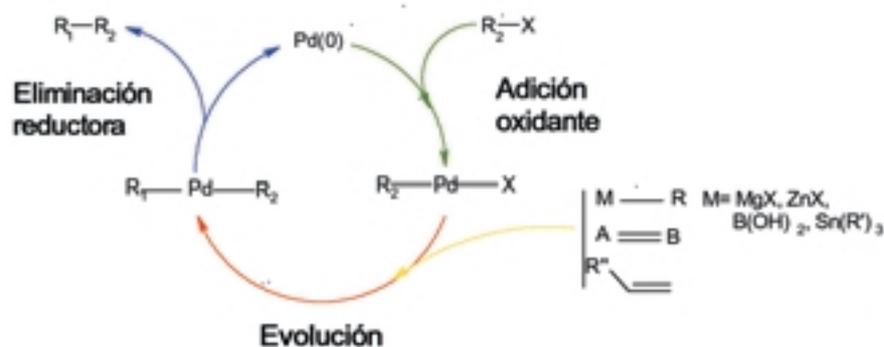
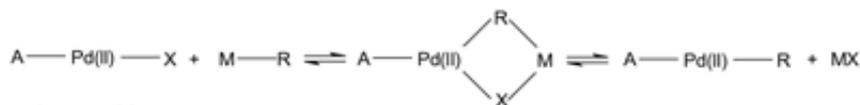
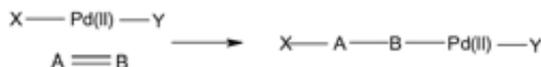


Figura 4. Procesos elementales del ciclo catalítico de las reacciones de heteroacoplamiento.

• **Transmetalación**



• **Inserción**



• **Eliminación de β-hidrógeno**

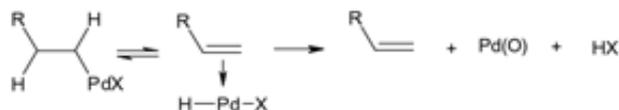


Figura 5. Reactividad de los compuestos organopaládicos.

Los términos de adición oxidante ( $R_2PdX$ ) (figura 4) pueden sufrir distintos tipos de reacciones (evolución) entre las cuales podemos destacar tres (figura 5): transmetalación, inserción y eliminación de β-hidrógeno. La transmetalación permite el intercambio de metales a partir de dos organometálicos, tal y como se ha comentado. En ocasiones, este proceso viene acompañado de una reordenación (isomerización) de los ligandos del complejo resultante. La inserción es un proceso en el que el reactivo de paladio se adiciona a una insaturación como dobles enlaces, alquinos, CO, CO<sub>2</sub>, o carbonilos. Éste es un proceso análogo a la adición de un magnesiano a un carbonilo. Por último, la eliminación de β-hidrógeno consiste en la formación de una olefina a partir de un compuesto organopaládico vía complejo olefina-paladio.

De este modo, dependiendo de la naturaleza de la etapa de evolución se obtendrán distintos tipos de transformaciones que, combinadas con las etapas de adición-eliminación, permiten diseñar reacciones que usan el Pd en cantidades catalíticas. A continuación se exponen los heteroacoplamientos catalizados por Pd más comúnmente utilizados en síntesis orgánica.

**REACCIONES DE KUMADA Y NEGISHI**

En las reacciones de Kumada<sup>(23,24)</sup> y Negishi<sup>(25-27)</sup> la etapa de evolución es una transmetalación mientras que los agentes nucleófilos son magnesianos y organocíncicos respectivamente (figura 6). El catalizador formal es usualmente una tetrakis(triaril o trialquil fosfina) de Pd(0), es decir, un complejo de paladio saturado de 18 electrones (de 4 ligandos  $L_2Pd(0)$ ). No obstante, la especie catalítica activa que interviene en la adición oxidante es el complejo con dos ligandos ( $L_2Pd(0)$ ) de 14 electrones formado reversiblemente en el medio de reacción. Una vez formado el compuesto de adición entre el Pd y el electrófilo, éste evoluciona por intercambio de ligando cedido por el magnesiano o el organocíncico por transmetalación. A continuación, la especie intermedia experimenta una isomerización transcis. Esta geometría favorece la eliminación reductora regenerándose el catalizador y rindiendo el producto de heteroacoplamiento.

La reacción de Kumada utiliza magnesianos, los cuales son incompatibles con la mayor parte de grupos funcionales. No obstante, resulta muy útil si no están presentes,

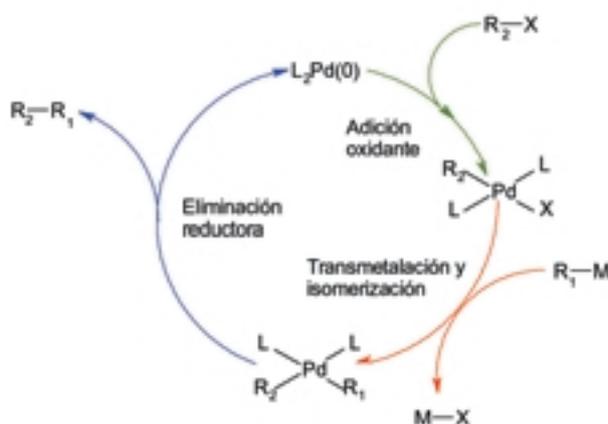


Figura 6. Ciclo catalítico de la reacción de Kumada y Negishi.

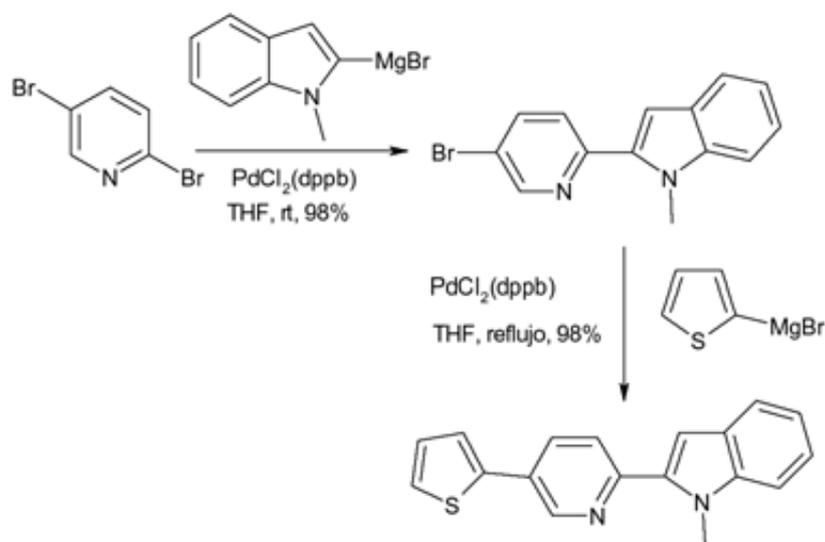


Figura 7. Reacción de Kumada regioselectiva.

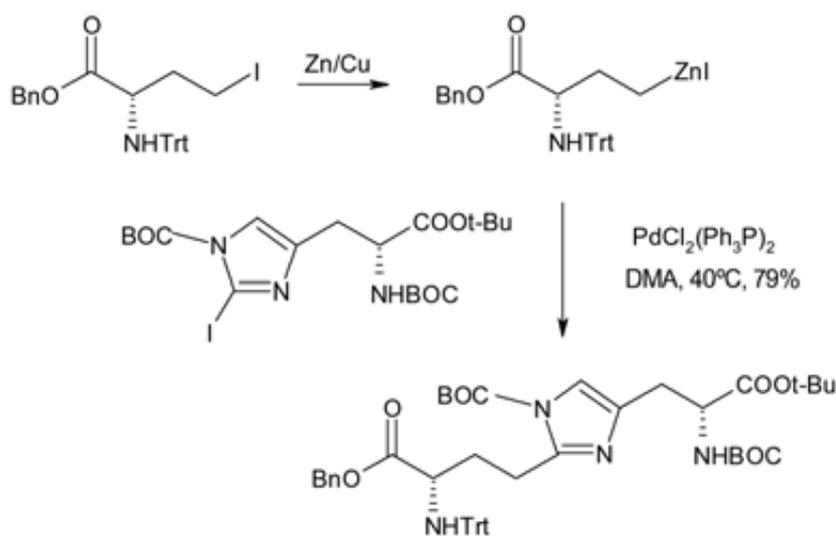


Figura 8. Formación de un reactivo de alquilzinc y posterior reacción de Negishi.

puesto que en la actualidad hay disponibles una gran cantidad de magnesianos comerciales, además, son fáciles de obtener a partir de un derivado halogenado. Es posible también llevar a cabo el acoplamiento de Kumada regioselectivamente<sup>(24)</sup> si los grupos electrófilos tienen un entorno electrónico suficientemente diferenciado (figura 7).

Por su parte, los organocíclicos, usados en la reacción de Negishi, son compatibles con algunos grupos funcionales como cetonas, ésteres, aminas y nitrilos. Además, en algunos casos, pueden generarse por intercambio de yodo por zinc/cobre<sup>(28, 29)</sup> siendo así una reacción más flexible que la de Kumada (figura 8). Como en el caso de los magnesianos, existen también variedad de organocíclicos comerciales. Otra peculiaridad de la reacción de Negishi es la posibilidad de permitir acoplamientos con reactivos de alquilzinc<sup>(30)</sup>, estando, en general, las reacciones de heteroacoplamiento restringidas a electrófilos arílicos, heteroarílicos o vinílicos.

## REACCIÓN DE STILLE

La reacción de Stille<sup>(31-35)</sup> utiliza como nucleófilo un organoestánico (arilo, vinilo) (figura 9). Los electrófilos son generalmente haluros o triflato orgánicos. Cuando el electrófilo es un triflato se suele utilizar como aditivo cloruro de litio para prevenir la destrucción del catalizador<sup>(36)</sup>. Típicamente, los aril organoestannatos se sintetizan a partir del derivado organolítico correspondiente mediante un tratamiento con cloruro de trialquilestaño (metilo o butilo). En el caso de los vinilestannatos, el alquino correspondiente se somete a hidroestannilación con un hidruro de trialquilestaño<sup>(37)</sup>.

Desde el punto mecanístico, la reacción tiene lugar siguiendo la secuencia adición-transmetalación-isomerización-eliminación. La principal ventaja de la reacción es que tiene lugar en condiciones neutras. Por desgracia, la gran toxicidad de los compuestos organoestánicos la hace poco recomendable para su escalado.

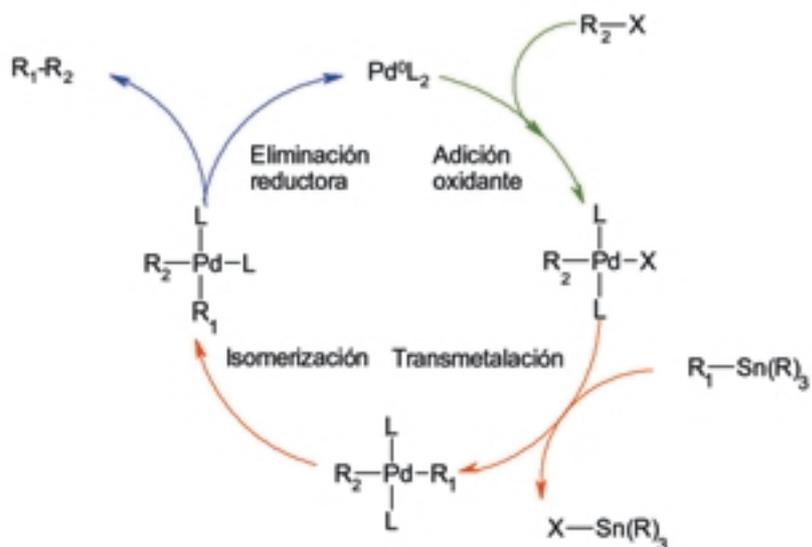


Figura 9. Ciclo catalítico de la reacción de Stille.

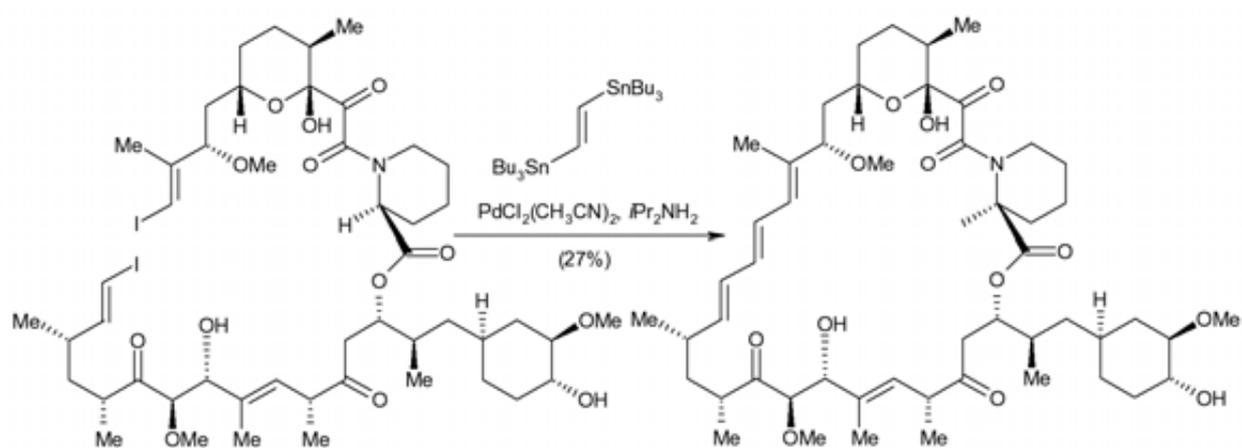


Figura 10. Formación de un macrociclo mediante reacción de Stille: síntesis de la Rapamicina.

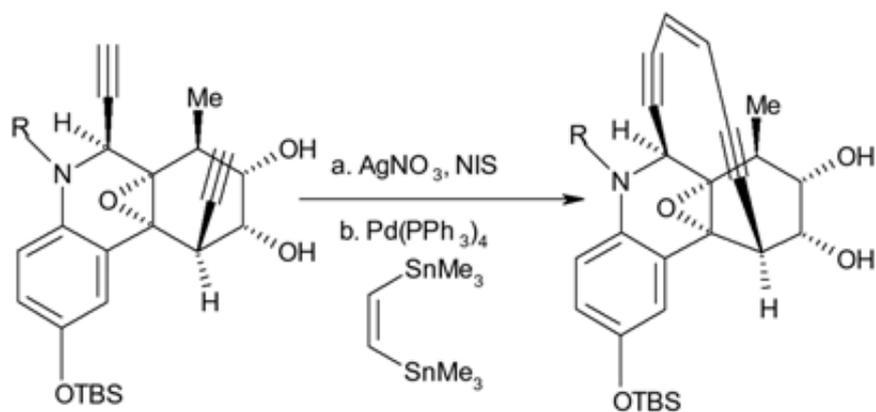


Figura 11. Yodación de un alquino terminal y doble reacción de Stille (paso intermedio de la síntesis de la Dienomicina).

Una de las aplicaciones más importantes de la reacción de Stille es la formación de anillos y macrociclos<sup>(38-40)</sup> (figuras 10 y 11). Esto se debe al efecto de plantilla que ejerce el catalizador de paladio sobre las especies intermedias. Un ejemplo de dicho tipo de reacciones es la formación de la Rapamicina y la Dienomicina<sup>(41, 42)</sup>. Un caso particular de reacción de Stille se da en presencia de monóxido de carbono. En este caso, previamente a la transmetalación se da una inserción de CO lo cual conduce a un intermedio carbonilado que evoluciona para rendir cetonas (figura 12).

Con el fin de obtener compuestos organoestánicos en condiciones suaves se ha desarrollado una reacción catalizada por Pd en la que un halógeno o un triflato es substituido por el grupo trimetilestannilo. En este caso el agente nucleófilo es el hexametildiastaño<sup>(43)</sup> (figura 13).

## REACCIÓN DE SUZUKI

En 1981 Suzuki y Miyaura describen<sup>(44, 45)</sup> el acoplamiento entre un reactivo organoborónico (arílico, alquenílico) que actúa como nucleófilo y un haluro o pseudohaluro orgánico (alquenílico, arílico o alílico) en presencia de paladio. El ciclo catalítico (figura 14) es similar a los casos anteriores con la diferencia que la reacción se lleva a cabo en medio básico con el fin de generar una especie  $R_1B(OH)_3$  más nucleófila que el propio ácido borónico.

La reacción de Suzuki se lleva a cabo en condiciones muy suaves. No obstante, el medio básico puede llegar a hidrolizar los ésteres, en ese caso resulta conveniente usar como base fluoruro de cesio<sup>(46)</sup>.

Los compuestos organoborónicos usados suelen ser ácidos borónicos o sus ésteres (en algunos casos incluso boranos<sup>(47)</sup>). Tradicionalmente, las funciones borónicas se

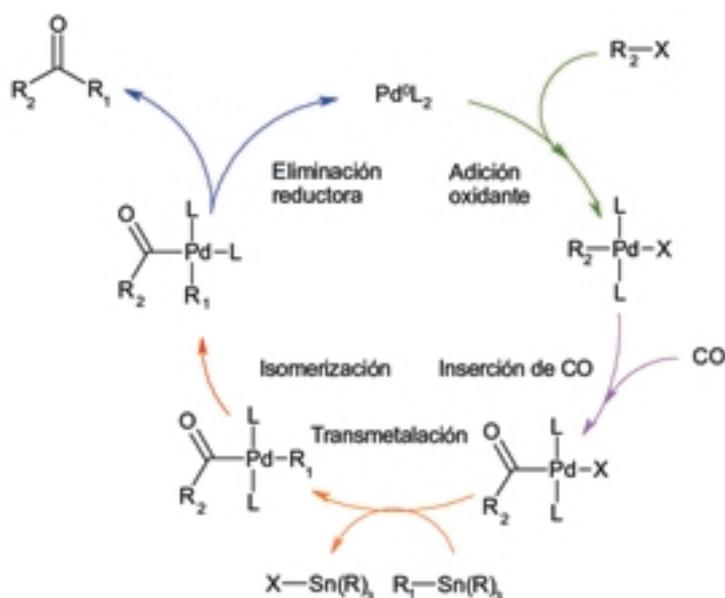


Figura 12. Ciclo catalítico de la reacción de Stille-carbonilación.

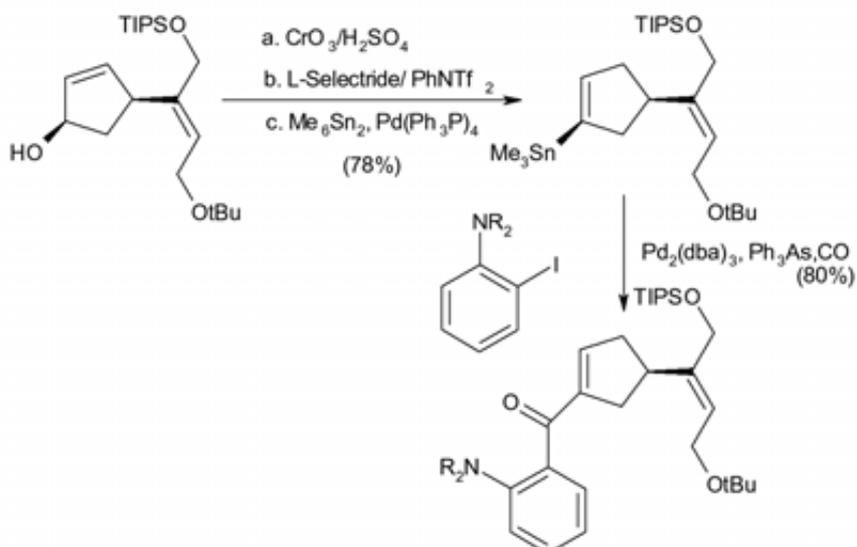


Figura 13. Introducción de la funcionalidad trimetilestannilo y reacción de Stille-carbonilación (paso intermedio de la síntesis de la (-)-estricina).

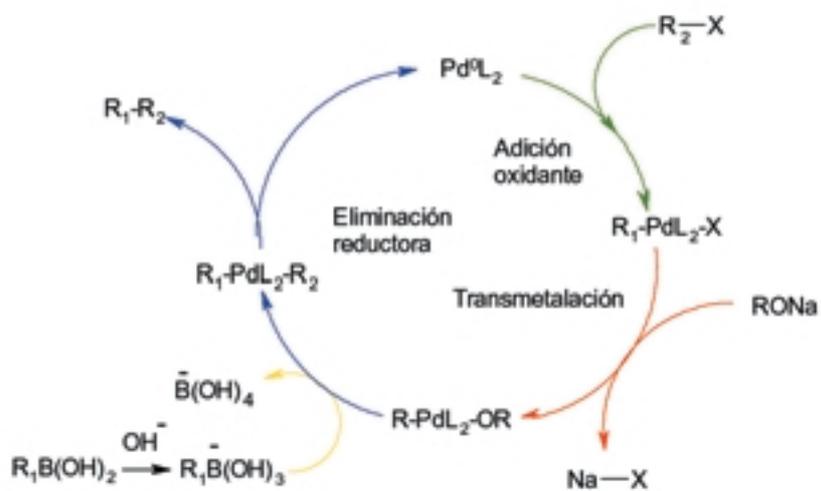


Figura 14. Ciclo catalítico de la reacción de Suzuki.

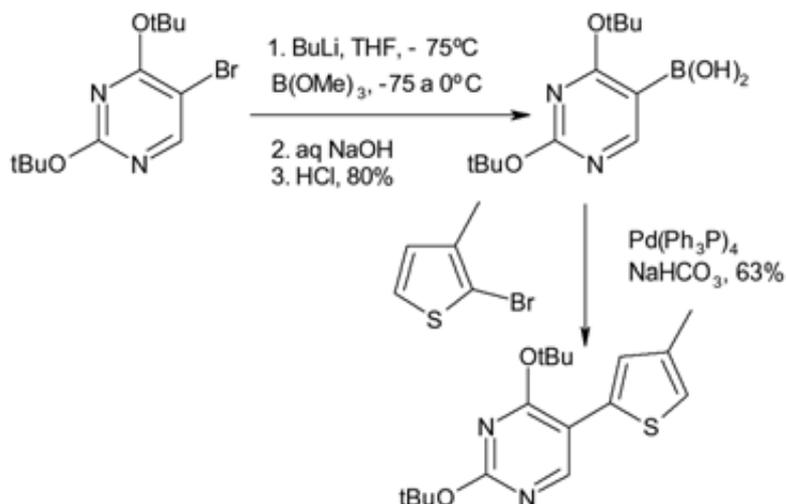


Figura 15. Preparación de un ácido borónico y reacción de Suzuki.

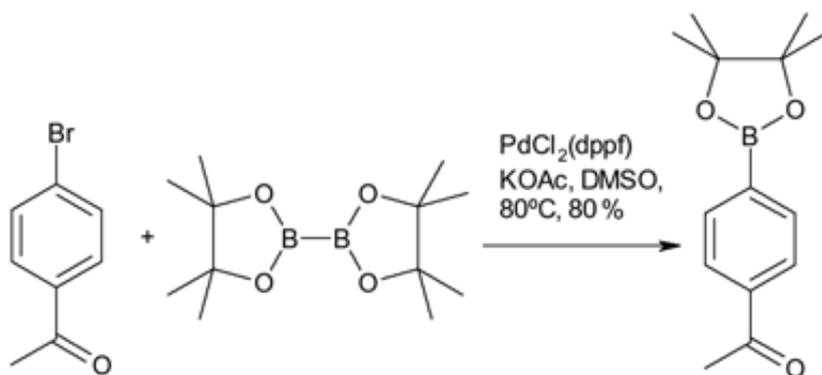


Figura 16. Formación de ésteres borónicos catalizada por Pd.

han introducido de dos modos. Si se trata de obtener ésteres 1-alquénilborónicos se procede a una hidrobromación sobre el alquino correspondiente. Se obtienen así, ésteres (*E*)-vinilborónicos estereoisoméricamente puros. En caso de desear los (*Z*)-homólogos, el bromoalquino terminal correspondiente se somete a hidrobromación y posterior isomerización con *t*-BuLi<sup>(48)</sup>. No obstante el método general consiste, en formar el compuesto organolítico correspondiente y posterior tratamiento con un éster trialquílico del ácido bórico<sup>(49, 50)</sup> (figura 15). Tanto en un caso como en el otro el procedimiento es enérgico y puede obligar a utilizar técnicas de protección de grupos funcionales. Con el fin de evitar la protección y hacer más versátil la reacción se ha desarrollado un procedimiento mediante el cual se introduce la funcionalidad éster borónico con otra reacción catalizada por paladio (figura 16). La hidrólisis del éster conduce al ácido borónico<sup>(51)</sup>.

Los ésteres borónicos presentan, además, la ventaja de ser compatibles con los protocolos de Stille pudiéndose así programar diversos acoplamientos secuencialmente<sup>(52)</sup>.

## REACCIÓN DE HECK

A principio de los años setenta, R.F. Heck<sup>(53)</sup> y K. Mori<sup>(54)</sup> comunican el acoplamiento entre derivados halogenados o pseudohalogenados (arílicos, vinílicos) y olefinas. La reacción (figura 17) se inicia con la adición oxidante del derivado halogenado al complejo de Pd(0). A continuación, tiene lugar una inserción del alqueno por el carbono menos impedido (inserción-*cis*). Una vez formado el enlace entre el alqueno y el derivado halogenado el enlace sencillo debe rotar para que la molécula adopte una geometría *syn* que favorezca la eliminación de hidruro con la consiguiente for-

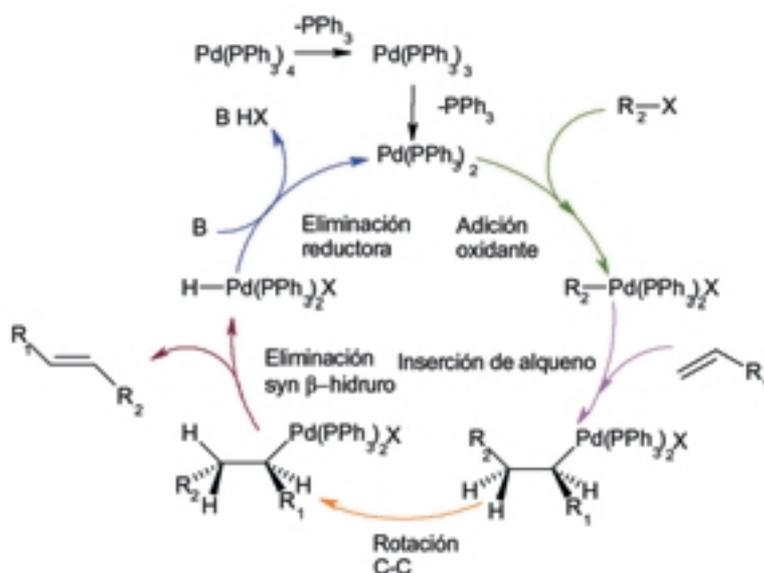


Figura 17. Ciclo catalítico de la reacción de Heck.

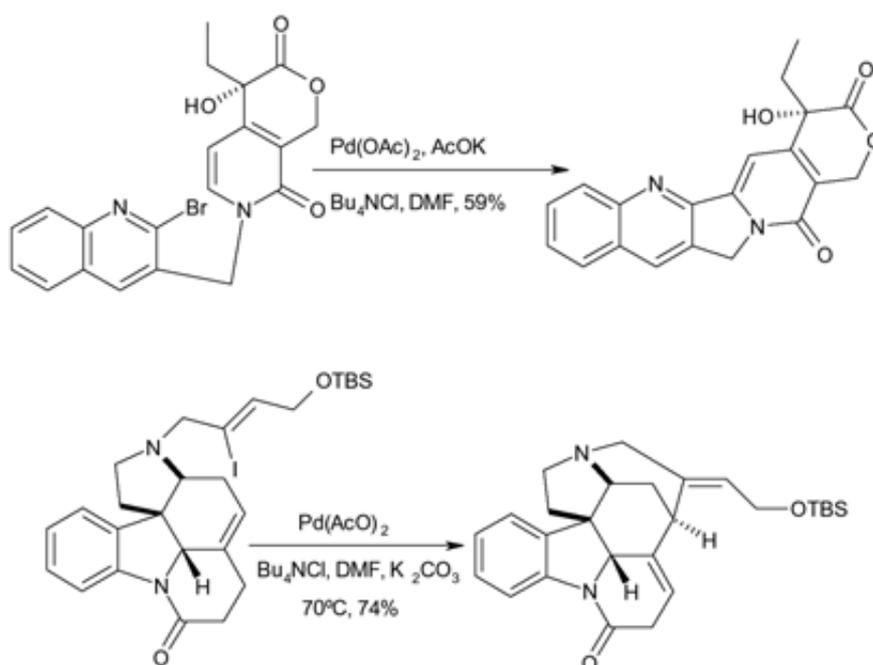


Figura 18. Ejemplos de Acoplamiento intramolecular de Heck (pasos intermedios de las síntesis de las camptotecina y la estricina).

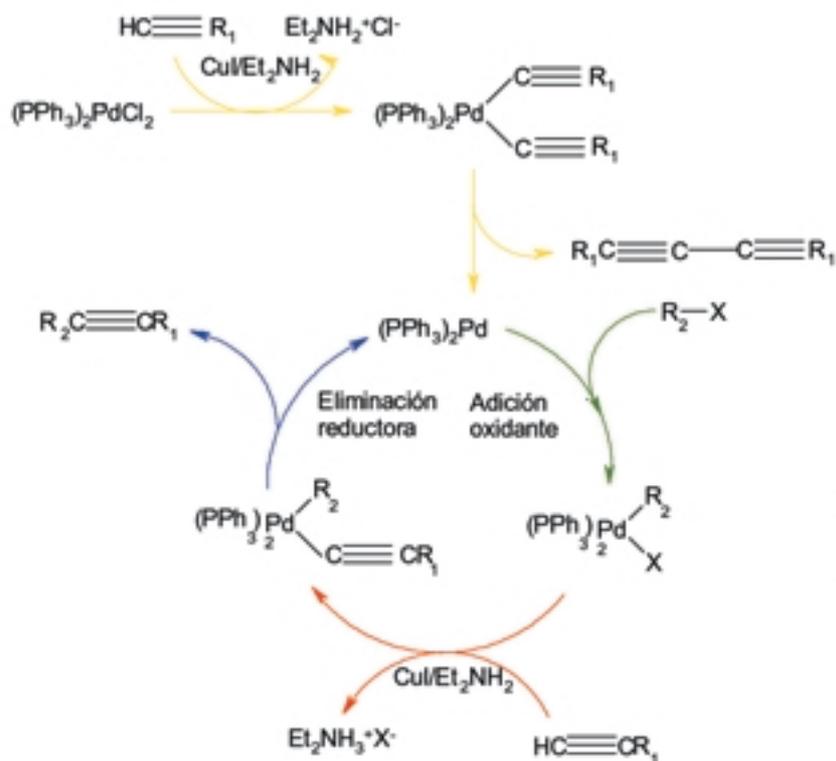


Figura 19. Ciclo catalítico de la reacción de Sonogashira.

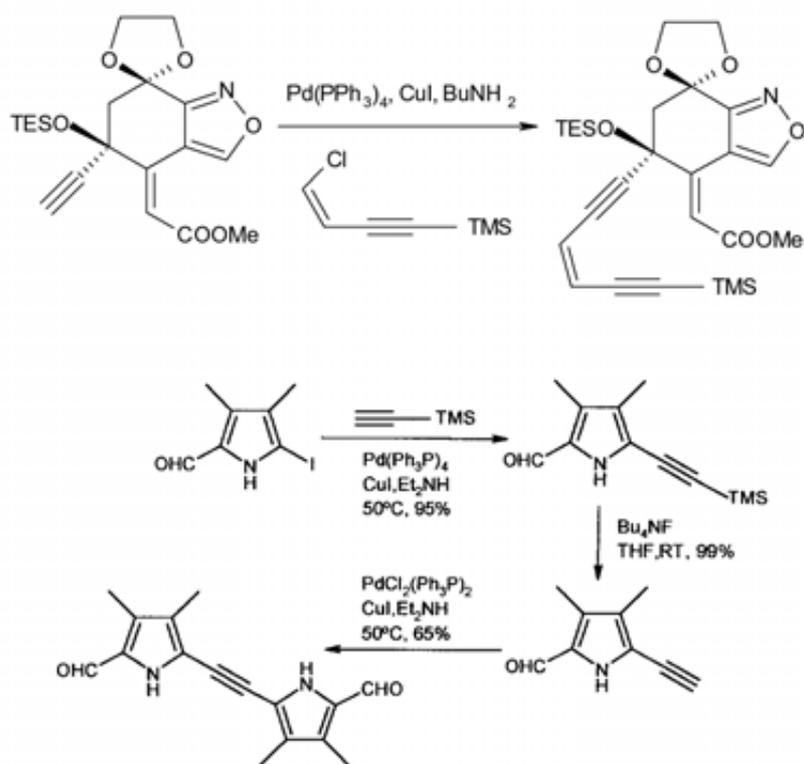


Figura 20. Ejemplos de aplicación de la reacción de Sonogashira.

mación del nuevo alqueno. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base para la eliminación del medio del hidruro formado y regenerar así el catalizador.

Una de las aplicaciones más importantes de la reacción de Heck se da cuando el acoplamiento es intramolecular<sup>(65)</sup>. Esta reacción es una de las herramientas de creación de complejidad molecular más importantes en química sintética y se ha aplicado extensamente en la síntesis de productos naturales tal como se muestra en la figura 18 que recoge dos pasos intermedios de las síntesis de la campofotecina<sup>(66)</sup> y la (-) estricnina<sup>(67)</sup> (figura 18).

La versatilidad de la reacción se puede incrementar utilizando una fosfina quirral, como el BINAP, para realizar cicla- ciones asimétricas<sup>(68, 69)</sup>.

## REACCIÓN DE SONOGASHIRA

En 1975, K. Sonogashira<sup>(60)</sup> describe la reacción de acoplamiento entre un haluro aromático o vinílico y un alquino catalizada por paladio. Previamente, el único método disponible para realizar esta transformación era la reacción de Stephens-Castro<sup>(61)</sup>, que se llevaba a cabo bajo condiciones enérgicas. La reacción de Sonogashira es de gran versatilidad y se caracteriza por la compatibilidad con un gran número de sustratos y la suavidad de las condiciones de reacción (figura 20).

Aunque el catalizador efectivo es el complejo de Pd(0) se suele usar el catalizador original que empleó Sonogashira, un complejo de Pd(II), por ser más estable y ofrecer idénticos resultados. En efecto, antes de entrar en el ciclo catalítico sufre una reducción *in situ* que genera la especie catalítica de Pd(0).

El ciclo catalítico (figura 19) se puede representar como una etapa de adición oxidante a la que le sigue otra cuya naturaleza no está clara en la que interviene un haluro de cobre como co-catalizador. En cualquier caso, hay un intercambio del haluro por un acetiluro. Probablemente, la especie que efectúa el intercambio sea un acetiluro de cobre. La presencia de una base, típicamente, dietilamina, elimina el ácido generado. Por último, el aducto formado colapsa para rendir el alquino disubstituido y regenerar el catalizador.

La figura 20 muestra dos ejemplos de aplicación de la reacción de Sonogashira en dos pasos intermedios de la síntesis de la calicheamicina  $\gamma_1^{(62)}$  y un porfíceno extendido<sup>(63)</sup>.

## CONCLUSIONES

La química del paladio ha ido desarrollándose lentamente desde hace 30 años hasta inundarnos, en nuestros días, con reacciones de una gran selectividad, eficacia y versatilidad. Desde el proceso Wacker hasta las cicloisomerizaciones<sup>(64)</sup> pasando por las reacciones de heteroacoplamiento parece existir una solución en la que interviene el paladio. De ahí, la gran divulgación de esta química todavía joven en su aplicación, pero con un gran futuro por delante<sup>(65-90)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Smith, M. B.: *Organic Synthesis*. (1994). Singapore, McGraw-Hill International Editions.
- (2) Taylor, R. J. K., Campbell, I. B.: *Organocopper Reagents: A Practical Approach*. (1994). Oxford, Oxford University Press.
- (3) Frankland, E., Dupper, B. F.: *J. Chem. Soc.*, **17**, 31 (1864).
- (4) Buckton, G.: *Liebigs Ann. Chem.*, **109**, 225 (1859).

- (5) Böttger, R. C.: *Liebigs Ann. Chem.*, **109**, 351 (1859).
- (6) Glaser, C.: *Ber.*, **2**, 422 (1869).
- (7) Ullmann, F., Meyer, G. M., Loewenthal, O., Gilli, E.: *Ann.*, **332**, 38 (1904).
- (8) Ullmann, F., Sponagel, P.: *Ber.*, **38**, 2211 (1905).
- (9) Grignard, V.: *Compt. Rend.*, **130**, 1322 (1900).
- (10) Schlenk, W., Holtz, J.: *Ber.*, **50**, 262 (1917).
- (11) Ziegler, K., Colonius, H.: *Ann.*, **479**, 135 (1930).
- (12) Gilman, H., Jones, G. R., Woods, L. A.: *J. Org. Chem.*, **17**, 1630 (1952).
- (13) Lipshutz, B. H., Wilhelm, R. S., Kozlowski, J. A.: *Tetrahedron*, **40**, 5005 (1984).
- (14) Fanta, P. E.: *Chem. Rev.*, **64**, 613 (1964).
- (15) Karasch, M. S., Fields, E. K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2316-2320 (1941).
- (16) Whitesides, G. M., San Filippo Jr. J., Casey, C. P., Panek, E. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (20), 5302-5303 (1967).
- (17) Whitesides, G. M., Fisher Jr., W. F., San Filippo Jr. J., Bashe, R. W., Hose, H. O.: *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4871 (1969).
- (18) Semmelhack, M. F., Helquist, P. M., Jones, L. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **93** (22), 5908-5910 (1971).
- (19) Clough, R. L., Mison, P., Roberts, J. D.: *J. Org. Chem.*, **41** (13), 2252-2255 (1976).
- (20) Tsou, T. T., Kochi, J. K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **101** (25), 7547-7560 (1979).
- (21) Smidt, J., Hafner, W., Jira, R., Sieber, R., Sedlmeir, J., Sabel, A.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1**, 80 (1962).
- (22) Tsuji, J.: *Palladium Reagents and Catalysts*. John Wiley and Sons Ltd. (1985). Chichester.
- (23) Tamao, K., Sumitani, K., Kiso, Y., Zembayashi, M., Fujioka, A., Kodama, S.-i, Nakajima, I., Minato, A., Kumada, M.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 1958-1969 (1976).
- (24) Minato, A., Tamao, K., Kumada, M.: *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 511-513 (1984).
- (25) Negishi, E.-i, Baba, S. J.: *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 596-597 (1976).
- (26) Erdik, E.: *Tetrahedron*, **48**, 9577 (1992).
- (27) Negishi, E. i.: *Acc. Chem. Res.*, **15**, 340-348 (1982).
- (28) Knochel, P., Singer, R. D.: *Chem. Rev.*, **93**, 2117-2188 (1993).
- (29) Prasad, A. S., Stevenson, T. M., Citineni, J. R., Zyzam, V., Knochel, P.: *Tetrahedron*, **53**, 7237-7254 (1997).
- (30) Evans, D. A., Bach, T.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**, 1326-1327 (1993).
- (31) Milstein, D., Stille, J. K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3636-3638 (1978).
- (32) Milstein, D., Stille, J. K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4992-4998 (1979).
- (33) Stille, J. K.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 508-524 (1986).
- (34) Stille, J. K.: *Pure & Appl. Chem.*, **57**, 1771 (1985).
- (35) Mitchell, T. N.: *Synthesis*, 803 (1992).
- (36) Scott, W. J., Crisp, G. J., Stille, J. K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4630 (1984).
- (37) Cliff, M. D., Pyne, S. G.: *J. Org. Chem.*, **60**, 2378-2383 (1995).
- (38) Duncton, M. A. J., Pattenden, G.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1235-1246 (1999).
- (39) Baldwin, J. E., Adlington, R. M., Ramcharitar, S. H.: *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 940 (1991).
- (40) Baldwin, J. E., Adlington, R. M., Ramcharitar, S. H.: *Tetrahedron*, **48**, 2957 (1992).
- (41) Nicolaou, K. C., Chakraborty, T. K., Piscopio, A. D., Minowa, N., Bertinato, P.: *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 4419-4420 (1993).
- (42) Shair, M. D., Yoon, T. Y., Mosny, K. K., Chou, T. C., Danishefsky, S. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9509-9525 (1996).
- (43) Knight, S. D., Overman, L. E., Pairedeau, G.: *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9293-9294 (1993).

- <sup>(44)</sup> Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A.: *Synth. Commun.*, **11**(7), 513-519 (1981).
- <sup>(45)</sup> Miyaura, N., Suzuki, A.: *Chem. Rev.*, **95**, 2457-2483 (1995).
- <sup>(46)</sup> Wright, S. W., Hageman, D. L., McClure, L. D.: *J. Org. Chem.*, **59**, 6095 (1994).
- <sup>(47)</sup> Ghose, L., Franc, C., Denonne, F., Cuisinier, C., Touillaux, R.: *Can. J. Chem.*, **79**, 1827-1839 (2001).
- <sup>(48)</sup> Nicolaou, K. C., Sorensen, E. J.: *Classics in Total Synthesis*. (1996). Weinheim, VCH.
- <sup>(49)</sup> Peters, D., Hörnfeldt, A.-B., Gronowitz, S. J.: *J. Heterocyclic Chem.*, **27**, 2165-2173 (1990).
- <sup>(50)</sup> Wellmar, U., Hörnfeldt, A.-B., Gronowitz, S. J.: *J. Heterocyclic Chem.*, **32**, 1159-1163 (1995).
- <sup>(51)</sup> Ishiyama, T., Murata, M., Miyaura, N.: *J. Org. Chem.*, **60**, 7508 (1995).
- <sup>(52)</sup> Lehmann, U., Henze, O., Dieter Schlüter, A.: *Chem. Eur. J.*, **5** (3), 854-859 (1999).
- <sup>(53)</sup> Heck, F. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5518 (1968).
- <sup>(54)</sup> Mizoroki, T., Mori, K., Ozaki, A.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 581 (1971).
- <sup>(55)</sup> Overman, L. E., Abelman, M. M., Kucera, D. J., Tran, V. D., Ricca, D. J.: *Pure & Appl. Chem.*, **64**, 1813 (1992).
- <sup>(56)</sup> Crimin, D. L., Baefsky, M. F. Hong H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10971 (1992).
- <sup>(57)</sup> Rawal, V. H., Iwasa, H.: *J. Org. Chem.*, **59**, 2685-2686 (1994).
- <sup>(58)</sup> Sato, Y., Sodeoka, M., Shibasaki, M.: *J. Org. Chem.*, **54**, 4738 (1989).
- <sup>(59)</sup> Sato, Y., Sodeoka, M., Shibasaki, M.: *Chem. Lett.*, 1953 (1990).
- <sup>(60)</sup> Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N.: *Tetrahedron Lett.*, **16**, 4467-4470 (1975).
- <sup>(61)</sup> Stephens, R. D., Castro, C. E.: *J. Org. Chem.*, **28**, 3313-3315 (1963).
- <sup>(62)</sup> Nicolaou, K. C., Hummel, C. W., Pitsinos, E. N., Nakada, M., Smith, A. L., Shibayama, K., Saimoto, H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10082-10084 (1992).
- <sup>(63)</sup> Mártire, D. O., Jux, N., Aramedia, P. F., Negri, R. M., Lex, J., Braslavsky, S. E., Schaffner, K., Vogel, E.: *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 9969-9978 (1992).
- <sup>(64)</sup> Trost, B. M., Shi, Y.: *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 701 (1991).
- <sup>(65)</sup> Tao, B.; Goel, S. C.; Singh, J.; Boykin, D. W.: *Synthesis*, **8**, 1043-1046 (2002).
- <sup>(66)</sup> Retboll, M., Edwards, A. J., Rae, A. D., Willis, A. C., Bennett, M. A., Wenger, E.: *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (28), 8348-8360 (2002).
- <sup>(67)</sup> Kim, S-W., Kim, M., Lee, W. Y., Hyeon, T.: *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (26), 7642-7643 (2002).
- <sup>(68)</sup> Bauer, M., Maier, M. E.: *Organic Letters*, **4** (13), 2205-2208 (2002).
- <sup>(69)</sup> Shi, B., Boyle, R. W.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 11, 1397-1400 (2002).
- <sup>(70)</sup> Gagnon, A., Danishefsky, S. J.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41** (9), 1581-1584 (2002).
- <sup>(71)</sup> Chaumeil, H., Le Drian, C., Defoin, A.: *Synthesis*, **6**, 757-760 (2002).
- <sup>(72)</sup> Hercouet, A., Neu, A., Peyronel, J-F., Carboni, B.: *Synlett*, **5**, 829-831 (2002).
- <sup>(73)</sup> Li, Y., Boone, E., El-Sayed, M.: *Langmuir*, **18** (12), 4921-4925 (2002).
- <sup>(74)</sup> Rocaboy, Ch., Gladysz, J. A.: *Tetrahedron*, **58** (20), 4007-4014 (2002).
- <sup>(75)</sup> Doherty, S., Knight, J. G., Scanlan, T.H., Elsegood, M.R.J., Clegg, W., J.: *Organomet. Chem.*, **650** (1-2), 231-248 (2002).
- <sup>(76)</sup> Mori, Y., Nakamura, M., Wakabayashi, T., Mori, K., Kobayashi, S.: *Synlett*, **4**, 601-603 (2002).
- <sup>(77)</sup> Willis, M. C., Claverie, Ch. K., Mahon, M. F.: *Chem. Comm.*, **8**, 832-833 (2002).
- <sup>(78)</sup> Tivola, P. B., Deagostino, A., Prandi, C., Venturello, P.: *Organic Letters*, **4** (8), 275-1277 (2002).
- <sup>(79)</sup> Doherty, S., Robins, E.G., Nieuwenhuyzen, M., Knight, J. G., Champkin, P. A., Clegg, W.: *Organomet.*, **21** (7), 1383-1399 (2002).
- <sup>(80)</sup> Sasaki, M., Ishikawa, M., Fuwa, H., Tachibana, K.: *Tetrahedron*, **58** (10), 1889-1911 (2002).
- <sup>(81)</sup> Collier, P. N., Campbell, A. D., Patel, I., Raynham, T. M., Taylor, R., J. K.: *J. Org. Chem.*, **67** (6), 1802-1815 (2002).
- <sup>(82)</sup> Heynderickx, A., Samat, A., Guglielmetti, R.: *Synthesis*, **2**, 213-216 (2002).
- <sup>(83)</sup> Hassan, J., Sevignon, M., Gozzi, C., Schulz, E., Lemaire, M.: *Chem. Rev.*, **102** (5), 1359-1469 (2002).
- <sup>(84)</sup> Jones, William D.: *Science*, **295** (5553), 289-290 (2002).
- <sup>(85)</sup> Godard, A., Rocca, P., Guillier, F., Duvey, G., Niveliers, F., Marsais, F., Queguiner, G.: *Can. J. Chem.*, **79** (11), 1754-1761 (2001).
- <sup>(86)</sup> Lloyd-Williams, P., Giralt, E.: *Chem. Soc. Rev.*, **30** (3), 145-157 (2001).
- <sup>(87)</sup> Schluter, A. D.: *J. Pol. Sc, A: Pol. Chem.*, **39** (10), 1533-1556 (2001).
- <sup>(88)</sup> Franzen, R.: *Can. J. Chem.*, **78** (7), 957-962. (2000).
- <sup>(89)</sup> Stephenson, G., Richard, H., Andrew, B.: *Chemistry & Industry*, **14**, 470-472 (2000).
- <sup>(90)</sup> Sharman, W. M., Van Lier, J. E.: *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **4** (5), 441-453 (2000).