

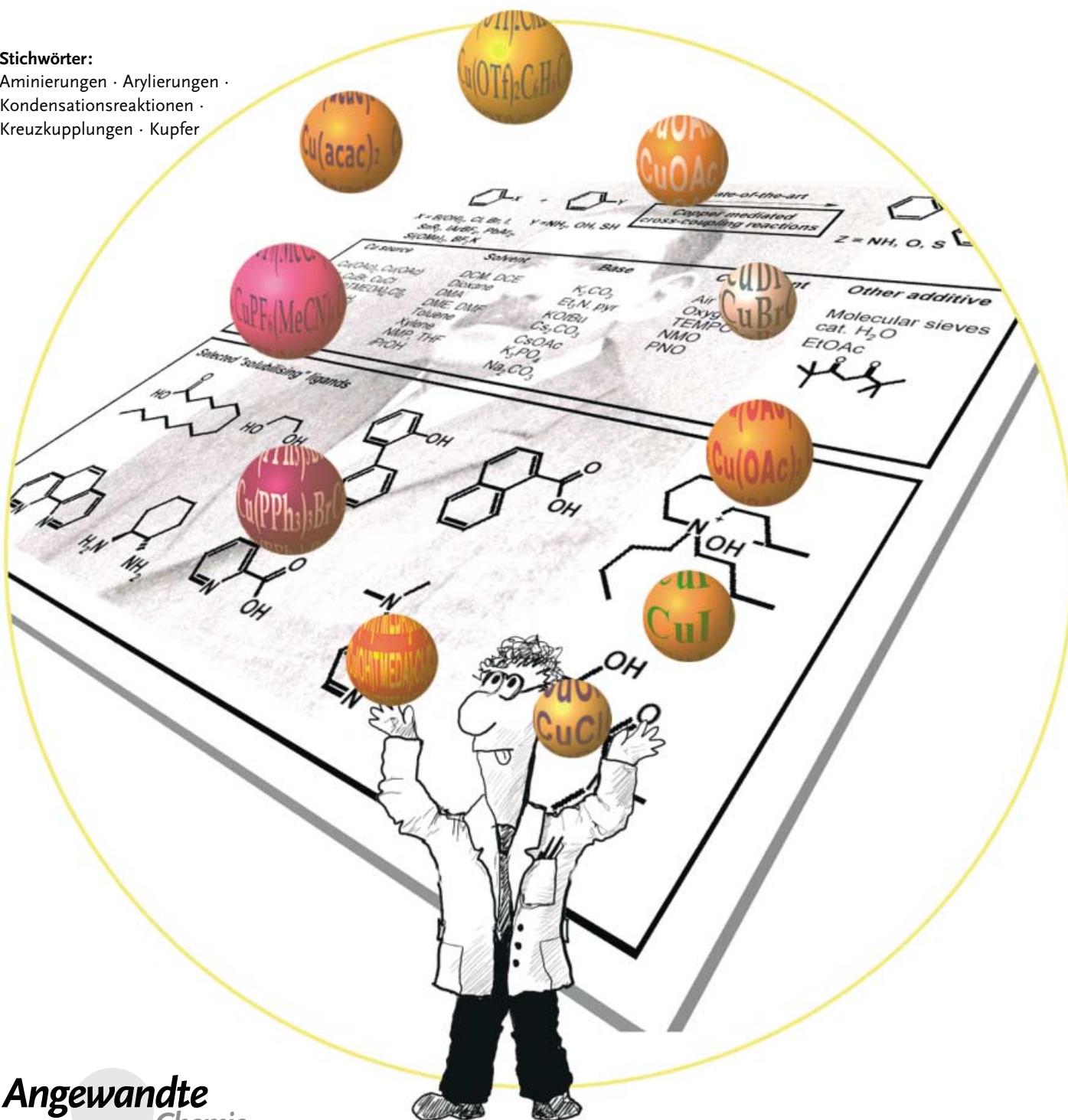
Ullmann-Kondensation

Moderne Synthesemethoden: Kupfer-vermittelte C(Aryl)-O-, C(Aryl)-N- und C(Aryl)-S-Verknüpfungen

*Steven V. Ley und Andrew W. Thomas**

Stichwörter:

Aminierungen · Arylierungen · Kondensationsreaktionen · Kreuzkupplungen · Kupfer



Angewandte
Chemie

Kupfer-vermittelte C(Aryl)-N-, C(Aryl)-O- und C(Aryl)-S-Verknüpfungen sind Kupplungsreaktionen mit einer großen Bandbreite an Substraten. In dieser Hinsicht ergänzt diese Methode die Palladium-vermittelten Arylierungsreaktionen. Hier beschreiben wir neue Entwicklungen bei stöchiometrischen und katalytischen Varianten der Reaktionen mit Arylboronsäuren, Arylhalogeniden, Iodoniumsalzen, Siloxanen, Stannanen, Plumbanen, Bismutaten und Trifluoroboraten als Aryldonoren. Erst kürzlich wurden Arylboronsäuren als Reaktionspartner für die O- und N-Arylierung eingeführt; dieser Klasse von Aryldonoren wird in diesem Aufsatz besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Durch die Verwendung unterschiedlicher Kupferquellen und Basen sowie zusätzlicher Liganden und Additive konnten deutliche Verbesserungen erzielt werden. Mechanistische Untersuchungen sollen Aufschluss über die katalytisch aktiven Spezies geben und so zur Entwicklung milderer Methoden mit größerer Effizienz führen. Der Aufsatz umfasst die Literatur bis Ende April 2003.

1. Einleitung: das Vermächtnis

Diarylether-, Alkyl(aryl)ether-, Diarylamino-, Alkyl(aryl)amino-, Diarylthioether- und Alkyl(aryl)thioetherfunktionen sind Bestandteile zahlloser Moleküle mit wichtigen Anwendungen. Daher bedarf es neuer Methoden zur einfachen Synthese dieser Verbindungen. Bisher diente die klassische Kupfer-vermittelte Reaktion von Fritz Ullmann (Abbildung 1) zur Einführung dieser Funktionen.^[1] Die erforderlichen strengen Reaktionsbedingungen (hohe Temperaturen, starke Basen, stöchiometrische Mengen Kupfersalze, lange Reaktionszeiten) sowie die üblicherweise mäßigen Ausbeuten schränken ihre Anwendbarkeit, besonders im großen Maßstab, jedoch ernsthaft ein. Merkliche Verbesserungen wie der Einsatz von Ultraschall^[2] und/oder neuen Basen,^[3] haben nicht zu einer verbreiteten Anwendung geführt. Darüber hinaus erwies sich die Aktivierung des Arylhalogenids durch eine Nitro-^[4] oder Triazenzfunktion^[5] als eine gute Methode



Abbildung 1. Fritz Ullmann, 1875–1939. Mit freundlicher Genehmigung reproduziert vom Library and Information Centre, Royal Society of Chemistry, aus *Helv. Chim. Acta* 1939, 23, 94–100.

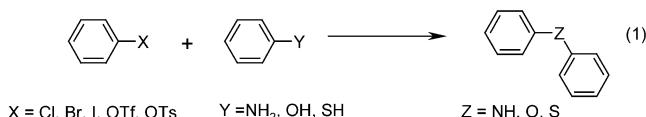
Aus dem Inhalt

| | |
|---|------|
| 1. Einleitung: das Vermächtnis | 5559 |
| 2. Boronsäuren als Aryldonoren: Lösung eines lange bestehenden Problems^[13] | 5562 |
| 3. Arylhalogenide als Aryldonoren: C(Aryl)-N-Verknüpfung | 5576 |
| 4. Arylhalogenide als Aryldonoren: C(Aryl)-O-Verknüpfung | 5587 |
| 5. Arylhalogenide als Aryldonoren: C(Aryl)-S-Verknüpfungen | 5591 |
| 6. Arylsiloxane als Aryldonoren: C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen | 5594 |
| 7. Arylstannane als Aryldonoren: C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen | 5595 |
| 8. Iodoniumsalze als Aryldonoren: C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen | 5595 |
| 9. Arylblei(IV)-triacetate als Aryldonoren: C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen | 5596 |
| 10. Fünfwertige Organobismutreagentien als Aryldonoren: C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen | 5597 |
| 11. Organotrifluoroborat-reagentien als Aryldonoren: C(Aryl)-N-Verknüpfungen | 5599 |
| 12. Der Mechanismus von Kupfer-vermittelten Heteroatom-Arylierungen | 5599 |
| 13. Zusammenfassung und Ausblick | 5603 |

[*] Dr. A. W. Thomas
F. Hoffmann-La Roche AG
Pharmaceutical Research
Discovery Chemistry
4070 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-688-8714
E-mail: andrew.thomas@roche.com
Prof. Dr. S. V. Ley
Department of Chemistry
University of Cambridge
Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (England)

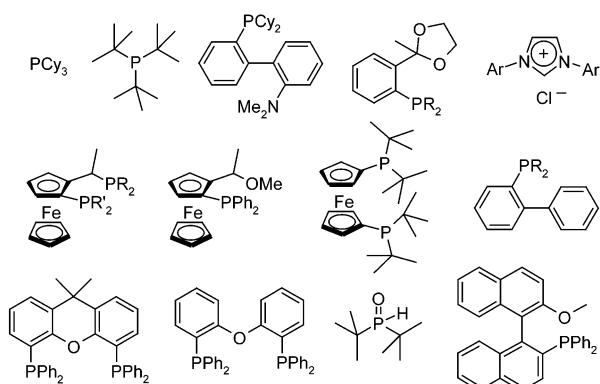
für die Synthese von Diarylethern mit „Kupferphenoxiden“. Zusätzliche Reaktionsschritte zur Entfernung der aktivierenden Gruppe machen diese Methode jedoch wenig effizient.

Direkte Zugänge zu Diarylthern, Alkyl(aryl)ethern, Diarylaminen, Alkyl(aryl)aminen, Diarylthioethern und Alkyl(aryl)thioethern verwenden gegenwärtig hauptsächlich Palladium-katalysierte Reaktionen [Gl. (1)]. Da einige Reak-



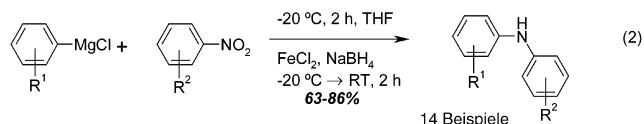
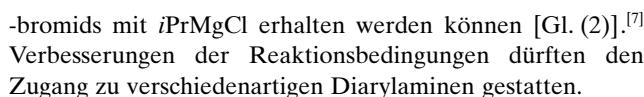
| Pd-Katalysator | Lösungsmittel | Base |
|---------------------------------------|---------------|---------------------------------|
| Pd(OAc) ₂ | Toluol | NaOtBu |
| [Pd ₂ (dba) ₃] | Xylool | Cs ₂ CO ₃ |
| [(dppf)PdCl ₂] | DME | K ₃ PO ₄ |
| Palladacyclus | DMF | NEt ₃ |
| | Dioxan | |

Liganden



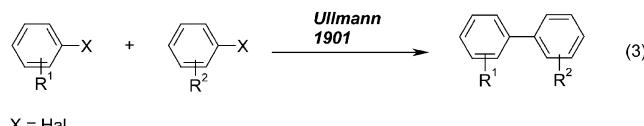
tionsparameter variiert werden können, kann der Synthesekemiker mithilfe dieser Methoden viele Produkte in effizienter Weise herstellen. Kürzlich erst wurde eine Übersicht zu Palladium-vermittelten Arylierungen mit weichen, nicht-organometallischen Nucleophilen zusammengestellt.^[6]

Knochel und Sapountzis entwickelten eine interessante und einfache Synthesemethode für polyfunktionalisierte Diarylamine durch Reaktion von Nitroarenen mit funktionalisierten Arylmagnesiumreagentien, die durch Magnesium-Halogen-Austausch des entsprechenden Aryliodids oder

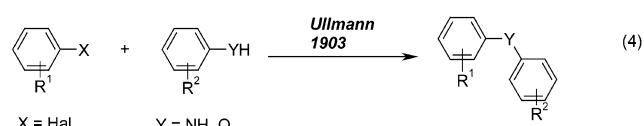


1.1. Kupfer-vermittelte Arylierungen: Definition der Reaktionen

Ullmann-Reaktion (Biarylsynthese): Kupfer-vermittelte Bildung einer C-C-Bindung zwischen zwei Aryleinheiten aus zwei Arylhalogeniden. Diese Reaktion kann auch durch Verbindungen anderer Übergangsmetalle vermittelt werden [Gl. (3)]. Über diese Methode wurde kürzlich detailliert berichtet.^[8] In unserem Aufsatz wird Ullmanns Name hauptsächlich im Zusammenhang mit der Synthese von Diaryl-ethern und Diarylaminen genannt.



Ullmann-Kondensation (Diarylether-, Diarylamin- oder Diarylthioethersynthese): Kupfer-vermittelte Bildung einer C(Aryl)-O-, C(Aryl)-N- oder C(Aryl)-S-Bindung zwischen einem Arylhalogenid und einem Phenol, Anilin bzw. Arylthiol (ursprünglich katalytisch) [Gl. (4)].



Goldberg-Variante der Ullmann-Kondensation: Kupfer-vermittelte Bildung einer C(Aryl)-N-Bindung durch Reaktion eines Amids mit einem Arylhalogenid (ursprünglich katalytisch) [Gl. (5)].

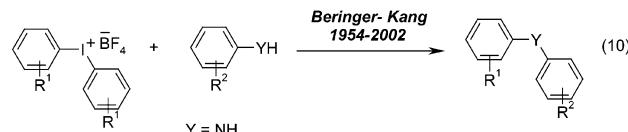
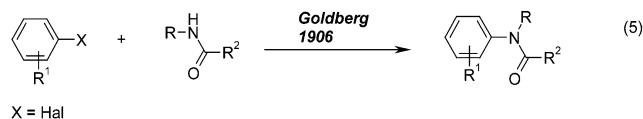


Andrew Thomas promovierte unter der Anleitung von Dr. R. Alan Aitken an der Universität St. Andrews als St. Leonard's College Fellow. Anschließend verbrachte er einen zweijährigen Postdoc-Aufenthalt bei Professor Steve V. Ley an der University of Cambridge als Glaxo-Wellcome-Research-Fellow. 1999 ging er zu „Discovery Chemistry“, F. Hoffmann-La Roche AG in Basel, Schweiz, wo er zurzeit Senior Scientist und Gruppenleiter im Bereich Therapie des zentralen Nervensystems ist.

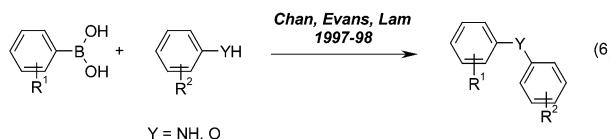


Steven V. Ley begann seine Laufbahn 1975 am Imperial College, wo er 1989 Direktor wurde. 1992 wurde er BP(1702)-Professor für Organische Chemie an der University of Cambridge, wo er Fellow des Trinity College ist. Er war Präsident der Royal Society of Chemistry und wurde 2002 zum CBE ernannt. Zu seinen Forschunginteressen zählen biologisch aktive Systeme, Naturstoffsynthese und kombinatorische Chemie. Die Ergebnisse seiner Forschung sind in fast 500 Veröffentlichungen beschrieben. Seine Tätigkeit wurde mit 14 Preisen und Auszeichnungen gewürdigt, erst kürzlich durch den Ernest Guenther Award.

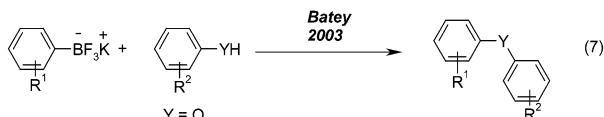
Kupplungen mit Kupferreagentien



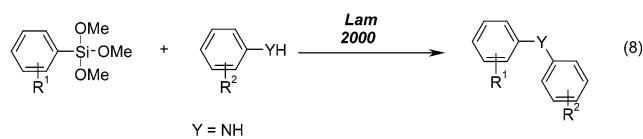
Chan-Evans-Lam-Variante der Ullmann-Kondensation: Kupfer-vermittelte Bildung einer C(Aryl)-O-, C(Aryl)-N- oder C(Aryl)-S-Bindung durch Reaktion einer Arylboronsäure mit einem Phenol, Anilin (oder Stickstoff-Nucleophil) bzw. Arylthiol [Gl. (6)].



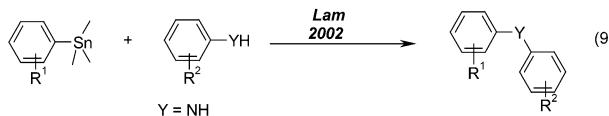
Batey-Variante der Ullmann-Kondensation: Kupfer-vermittelte Bildung einer C(Aryl)-O-Bindung durch Reaktion zwischen einem Kalium-aryltrifluoroborat und einem Phenol [Gl. (7)].



Lam-Variante der Ullmann-Kondensation: Kupfer-vermittelte Bildung einer C(Aryl)-O-, C(Aryl)-N- oder C(Aryl)-S-Bindung durch Reaktion eines Arylsiloxans mit einem Phenol, Anilin oder Stickstoff-Nucleophil bzw. Arylthiol [Gl. (8)].

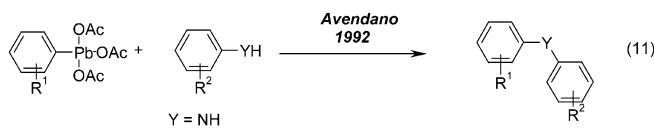


Lam-Variante der Ullmann-Kondensation mit Arylstannanen: Kupfer-vermittelte Bildung einer C(Aryl)-O-, C(Aryl)-N- oder C(Aryl)-S-Bindung durch Reaktion eines Arylstannans mit einem Phenol, Anilin (oder Stickstoff-Nucleophil) bzw. Arylthiol [Gl. (9)].

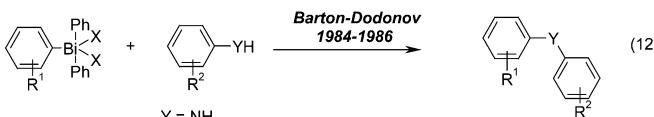


Beringer-Kang-Variante der Ullmann-Kondensation: Kupfer-vermittelte Bildung einer C(Aryl)-O-, C(Aryl)-N- oder C(Aryl)-S-Bindung durch Reaktion eines Aryliodioniumsalzes mit einem Phenol, Anilin (oder Stickstoff-Nucleophil) bzw. Arylthiol [Gl. (10)].

Avendano-Variante der Ullmann-Kondensation: Kupfer-vermittelte Bildung einer C(Aryl)-O-, C(Aryl)-N- oder C(Aryl)-S-Bindung durch Reaktion einer Arylbleispezies mit einem Phenol, Anilin (oder Stickstoff-Nucleophil) bzw. Arylthiol [Gl. (11)].



Barton-Variante der Ullmann-Kondensation: Kupfer-vermittelte Bildung einer C(Aryl)-O-, C(Aryl)-N- oder C(Aryl)-S-Bindung durch Reaktion einer Arylbismutspezies mit einem Phenol, Anilin (oder Stickstoff-Nucleophil) bzw. Arylthiol [Gl. (12)].



Kreuzkupplungsreaktionen: Die Reaktion von Organometallreagentien und organischen Elektrophilen mit Verbindungen von Metallen der Gruppen 8–10 als Katalysatoren, gewöhnlich Ni- und Pd-Komplexe. Diese Methode ist derzeit beliebt für die Knüpfung von C-C-, C-H-, C-N-, C-O-, C-S-, C-P- und C-M-Bindungen.

Dieser Aufsatz verwendet dieselbe Terminologie wie Bartons Aufsatz zu neuesten Entwicklungen bei Arylierungsreaktionen.^[9] Arylierung bedeutet in diesem Zusammenhang den Austausch eines Wasserstoffatoms gegen eine Arylgruppe.

1.2. In den Fußstapfen eines Erfolges: Palladium-vermittelte Reaktionen

Buchwald et al.^[10] und Hartwig et al.^[11] haben leicht anwendbare Palladium-vermittelte C(Aryl)-O- und C(Aryl)-N-Verknüpfungsreaktionen entwickelt. Die enorme Beliebtheit dieser Reaktionen zeigt ihre Anwendung bei der Synthese vieler faszinierender Verbindungen mit vielversprechenden biologischen Eigenschaften. In einer beträchtlichen Anzahl von Veröffentlichungen wurden verschiedene Palladium-katalytisierte Methoden, Liganden, Lösungsmittel, Temperaturen und Substrate beschrieben.

Die große Auswahl an leicht modifizierbaren Reaktionsbedingungen ermöglicht es, Zielverbindungen mit nahezu jeder gewünschten Arylaminofunktion problemlos herzustellen.

len. Mithilfe mechanistischer Untersuchungen werden die Reaktionen kontinuierlich weiterentwickelt, außerdem werden neue katalytische Methoden entworfen. Fu et al. haben wesentlich zu dieser Entwicklung beigetragen, von ihnen stammt auch eine aktuelle Übersicht zu Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen mit Arylchloriden.^[12]

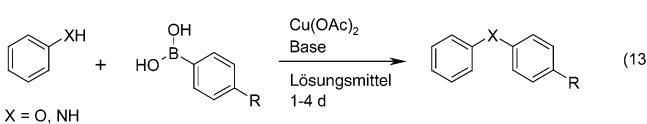
1.3. Gliederung und Ziel dieses Aufsatzes

Dieser Aufsatz präsentiert neueste Entwicklungen zur C(Aryl)-N-, C(Aryl)-O- und C(Aryl)-S-Verknüpfung. In jedem Abschnitt wird eine Klasse von Aryldonoren besprochen; eine weitere Unterteilung erfolgt hinsichtlich der Reaktionspartner sowie der stöchiometrischen oder katalytischen Natur der Reaktion. Jeder Abschnitt enthält eine schematische Darstellung der Anwendungsbreite der jeweiligen Reaktion; sie soll dem Synthesechemiker als Schnellreferenz dienen.

In Fällen, in denen mehr als eine Aryleinheit an das Heteroatom des Produkts gebunden ist, ist diejenige Einheit rot markiert, die aus dem Elektrophil stammt. Die umfangreichen Abschnitte 2 und 3 werden durch eine Zusammenfassung abgerundet.

2. Boronsäuren als Aryldonoren: Lösung eines lange bestehenden Problems^[13]

Unabhängige Berichte von Chan et al.,^[14] Evans et al.^[15] und Lam et al.^[16] haben 1998 die Kupfer-vermittelte Heteroatom-Arylierung zur C(Aryl)-O- und C(Aryl)-N-Verknüpfung wieder aufleben lassen [Gl. (13)]. Die Forschergruppen



beschrieben Beispiele für diese Reaktionen unter milden Bedingungen. Darauf aufbauend wurden zuverlässige stöchiometrische wie katalytische Methoden entwickelt, die einige Probleme der klassischen Ullmann- und Goldberg-Arylierungen vermeiden.

2.1. Vorbemerkung: Warum Boronsäuren? Warum Kupferacetat?

Chans Erfahrungen mit Triarylbismut^[17] und seine Suche nach neuen Arylierungsreagentien für Kupferacetat-vermittelte C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen veranlassten seine Gruppe bei DuPont, eine neue Kombination von Reagentien zu testen: Bei der Ullmann-Kondensation einer Boronsäure mit einem Heteroatom-Nucleophil führte der Wechsel von einer Palladiumspezies zu Kupferacetat zu idealen Reaktionsbedingungen. Obwohl diese Reaktion als wichtig erkannt wurde, wurden zu diesem Zeitpunkt kaum Überlegungen zu ihrem Mechanismus angestellt.

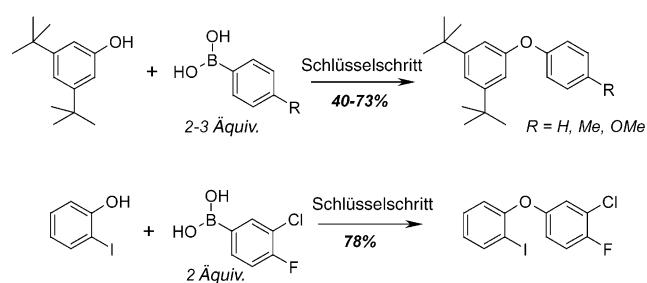
Chan et al.^[18] berichteten schon 1997 über eine Reihe von N- und O-Arylierungen unter neuen Reaktionsbedingungen. Schon in der ersten Veröffentlichung^[14] zeigte sich, dass diese Methode mit Boronsäuren als Aryldonor für viele nucleophile Reaktionspartner anwendbar war wie Phenole (C(Aryl)-O-Verknüpfung) und Amine, Anilinderivate, Amide, Imide, Harnstoffderivate, Carbamate und Sulfonamide (C(Aryl)-N-Verknüpfung). Die Methode weckte rasch Interesse und Evans et al.^[15] verwendeten sie in einer formalen Synthese von Throxin; der Reaktionsmechanismus, den sie vorschlugen, ist analog zu Bartons Mechanismus der Aminarylierung. Später beschrieben Lam und Chan et al. effiziente Kupferacetat-vermittelte Reaktionen von Arylboronsäuren mit einer Reihe aromatischer Heterocyclen (Imidazole, Pyrazole, Triazole, Tetrazole, Benzimidazole und Indazole).^[16]

In Abschnitt 2.2.8 wird die Entwicklung dieser Methode von einer stöchiometrischen zu einer katalytischen Reaktion betrachtet. Die Anwendungsmöglichkeiten der Reaktion wurden verbessert durch die Verwendung verschiedener Substrate, Lösungsmittel, Temperaturen, Reaktionszeiten sowie die Einführung neuer – wenn auch nicht maßgeschneideter – Liganden; das Ergebnis ist eine generelle Methode zur O- und N-Arylierung. Um S-Arylierungen effizient durchzuführen, muss die Thiol-Oxidation während des Reaktionsprozesses verhindert werden; die erfolgreichen Arbeiten von Guy et al. und Liebeskind et al. werden in Abschnitt 2.4 besprochen.

2.2. Kupfer-vermittelte C(Aryl)-O-Verknüpfungen

2.2.1. Stöchiometrische Kupfer(II)-Methoden

Das zeitgleichen Veröffentlichungen von Chan et al. und Evans et al. zeigen, wie groß das Interesse der Synthesechemie an derartigen Methoden ist und wie bemerkenswert einfach die Reaktionsbedingungen sind: Ein Gemisch aus 1 Äquiv. Phenol, 2–3 Äquiv. Arylboronsäure, 1–2 Äquiv. wasserfreiem Cu(OAc)₂ und 2–3 Äquiv. NEt₃ wird in Dichlormethan 1–2 Tage bei Raumtemperatur gerührt; das Produkt wird nach Chromatographie in guter Ausbeute isoliert (Schema 1). Diese neuen Reaktionsbedingungen haben die Diarylether-Synthese beträchtlich verbessert. Obwohl Chan et al. nur vier Beispiele für die nicht optimierte Synthese von trisubstituierten unsymmetrischen Diarylethern angeben, reagierten beide Phenol-Substrate effizient in



Schema 1. Schlüsselschritt: 1–2 Äquiv. Cu(OAc)₂, NEt₃, CH₂Cl₂, RT.

Kreuzkupplungsreaktionen mit elektronenreichen, elektronenarmen und *ortho*-substituierten Boronsäuren. In diesen ersten Beispielen wurde stets NEt_3 als Base zusammen mit 1-2 Äquivalenten Kupferacetat verwendet.

2.2.2. Molekularsiebe als Wasserfänger

Evans et al. nutzten diese Reaktion erfolgreich zur Einführung von Diarylethergruppen in hoch funktionalisierte Makrocyclen und zeigten die Anwendungsmöglichkeiten und Einschränkungen der neuen stöchiometrischen Kupfervermittelten Methode [Tabelle 1, Gl. (14)].

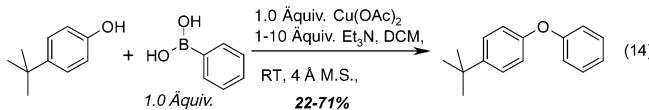


Tabelle 1: Reaktionsbedingungen der *O*-Arylierung von Phenolen mit Arylboronsäuren [Gl. (14)].

| Atmosphäre | Äquiv. NEt_3 | Äquiv. Cu(OAc)_2 | Ausbeute [%] |
|------------|-----------------------|---------------------------|--------------|
| Argon | 1 | 1 | 22 |
| Argon | 10 | 1 | 34 |
| Luft | 1 | 1 | 41 |
| Luft | 10 | 1 | 71 |
| Sauerstoff | 5 | 1 | 71 |

Sie bestätigten, dass die beschriebenen Reaktionsbedingungen in den meisten Fällen gute Ergebnisse liefern, und dass Kupferacetat eine sehr gute Kupfer(ii)-Quelle ist. Mit anderen Kupfersalzen wie Cu(OPIV)_2 , $\text{Cu(NO}_3)_2$, $[\text{Cu(acac)}_2]$ und $\text{Cu(OCOCF}_3)_2$ wurden keine Arylierungsprodukte erhalten. Nicht besser waren CuSO_4 , CuCl_2 und $\text{Cu(ClO}_4)_2$, während die Verwendung von Cu(OTf)_2 zu C-C-Verknüpfungen führte. Die Synthese von Produkten mit komplizierter Struktur erfordert milder Reaktionsbedingungen. Durch GC-MS-Messungen konnte gezeigt werden, dass erhebliche Mengen an Phenol und Diphenylether entstehen, was auf die Anwesenheit von Wasser während der Reaktion zurückgeführt wurde. Dieses könnte bei der Bildung trimerer Triarylboroxine aus der Boronsäure freigesetzt werden. Dass auch die Triarylboroxine an den Kupplungsreaktionen teilnehmen können, wurde in unabhängigen Versuchen nachgewiesen.

Ausführung der Reaktion an der Luft oder sogar unter Sauerstoff verbessert die Ergebnisse: Die Ausbeuten sind teilweise doppelt so hoch wie bei Reaktion unter Argon-Atmosphäre. Da ein Überschuss an Base die Reaktion nicht behinderte, kann man annehmen, dass diesem Reaktionspartner eine Doppelrolle als Base und als Ligand einer möglichen Organokupferspezies zufällt. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich eine generelle Reaktionsprozedur: Eine Suspension aus 1 Äquiv. Phenol, 1-3 Äquiv. Arylboronsäure, 1-2 Äquiv. Cu(OAc)_2 , 5 Äquiv. NEt_3 wird in Dichlormethan über gepulvertem Molekularsieb (4 Å) 18 h bei Raumtemperatur an der Luft gerührt; die Produkte werden in guter Ausbeute durch Chromatographie erhalten. Die

Gegenwart von Molekularsieb verbessert die Ausbeuten deutlich, ein Überschuss an Aryldonor war jedoch immer noch notwendig, um hohe Ausbeuten zu erhalten. Wieviel Molekularsieb zugegeben werden muss, hängt davon ab, wieviel Wasser während der Reaktion durch Kondensation der Boronsäure frei wird.

2.2.3. Substrate

Strukturell und elektronisch unterschiedliche Boronsäuren sowie Phenole reagieren in nahezu quantitativen Ausbeuten, und sogar *ortho*-substituierte Phenole, die bei zuvor beschriebenen Prozeduren Probleme bereitet hatten, konnten umgesetzt werden [Tabelle 2, Gl. (15)].

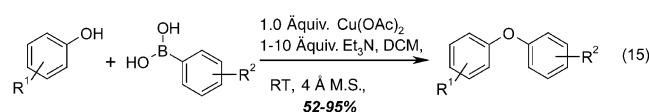
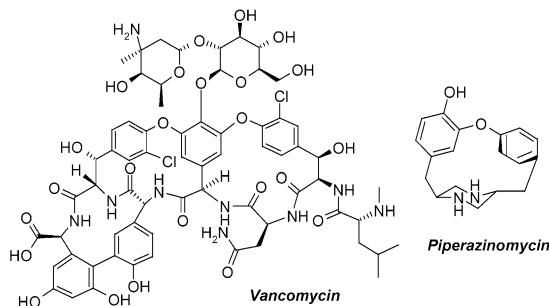


Tabelle 2: Substratbereich der *O*-Arylierung von Phenolen mit Arylboronsäuren [Gl. (15)].

| R^1 | R^2 | Äquiv. NEt_3 | Ausbeute [%] |
|---------------|---------------------------|-----------------------|--------------|
| <i>p</i> -tBu | H | 1.5 | 95 |
| <i>p</i> -tBu | <i>p</i> -Me | 2.0 | 87 |
| <i>p</i> -tBu | <i>p</i> -F | 2.0 | 42 |
| <i>p</i> -tBu | <i>p</i> -OMe | 2.0 | 85 |
| <i>p</i> -tBu | <i>m</i> -OMe | 1.0 | 68 |
| <i>p</i> -tBu | <i>m</i> -NO ₂ | 2.0 | 68 |
| <i>o</i> -Cl | H | 2.0 | 95 |
| <i>o</i> -Cl | <i>p</i> -Me | 1.0 | 70 |
| <i>o</i> -Cl | <i>p</i> -F | 2.0 | 61 |
| <i>o</i> -OMe | H | 1.0 | 92 |
| <i>o</i> -OMe | <i>p</i> -Me | 1.0 | 95 |
| <i>o</i> -OMe | <i>p</i> -F | 1.0 | 97 |
| <i>o</i> -OMe | <i>p</i> -OMe | 2.0 | 82 |
| <i>o</i> -OMe | <i>o</i> -Me | 1.0 | 52 |

2.2.4. Anwendungen: *L*-Thyroxin, (*S,S*)-Isodityrosin, Teicoplanin-Glycon und MMP-Inhibitoren

Diaryletherfunktionen sind in vielen Naturstoffen zu finden, z.B. in den medizinisch wichtigen Verbindungen Vancomycin^[19] und Chloropeptin^[20] sowie Verbindungen mit Potenzial für die klinische Anwendung wie RA-I-IV^[21] und OF4949-I-IV^[22] Piperazinomycin^[23] und K-13 (Abbildung 2).^[24] Die Synthesen vieler derartiger Verbindungen erfolgen noch durch klassische Ullmann-Kondensation von Arylhalogeniden mit Phenolen.^[25] Bei der Kupplung der Tyrosin-Derivate **1-3** (Schema 2, Tabelle 3) verwendeten Evans et al. 2 Äquiv. Pyridin anstelle von NEt_3 als Base und erhielten gute bis sehr gute Ausbeuten, ohne dass in den Diarylethern **4-6** Racemisierung der Stereozentren beobachtet wurde. Nur Reaktionen mit *ortho*-Methoxy- und *ortho*-Chlor-substituierten Boronsäuren waren problematisch: Hier war der Zusatz eines weiteren Äquivalents Boronsäure erforderlich. Dagegen wird *ortho*-Alkyl-Substitution toleriert



Vancomycin

Piperazinomycin

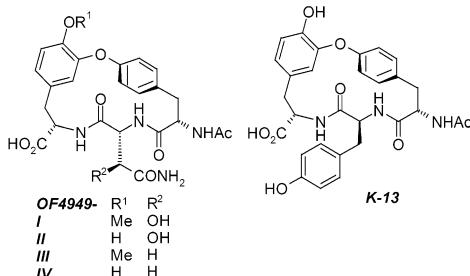
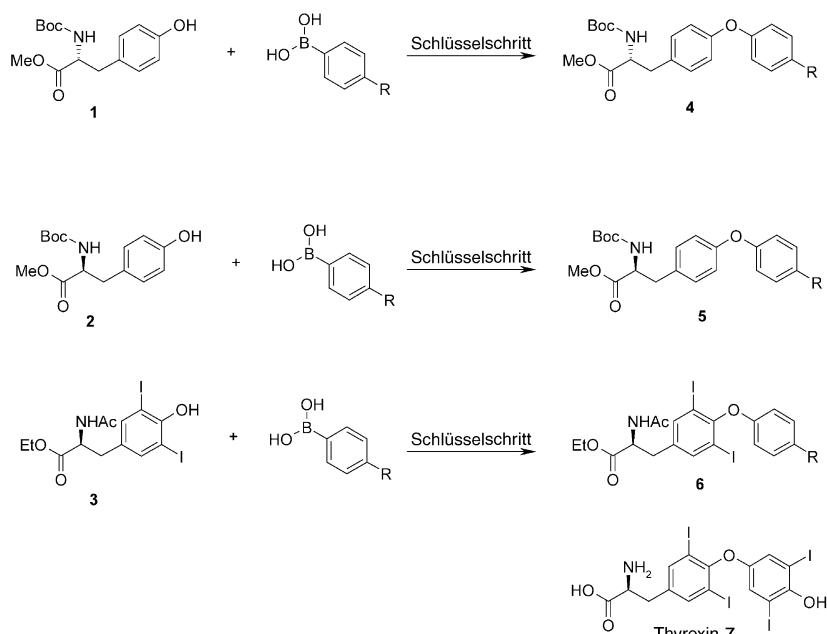


Abbildung 2. Biologisch aktive makrocyclische Diarylether.


 Schema 2. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Cu(OAc)₂, pyr und NEt₃, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT.

(Tabelle 3). Bei der Synthese von Thyroxin (**7**) ist das Phenol-Substrat durch zwei Iod-Substituenten in *ortho*-Stellung sterisch gehindert. Eine kleine Änderung der Reaktionsprozedur erwies sich als hilfreich: Mit einem NEt₃-Pyridin-Gemisch (2:3) als Base konnte die Zwischenstufe **6a**, die bereits von Hems et al. in einer Totalsynthese von **7** verwendet worden war, mit 81 % Ausbeute erhalten werden.^[26] Das silylierte Phenol **6b** wurde in 84 % Ausbeute hergestellt, was die generelle Anwendbarkeit dieser Methode

 Tabelle 3: Synthese der Diarylether **4–6** durch Cu(OAc)₂-vermittelte Arylierung von Phenolen mit Arylboronsäuren (Schema 2).

| R | Verbindung | Ausbeute [%] |
|-------------------|------------|--------------|
| H | 4a | 95 |
| p-Me | 4b | 98 |
| p-F | 4c | 97 |
| p-OMe | 4d | 96 |
| m-OMe | 4e | 97 |
| m-NO ₂ | 4f | 98 |
| <i>o</i> -Me | 4g | 98 |
| <i>o</i> -OMe | 4h | 37 |
| Cl | 4i | 7 |
| p-Me | 5a | 81 |
| p-OMe | 5b | 76 |
| OMe | 6a | 81 |
| OTBDMS | 6b | 84 |

für die effiziente Synthese funktionalisierter unsymmetrischer Diarylether belegt.

Bei diesen Synthesen wurden entsprechend substituierte Boronsäuren als Aryldonoren und Tyrosin-Derivate als Phenol-Substrate eingesetzt. Jung und Lazarova^[27] zeigten

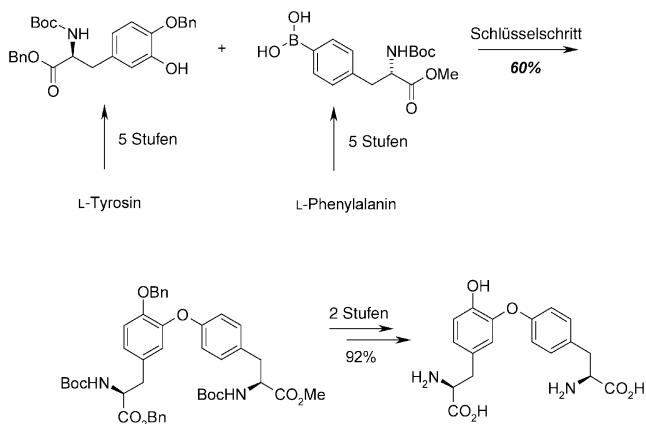
in einer konvergenten Totalsynthese von (S,S)-Isodityrosin ausgehend von den aromatischen *α*-Aminosäuren L-Tyrosin und L-Phenylalanin, dass die Rolle der Reaktionspartner vertauscht werden kann (Schema 3). Evans plante eine Totalsynthese des Aglycons **8** von Teicoplanin durch Kupplung von Boronsäure **9** und Phenol **10** (Schema 4).^[28] Der Schlüsselschritt läuft unter den beschriebenen optimierten Bedingungen mit Sauerstoff als Cooxidans ab. So wird der Diarylether **11** in 80 % Ausbeute erhalten, ohne dass Epimerisierung der drei stereogenen Zentren auftritt. Die Synthese von **8** wurde durch eine Reihe eleganter Transformationen abgeschlossen, einschließlich zweier atropdiastereoselektiver nucleophiler aromatischer Substitutionen.

2.2.5. Eine intramolekulare Kupplung

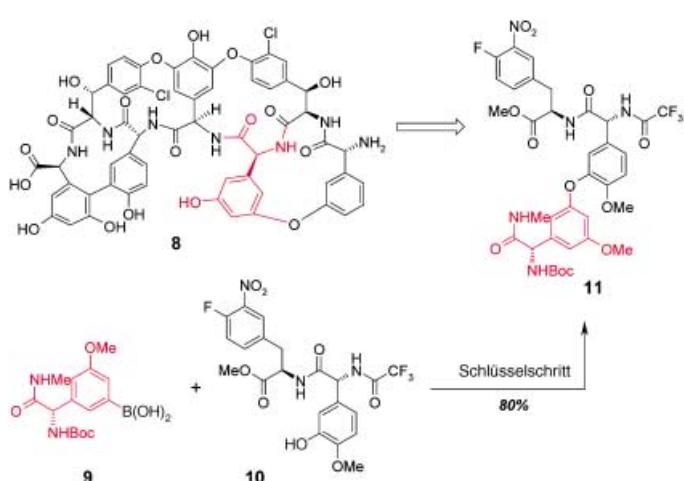
Decicco, Song und Evans haben im Zuge der Synthese einiger Inhibitoren für Metalloproteinasen, Collagenase 1 sowie Gelatinase A und B intramolekulare *O*-Arylierungen durchgeführt (Schema 5).^[29] Der Schlüsselschritt ist die Makrolactamisierung durch Diaryletherbildung aus einer Boronsäure- und einer Phenolfunktion

in **12** und **13**; das entsprechende Pinacolboronat erwies sich als ungeeignet. Die Reaktion mit Cu(OAc)₂ und NEt₃ unter Verdünnungsbedingungen ergab **14** und **15** in guten Ausbeuten. Die Makrocyclisierung der bisphenolischen Boronsäure **16** bildete eine Ausnahme, sie führte in einer Ausbeute von nur 5 % zum Produkt. Diese Zwischenstufen wurden in die entsprechenden Hydroxamsäuren umgewandelt, die aktive Matrixmetalloproteinase(MMP)-Inhibitoren sind ($K_i = 91\text{--}5000\text{ nm}$).

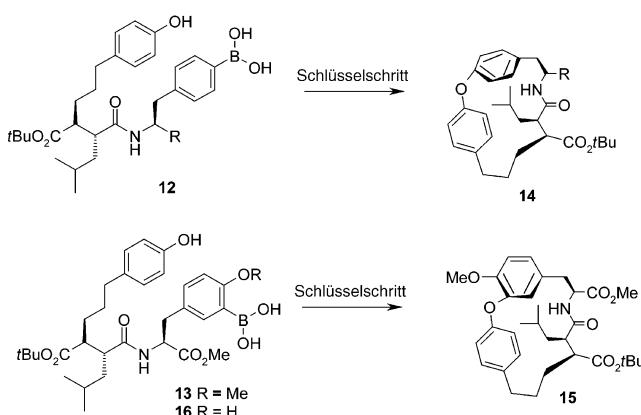
Kupplungen mit Kupferreagentien



Schema 3. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Cu(OAc)₂, pyr, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT, 18 h.



Schema 4. Schlüsselschritt: Cu(OAc)₂, O₂, pyr, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT.



Schema 5. Schlüsselschritt: Cu(OAc)₂, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 48 h unter Verdünnungsbedingungen; Ausschluss von Luft oder O₂.

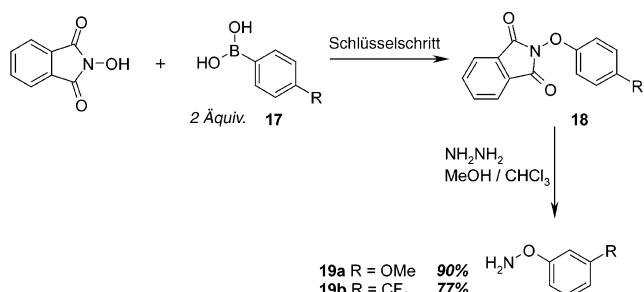
2.2.6. *N*-Hydroxyimide als nucleophile Reaktionspartner

Wenige Synthesen für *O*-Arylhydroxylamine sind bekannt.^[30] Daher haben Sharpless und Kelly et al. kürzlich Kupfer-vermittelte Arylierungen mit *N*-Hydroxyimiden als Sauerstoff-Nucleophilen ausgeführt. Diese Substrate reagieren unter leicht modifizierten Bedingungen mit den Boronsäuren **17** (Schema 6, Tabelle 4).^[31] Die Reaktion mit verschiedenen Kupfersalzen (Cu(OAc)₂, Cu(OTf)₂, CuCl und CuBr-SMe₂) führte in Gegenwart von Base, bevorzugt 1 Äquiv. Pyridin, mit Ausbeuten bis zu 98 % zu den Produkten **18**. Cu, Cu(OAc), CuCl₂ und Cu(OCOCF₃)₂ waren nicht als Kupferquelle geeignet; weshalb die Reaktion mit einem Kupfersalzen nicht abläuft konnte nicht geklärt werden. Mit NEt₃ waren die Ausbeuten geringer (13–37 %), und weder DMAP noch DABCO oder Cs₂CO₃ waren effektive Basen. In Einklang mit früheren Resultaten wurde gezeigt, dass strukturell verschiedene Boronsäuren reagieren; die einzige Einschränkung wurde bei *ortho*-Fluor- und *para*-B(OH)₂-Substitution beobachtet (Tabelle 4). In zwei Fällen wurden durch Hydrazinolyse von **18** die entsprechenden *O*-Arylhydroxylamine **19** mit guten Ausbeuten erhalten (Schema 6). Die Hauptprobleme dieser Methode sind, dass sie 2 Äquivalente Boronsäure benötigt werden und dass eine zweite Boronsäurefunktion im Aryldonor nicht toleriert wird.

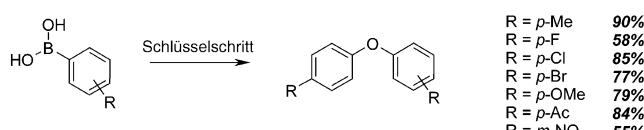
B(OH)₂-Substitution beobachtet (Tabelle 4). In zwei Fällen wurden durch Hydrazinolyse von **18** die entsprechenden *O*-Arylhydroxylamine **19** mit guten Ausbeuten erhalten (Schema 6). Die Hauptprobleme dieser Methode sind, dass sie 2 Äquivalente Boronsäure benötigt werden und dass eine zweite Boronsäurefunktion im Aryldonor nicht toleriert wird.

2.2.7. Eintopfsynthese von symmetrischen Diarylethern^[32]

Eine Erweiterung dieser Kupplungsmethode ist die Reaktion eines in situ durch regioselektive Reaktion von 1 Äquiv. Boronsäure mit 0.25 Äquiv. H₂O₂ hergestellten Phenols mit 2 Äquiv. Boronsäure, 0.5 Äquiv. Cu(OAc)₂ und 3 Äquiv. NEt₃ in Dichlormethan über Molekularsieb zur Verbesserung der Ausbeuten (Schema 7). Diese Reaktion verlief besonders gut mit elektronenreichen und zufriedenstellend mit elektronenarmen Boronsäuren



Schema 6. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Kupfersalz, pyr, 4 Å Molekularsieb, C₂H₄Cl₂, RT, 24–48 h.



Schema 7. Synthese symmetrischer Diarylether. Schlüsselschritt: 0.5 Äquiv. Cu(OAc)₂, H₂O₂, NEt₃, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT, über Nacht.

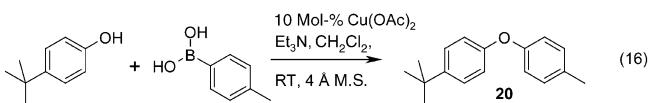
Tabelle 4: Cu(OAc)₂-vermittelte Arylierung von N-Hydroxyphthalimiden mit Arylboronsäuren (Schema 6).

| Verbindung | R | Ausbeute [%] |
|------------|----------------------|--------------|
| 18a | H | 90 |
| 18b | p-Br | 73 |
| 18c | p-I | 57 |
| 18d | p-OMe | 37 |
| 18e | p-CH=CH ₂ | 87 |
| 18f | p-CO ₂ Me | 64 |
| 18g | p-CHO | 52 |
| 18h | p-CN | 66 |
| 18i | p-CF ₃ | 65 |
| 18j | p-B(OH) ₂ | 0 |
| 18k | m-Pr | 68 |
| 18l | m-F | 65 |
| 18m | m-OMe | 57 |
| 18n | m-CF ₃ | 87 |
| 18o | o-OMe | 60 |
| 18p | o-F | 0 |
| 18q | m,m-F ₂ | 72 |

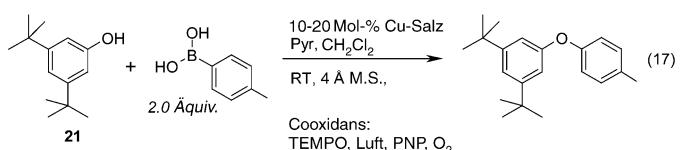
(Ausbeuten 90% bzw. >55%). Über Reaktionen mit *ortho*-substituierten Boronsäuren wurde nicht berichtet.

2.2.8. Katalytische Kupfer(II)-Methoden

Das Potenzial für eine katalytische Variante wurde bei der Synthese von Produkten wie **20** [Gl. (16)] schon sehr früh erkannt; hier reichten 10 Mol-% Cu(OAc)₂ aus.^[15]



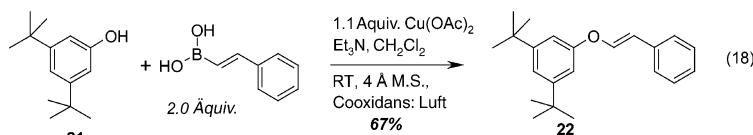
Lam et al. verbesserten diese katalytische Variante, indem sie bei der Kreuzkupplung des Phenols **21** mit *para*-Tolylboronsäure ein Cooxidans zugaben [Gl. (17)].^[33] Die besten



Ausbeuten (79%) wurden mit Sauerstoff als Cooxidans erzielt, jedoch war es auch möglich, 1.1 Äquiv. TEMPO/Luft, 1.1 Äquiv. Pyridin-N-oxid/Luft mit 20 Mol-% Cu(OAc)₂ als Kupfer(II)-Quelle oder $[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\text{tmeda})_2]\text{Cl}_2$ /Sauerstoff zu verwenden. Die besten Ergebnisse wurden mit Pyridin als Base in Dichlormethan unter Rückfluss erzielt.

2.2.9. Styrylboronsäuren

Die folgenden Abschnitte zeigen, dass strukturell sehr diverse Boronsäuren gut reagieren. Lam et al. wiesen als interessante Erweiterung dazu nach, dass auch Vinylboronsäuren gute Reaktionspartner sind [Gl. (18)].^[33] Eine kataly-



tische Variante war nicht erfolgreich, die stöchiometrische Reaktion mit dem elektronenreichen Phenol **21** ergab jedoch das Kupplungsprodukt **22** in guter Ausbeute. Hierbei wurden Cu(OAc)₂, 2 Äquiv. NEt₃ als Base und Luft als Oxidationsmittel verwendet. Dichlormethan erwies sich als das beste Lösungsmittel, die Reaktion in DMF führte auch bei Erhöhung der Temperatur auf 50°C zu schlechteren Ergebnissen.

2.3. Kupfer-vermittelte C(Aryl)-N-Verknüpfungen

2.3.1. Stöchiometrische Kupfer(II)-Methoden

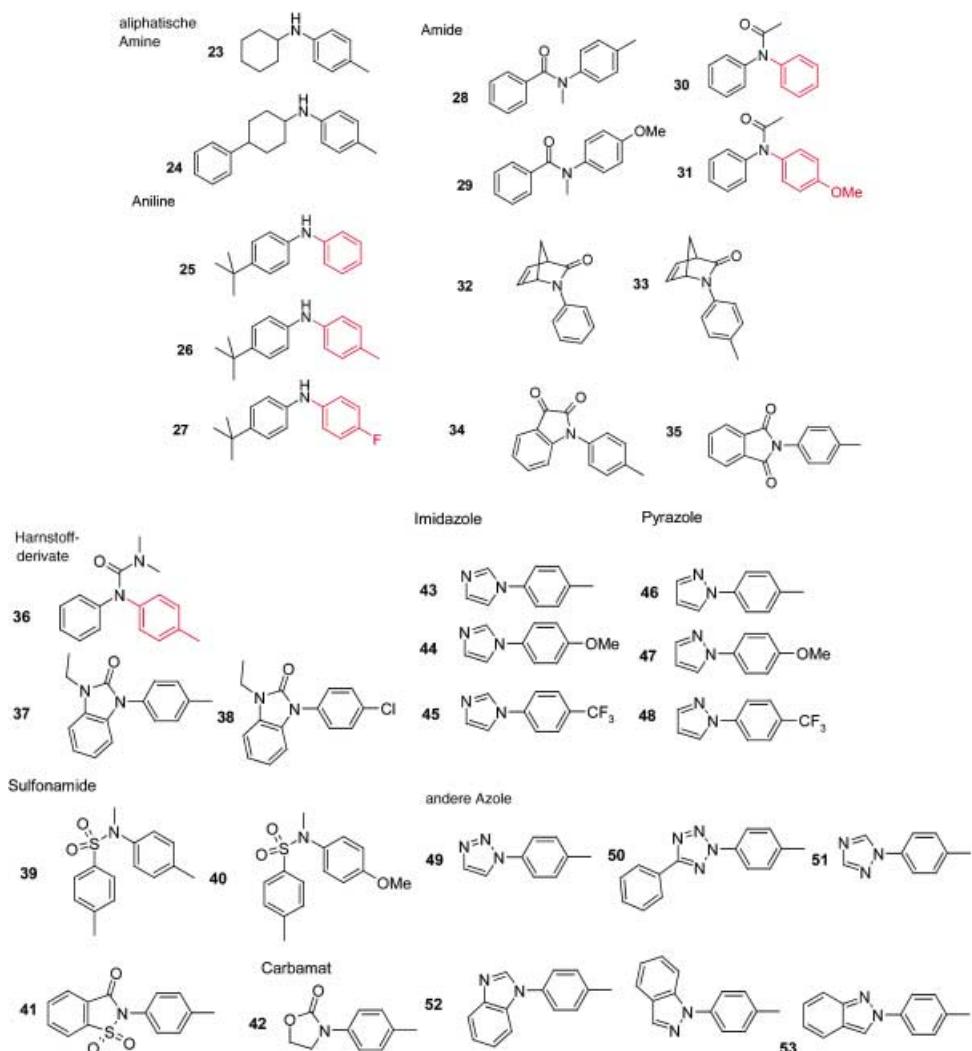
Die zeitgleichen Veröffentlichungen von Chan et al. und Lam et al. zur Kreuzkupplung von Arylboronsäuren und Stickstoff-Nucleophilen waren wichtig für die Erforschung der Substratbandbreite und die Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[14,16]

2.3.2. Substrate

In der ersten Veröffentlichung^[14] wurde eine beeindruckende Vielzahl von Nucleophilen erfolgreich eingesetzt: Amine, Anilinderivate, Amide, Imide, Harnstoffderivate, Carbamate und Sulfonamide, aber auch aromatische Heterocyclen wie Imidazole, Pyrazole, Triazole, Tetrazole, Benzimidazole und Indazole. Tabelle 5 zeigt eine Auswahl an Verbindungen **23–53**, die mit leicht modifizierten Reaktionsbedingungen hergestellt werden konnten. Im Unterschied zur analogen Reaktion mit Bismutaten als Aryldonoren ist hier keine Abhängigkeit vom Substrat erkennbar (Schema 8).

2.3.3. Welche Base ist die beste?

Viele frühe Untersuchungen des Einflusses der Base auf die Reaktion wurden mit *para*-Tolylboronsäure als Aryldonor durchgeführt. Für dieses einfache Substrat erwies sich NEt₃ als ideal, das mit allen Stickstoff-Nucleophilen bessere Ergebnisse als Pyridin liefert. Pyridin ist die beste Base für die Synthese von **43–53** mit aromatischen Heterocyclen als Nucleophilen (Schema 8); Reaktionen mit dem vermutlich ebenfalls effektiven NEt₃ wurden nicht beschrieben. Am Beispiel der Arylierung von Tetrazol zu **50** wurden NMO und DBU als alternative Basen untersucht, sie waren aber weniger gut geeignet. Bei den langsamen Reaktionen mit weniger nucleophilen Aminen werden auch in Gegenwart

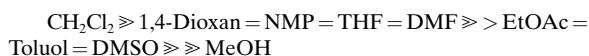


Schema 8. Produkte der Reaktionen von Arylboronsäuren mit Stickstoff-Nucleophilen (siehe auch Tabelle 5). Schlüsselschritt: 1–2 Äquiv. Cu(OAc)₂, NEt₃ oder pyr, CH₂Cl₂, RT, 18–66 h.

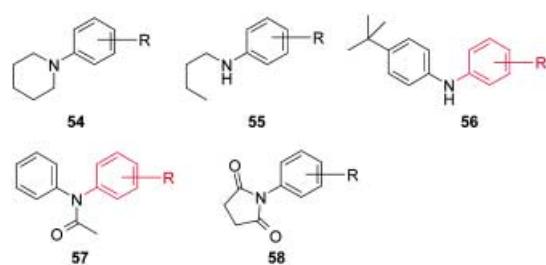
von Molekularsieb beträchtliche Mengen an Phenolen und symmetrischen Diarylethern gebildet.

2.3.4. Welches Lösungsmittel ist das beste?

Bezüglich der Ausbeute der Reaktion kann für die Lösungsmittel eine empirische Reihe aufgestellt werden:



Cundy und Forsyth konnten bei der Untersuchung weiterer Beispiele (**54–58**) keinerlei Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von den Eigenschaften der Reaktionspartnern (z. B. Basizität des Amins, σ -Donorfähigkeit der Arylboronsäure) beobachten (Schema 9, Tabelle 6).^[34] Alle Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Reaktionsbedingungen für die *N*-Arylierung jedes Substrattyps angepasst werden müssen. Dies könnte am besten mithilfe einer „Design-of-Experiment“ (DoE)-Prozedur erreicht werden.^[35]



Schema 9. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Cu(OAc)₂, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 48–72 h.

Rault et al. führten eine regioselektive Kupfer-vermittelte *N*-Arylierung von 3-Iodindazol (Schema 10) mit vier verschiedenen Boronsäuren durch. Sie erhielten die Verbindungen **59–62** in guten Ausbeuten in nur 1–2 Stunden Reaktionszeit.^[36] Diese Ergebnisse zeigen, dass die Reaktion dieser Substrate deutlich schneller erfolgen kann als von Chan et al. und Lam et al. beschrieben. Dort war die *N*-Arylierung mit Pyridin als Base erst nach 48 Stunden beendet.^[16]

Tabelle 5: Cu(OAc)₂-vermittelte Arylierung von Stickstoff-Nucleophilen mit Arylboronsäuren (Schema 8).

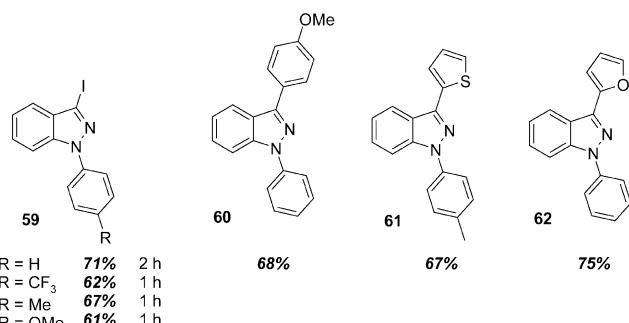
| Verbindung | Base | Reaktionsdauer [h] | Ausbeute [%] |
|------------|------------------|--------------------|--------------|
| 23 | NEt ₃ | 45 | 56 |
| 23 | pyr | 45 | 63 |
| 24 | NEt ₃ | 48 | 50 |
| 24 | pyr | 48 | 74 |
| 25 | NEt ₃ | 48 | 58 |
| 26 | NEt ₃ | 24 | 90 |
| 27 | NEt ₃ | 18 | 93 |
| 28 | NEt ₃ | 66 | 17 |
| 28 | pyr | 67 | 4 |
| 29 | NEt ₃ | 48 | 5 |
| 30 | NEt ₃ | 48 | 59 |
| 30 | pyr | 48 | 4 |
| 31 | NEt ₃ | 48 | 41 |
| 32 | NEt ₃ | 64 | 12 |
| 33 | NEt ₃ | 40 | 77 |
| 34 | NEt ₃ | 65 | 53 |
| 34 | pyr | 65 | 72 |
| 35 | NEt ₃ | 35 | 92 |
| 35 | pyr | 35 | 83 |
| 36 | NEt ₃ | 47 | 45 |
| 36 | pyr | 47 | 7 |
| 37 | NEt ₃ | 66 | 96 |
| 37 | pyr | 66 | 52 |
| 38 | NEt ₃ | 66 | 37 |
| 39 | NEt ₃ | 65 | 72 |
| 39 | pyr | 65 | 23 |
| 40 | NEt ₃ | 48 | 67 |
| 41 | NEt ₃ | 53 | 23 |
| 41 | pyr | 53 | 92 |
| 42 | NEt ₃ | 50 | 60 |
| 43 | pyr | 48 | 72 |
| 44 | pyr | 48 | 62 |
| 45 | pyr | 48 | 71 |
| 46 | pyr | 48 | 76 |
| 47 | pyr | 48 | 64 |
| 48 | pyr | 48 | 45 |
| 49 | pyr | 48 | 11 |
| 50 | pyr | 48 | 26 |
| 51 | pyr | 48 | 6 |
| 52 | pyr | 48 | 67 |
| 53 (4.5:1) | pyr | 48 | 88 |

Tabelle 6: Cu(OAc)₂-vermittelte Arylierung von Stickstoff-Nucleophilen mit Arylboronsäuren (Schema 9).

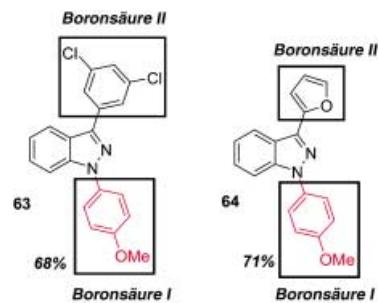
| Verbindung | Ausbeute [%] | | | | | | |
|------------|---------------------|---------------------|-------|------|----|-------------------|---------------------|
| | p-NMe ₂ | p-OMe | o-OMe | p-Me | H | m-CF ₃ | m-NO ₂ |
| 54 | — | 82 | 14 | 58 | — | — | 11 |
| 55 | — | 39 | 17 | 43 | 6 | 21 | n.b. ^[a] |
| 56 | n.b. ^[a] | n.b. ^[a] | — | 56 | 42 | 10 | <10 |
| 57 | 11 | n.b. ^[a] | — | 12 | — | 53 | 18 |
| 58 | — | — | — | 69 | 72 | 65 | 36 |

[a] Nicht bestimmt.

Die effiziente Synthese der 1,3-Diarylindazole **63** und **64** gelang auch im ersten Beispiel für ein Eintopfverfahren, in dem zwei verschiedene Katalysatoren unabhängig voneinander effizient wirksam sind (Schema 11): Nach einer über-



Schema 10. Schlüsselschritt: 1.5 Äquiv. Cu(OAc)₂, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 1–2 h.



Schema 11. Reagentien und Bedingungen: 1 Äquiv. Boronsäure I, 1.0 Äquiv. Cu(OAc)₂, 0.05 Äquiv. [Pd(PPh₃)₄], NEt₃, NaHCO₃, DME, RT, 1 h; dann 1 Äquiv. Boronsäure II, 80 °C, 3 h.

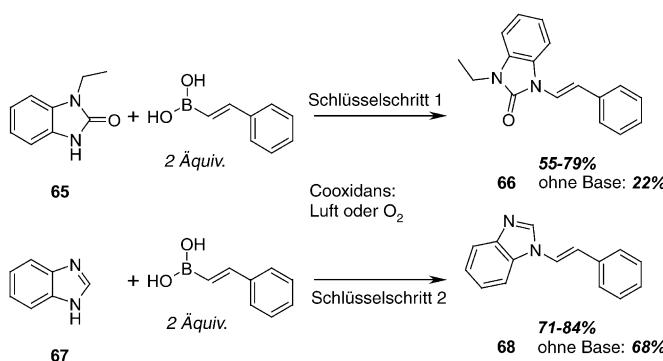
raschend schnellen *N*-Arylierung mit 1 Äquiv. Cu(OAc)₂, 1 Äquiv. Arylboronsäure und 3 Äquiv. NEt₃ wird das Produkt nach Zugabe von 5 Mol-% [Pd(PPh₃)₄] und 3 Äquiv. NaHCO₃ in DME sowie 1 Äquiv. einer zweiten Boronsäure durch eine Suzuki-Reaktion gebildet. Diese Strategie hat ein großes Potenzial für die Synthese kombinatorischer Bibliotheken mit Verbindungen, die sowohl *N*- als auch *C*-Arylfunktionen enthalten.

2.3.5. Nicht nur Arylboronsäuren reagieren

Eine Vinylogisierung der Arylboronsäure-Donoren ist möglich. Dies wurde beispielhaft für die Reaktion von Benzimidazolonen und Benzimidazolen mit stöchiometrischen Mengen Cu(OAc)₂ und Luft als Cooxidans gezeigt: So wurden die höchsten Ausbeuten der gewünschten Kupplungsprodukte erhalten (Schema 12).^[33] Interessanterweise ist NEt₃ die Base der Wahl für das Substrat **65**, wohingegen die Kreuzkupplung von Benzimidazol (**67**) mit Pyridin am besten gelang. Beide Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, die Ausbeute mit **65** ist bei 50 °C ähnlich. Vergleichende Reaktionen mit unterschiedlichen Basen wurden nicht berichtet.

2.3.6. Anwendungen: Medizinalchemische und organische Festphasensynthesen

Forscher der Fa. Merck zeigten, dass Arylierungen von 2-Pyridon-Nucleophilen mit Arylboronsäuren bei der Entwicklung potenter Faktor-Xa-Inhibitoren nützlich sind



Schema 12. Schlüsselschritt 1: 1.1 Äquiv. Cu(OAc)₂, NEt₃, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT oder 50 °C, 4 d. Schlüsselschritt 2: 1.1 Äquiv. Cu(OAc)₂, pyr, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT, 4 d.

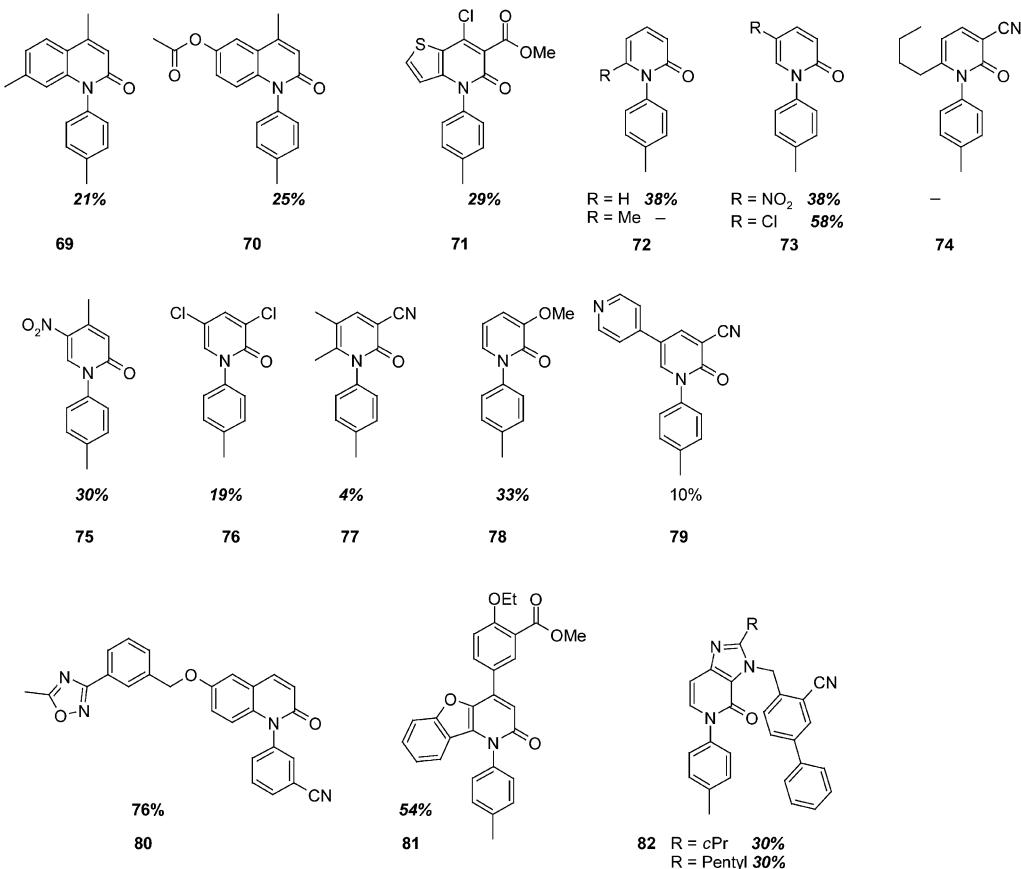
(Schema 13).^[37] Bemerkenswerterweise wurde bei diesen Reaktionen selektiv die *N*-Arylverbindung **69** erhalten, *O*-Arylierung wurde nicht beobachtet. Unter anderen Bedingungen (KOtBu als Base in DMF) wurde eine Mischung der *N*- und *O*-arylierten Produkte gebildet (ca. 2:1). Dass Mederski et al. NEt₃ und Pyridin in ihren Reaktionen einsetzen,^[37] kann mit dem Mangel an Vergleichsreaktionen begründet werden, die *eine* Base als optimal ausgewiesen hätten; in keinem Beispiel wurde nur eine Base verwendet. Schema 13 zeigt die vielfältigen Produkte, die mit diversen

Substraten erhalten wurden. Auch hier ist aus der Reaktion mit elektronenarmen oder -reichen Systemen kein klarer Einfluss der elektronischen Eigenschaften der Stickstoff-Nucleophile ersichtlich; alle Reaktionen lieferten ähnliche Ergebnisse. In keiner Reaktion wurden Spuren *O*-arylierter Produkte beobachtet.

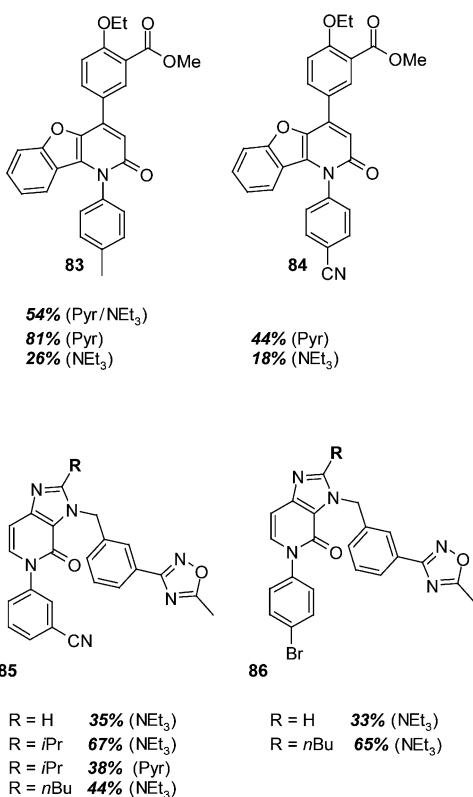
Die Ausbeuten bei der Synthese von **83–86** waren ermutigend, da diese Verbindungen Schlüsselbausteine bei der Suche nach neuen Faktor-Xa-Inhibitoren sind (Schema 14). Weitere Untersuchungen zeigten, dass mit Pyridin als Base die besten Ausbeuten an Benzo[3,2-*b*]pyridonen erhalten wurden, wohingegen NEt₃ die Base der Wahl für die Synthese kondensierter Imidazopyridine war.

Mederski et al.^[37] haben gezeigt, dass Indole und Pyrrole mit einer aktivierenden Esterfunktion in *ortho*-Stellung geeignete Stickstoff-Nucleophile sind. Sie entwickelten ein Verfahren für die Synthese von **87–89** mit Pyridin als Base (Schema 15).

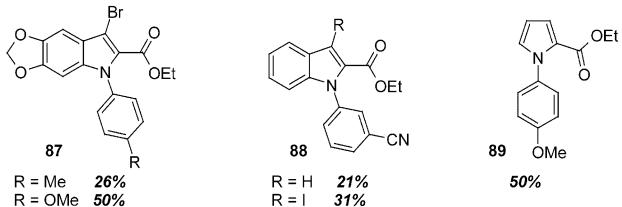
Potenzielle Matrixmetallproteinase(MMP)-Inhibitoren mit elektronenarmen Pyrroleinheiten wurden bei Pfizer mit einer stöchiometrischen Cu(OAc)₂-Methode hergestellt.^[38] Die Pyrrolderivate sind ausgezeichnete Substrate für *N*-Arylierungen: In nahezu allen Fällen werden hohe Ausbeuten der Produkte **90–95** erhalten (Schema 16), die Reaktionsdauer beträgt allerdings 2–13 Tage. Heteroarylboronsäuren reagieren in dieser Umwandlung schlecht: Mit 3-Pyridyl-, 2-Thienyl- und 2-Furanylboronsäuren werden nicht einmal



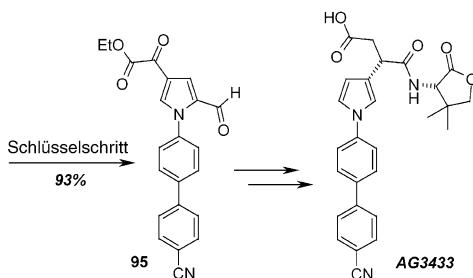
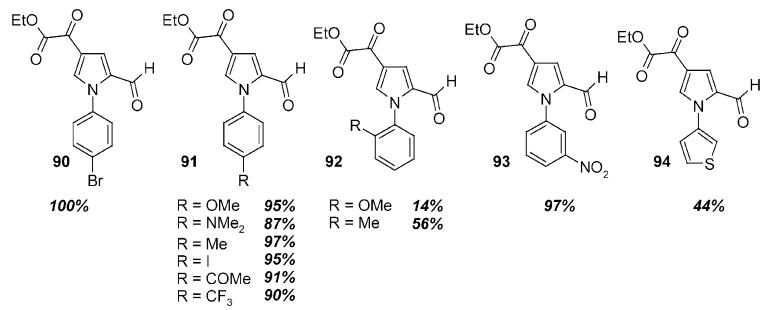
Schema 13. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Cu(OAc)₂, NEt₃ und pyr, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT, 48 h.



Schema 14. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Cu(OAc)₂, NEt₃ und/oder pyr, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT, 48 h.



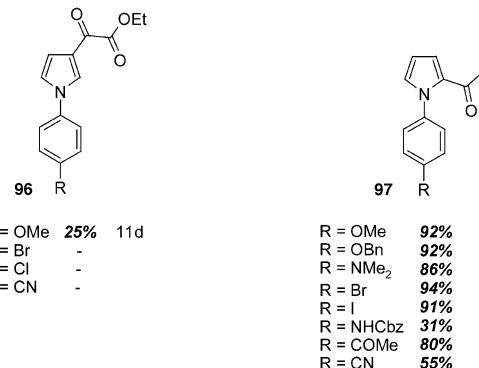
Schema 15. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Cu(OAc)₂, pyr, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT, 48 h.



Schema 16. Schlüsselschritt: 1.5 Äquiv. Cu(OAc)₂, pyr, Luft, CH₂Cl₂, RT, 3 d.

Spuren der gewünschten Produkte gebildet. Diese Methode wurde benutzt, um ein wichtiges Intermediat (**95**) in der Synthese des MMP-Inhibitors AG3433 herzustellen, der sich gerade in der präklinischen Untersuchung befindet.

Die 3-Pyrrolglyoxalate **96** ohne aktivierende 2-Acylgruppe sind keine guten Substrate, wohingegen 2-Acetylpyrrol **97** sehr gut reagiert (Schema 17). In allen Fällen werden

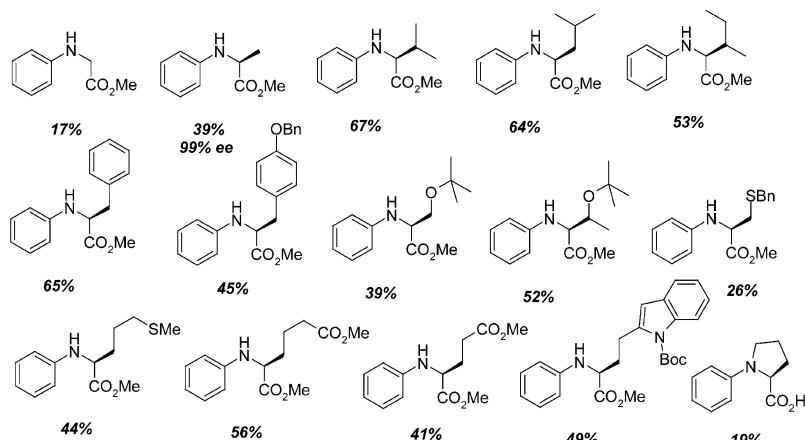


Schema 17. Schlüsselschritt: 1.5 Äquiv. Cu(OAc)₂, pyr, Luft, CH₂Cl₂, RT, 2–11 d.

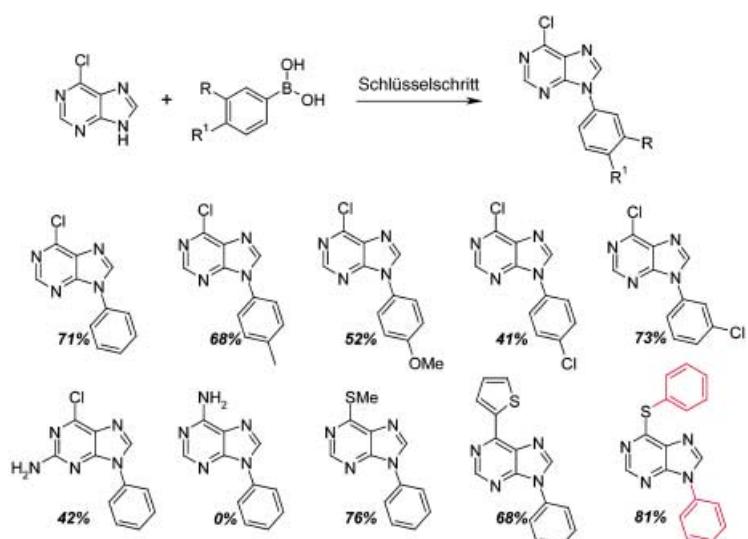
längere Reaktionszeiten für eine vollständige Umsetzung der Reaktanten benötigt als bei 2-Formyl-3-glyoxalaten. Dieser Effekt könnte mit der Bildung eines Kupfer-Chelatkomplexes über das Pyrrol-Stickstoffatom und das Sauerstoffatom der Carbonylfunktion in 2-Stellung erklärt werden.

Aminosäuren und Aminosäureester sind nützliche Substrate für die Ullmann-Kondensation mit oder ohne löslichkeitsvermittelnde Additive (siehe auch Abschnitt 3). Lam et al. haben gezeigt, dass 15 lipophile α -Aminosäureester (mit besserer Löslichkeit unter den Reaktionsbedingungen) mit dem Standardsubstrat *para*-Tolylboronsäure leicht und gewöhnlich in akzeptablen Ausbeuten zu den *N*-arylierten Produkten gekuppelt werden können (Schema 18).^[39] Die Reaktion mit 2 Äquiv. Boronsäure und stöchiometrischen Mengen Cu(OAc)₂ konnte bei Raumtemperatur durchgeführt werden und war nach 1–2 Tagen beendet. Diese Bedingungen sind wesentlich milder als bei Reaktionen mit Arylhalogeniden. Außerdem wurden die Produkte mit fast vollständiger Retention der Konfiguration am Stereozentrum für beide Enantiomere erhalten (94–99 % ee). Die neue Methode hat demnach ein großes Potenzial für die Synthese chiraler Verbindungen.

Die Standardmethoden zur Synthese von 9-Arylpurinen, Verbindungen mit vielseitiger biologischer Aktivität,^[40] beruhen auf Cyclisierungsstrategien, bei denen die entsprechende Aryleinheit sich bereits vor dem entscheidenden Schritt an ihrem Platz befindet.^[41] Da diese Strategien nicht geeignet sind, schnell genügend viele Verbindungen für die Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen herzustellen, wurden direktere Alternativen gesucht. Gunderson und Bakkestuen gelang kürzlich durch regio- und stereoselektive Arylierung von Purinen an N-9 in guten Ausbeuten der erste direkte Zugang zu 9-Arylpurinen (Schema 19).^[42] Durch Zusatz stöchiometrischer Mengen 1,10-Phenanthrolin als



Schema 18. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Boronsäure, 1.1 Äquiv. Cu(OAc)₂, 2.0 Äquiv. NEt₃, CH₂Cl₂, 4 Å Molekularsieb, RT, 1–2 d.



Schema 19. Schlüsselschritt: 3 Äquiv. Boronsäure, 1.0 Äquiv. Cu(OAc)₂, 2 Äquiv. phen, CH₂Cl₂, 4 Å Molekularsieb, Luft, RT, 4 d.

Ligand für das Kupferzentrum werden bessere Ergebnisse erzielt als mit den Standardreagentien NEt₃, Pyridin und 2,2'-Bipyridin, TMEDA und *N,N'*-Diarylethandiiminen, die zuvor in Kupplungsreaktionen mit Aryliodiden vielversprechend erschienen (siehe Abschnitt 3).

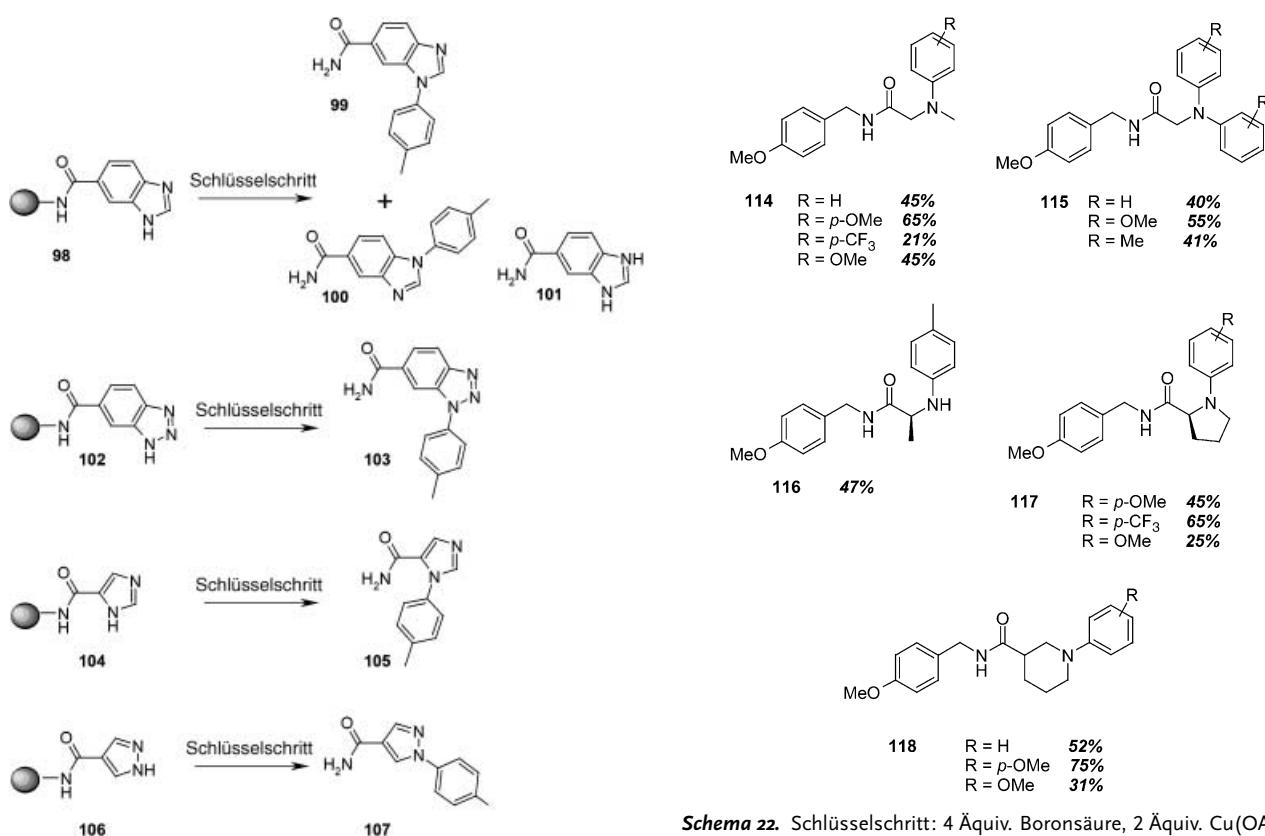
Die Bedeutung der organischen Festphasensynthese für die Forschung an Hochschulen und in der Medizinalchemie ist beträchtlich.^[43] Combs et al. berichteten über effiziente Aryl- und Heteroaryl-C-N-Kreuzkupplungen an der Festphase, die durch Mikrowellenbestrahlung vermittelt werden: *para*-Tolylboronsäure reagiert mit einer Reihe festphasengebundener Benzimidazole, Imidazole, Pyrazole und Benzotriazole (Schema 20).^[44] Bei der Arylierung von verankertem Benzimidazol mit *para*-Toluolboronsäure **98** konnte auf gewöhnlichem Wege keine vollständige Umsetzung erreicht werden, mit Mikrowellenbestrahlung gelang dies jedoch. So wurden die Regiosomere **99** und **100** erhalten (Ausbeute:

56 %, Reinheit: 96 %); Benzimidazol (**101**) konnte nach Abspaltung von der Festphase nicht nachgewiesen werden. Mit dieser Methode wurden die Aryl- und Heteroarylcarbonsäuren **102**, **104** und **106** aryliert, die über eine Amidbindung an eine PEG-Amin-Festphase gebunden sind (vermutlich kann auch Polystyrol verwendet werden). Die Produkte **103**, **105** bzw. **107** wurden durch Entfernen des Reagensüberschusses, Abspaltung mit TFA und Chromatographie an Kieselgel isoliert. Die Gesamtausbeuten sind gut (56–64 %) bei akzeptablen Reinheiten (73–96 %). Beachtenswert ist, dass weder *N*- noch *O*-Arylierung des Amidlinkers stattfinden. Diese Methode konnte auf ein 96-Mikrotiterplatten-Format übertragen werden und eignet sich gut zur Herstellung von Verbindungsbibliotheken.

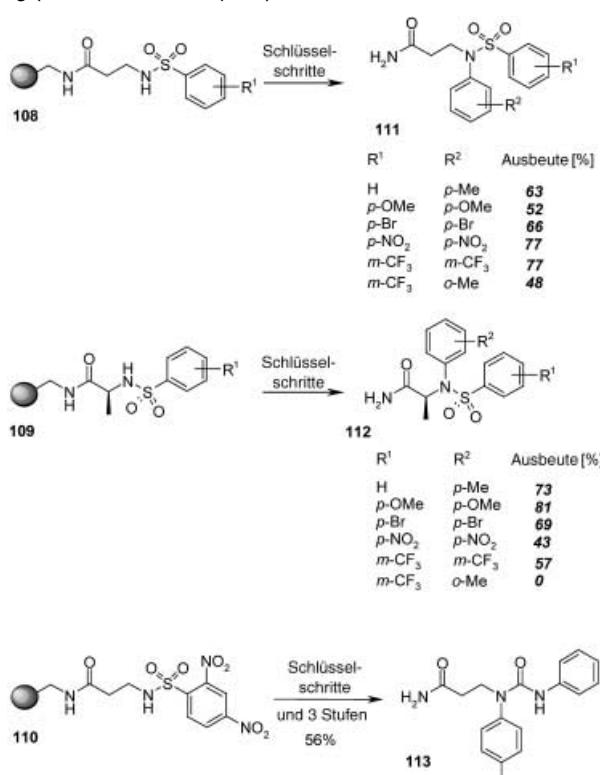
Combs und Rafalski zeigten, dass auch polymergebundene Sulfonamide **108**–**110** gute Stickstoff-Nucleophile in Kupfer-vermittelten *N*-Arylierungen sind (Schema 21).^[45] Bei der Optimierung zeigte sich, dass NEt₃ als Base und THF als Lösungsmittel in Gegenwart von Molekularsieb die besten Reaktionsbedingungen bieten; als Alternativen wurden DIPEA (*N,N*-Diisopropylethylamin), Pyridin und Dichlormethan getestet. Die Umsetzungen zu den Produkten **111** und **112** verlaufen sogar bei Raumtemperatur mit generell guten Ausbeuten. In **112** wird keine Racemisierung beobachtet. Diese Studie wurde um Fukuyamas Sulfonamid-Strategie erweitert, die auf der *N*-Arylierung eines *o,p*-Dinitroarylsulfonamids beruht. Die Kupfer(II)-vermittelte *N*-Arylierung und anschließende Abspaltung mit *tert*-Butylamin setzt das entsprechende Amin frei, das mit Phenylisocyanat zu **113**

umgesetzt werden kann (56 % Gesamtausbeute). Auch Carbamate, Amide und Harnstoffderivate wurden als Nucleophile eingesetzt, aber keines dieser Substrate reagierte unter den Bedingungen.

In einem ZNS-Forschungsprojekt bei DuPont wurden sekundäre aliphatische Amine als Substrate für *N*-Arylierungen an der Festphase getestet.^[46] Gepulvertes Molekularsieb erwies sich als günstig für die *N*-Arylierung festphasengebundener Sulfonamide dieser Substratklasse.^[41] Die Produkte **114**–**118** (Schema 22) demonstrieren die Anwendungsbreite dieser Methode, die Ausbeuten sind repräsentativ für die Sequenz *N*-Arylierung/Abspaltung/Reinigung. Beachtenswert ist, dass das primäre Amin, das sich vom Glycin ableitet, unter Bildung von **115** diaryliert wird, wobei das monoarylierte Produkt nur spurenweise gebildet wird. In Beispielen mit α -Substitution z. B. beim Alanin-Derivat, fand selektiv einfache *N*-Arylierung zu **116** statt.



Schema 20. Schlüsselschritt: 3 Äquiv. Boronsäure, 5 Äquiv. Cu(OAc)₂, pyr-NMP, 80°C, > 2 d. Optimierte Bedingungen: 3 Äquiv. Boronsäure, 5 Äquiv. Cu(OAc)₂, pyr/NMP, 4 Å Molekularsieb, Mikrowellenbestrahlung (3 × 10 s, 1000 W, 5 Zyklen).

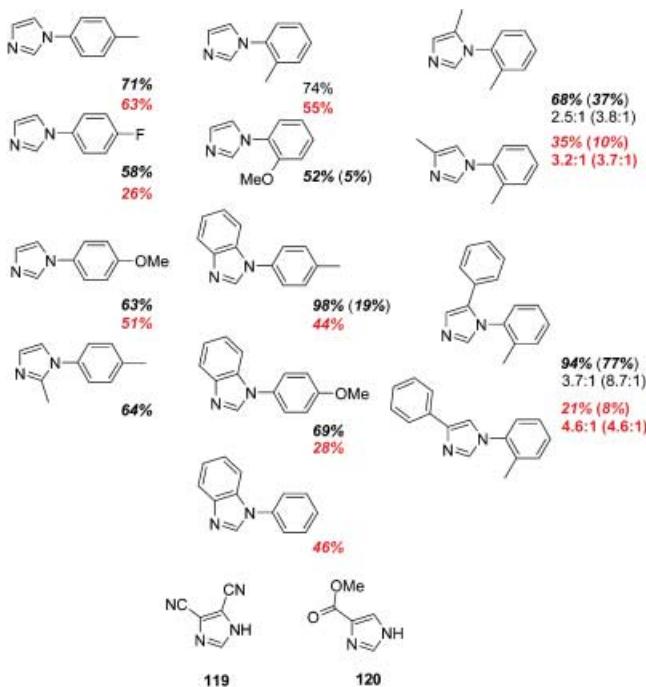


Schema 21. Schlüsselschritt: 4 Äquiv. Boronsäure, 2 Äquiv. Cu(OAc)₂, NEt₃, THF, 4 Å Molekularsieb (zwei Wiederholungen).

2.3.7. Katalytische Kupfer(II)-Methoden

Die vielleicht wichtigste Entwicklung seit der Entdeckung der Kupfer-vermittelten *N*-Arylierung von Boronsäuren ist die erste katalytische Variante dieser Reaktion von Collman und Zhong.^[47] Anhand der Standardreaktion von Imidazol als Nucleophil mit Phenylboronsäure als Aryldonor zeigten sie, dass [CuCl(OH)(tmeda)], in situ hergestellt durch die Reaktion von kommerziell erhältlichem [(Cu(OH)(tmeda))₂]Cl₂ mit Sauerstoff, ein wirksamer Kupfer(II)-Katalysator ist. Die Optimierung verschiedener Reaktionsparameter (Katalysatormenge, Arylboronsäure, Imidazol, Lösungsmittel, Zeit, Atmosphäre, Molekularsieb) führte zu einer optimalen Reaktionsprozedur: 2 Äquiv. Arylboronsäure, 1 Äquiv. Imidazol und 10 Mol-% [(Cu(OH)(tmeda))₂]Cl₂ werden in Dichlormethan bei Raumtemperatur über Nacht unter Sauerstoff gerührt. Schema 23 zeigt die elektronische und strukturelle Diversität der Produkte, die mit verschiedenen Boronsäuren erhalten wurden. Für alle Reaktionen konnten Bedingungen gefunden werden, welche die Produkte in guten bis sehr guten Ausbeuten liefern (52–98%). Benzimidazole sind ebenfalls geeignete Substrate, die Imidazole **119** und **120** reagieren hingegen nicht.

Reaktionen in Wasser als Lösungsmittel sind aktuell wegen ihrer Umweltverträglichkeit.^[48] Collman et al. untersuchten ihre Reaktion dahingehend und berichtete die erste *N*-Arylierung von Imidazol in Wasser.^[49] Produkte und Ausbeuten dieser Reaktionen zeigt Schema 23 (rote Werte).

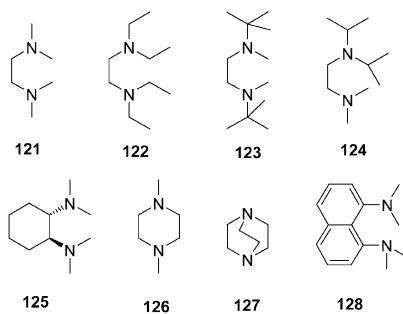


Schema 23. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Boronsäure, 10 Mol-% $[[\text{Cu}(\text{OH})(\text{tmida})]_2\text{Cl}_2, \text{O}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{RT, über Nacht. Ausbeuten in Rot: Reaktionen in Wasser.}]$

Der einzige Unterschied zur beschriebenen Reaktionsprozedur ist die Verwendung von Wasser anstelle von Dichlormethan als Lösungsmittel bei 2.5facher Verdünnung. Die Zugabe eines Phasentransferkatalysators resultiert nicht in höheren Ausbeuten oder kürzeren Reaktionszeiten. Hingegen konnte gezeigt werden, dass ein neutraler pH optimal ist, und saure oder basische Bedingungen zu Ausbeuteeinbußen führen. Als Folge von Nebenreaktionen des Wassers mit Reaktionsintermediaten werden durchweg niedrigere Ausbeuten erzielt, sie liegen jedoch immer noch in einem präparativ nützlichen Bereich (26–63 %).

Obwohl bereits ein sehr effizientes System zur Arylierung von Imidazolen entdeckt worden war, untersuchten Collman et al. weitere Kupferkatalysatoren und Liganden.^[50] Ein kommerzieller μ -Hydroxo-Kupfer(II)-Komplex wurde zuerst mit TMEDA als Ligand kombiniert. Es folgten Untersuchungen mit weiteren zweizähnigen Stickstoff-Liganden und Gegenionen. In diesem Bericht wurde gezeigt, dass sich aus einem Kupfer(II)-Salz (CuCl , CuBr , CuI , CuOTf) und einem zweizähnigen Liganden **121–128** (Schema 24) in Gegenwart von Sauerstoff und Wasser Kupfer(II)-Spezies bilden, die die Kreuzkupplung von Imidazolen und Benzimidazolen mit Arylboronsäuren effizient katalysieren. TMEDA (**121**) ist der effizienteste Ligand, obwohl mit allen anderen Liganden ebenfalls akzeptable Ausbeuten erzielt wurden (19–68 %).

Aufbauend auf diesen Untersuchungen wurden weitere Verbesserungen der katalytischen Kreuzkupplung mit Boronsäuren berichtet. Beispielsweise entwickelten Buchwald et al. eine Methode, bei der katalytische Mengen $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ mit Myristinsäure ($n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}\text{COOH}$) als Zusatz und stöchiomet-

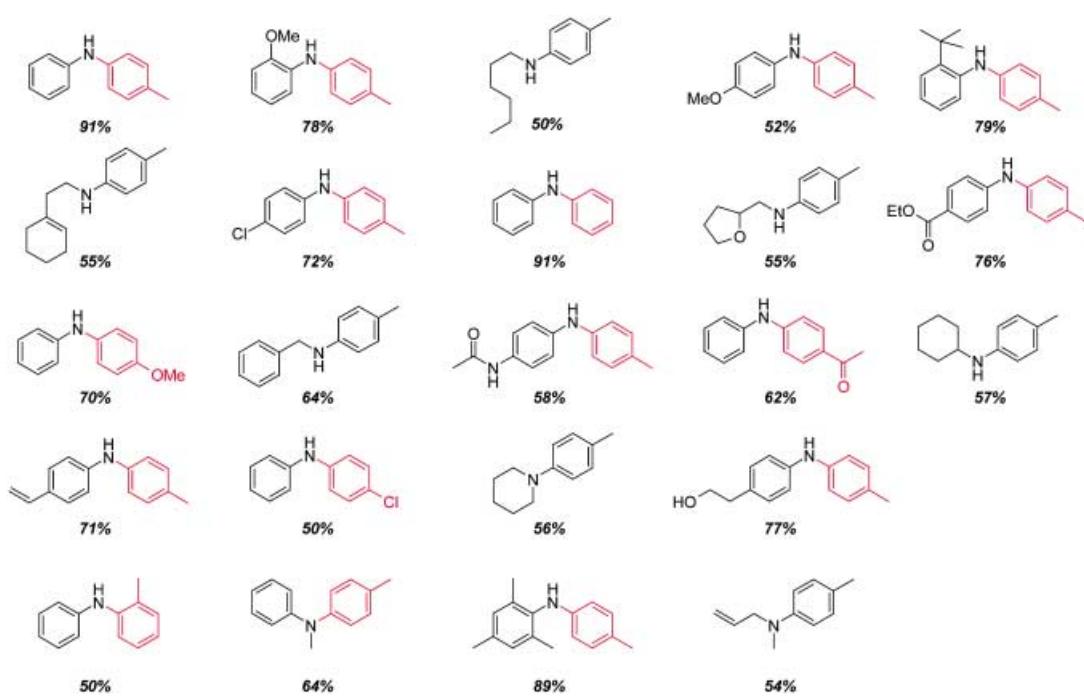


Schema 24. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Boronsäure, 10 Mol-% $[[\text{Cu}(\text{OH})(\text{121–128})]_2\text{Cl}_2, \text{O}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{RT, über Nacht.}]$

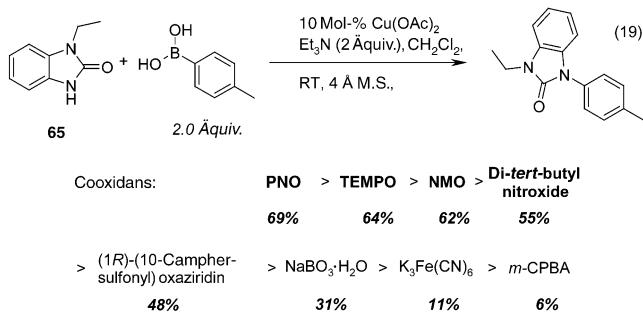
rischen Mengen 2,6-Lutidin als Base bei Raumtemperatur die Reaktion von Anilinderivaten, primären oder sekundären aliphatischen Aminen mit einer Reihe von Arylboronsäuren vermitteln (Schema 25).^[51] Die Reaktionen wurden für *para*-Tolylboronsäure optimiert und bald wurde festgestellt, dass Kupfersalze wie $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuOAc und Kupfer(II)-isobutyryat die Reaktion von Anilin und Phenylboronsäure effizient katalysierten (Ausbeuten bis zu 55%). Durch heftiges Rühren der Reaktionsmischung in einem großen Kolben (2 mL Lösung im 100mL-Kolben) zur besseren Sauerstoffaufnahme und Oxidation reduzierter Kupferspezies gelingt die vollständige Kreuzkupplung von Anilinderivaten. Der Zusatz kleiner Mengen Myristinsäure erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit vermutlich durch Verbesserung der Löslichkeit der Kupfer-Spezies im Reaktionsmedium.^[52] Schema 25 zeigt die Bandbreite der Produkte, die so erhalten werden können: Mit elektronisch und strukturell diversen Substraten mit zusätzlichen funktionellen Gruppen wie Doppelbindungen, Ester-, Hydroxy- und Acetamidofunktionen wird keine Beeinträchtigung des Reaktionsablaufs beobachtet. Die Reaktion mit primären aliphatischen Aminen ergibt keine diarylierten Produkte.

Lam et al. berichteten auch über eine wichtige Alternative dieser katalytischen Kreuzkupplung von Arylboronsäuren mit Aminen unter Verwendung von 10 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und einem Cooxidans.^[53] Die besten Systeme enthalten $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in Kombination mit 1.1 Äquiv. Pyridin-*N*-oxid (PNO)/Luft, 1.1 Äquiv. TEMPO/Luft oder reinem Sauerstoff. Die meisten Substrate reagieren, die Ergebnisse sind jedoch bei keinem katalytischen System mit allen untersuchten Substraten gleich gut. Unter den beschriebenen Bedingungen waren auch NMO, Di-*tert*-butylnitroxid, (1*R*)-(10-Camphersulfonyl)oxaziridin, $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ und *m*-CPBA als Cooxidantien bei der *para*-Tolylierung von Benzimidazolonen aktiv [Gl. (19)].

Diese Untersuchungen führten zu folgender Reaktionsprozedur: 2 Äquiv. Arylboronsäure, 1 Äquiv. Amin, 10–20 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 1.1 Äquiv. PNO oder TEMPO und 2.0 Äquiv. NEt_3 oder Pyridin werden über gepulvertem Molekularsieb in Dichlormethan bei Raumtemperatur 4 Tage an der Luft gerührt. Benzimidazolone, Isatine, Phthalimide, Piperidine, Indazole, Anilinderivate, Pyridone, Sulfonamide, Saccharin und Benzimidazol liefern gute Ergebnisse (Schema 26). Obwohl kein Kupferkatalysator für alle Sub-



Schema 25. Schlüsselschritt: 1.5 Äquiv. Boronsäure, 5–20 Mol-% Cu(OAc)₂, 10–40 Mol-% Myristinsäure, Luft, 2,6-Lutidin, Toluol, RT, 24 h.



strate gleich gut funktionierte, brachte das jeweils beste der vier Systeme Ausbeuten von 55–100 %. (Durchschnittliche Ausbeuten: 1) 67 % (O₂); 2) 75 % (TEMPO/Luft); 3) 59 % (PNO/Luft) und 4) 42 %). Ein modifiziertes Collman-System (10 Mol-% $[(\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\text{tmeda}))_2\text{Cl}_2]$ /Sauerstoff) war hier weniger effizient als Katalysator, obwohl es mit Benzimidazolderivaten am Besten reagierte.

Die klassischen Synthesen von *N*-Arylaziridinen beruhen nicht auf Übergangsmetall-katalysierten *N*-Arylierungen.^[53] Yudin et al. zeigten erst kürzlich, dass eine *N*-Arylierung nach einer modifizierten Buchwald-Methode möglich ist. Sowohl Palladium- als auch Kupfer-katalysierte Methoden waren mit einer Reihe von Boronsäuren erfolgreich (Schema 27).^[54]

2.4. Kupfer-vermittelte C(Aryl)-S-Verknüpfung

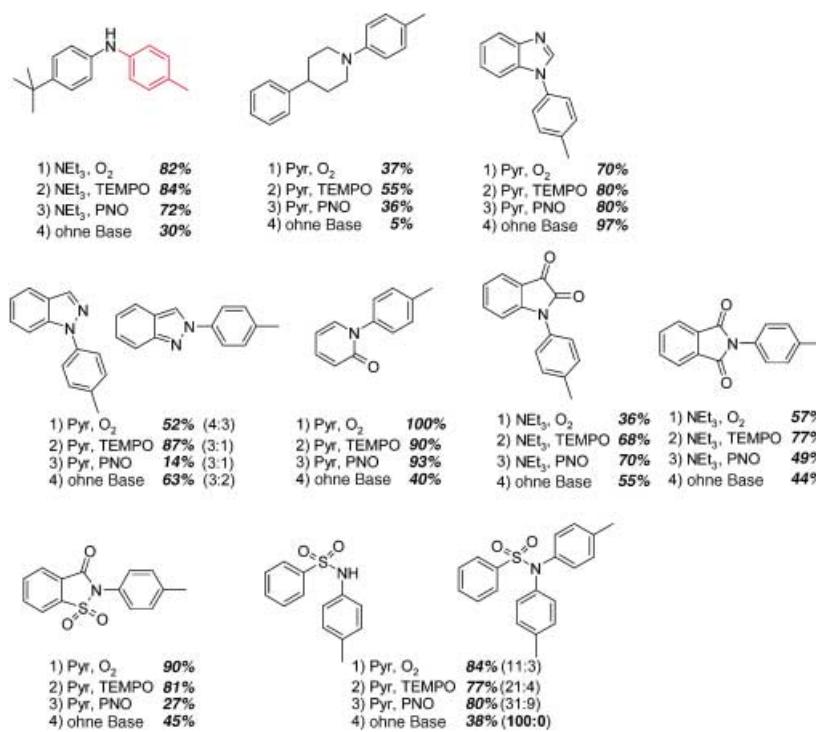
2.4.1. Stöchiometrische Kupfer(I)-Methoden und ihre Substrate

Guy et al. untersuchten die Kupfer-vermittelte *S*-Arylierung eines Cysteinderivats mit Phenylboronsäuren in einer

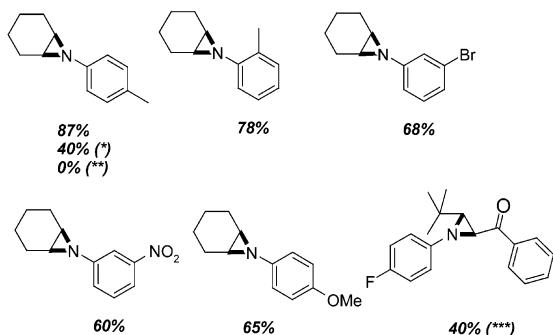
formalen Totalsynthese von Nelfinavir, um einen besseren Zugang zu **129** zu finden.^[55] In einer Modellstudie mit Cyclohexanthon und *para*-Tolylboronsäure zeigten sie, dass die *S*-Arylierung unter den Bedingungen für die *N*- und *O*-Arylierung von Lam und Chan et al. zu langsam verläuft: Durch die konkurrierende Oxidation des Thiols bildeten sich erhebliche Mengen an Disulfid. Durch Erhitzen der Reaktionsmischung in DMF auf 155 °C unter Argon wurden jedoch gute Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukten mit strukturell und elektronisch diversen Thiolen und Boronsäuren erzielt (Schema 28). Die Synthese von Cysteinphenylsulfid verläuft ohne Racemisierung. Tertiäre Thiole, Thioessigsäurederivate und α -(Methoxycarbonyl)thiolate konnten auf diese Weise nicht aryliert werden.

2.4.2. Katalytische Kupfer(I)-Reaktionen

Liebeskind et al. haben basierend auf dieser Methode eine milde Kupfer(I)-vermittelte Strategie für die Synthese von Thioethern ohne Zusatz von Basen entwickelt. Sie postulierten, dass der Mechanismus der Alkyl(aryl)sulfid-Bildung nicht analog zur *O*- und *N*-Alkylierung verläuft (siehe Abschnitt 11). Da Kupfer(II)-Verbindungen Thiole leicht zu Disulfiden oxidieren^[56], sollte die Kupplung Kupfer(I)-vermittelt ablaufen. Diesen Vorschlag unterstützt die Synthese von Diphenylsulfid durch Reaktion von Phenylthiol mit Phenylboronsäure und Kupfer(I)-3-methylsalicylat (CuMeSal) bei 100 °C in DMA (74 % nach 18 h). Dieses Ergebnis zeigte erstmals, dass *S*-Arylierungen unter *nicht basischen* Bedingungen möglich sind – die Verwendung einer Base (TBAF, K₂CO₃, NaOH, NEt₃ oder Pyridin) behinderte sogar die Reaktion. Stöchiometrische Kupfer(I)-Mengen sind notwenig wegen der Bildung von katalytisch inaktivem



Schema 26. Schlüsselschritt: 1) 2 Äquiv. Boronsäure, 10 Mol-% Cu(OAc)₂, O₂, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT, 4 d; 2) 2 Äquiv. Boronsäure, 10 Mol-% Cu(OAc)₂, 1.1 Äquiv. TEMPO und Luft, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT, 4 d; 3) 2 Äquiv. Boronsäure, 10 Mol-% Cu(OAc)₂, 1.1 Äquiv. PNO und Luft, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT, 4 d; 4) 2 Äquiv. Boronsäure, 10–20 Mol-% [{Cu(OH)(tmida)}₂]Cl₂, O₂, 4 Å Molekularsieb, CH₂Cl₂, RT, 4 d.



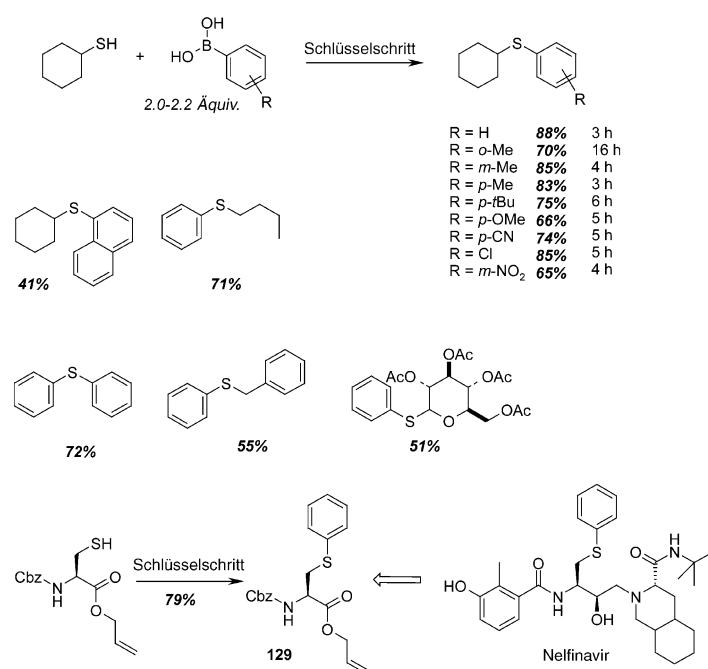
Schema 27. Schlüsselschritt: 1.5 Äquiv. Boronsäure, 10 Mol-% Cu(OAc)₂, 1 Äquiv. 2,6-Lutidin, 20 Mol-% Myristinsäure, Toluol, RT, 24 h; (*) mit Camphansäure; (**) mit 2-Phenylbuttersäure; (***) bei 50°C.

Kupfer(I)-thiolat. Daher wurde eine Reaktionsprozedur mit *N*-Thioimidinen als elektrophile Sulfidquelle entwickelt. Die Reaktion einer Reihe von Boronsäuren (1.4 Äquiv.) mit *N*-Thioimidinen (1.0 Äquiv.) und CuMeSal (20–30 Mol-%) in THF bei 45–50°C führt in moderaten bis guten Ausbeuten zu den gewünschten Kreuzkupplungsprodukten (Schema 29). Disulfide können ebenfalls effizient eingesetzt werden, auch hier sind stöchiometrische Mengen Kupfer(I) erforderlich. Andere Kupfer(I)-carboxylate wie CuOAc und CuTC (TC = Thiophen-2-carboxylat) vermittelten die *S*-Arylierung, CuCN, Cu₂O und CuCl hingegen nicht.

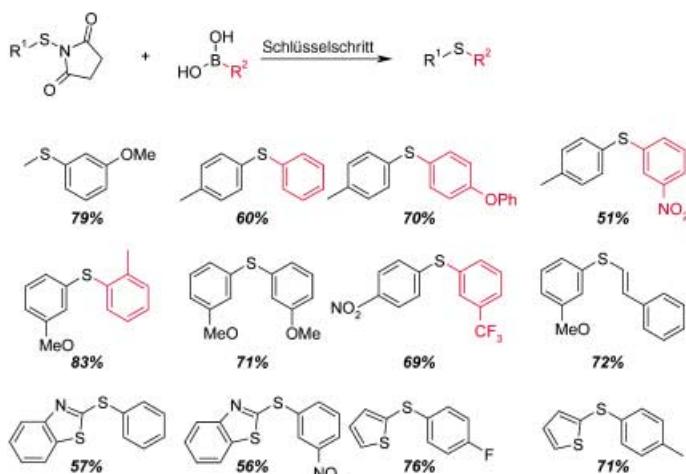
2.5. Reaktionen mit Arylboronsäuren: Zusammenfassung

Die Ergebnisse von C(Aryl)-O-, C(Aryl)-N- und C(Aryl)-S-Kupplungen mit Arylboronsäuren als Aryldonoren sind von der Oxidationsstufe des Kupferkatalysators abhängig. Kupfer(II)-Salze sind am Gebräuchlichsten, man kann allerdings nicht sicher sagen, ob aktive Kupfer(II)-Spezies im Prozess beteiligt sind. Nahezu alle Berichte über *O*-, *N*- und *S*-Nucleophile weisen Cu(OAc)₂ als beste Kupfer(II)-Quelle für die Chan-, Evans- und Lam-Varianten der Ullmann-Kondensation aus. NEt₃ oder Pyridin als Base in Dichlormethan bei Raumtemperatur sowie heftiges Rühren, um die Sauerstoffaufnahme zu erleichtern, scheinen unerlässlich für den Erfolg der Reaktion mit einer beeindruckenden Bandbreite von Substanzen. Die Reaktionen sind jedoch mit Ausnahme von Umsetzungen mit Iodindazolen als Nucleophilen langsam (18 h–13 d für vollständige Umsetzung). Da die Löslichkeit des Sauerstoff bei höheren Temperaturen abnimmt wurden die Reaktionsmischungen selten erhitzt.

Obwohl die Bedingungen dieser neuen Methoden deutlich besser sind als diejenigen der klassischen Ullmann-Kondensation, bleibt noch reichlich Raum für Verbesserungen. Die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Mikrowellenbestrahlung gelang lediglich für Stickstoff-Nucleophile – und



Schema 28. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Boronsäure, 1.5 Äquiv. Cu(OAc)₂, pyr, 4 Å Molekularsieb (75 Gewichts-%), DMF, Rückfluss, Argon, 2–16 h.



Schema 29. Schlüsselschritt: 1.4 Äquiv. Boronsäure, 20–30 Mol-% CuMeSal, THF, 45–50°C, 4–5 h. R¹ = *para*-Tolyl, *meta*-Methoxyphenyl, 2-Benzothiazolyl, 2-Thienyl.

dies wurde auch nur für einige Festphasenreaktionen bestätigt. Eine Vergleichsstudie mit *O*- und *S*-Nucleophilen liegt noch nicht vor. Auf jeden Fall wirkt die Verwendung eines Überschusses an Arylboronsäure limitierend auf diese Methode. Um bessere Ausbeuten zu erhalten sollten die Reaktionen in Gegenwart von Molekularsieb durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 12).

Die katalytischen Varianten dieser Umsetzungen sind den stöchiometrischen Kupfer(II)-Methoden wegen der Rückoxidation des Katalysators durch molekularen Sauerstoff oder Cooxidantien wie TEMPO sehr ähnlich. Die Reaktionen benötigen einen Überschuss an Arylboronsäure und dauern länger als einen Tag. Das Additiv Myristinsäure, welches die Löslichkeit der Kupfer(II)-Spezies verbessert, kann vorteilhaft mit 2,6-Lutidin und Luft oder Sauerstoff als Oxidans kombiniert werden. Collman et al. benutzten [CuCl(OH)(tmeda)] und verwandte Systeme aus Kupfer(I)-Salzen und zweizähnigen Stickstoffliganden. Ihre wichtigen Untersuchungen haben zu einem tieferen Verständnis des Katalyseprozesses geführt. Sie entwickelt auch eine umweltschonende Variante mit Wasser als Lösungsmittel und Luft als Oxidans.

Die Reaktionen von Schwefel-Nucleophilen mit Arylboronsäuren bedurften einer stärkeren Modifizierung der Reaktionsbedingungen, da die Standardmethode für Sauerstoff- und Stickstoff-Nucleophile mit Cu(OAc)₂ zur Bildung von Disulfiden führte. Die gewünschte C(Aryl)-S-Verknüpfung gelingt bei 155°C in DMF unter Luftausschluss. Die Entdeckungen von Liebeskind et al. sind ein bedeutender Fortschritt für diese Reaktion: Sie zeigten, dass Kupfer(I)-Verbindungen die aktiven Spezies der Kupplung sind und dass es möglich ist, *S*-arylierte Produkte mit *N*-Thioimiden als Schwefel-Elektrophilen und einem Überschuss an Arylboronsäure unter nicht basischen Bedingungen zu erhalten.

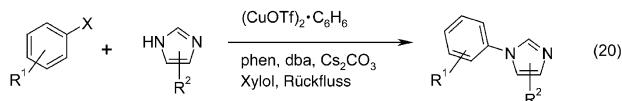
Die Reaktionen sind erfolgreich in einer Reihe von Studien, Naturstoffsynthesen und medizinalchemischen Untersuchungen eingesetzt worden. Wir gehen davon aus, dass die beschriebenen Methoden verstärkt Anwendung finden wird.

3. Arylhalogenide als Aryldonoren: C(Aryl)-N-Verknüpfung

Über die erste *ipso*-Substitution eines Arylhalogenids durch ein Nucleophil wurde 1901 von Ullmann berichtet. Durch oxidative Insertion von „Cu“ wird die Kohlenstoff-Halogen-Bindung polarisiert. Wie in frühen Reaktionen mit Phenoxiden und Arylaminen gezeigt wurde, kann diese Spezies inter- oder intamolekular nucleophil angegriffen werden. Mögliche Mechanismen dieser Ullmann-Kondensation wurden bereits diskutiert.^[57]

3.1. Katalytische Methoden und Substrate

Buchwald et al. und Hartwig et al. leisteten grundlegende Beiträge zur C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfung: Sie verwendeten Palladiumverbindungen mit „maßgeschneiderten Liganden und Basen“ und konnten so eine große Zahl Heteroatom-Substrate umsetzen. Buchwald et al. haben auch zur Entwicklung einer generellen Ullmann-Diarylamin-Syn-

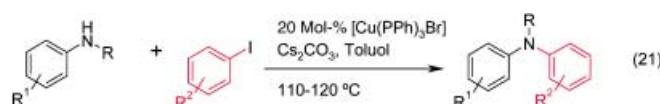


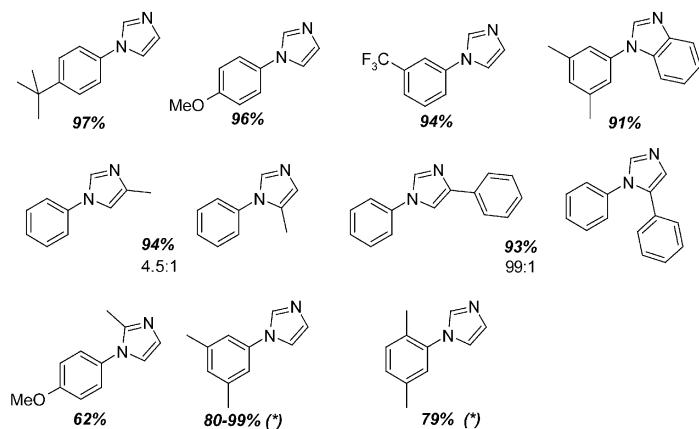
these beigetragen [Gl. (20)].^[58] In der ersten modernen Variante wird CuOTf als Katalysator bei der Reaktion von Imidazolen mit Arylhalogeniden eingesetzt. Diese Methode hat das Interesse an diesem Forschungsgebiet wieder aufleben lassen, und die Zahl an Veröffentlichungen zu diesem Thema ist stark gestiegen.

Trotz der hohen Reaktionstemperaturen (100–125°C in Xylool) ist das Potenzial der neuen Strategie mit verbesserten katalytischen Systemen unbestritten. Die Verwendung katalytischer Mengen (CuOTf)₂·C₆H₆ mit stöchiometrischen Mengen 1,10-Phenanthrolin und *trans,trans*-Dibenzylidenaceton sowie Cs₂CO₃ als Base erlaubt die effiziente Arylierung von Imidazolen. Elektronenarme wie -reiche Aryliodide und -bromide ergeben die gewünschten Produkte in nahezu quantitativen Ausbeuten (Schema 30).

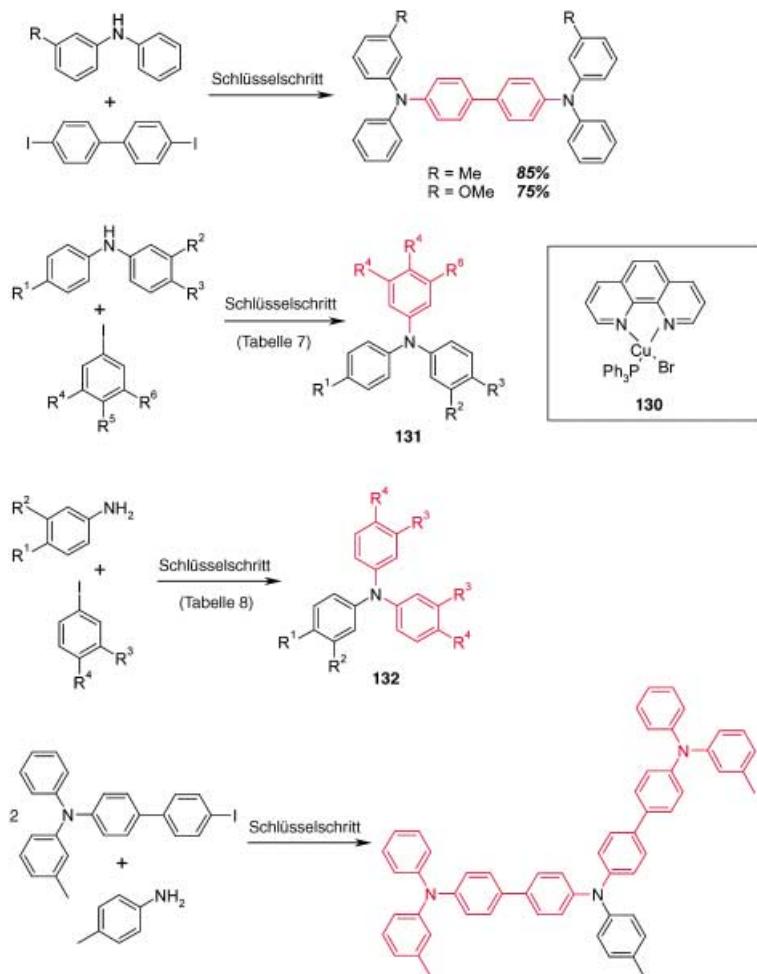
Goodbrand und Hu benutzten ein ähnliches System mit **130** als beschleunigendem Liganden, um „Defektelektronenleitende“ Triarylamine herzustellen (Schema 31).^[59] Sie arbeiteten bei niedrigen Temperaturen mit CuCl als Katalysator und KOH als Base. Tabelle 7 und 8 gibt einige Produkte an.

Venkataraman et al. haben ebenfalls gezeigt, dass eine lösliche Kupfer(I)-Spezies als Katalysator bei der Knüpfung von C(Aryl)-N-Bindungen verwendet werden kann [Gl. (21)].^[60] [Cu(PPh₃)₃Br] wird einfach durch Reaktion von CuBr₂ und PPh₃ in Methanol hergestellt, ist an der Luft





Schema 30. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Aryliodid, 3 Äquiv. Imidazol, 10 Mol-% (CuOTf_2) C_6H_6 , 2 Äquiv. phen, 10 Mol-% dba, Cs_2CO_3 , Xylol, 110–125 °C, 24–48 h; (*) bezogen auf Aryl bromid.



Schema 31. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. Diarylamin, 4 Mol-% CuCl, 4 Mol-% phen, KOH, Toluol, 125 °C, 4–5 h.

stabil und löslich in vielen organischen Lösungsmitteln wie THF, CH_2Cl_2 , MeCN, CHCl_3 , NMP, DMF, DMSO, Toluol und Benzol, unlöslich hingegen in Methanol, Ethanol, Diethylether und Hexan. Einer generellen Reaktionsprozedur fol-

Tabelle 7: Ullmann-Kondensation mit CuCl/phen als Katalysator I (Schema 31).

| Verbindung | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | Ausbeute [%] |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|----------------|--------------|
| 131 a | H | H | H | Me | H | Me | 85 |
| 131 b | H | OMe | H | H | Me | H | 61 |
| 131 c | Ph | Me | Me | OMe | H | H | 80 |
| 131 d | Ph | Me | Me | H | Ph | H | 78 |
| 131 e | Ph | Me | Me | Me | Me | H | 80 |
| 131 f | Ph | Me | Me | H | H | H | 80 |
| 131 g | H | Me | H | H | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ | H | 80 |

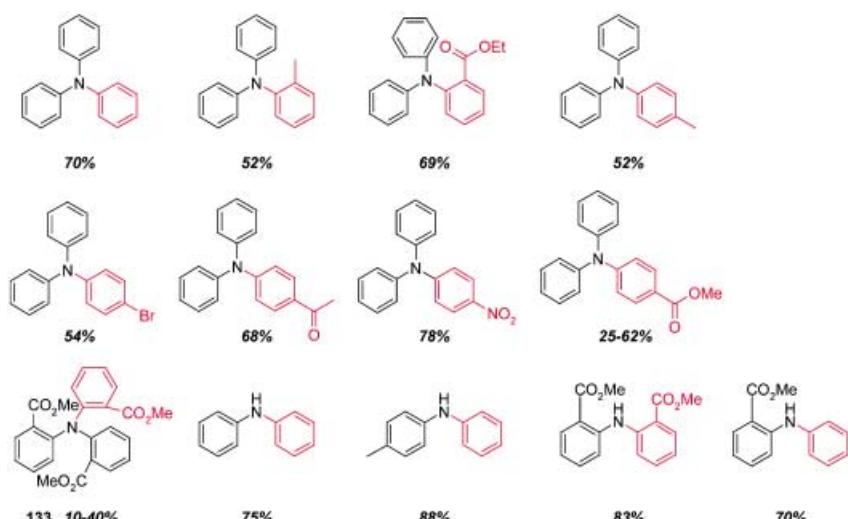
Tabelle 8: Ullmann-Kondensation mit CuCl/phen als Katalysator II (Schema 31).

| Verbindung | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Ausbeute [%] |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| 132 a | H | H | H | Me | 73 |
| 132 b | Br | H | H | Me | 85 |
| 132 c | Br | H | Me | Me | 83 |
| 132 d | Me | Me | Me | Me | 70 |
| 132 e | Ph | H | Me | Me | 83 |
| 132 f | Br | H | H | Br | 73 |

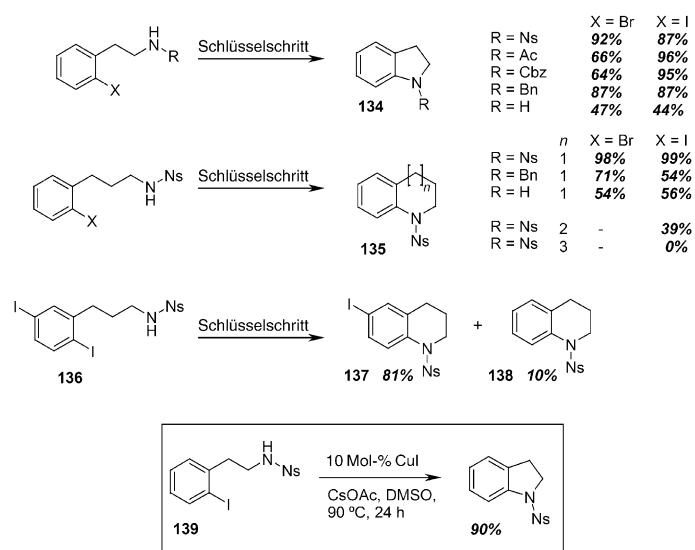
gend wurden die gewünschten Diarylamine durch Erhitzen von Amin und Aryliodid mit 20 Mol-% [$\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$] und Cs_2CO_3 (120 °C, 24–36 h) in guten Ausbeuten erhalten (Schema 32). Die Diarylamine entstehen allerdings nur, wenn das Amin, der Katalysator und Cs_2CO_3 vor der Zugabe des Aryliodids 5 min auf 110 °C erhitzt wurden. So gelang auch die Synthese von 133, das wegen seiner *ortho*-Esterfunktion bisher auch mit modernen Palladium-katalysierten Reaktionen nicht zugänglich war.

Fukuyama et al. verwendeten 2 Äquiv. CuI und CsOAc bei effizienten intramolekularen Ringschlussreaktionen zu Dihydroindolen 134 und Tetrahydrochinolinen 135. Die Reaktionen verliefen zwischen Temperaturen von 25–90 °C und sind normalerweise nach 1–24 h beendet (Schema 33).^[61] Obwohl diese besonders milde Methode 2 Äquiv. CuI benötigt und auf intramolekulare Reaktionen beschränkt ist, bedeutet sie einen Durchbruch auf dem Weg zu Ullmann-Reaktionen bei Raumtemperatur. Die Anwendbarkeit der Reaktion wurde anhand von *ortho*-Brom- und *ortho*-Iodphenethylaminen mit einfach geschützter primärer Aminofunktion demonstriert. Der intramolekulare Ringschluss gelingt für sechs- und siebenatomige Ringe, nicht jedoch für achtatomige. Bemerkenswerterweise entstehen bei der Reaktion von 136 neben dem gewünschten Produkt 137 lediglich 10% der deiodierten Verbindung 138 – ein entscheidender Vorteil gegenüber Palladium-vermittelten Reaktionen. Die katalytische Variante dieser Reaktion führt ebenfalls zum Produkt, allerdings muss die Reaktionszeit für das Substrat 139 von 1 h auf 24 h verlängert werden.

über Palladium-vermittelten Reaktionen. Die katalytische Variante dieser Reaktion führt ebenfalls zum Produkt, allerdings muss die Reaktionszeit für das Substrat 139 von 1 h auf 24 h verlängert werden.



Schema 32. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. Diphenylamin, 20 Mol-% $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}]$, 1.5 Äquiv. Cs_2CO_3 , Toluol, 110–175 °C, 24 h.

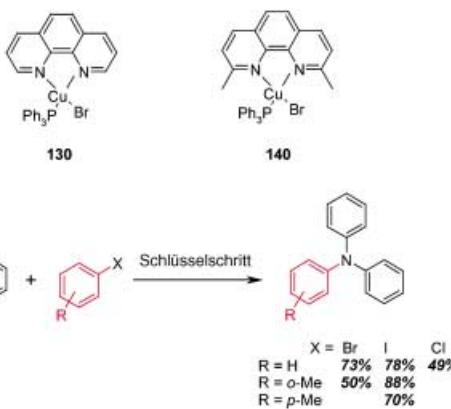


Schema 33. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. CuI , CsOAc , DMSO , RT–90 °C, 1–24 h.

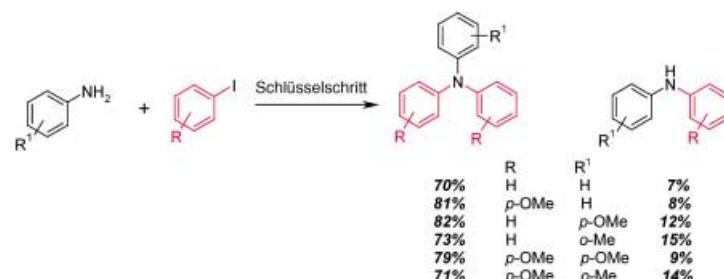
Venkataraman et al. testeten die Anwendbarkeit der luftstabilen, löslichen Kupfer(I)-Katalysatoren **130** und **140** mit Diarylaminen als Substraten,^[62] da *lösliche* Kupferspezies als die aktiven Spezies in der Ullmann-Kondensation gelten. Sie verwendeten stabile und stöchiometrisch gut definierte Kupfer(I)-Komplexe. Der Katalysator **140** löst sich in vielen organischen Lösungsmitteln, z.B. CH_2Cl_2 , CHCl_3 , Toluol (warm), Benzol, NMP, DMF und DMSO, nicht jedoch in Diethylether und Hexan. Mit **140** verliefen die *N*-Arylierungen doppelt so schnell wie mit **130**. Die Anwendungsbreite dieser Reaktion wurde durch die Synthese verschiedener Triarylamine demonstriert (Schema 34). *N*-Arylierungen primärer Amine mit **140** wurden bisher nicht berichtet.

Die Kupfer-katalysierte Herstellung von Triarylaminen aus Aryliodiden und Arylaminen gelang in einem *Eintopfverfahren* mit Kalium-*tert*-butoxid ohne Zusatz von Liganden (Schema 35).^[63] Ursprünglich wurde 1 Äquiv. des Arylamins mit 3 Äquiv. eines Arylhalogenids, 5 Mol-% CuI (TON: 30–40) und 3 Äquiv. KOtBu in Toluol erhitzt (135 °C, 14 h); die Triarylamine werden in 28–82 % Ausbeute erhalten. Andere Basen wie NaOtBu , NaOMe , DBU, Cs_2CO_3 , KOH und NaHCO_3 sind weniger effizient. Die besten Ergebnisse werden mit elektronenreichen Arylaminen und Aryliodiden erzielt, *ortho*- und *para*-Nitroaniline ergeben keine Triarylamine.

In einer systematischen Studie wurde CuI mit den ein- und zweizähnigen Liganden **141**–**160** kombiniert und als Katalysator in der Synthese von Triphenylamin aus Iodbenzol und Anilin getestet (Schema 36). Die Resultate widersprechen den Ergebnissen von Venkataraman et al.:^[62] PPh_3 beschleunigt die Reaktion erst ab einem PPh_3/Cu -Verhältnis von 2:1. Chinoline und Pyridinderivate sind weniger effiziente Liganden. Der beste Diphosphor-Chelatligand war dppf, die Ausbeuten sind jedoch stets niedriger als mit

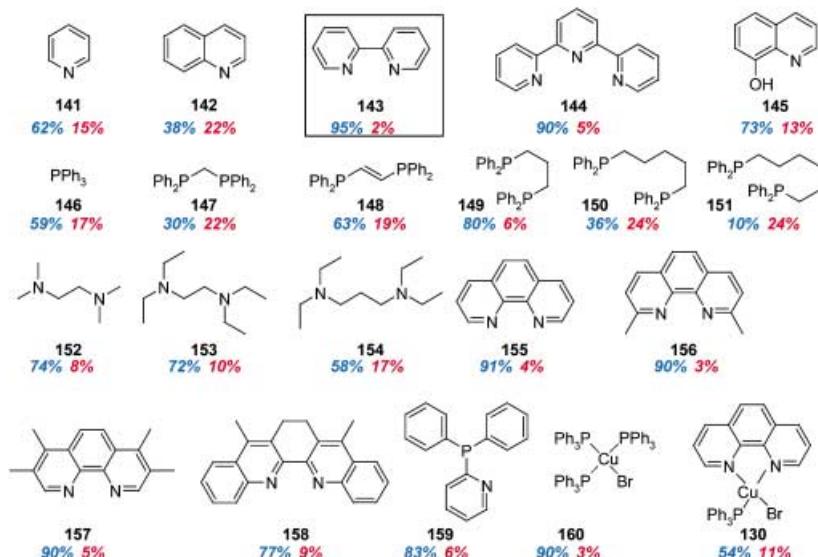


Schema 34. Schlüsselschritt: 10 Mol-% $[\text{Cu}(\text{neocuproin})(\text{PPh}_3)_3\text{Br}]$ (140), KOtBu , Toluol, 110 °C, 6–36 h.



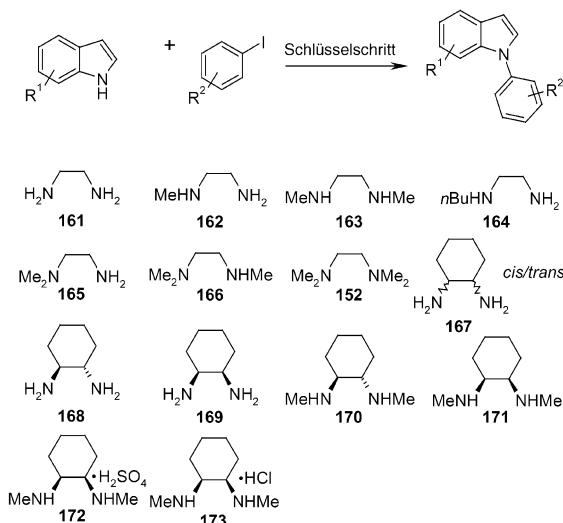
Schema 35. Schlüsselschritt: 3 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. Arylamin, 5 Mol-% Cul , KOtBu , Toluol, 135 °C, 14 h.

Diamino-Chelatliganden. 2,2'-Bipyridin (**143**) ergibt die höchsten Ausbeuten und Selektivitäten bei der Herstellung von Triarylaminen. Die Triphenylamin-Ausbeuten für die Liganden sind in Schema 36 in Blau gezeigt, die Diphenylamin-Ausbeuten in Rot. Weitere Untersuchungen zeigten, dass CuI/2,2'-Bipyridin-katalysierte Arylierungen mit elektronenreichen Arylaminen und Aryliodiden bei 115°C und einer Reaktionsdauer von 3.5 h mit hervorragenden Ausbeuten verlaufen (bis zu 100% Umsatz).



Schema 36. Schüsselschritt: 3 Äquiv. Arylhalogenid, 1 Äquiv. Arylamin, 5 Mol-% CuI, KOTBu, Toluol, 135 °C, 14 h.

Buchwald et al. zeigten, dass die Diamine **161**–**173** wie TMEDA (**152**) effiziente Liganden für die *N*-Arylierung verschiedener substituierter Indole sind (Schema 37).^[64] Die Reaktion mit 1–5 Mol-% CuI, 10–20 Mol-% Ligand und



Schema 37. Schüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. Indol, 5 Mol-% CuI, K₃PO₄, Ligand **152** oder **161**–**173**, Toluol, 135 °C, 14 h.

K₃PO₄ als Base in Toluol (110 °C, 24 h) liefert Ausbeuten bis zu 99%. In diesen Untersuchungen erwiesen sich **168** und **170** als die besten Liganden (Schema 38). Reaktionen mit **170** zeigten, dass CuI und Cu⁰ (in Form von Bronze) die effizientesten Kupferquellen sind. Kupfer(II)-Quellen wie Cu(OAc)₂, CuCl₂ und Cu(OMe)₂ sind gleichfalls geeignet, aber wesentlich weniger ergiebig. In allen Fällen wurde Arylierung der Liganden als Nebenreaktion beobachtet (bis zu 10%).

Die Anwendungsbreite dieser Methode wurde anhand der Reaktionen einer großen Palette funktionalisierter Indole (Schema 39) mit Arylhalogeniden (Schema 40) demonstriert (Ausbeuten: mit **168** blau, mit **170** rot). Benzoesäure-derivate und Phenole reagieren nicht, ebensowenig Substratkombinationen, in denen beide Reaktionspartner in 2-Position substituiert sind.

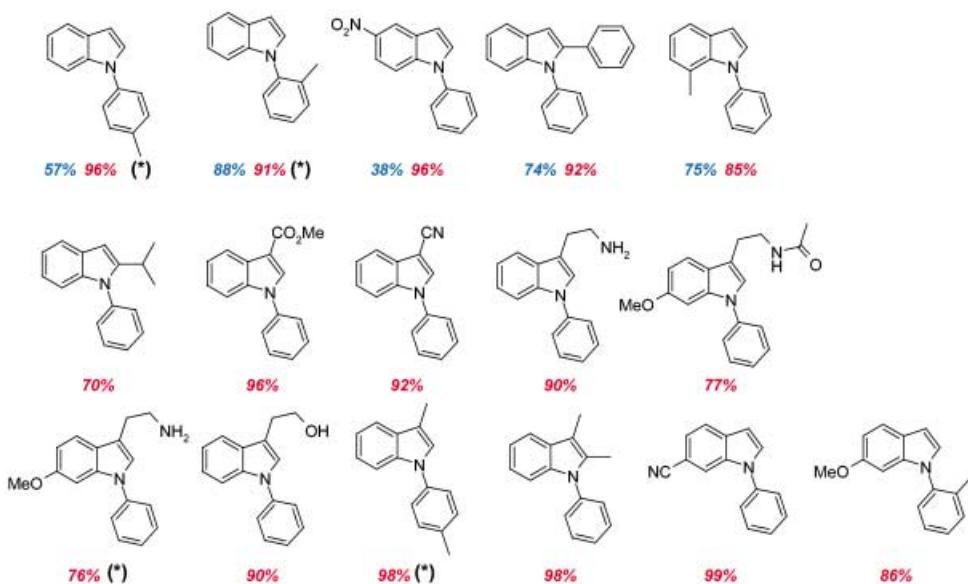
Eine große Auswahl an Diolliganden (**174**–**185**) wurde in der Kupfer-katalysierten Aminierung von Aryliodiden untersucht (Schema 41).^[65] Mit dem besten System, einer Mischung aus 5 Mol-% CuI, 2 Äquiv. Ethylen glycol (**174**) und K₃PO₄ als Base in 2-Propanol bei 80 °C, werden einheitlich hohe Ausbeuten der gewünschten Produkte erhalten. Diese Reaktion ist weder luft- noch feuchtigkeitsempfindlich. Andere Kupferquellen wie CuBr, CuCl und CuOAc konnten ebenso verwendet werden, ebenso wie Cs₂CO₃ als Base, jedoch werden in diesen Fällen größere Mengen *O*-arylierten

Ethylen glycols gebildet. Als Lösungsmittel kommt auch Butanol in Frage, weniger effektiv sind Toluol, Dioxan und DMF. Schema 42 zeigt eine Auswahl von Produkten aus Reaktionen von Benzylamin mit substituierten Aryliodiden. Viele primäre und sekundäre aliphatische Amine, auch solche mit zwei oder drei funktionellen Gruppen, reagieren selektiv unter diesen Bedingungen (Schema 43). Weder Amide noch Anilinderivate sind gute Substrate in diesen Reaktionen.

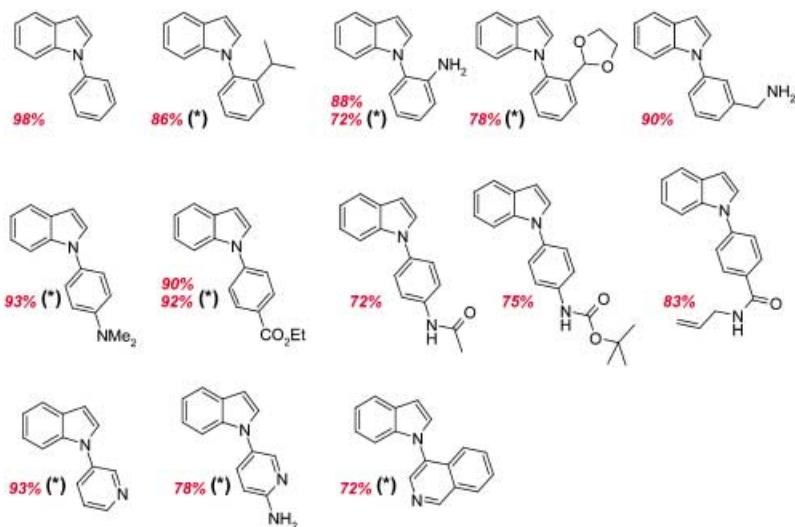
Auch Arylbromide sind nützliche Substrate: Die Produkte in Schema 44 wurden in anfänglichen Untersuchungen mit den Phenolliganden **186a** und **186b** hergestellt. Um bessere Bedingungen für die *N*-Arylierung von primären Alkylaminen zu finden, unter denen nur stöchiometrische

| Ligand | Ausbeute[%] 4 h | Ausbeute[%] 24 h | Ligand | Ausbeute[%] 4 h | Ausbeute[%] 24 h |
|------------|--------------------|---------------------|------------|--------------------|---------------------|
| 163 | 52 | 99 | 168 | 66 | 93 |
| 161 | 22 | 96 | 169 | 59 | 88 |
| 162 | 52 | 90 | 170 | 52 | 98 |
| 164 | 52 | 90 | 171 | 39 | 90 |
| 165 | 5 | 43 | 172 | 55 | 94 |
| 166 | 8 | 71 | 173 | 19 | 85 |
| 152 | <1 | 2 | 167 | 41 | 80 |

Schema 38. Schüsselschritt: 1.2 Äquiv. Arylbromid, 1 Äquiv. Indol, 5 Mol-% CuI, K₃PO₄, 20 Mol-% Ligand **152**, **161**–**173**, Toluol, 110 °C, 4–24 h.



Schema 39. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1,2 Äquiv. Indol, 5 Mol-% Cul, K_3PO_4 , 20 Mol-% Ligand **170**, Toluol, $110^\circ C$, 24 h; (*) ausgehend von Arylbromid.

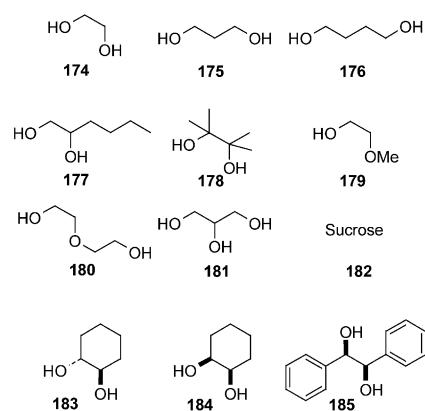
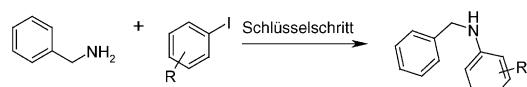


Schema 40. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1,2 Äquiv. Indol, 5 Mol-% Cul, K_3PO_4 , 20 Mol-% Ligand **170**, Toluol, $110^\circ C$, 24 h; (*) ausgehend von Arylbromid.

Mengen des Aryldonors benötigt werden, untersuchten Buchwald et al. eine Reihe anionischer Liganden mit Sauerstoff-Donorfunktionen (Schema 45).^[66] Sie fanden heraus, dass kommerzielles *N,N*-Diethylsalicylamid (**187**) die besten Ausbeuten liefert. Die Produkte sind in Schema 46 gezeigt; auch Substrate mit geringerer Reaktivität wie *ortho*-substituierte Arene und Heteroarylverbindungen können umgesetzt werden. Sekundäre Amine lieferten nach dieser Methode bisher nur schlechte Ergebnisse. Sowohl K_3PO_4 als auch K_2CO_3 sind wirksame Basen, DBU und DABCO hingegen nicht. DMF ist besser geeignet als Toluol, DME, Dioxan oder NEt_3 , man kann jedoch auch ganz auf ein Lösungsmittel verzichten: Obwohl die Reaktionsmischungen

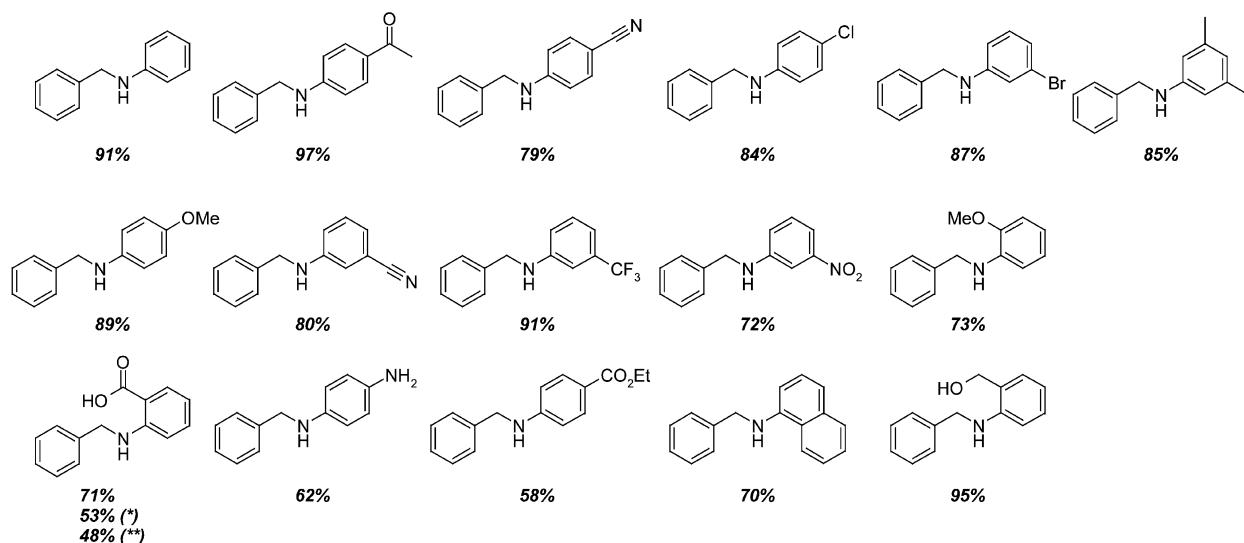
fest zu sein scheinen, werden einige Produkte in guten Ausbeuten erhalten (rot in Schema 46).

Die CuOAc-katalysierte intramolekulare Arylierung von *ortho*-Brom- und *ortho*-Chlorphenethylaminen mit nicht geschützten Stickstoffatomen wurde ebenfalls berichtet (Schema 47, siehe auch Schema 33). Dadurch bietet sich ein direkter Zugang zu Dihydroindolen und Tetrahydrochinolinen. Arylbromide sind die besseren Substrate, aber bei längeren Reaktionszeiten reagieren auch die Arylchloride. Mit CuI als Katalysator werden wesentlich schlechtere Ausbeuten erzielt; verantwortlich dafür ist vermutlich die bessere Löslichkeit von CuOAc.

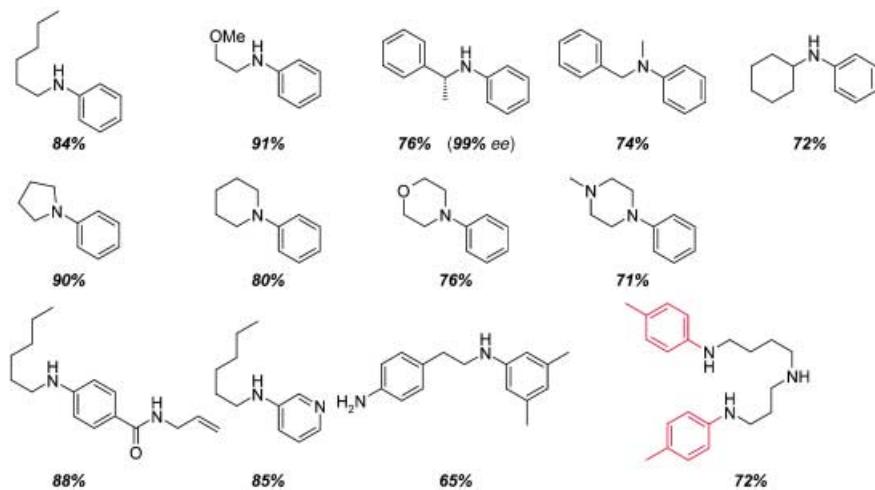


Schema 41. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1,2 Äquiv. Benzylamin, 10 Mol-% Cul, K_3PO_4 , 10–20 Mol-% Ligand **174–185**, $iPrOH$, $80^\circ C$, 18 h.

Kupplungen mit Kupferreagentien

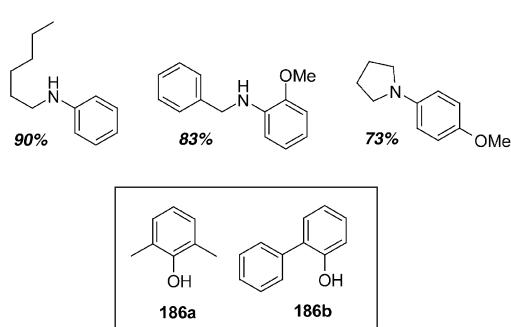


Schema 42. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1.2 Äquiv. Benzylamin, 5 Mol-% CuI, K_3PO_4 , 2 Äquiv. Ethylenglycol, *iPrOH*, $80^\circ C$, 5–72 h; (*) ausgehend von Arylbromid; (**) ausgehend von Arylchlorid.

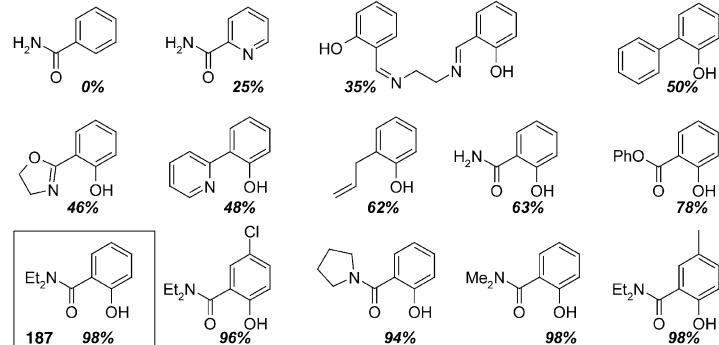


Schema 43. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1.2 Äquiv. Amin, 5 Mol-% CuI, K_3PO_4 , 2 Äquiv. Ethylenglycol, *iPrOH*, $80^\circ C$, 12–40 h.

Mit ähnlichen Reaktionsbedingungen wie in Schema 41 (2.5 Mol-% CuI, 2 Äquiv. K_3PO_4 und 1 Äquiv. $HO(CH_2)_2OH$ in *iPrOH* bei $75^\circ C$) können Aminoalkohole (1.2 Äquiv.) mit Aryliodiden selektiv und in guten Ausbeuten am Stickstoffatom aryliert werden (Schema 48).^[67] Der Aminoalkohol wird als limitierendes Reagens mit dem Aryliodid, 2.5 Mol-% CuI und 2 Äquiv. NaOH in DMSO/H₂O (2:1) oder *iPrOH* bei $90^\circ C$ umgesetzt. Es ist ebenfalls möglich, das Aryliodid als limitierendes Reagens einzusetzen, wenn wertvolle chirale Ausgangsmaterialien umgesetzt werden sollen. Auch K_3PO_4 kann als Base verwendet werden. Nach Reaktionszeiten von etwa 16 h wird ausschließlich das *N*-arylierte Produkt isoliert. Diese Methode ist komplementär zur



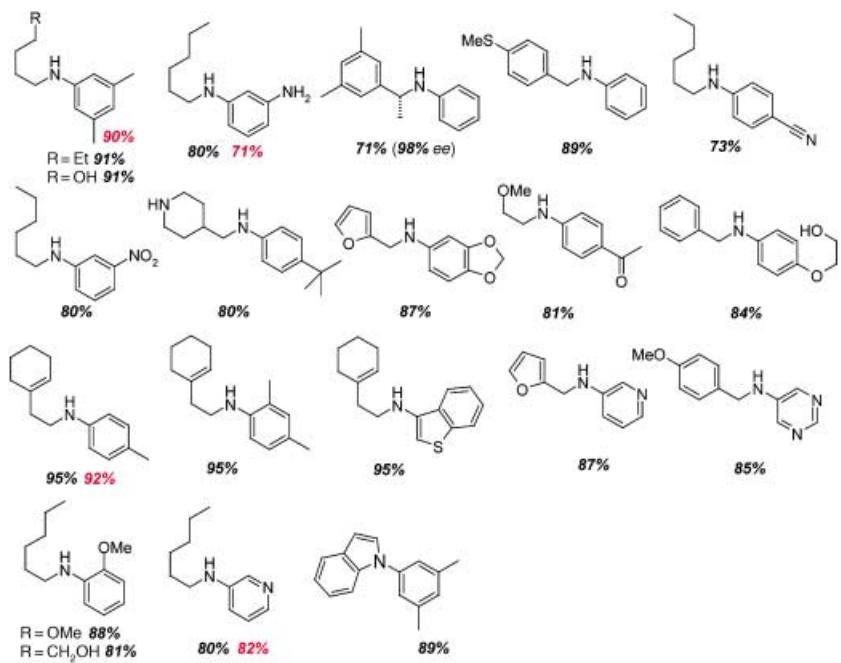
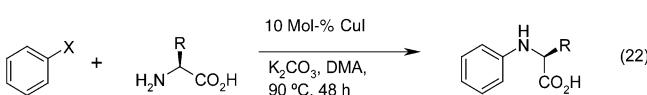
Schema 44. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylbromid, 1.2 Äquiv. Amin, 5 Mol-% CuI, K_3PO_4 , 20 Mol-% 186a oder 186b, *n*HexNH₂, Toluol, $100^\circ C$, 5–72 h.



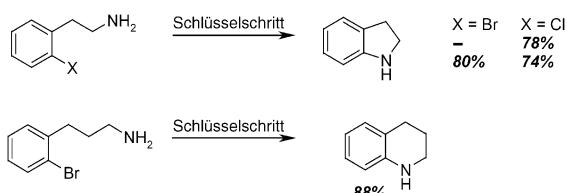
Schema 45. Einige Liganden, die bei der Reaktion von 5-Brom-*meta*-xylol und *n*HexNH₂ verwendet wurden.

Epoxid-Aminolyse und daher potenziell in der stereoselektiven Synthese von β -Aminoalkoholen anwendbar.

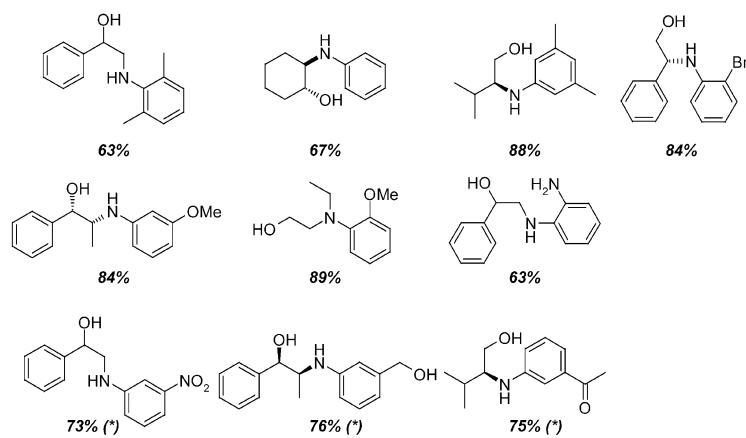
Über die *N*-Arylierung von α -Aminosäuren mit Arylhalogeniden wurde ebenfalls berichtet [Gl. (22)].^[68]



Schema 46. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1.5 Äquiv. Amin, 5 Mol-% Cul, K_3PO_4 , 20 Mol-% 177, DMF, 90 °C, 18–22 h; Ausbeuten in Rot: Reaktion ohne Lösungsmittel, 100 °C, 18–22 h.



Schema 47. Schlüsselschritt: 5 Mol-% CuOAc, 2 Äquiv. K_3PO_4 , 20 Mol-% 177, DMF, 35–100 °C, 12–48 h.



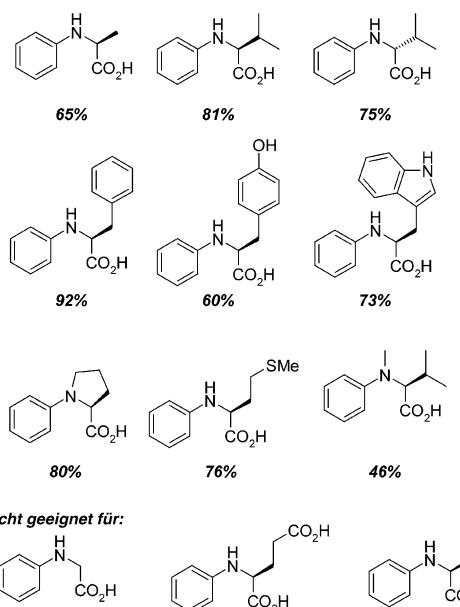
Schema 48. Schlüsselschritt: 1.2 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. Aminoalkohol, 2.5 Mol-% Cul, NaOH, DMSO/H₂O (2:1) oder *i*PrOH, 90 °C, 15–17 h; (*) 1.2 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. Aminoalkohol, 2.5 Mol-% Cul, K_3PO_4 , 1 Äquiv. Ethylenglycol, *i*PrOH, 75 °C, 16 h.

α -Aminosäuren üben einen beschleunigenden Effekt auf die Reaktion aus, sodass die Ullmann-Kondensationen bei niedrigeren Temperaturen ablaufen. Mit verschiedenen Aminosäuren, Arylhalogeniden und Kupferquellen gelingt die Synthese einer Reihe von Produkten (Schemata 49–51).

3.1.1. Totalsynthese von Verbindungen mit pharmazeutischem Potenzial

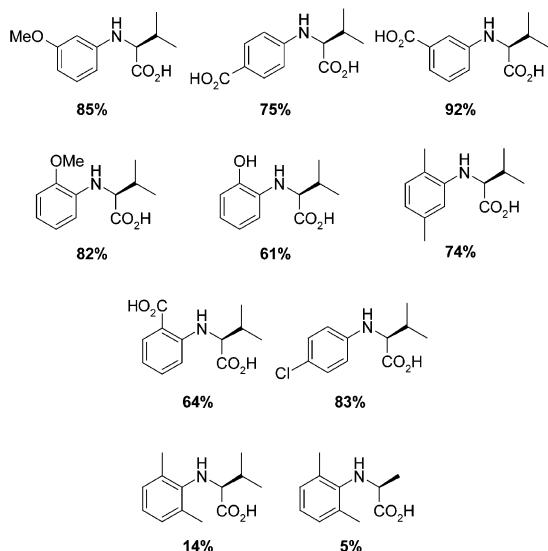
In Kupfer-vermittelten Reaktionen von L-Valin mit *ortho*-Iodbenzoësäure-Derivaten als Aryldonoren wurden die Bedingungen aus Schemata 42–44 für die Herstellung der Schlüsselintermediate **188–190** angewandt (Schema 52). Diese Verbindungen wurden durch Standardreaktionen zum Benzolactam-V8 umgesetzt, das somit in einer effizienten Totalsynthese zugänglich ist.

Auch β -Aminosäureester sind nützliche Substrate in der CuI-katalysierten Kupplungsreaktion mit Arylhalogeniden. Mit Aryliodiden werden nach kürzeren Reaktionszeiten bei niedrigen Temperaturen höhere Ausbeuten erzielt als mit Bromiden; Arylchloride reagieren nicht. Während der Reaktionen werden die Ethylesterfunktionen gespalten, sodass die entsprechenden Carbonsäuren als Produkte isoliert werden (Schema 53). Eine intramole-



Schema 49. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylhalogenid, 1 Äquiv. Aminosäure, 10 Mol-% Cul, 1.5 Äquiv. K_2CO_3 , DMA, 90 °C, 48 h.

Kupplungen mit Kupferreagentien

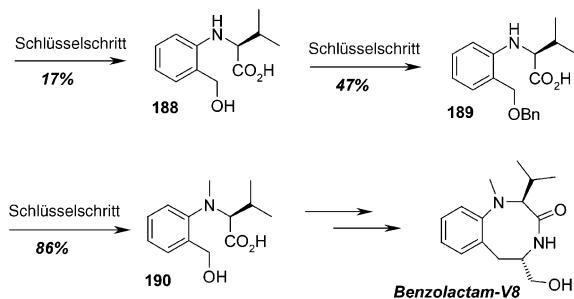


Schema 50. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylhalogenid, 1 Äquiv. Aminosäure, 10 Mol-% Cul, 1.5 Äquiv. K_2CO_3 , DMA, 90–110°C, 48 h.

kulare Version dieser Reaktion fand in einer einfachen Synthese von Lotrifiban (SB-214857) Anwendung: Die β -Aminosäurefunktion beschleunigt die CuI-katalysierte intramolekulare *N*-Arylierung (Schema 54).^[69a] Dieser Schlüsselschritt verläuft ohne Racemisierung mit 67% Ausbeute; die entsprechende Aryl-Fluorid-Substitution war von 5% Racemisierung begleitet.

Parallel dazu untersuchten Hayes et al. eine ähnliche SB-214857-Synthese.^[69b] Aminosäuren mit hydrophilen Substituenten in α -Stellung reagieren unter diesen Reaktionsbedingungen jedoch nur sehr schlecht. Dies ist vermutlich auf die schlechte Löslichkeit des Substrats zurückzuführen: Aspartamsäure reagiert nicht unter den zuvor beschriebenen Bedingungen (Schema 49); bei Zusatz von Tetrabutylammoniumhydroxid werden die gewünschten Produkte in mäßigen Ausbeuten erhalten, wenn die Reaktion mit CuI in MeCN, DMF oder DMA durchgeführt wird.

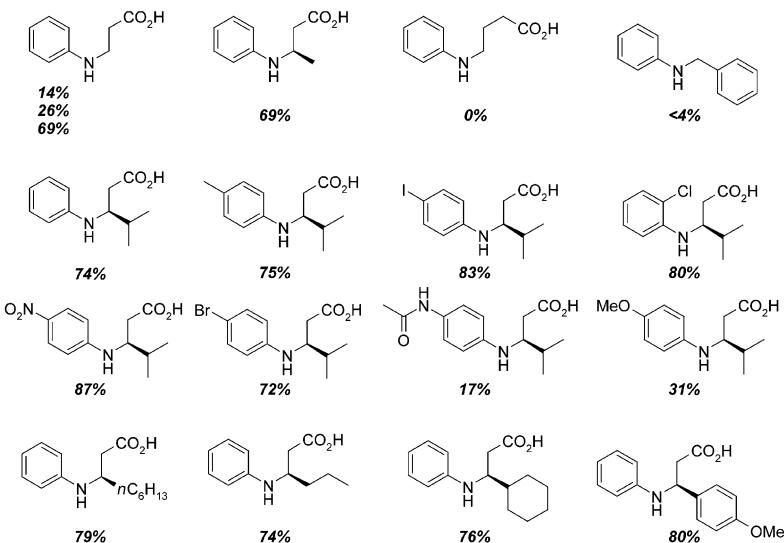
Um die erfolgversprechenden Ergebnisse zu verbessern, wurden viele Kupferkatalysatoren untersucht: Die Katalyseeffizienz hängt hauptsächlich vom Oxida-



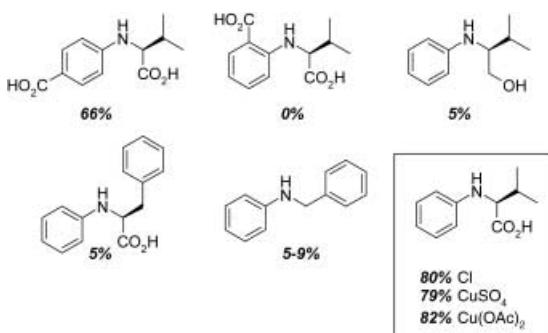
Schema 52. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylhalogenid, 1 Äquiv. Aminosäure, 10 Mol-% Cul, 1.5 Äquiv. K_2CO_3 , DMA, 90°C, 48 h.

tionszustand des Kupfers ab ($Cu^0 > Cu^I > Cu^{II}$). Das beste System, eine Mischung von 19 Mol-% Raney-Kupfer und 1 Mol-% Cu_2O , wurde bei der Synthese von SB-214857 verwendet (Schema 55). Mit längerer Reaktionszeit verschlechtert sich jedoch die Enantiomerenreinheit des Produkts.

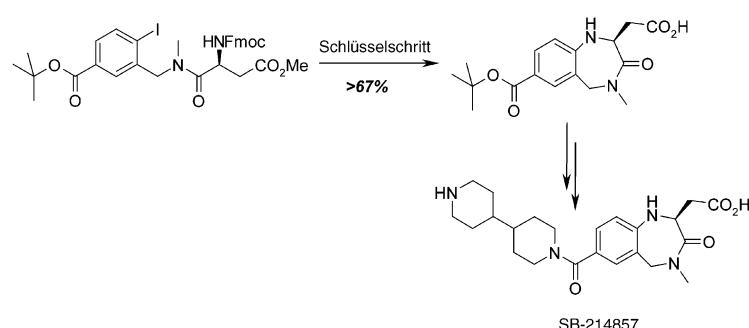
Ma et al. konnten zeigen, dass auch 1,4-Diiodbenzol ein gutes Elektrophil für die Arylierung von β -Aminosäureestern



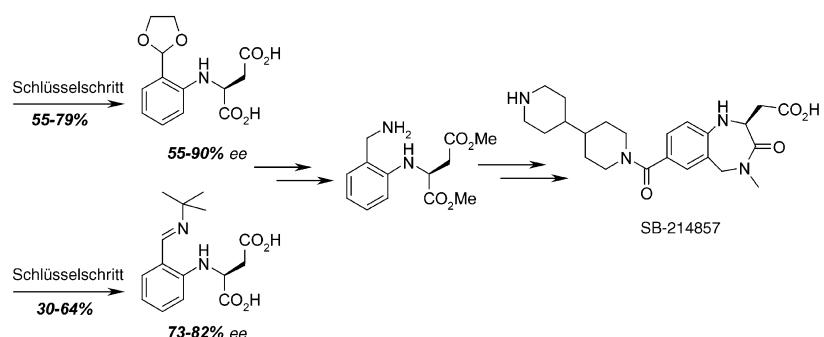
Schema 53. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylhalogenid, 1 Äquiv. Aminosäure, 10 Mol-% Cul, 2.5 Äquiv. DMF, kat. H_2O , 90–110°C, 48 h.



Schema 51. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylhalogenid, 1 Äquiv. Aminosäure, 10 Mol-% Cul, 1.5 Äquiv. K_2CO_3 , DMA, 75 °C, 24–48 h.



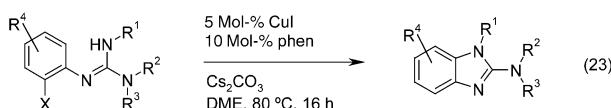
Schema 54. Schlüsselschritt: 10 Mol-% Cul, 2.5 Äquiv. DMF, kat. H_2O , 90 °C, 48 h.



Schema 55. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylbromid, 1 Äquiv. Aspartamsäure, 19 Mol-% Raney-Kupfer, 1 Mol-% Cu₂O, 2 Äquiv. TBAF (40% in H₂O), MeCN, Rückfluss, 18 h.

191 ist. Diaminierung tritt nicht auf, und obwohl die Reaktion 2 Tage dauert, kann **192** in guter Ausbeute (72 %) im 10 g-Maßstab erhalten werden. Das Produkt wurde über **193** in den Naturstoff Martinellinsäure umgewandelt (Schema 56).^[70]

Die effiziente intramolekulare Arylierung einer Guanidinfunktion bietet einen Zugang zu 2-Aminobenzimidazolen [Gl. (23)].^[71]



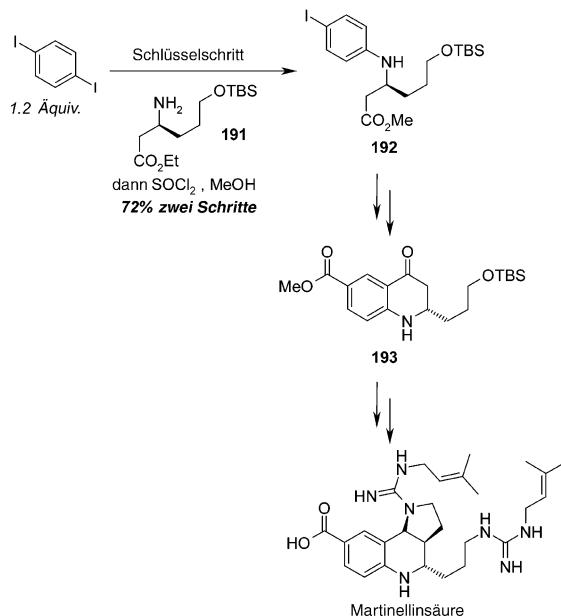
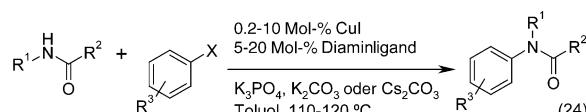
Im direkten Vergleich war der Katalysator CuI/Phenanthrolin einem Palladiumkatalysator überlegen, sowohl in Hinblick auf Ausbeuten und Selektivität als auch bezüglich der Bandbreite möglicher Produkte (Schema 57). Einen weiteren Vergleich von Kupfer- und Palladium-katalysierten Systemen führten Buchwald et al. anhand der Synthese von 6-Aminooimidazo[1,2-*a*]pyridinen mit Aryliodiden durch.^[72] Wiederum reagierte das Kupfer-katalysierte System (5–15 Mol-% CuI/**174**/K₃PO₄) von Buchwald et al.^[65] (Schema 38) deutlich besser, in einigen Fällen musste die Temperatur optimiert werden (85–112 °C). Schema 58 zeigt einige Produkte sowie die Ausbeuten der Kupfer- und Palladium-vermittelten Reaktionen (schwarz bzw. rot).

3.2. *N*-Arylierung von Amiden: Verbesserungen der Goldberg-Variante

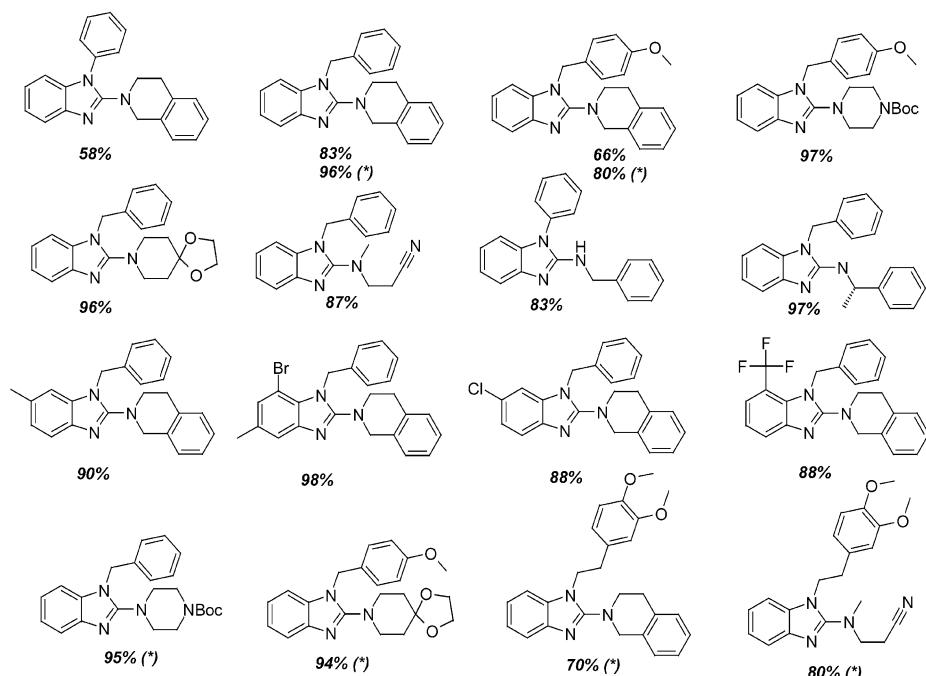
Buchwald et al. haben entscheidend zur Entwicklung Kupfer-katalysierter *N*-Arylierun-

gen von Amiden mit Arylhalogeniden beigetragen [Gl. (24), Schemata 59–63].^[73–75]

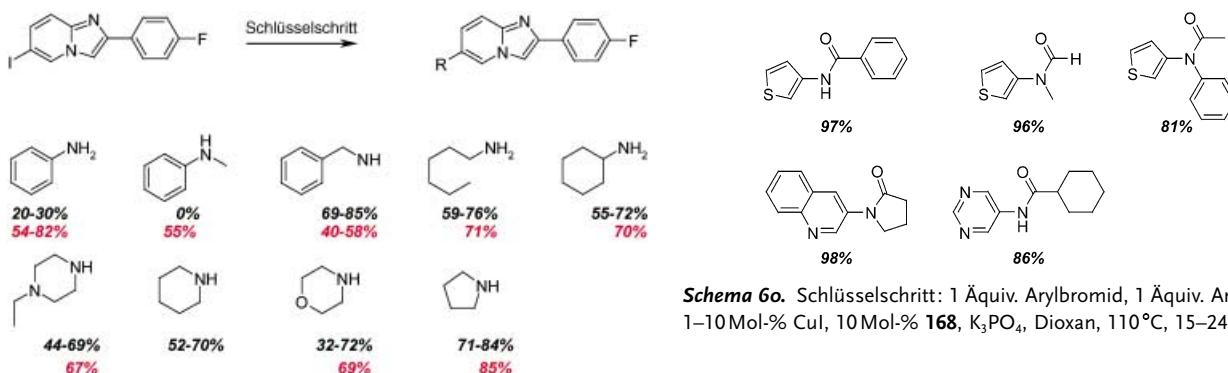
Sie untersuchten den Einfluss von Liganden systematisch und bestätigten, dass zweizähnige Che-



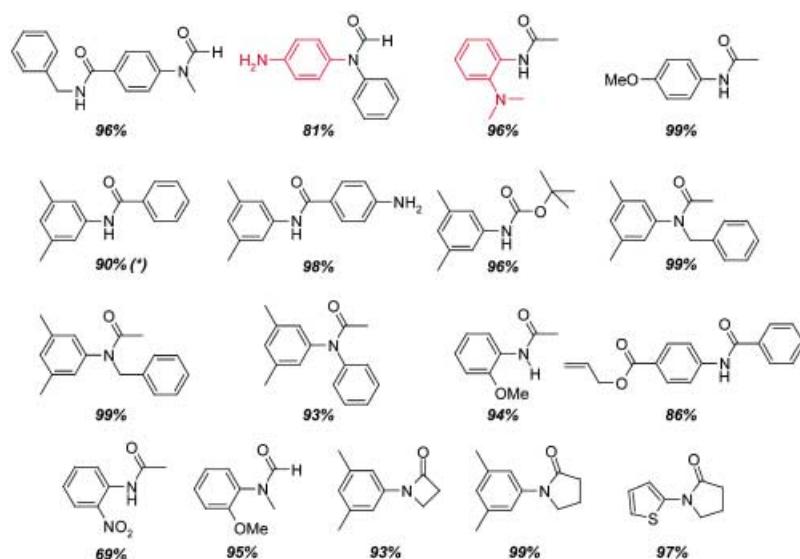
Schema 56. Schlüsselschritt: 10 Mol-% CuI, 3 Äquiv. K₂CO₃, DMF, kat. H₂O, 100 °C, 48 h.



Schema 57. Schlüsselschritt: 5 Mol-% CuI, 2 Äquiv. Cs₂CO₃, 10 Mol-% phen, DME, 80 °C, 16 h; (*) ausgehend von Aryliodid.



Schema 58. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Stickstoff-Nucleophil, 5–15 Mol-% CuI, 2 Äquiv. Ethylenglycol, K_3PO_4 , $iPrOH$, 85–112 °C, 20–48 h.



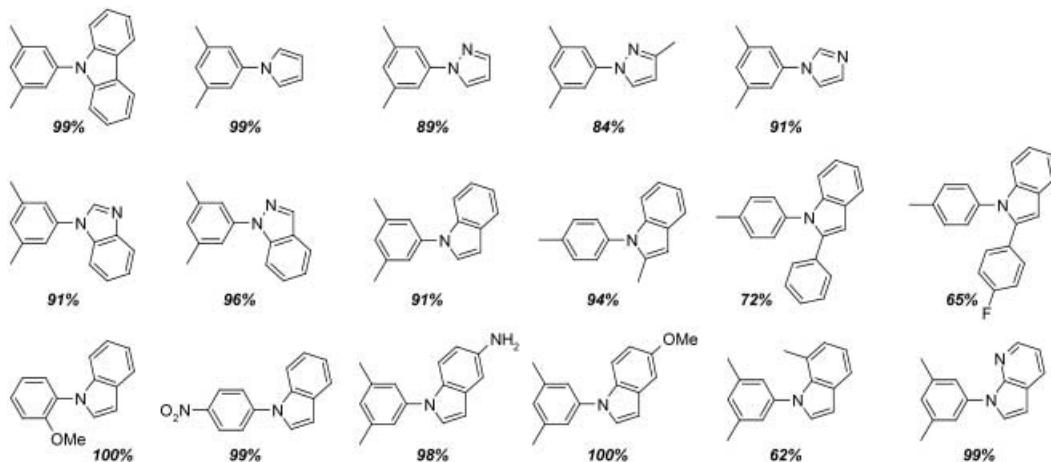
Schema 59. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. Amid, 10 Mol-% CuI, 10 Mol-% 168, K_3PO_4 , Dioxan, 90–110 °C, 23 h. (*) 1 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. Amid, 10 Mol-% CuI, 5 Mol-% CuI 168, 2 Äquiv. Cs_2CO_3 , Dioxan, RT, 46 h.

latliganden wie **168** und **170** die Reaktionen beschleunigen. Reaktionen in *n*-Hexan ergeben alle Produkte in nahezu quantitativen Ausbeuten. Billiges racemisches *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (**168**) in Kombination mit CuI und einer Base (K_3PO_4 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 oder $NaOtBu$) ist ein generell anwendbarer und effizienter Katalysator für die *N*-Arylierung von Amiden mit Aryl- und Heteroaryliodiden und -bromiden.

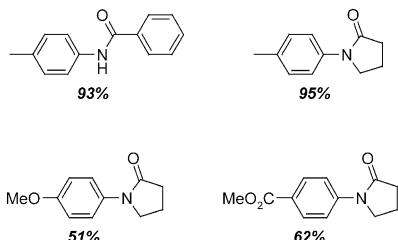
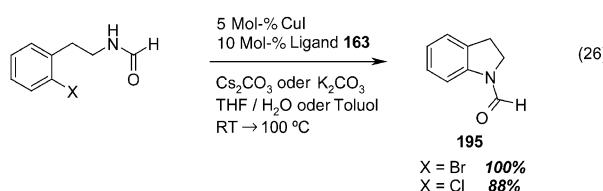
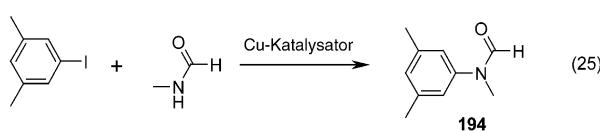
3.2.1. Die beste Kupferquelle

Bei der Synthese von **194** wurde eine Reihe einfach zugänglicher Kupferquellen untersucht [Gl. (25)]: Bronze (mit Cu^0), $CuCl$, $CuSCN$, Cu_2O , $CuCl_2$, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, $Cu(OAc)_2$ und $[Cu(acac)_2]$ sind Alternativen zu CuI. Obwohl in den folgenden Untersuchungen nur CuI eingehender betrachtet wurde, kann doch angenommen werden, dass andere Kupferquellen in den meisten Transformationen eingesetzt werden können.

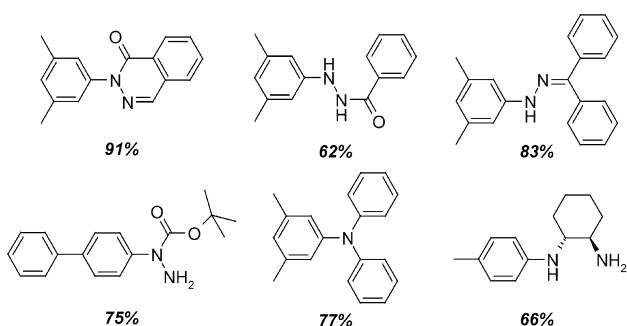
Zwischen den pK_{HA} -Werten des Amids und der Base gilt eine interessante Beziehung: Um gute Ausbeuten zu erzielen, sollte der pK_{HA} -Wert der Base unter dem des Amids liegen. Allerdings sind weitere Studien zu den



Schema 61. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1,2 Äquiv. Azol, 10 Mol-% CuI, 10 Mol-% 168, K_3PO_4 , Dioxan, 110 °C, 24 h.



Schema 62. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylchlorid, 1 Äquiv. Amid, 5 Mol-% CuI, 11 Mol-% **170**, K_3PO_4 , Dioxan, $110\text{--}130^\circ\text{C}$, 23 h.



Schema 63. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. Stickstoff-Nucleophil, 1–20 Mol-% CuI, 10 Mol-% **168** oder **170**, K_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 oder NaOtBu , Dioxan, 110°C , 24 h.

Auswirkungen von chelatisierenden und nicht-chelatisierenden Liganden auf die Stabilitätskonstanten der katalytisch aktiven Kupfer-Amin-Spezies erforderlich, um gezielt katalytische Systeme entwickeln zu können.

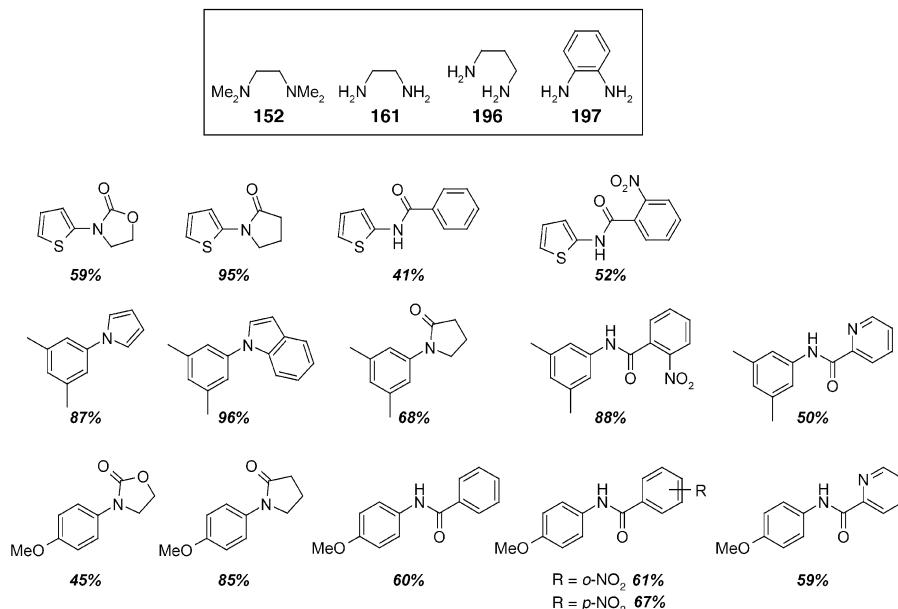
Auch Arylchloride können als elektrophile Arylierungspartner eingesetzt werden. Ligand **170** erwies sich hier als die beste Wahl (Schema 62). Eine Reihe von Stickstoff-Nucleophilen reagierte mit Aryliodiden selektiv unter Bildung nur eines Isomers (Schema 63).

Die intramolekulare Arylierung einer Amidfunktion mit dem Arylchlorid oder -bromid ergibt **195** in 88 bzw. 100 % Ausbeute bei Raumtemperatur [Gl. (26)]. Dieses Ergebnis entspricht den Resultaten Palladium-vermittelter Strategien. Ohne den Liganden **163** findet keine Reaktion statt.

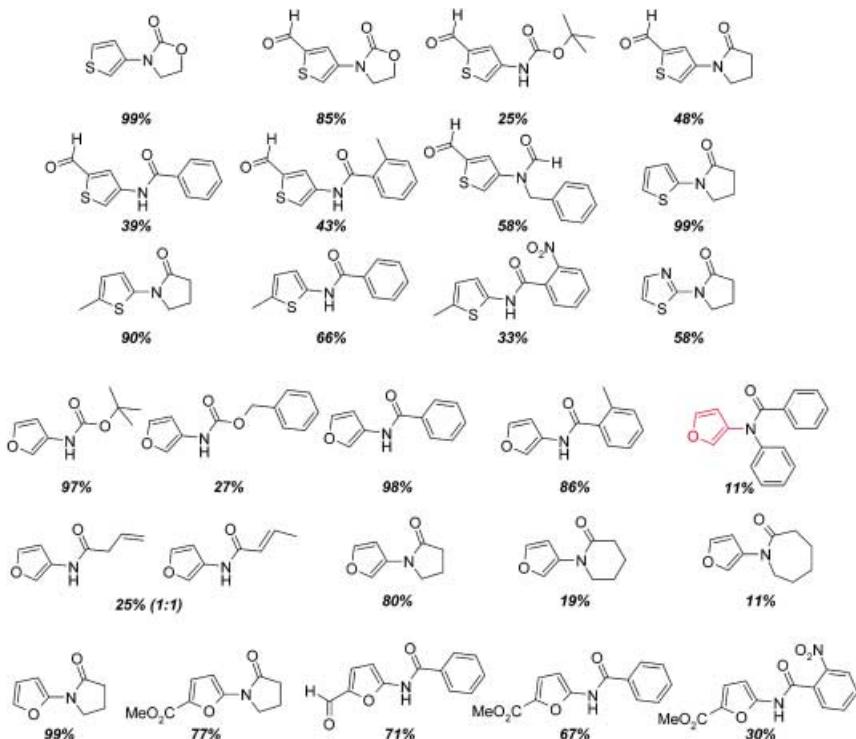
Kang et al. zeigten, dass die katalytische Kreuzkupplung von Heteroarylhalogeniden mit primären und sekundären Amiden oder Carbamat mit 10 Mol-% CuI/**161** und K_3PO_4 als Base am besten verläuft (Schema 64).^[75] Viele andere Diamin-Liganden sind ebenfalls geeignet (z. B. **152**, **196** und **197**). Wenn die Liganden in Kombination mit der richtigen Base eingesetzt werden, verlaufen die Reaktionen von Iodthiophen, 3,5-Dimethyliodbenzol und *para*-Methoxyiodbenzol mit Amiden in Ausbeuten von 45–96 %. Padwa et al. untersuchten kürzlich die Amidierung von Thiophen- und Furanhalogeniden nach dieser Methode. Die Reaktion mit Amiden oder Carbamat führt zu einer Reihe von 2- und 3-Amidothiophenen und -furanen (Schema 65). Mit Thiazol erhält man das gewünschte Produkt in 58 % Ausbeute.^[76]

3.2.2. Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Mikrowellenbestrahlung

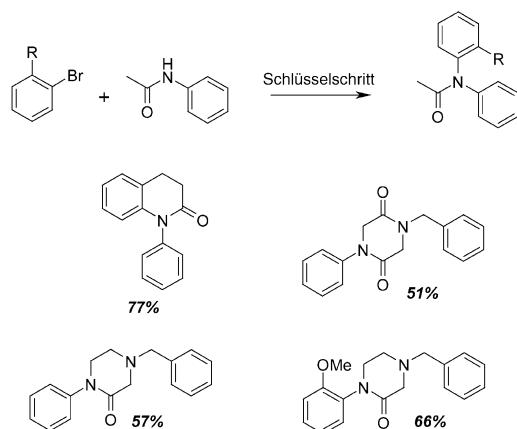
Lange et al. nutzten die Amidierung von Arylbromiden als Schlüsselschritt bei der Synthese von *N*-Arylpiperazinen, -piperazindionen und -3,4-dihydrochinolinonen (Schema 66);^[77] als Katalysator verwenden sie 10 Mol-% CuI, als Lösungsmittel NMP und K_2CO_3 als Base. Durch Mikrowellenbestrahlung der Reaktionsmischung wurden die Produkte bereits nach kurzer Zeit (20–40 min) in guten Ausbeuten erhalten.



Schema 64. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1.2 Äquiv. Amid, 10 Mol-% CuI, 10 Mol-% **161**, K_3PO_4 , Dioxan, 110°C , 24 h.



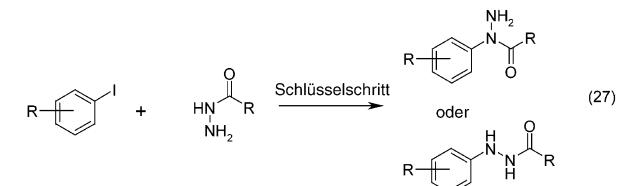
Schema 65. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Thiophen- oder Furanhalogenid, 1.2 Äquiv. Amid, 10 Mol-% CuI, 4.3 Äquiv. K_2CO_3 , Dioxan, 110°C, 24 h.



Schema 66. Schlüsselschritt: 1.5 Äquiv. Arylbromid, 1 Äquiv. Amid, 10 Mol-% CuI, 1 Äquiv. K_2CO_3 , NMP, Mikrowellenbestrahlung (250 W), 190°C, 20–40 min.

3.2.3. N-Aminoamide als Substrate

Für die Arylierung von *N*-Aminoamiden ist das Katalysatorsystem CuI/1,10-Phenanthrolin/ Cs_2CO_3 geeignet (Schemata 67 und 68).^[78] Bei langen Reaktionszeiten (24 h bei 80°C) werden in allen Fällen hohe Ausbeuten erzielt [Gl. (27)]. Die Reaktion toleriert bemerkenswert viele funktionelle Gruppen, z.B. enolisierbare Ketogruppen, primäre und phenolische Hydroxygruppen, primäre Arylaminofunktionen, Ester- und Nitrilfunktionen.



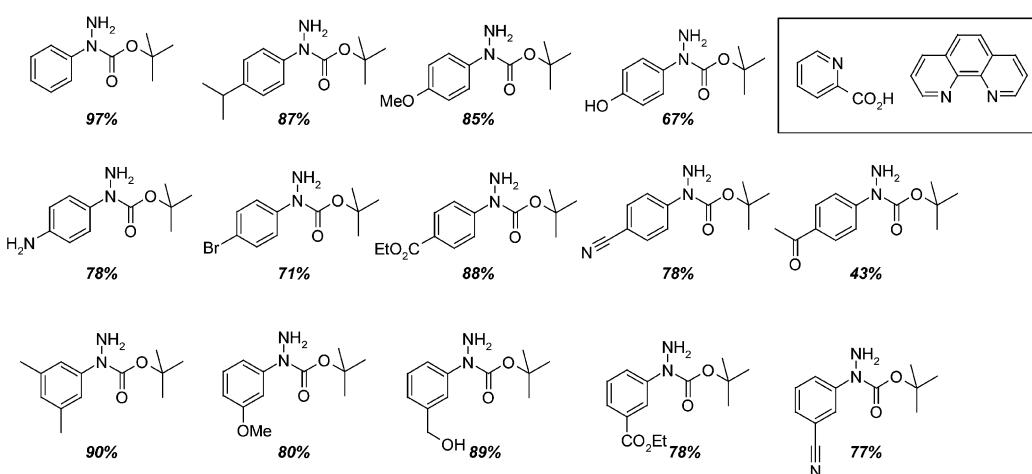
Die Reaktion verläuft vollständig regioselektiv: *N*-Boc-Hydrazin reagiert ausschließlich mit *meta*- und *para*-substituierten Aryliodiden (Schema 67), mit *ortho*-substituierten Aryliodiden ist die Ausbeute schlechter. Ohne Ligand wird keinerlei Regioselektivität beobachtet. Mit Benzoesäurehydrazid werden in moderaten bis guten Ausbeuten regioselektiv die *N*-arylierten Produkte erhalten (Schema 68).

Mit hochreinen Reagentien (3 Mol-% CuI/10 Mol-% 168/2 Äquiv. K_2CO_3) und optimierten Bedingungen können Oxazolidinone durch *N*-Arylierung in substituierte *N*-Aryloxazolidinone umgewandelt werden (Schema 69).^[79] Substituierte Oxazolidinone reagieren ebenfalls gut: Trehan et al. bedienten sich dieser Reaktion bei einer Synthese von racemischen Linezolid und Toloxaton (Schema 70).

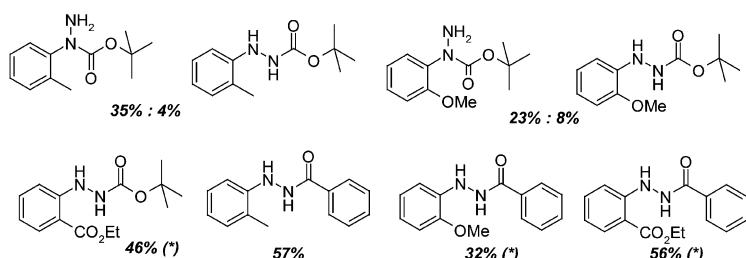
4. Arylhalogenide als Aryldonoren: *C(Aryl)-O-Verknüpfung*

4.1. Katalytische Kupfer-Methoden und ihre Substrate

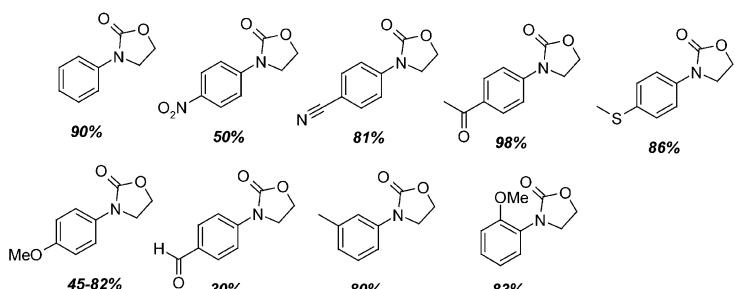
Buchwald et al. verbesserten die Synthese von Diarylthern aus Phenolen und Arylbromiden oder -iodiden durch



Schema 67. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1,2 Äquiv. *N*-Aminoamid, 1–5 Mol-% Cul, 10–20 Mol-% phen, 1,4 Äquiv. Cs_2CO_3 , DMF, 80 °C, 21 h.
Im Kasten: verwendete Liganden.



Schema 68. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1,2 Äquiv. *N*-Aminoamid, 1–5 Mol-% Cul, 10–20 Mol-% **130**, 1,4 Äquiv. Cs_2CO_3 , DMF, 80 °C, 21 h;
(*) mit Picolinsäure.

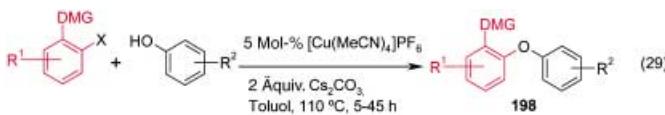


Schema 69. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylbromid, 3 Mol-% Cul, 10 Mol-% **168**, 2 Äquiv. K_2CO_3 , Dioxan, 110 °C, 15 h.

die Einführung von Cs_2CO_3 als Base in der Ullmann-Arylierung [Gl. (28)].^[80] Die Reaktionen benötigen katalytische Mengen Ethylacetat als Additiv und sind nach 12–26 h beendet.

Kupferquellen wie $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, CuCl , CuBr , CuI , CuBr_2 und CuSO_4 sind gleichermaßen gut geeignet

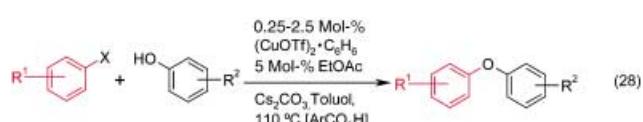
(Schema 63). Bei Reaktionen mit weniger reaktiven Phenolen müssen äquimolaren Mengen Naphthalin-1-carbonsäure zugesetzt werden, um die Löslichkeit von Kupferphenoxid und/oder Caesiumphenoxid zu erhöhen. Die Verwendung von Molekularsieb verbessert gleichfalls die Reaktivität des Systems. Mit diesen Bedingungen war es zum ersten Mal möglich, Ullmann-Kondensationen von nichtaktivierten Arylhalogeniden mit wenig reaktiven und sterisch anspruchsvollen Phenolen durchzuführen (Schema 71).

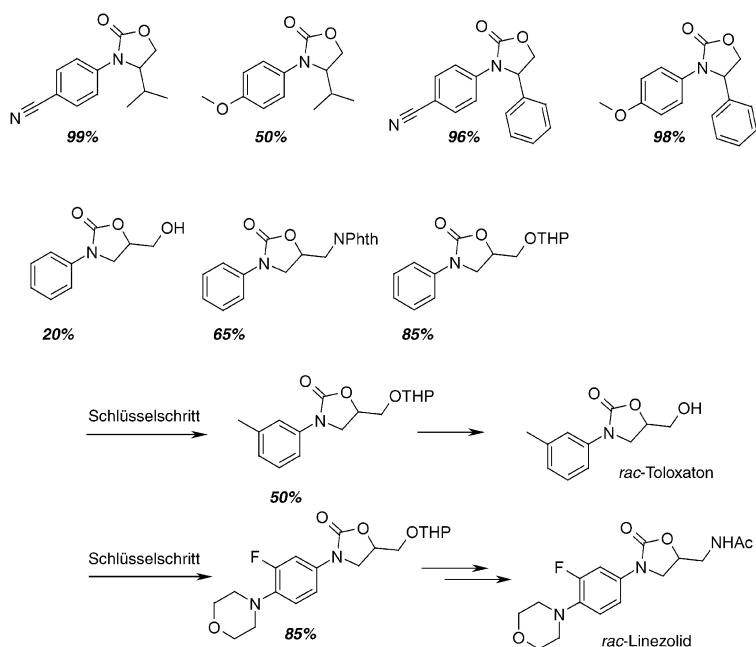


Verbenachalcon enthält eine 2-Hydroxy-2'-methoxydiphenylether-Substruktur. Die Etherverküpfung wurde durch Kupfer-katalysierte Reaktion von 2-Benzyloxybrombenzol mit einem 2-Methoxyphenol aufgebaut (Schema 72), eine Verknüpfung mit 2-Bromanisolderivaten als Elektrophilen gelang jedoch nicht.^[81] Snieckus et al. bedienten sich einer eleganten dirigierenden *ortho*-Metallierungsstrategie, um die Verbindungen **198** mit 1,2,3-trisubstituierten Phenyleinheiten aufzubauen [Gl. (29)].^[82]

Bei dieser Methode verwendeten sie 5 Mol-% $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ anstelle von luftempfindlichem $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$. Ausgehend von Aryliodiden, -bromiden und sogar *ortho*-Chlorbenzamiden, die schlechte Substrate in Ullmann-Kondensationen sind, wurden verschiedenartige Produkte erhalten (Schema 73). Auch Arylthiole und Benzylamine sind geeignete Substrate.

Die Kombination von $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}]$ und Cs_2CO_3 in NMP ist gut geeignet für die Synthese von Diarylethern aus elektronenreichen Arylbromiden und elektronenreichen Phenolen (Schema 74).^[83] Mit 5 Mol-% Katalysator sind Reaktionszeiten bis 48 h erforderlich, um sehr gute Ergebnisse zu liefern, mit 20 Mol-% bis stöchiometrischen Katalysatoren.





Schema 70. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylbromid, 3–5 Mol-% CuI, 10 Mol-% **168**, 2 Äquiv. K_2CO_3 , Dioxan, 110°C, 15 h.

satormengen kann die Reaktionszeit auf 24 h reduziert werden. Reaktionen mit K_2CO_3 , $KOrBu$ oder DMAP als Base oder mit Toluol als Lösungsmittel sind nicht erfolgreich.

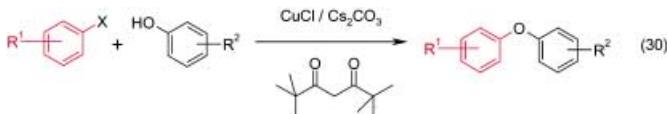
Die Wahl der Schutzgruppe an der Aminofunktion ist entscheidend bei der Synthese von *para*-Aminomethoxyderivaten durch eine Ullmann-Reaktion ausgehend von 2-Fluor-4-iodanilin.^[84] Mit nicht geschütztem Anilin werden die gewünschten Produkte ebenso wenig erhalten wie mit den Methylacetamid-, Methylcarbamat-, Phthalimid- oder Benzophenonimin-geschützten Derivaten. Die Maskierung als 2,5-Dimethylpyrroliderivat gefolgt von Methoxylierung mit

$NaOMe$ in $MeOH$ unter Verwendung von 15 Mol-% CuI oder CuCl als Katalysator ergibt die gewünschten Produkte mit guten Ausbeuten (Schema 75).

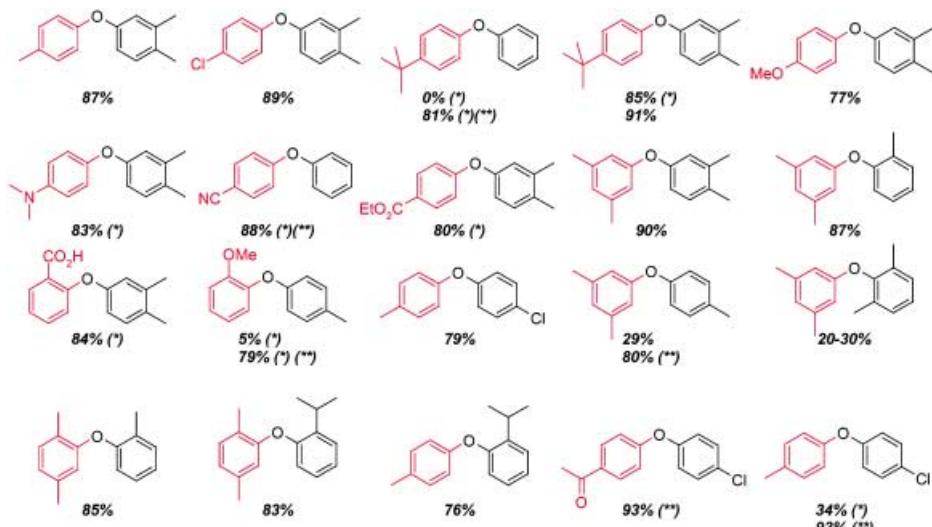
Buchwald et al. zeigten, dass man bei der Kupplung von Aryliodiden mit aliphatischen Alkoholen in Gegenwart katalytischer Mengen CuI/1,10-Phenanthrolin und Cs_2CO_3 als Base anstelle der Alkoxide auch den Alkohol einsetzen kann (Schema 76).^[85] In Schema 77 sind einige Verbindungen gezeigt, die durch Reaktionen mit dem Alkohol als Lösungsmittel bzw. in Toluol mit 2 Äquivalenten eines teuren Alkohols erhalten wurden.

4.2. Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Additive

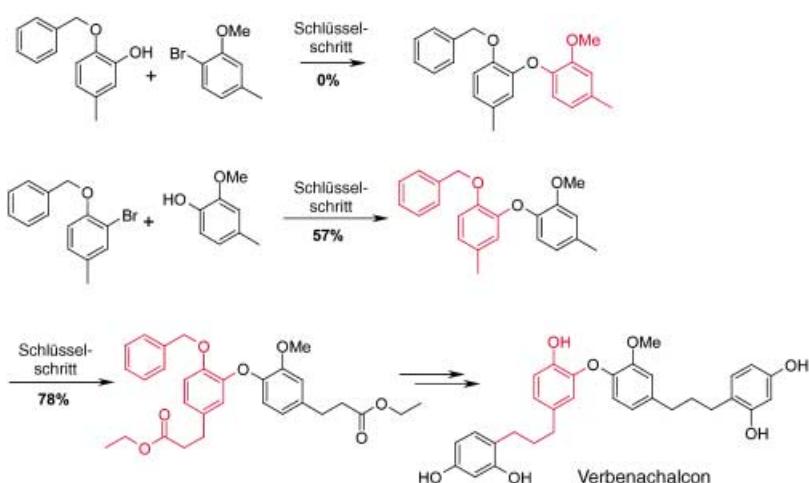
Bei Zugabe von 2,2,6,6-Tetramethylheptan-3,5-dion (TMHD) verläuft die Synthese von Diarylethern durch Ullmann-Kondensation mit CuCl und Cs_2CO_3 10–15-mal schneller [Gl. (30)].^[86]



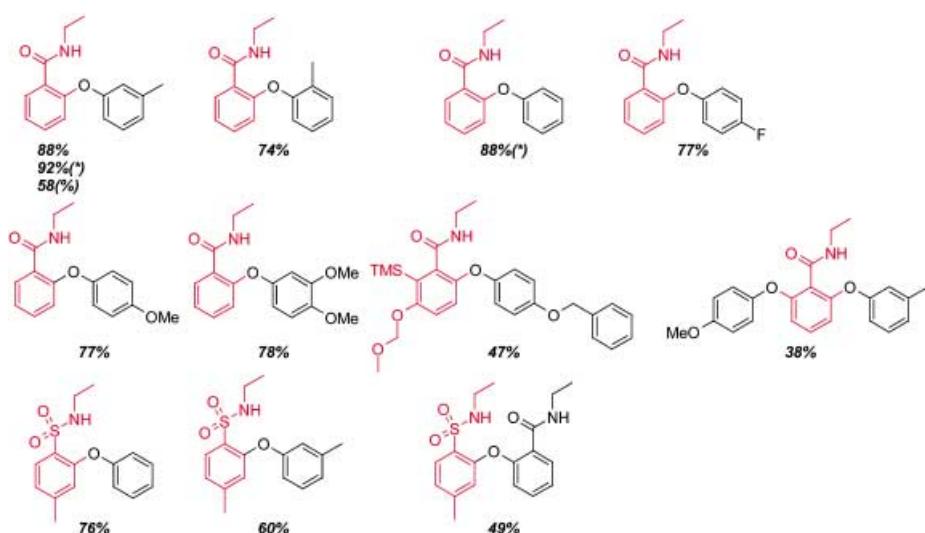
Der Grund für diesen Effekt ist noch unklar: TMHD liefert in Kombination mit Cs_2CO_3 die besten Ergebnisse, mit anderen Basen wird keine Beschleunigung beobachtet. 25 Mol-% TMHD führen zu einem optimalen Effekt. 8-Hydroxychinolin, 2-Aminopyridin und 1,10-Phenanthrolin



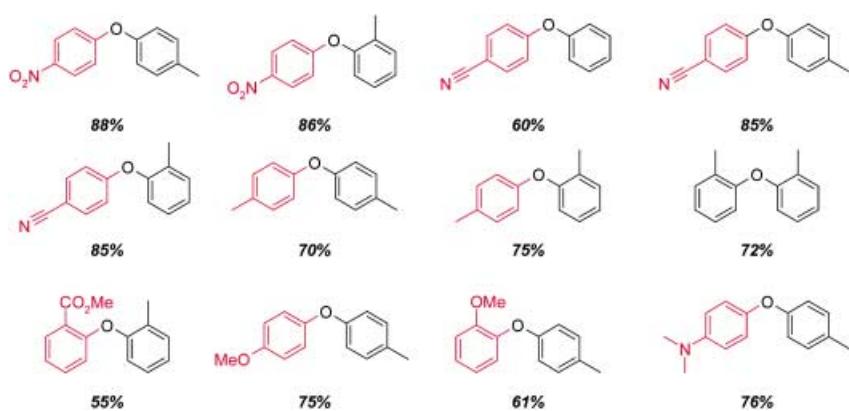
Schema 71. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1.4–2 Äquiv. Phenol, 2.5 Mol-% $(CuOTf)_2C_6H_6$, 1.4 Äquiv. Cs_2CO_3 , 5 Mol-% EtOAc, Toluol, 110°C, 12–26 h; (*) ausgehend von Arylbromid; (**) mit 1 Äquiv. Naphthalin-1-carbonsäure und 5 Å Molekularsieb.



Schema 72. Schlüsselschritt: 1.1 Äquiv. Arylbromid, 2.5 Mol-% $(\text{CuOTf})_2\text{-PhMe}$, 1.1 Äquiv. Cs_2CO_3 , pyr, 110°C , 24 h.



Schema 73. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylhalogenid, 1.2–1.5 Äquiv. Phenol, 5 Mol-% $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$, Cs_2CO_3 , Toluol oder Xylol, Rückfluss, 5–45 h.



Schema 74. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylhalogenid, 1 Äquiv. Phenol, 20 Mol-% $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}]$, Cs_2CO_3 , NMP, 100°C , 17–24 h.

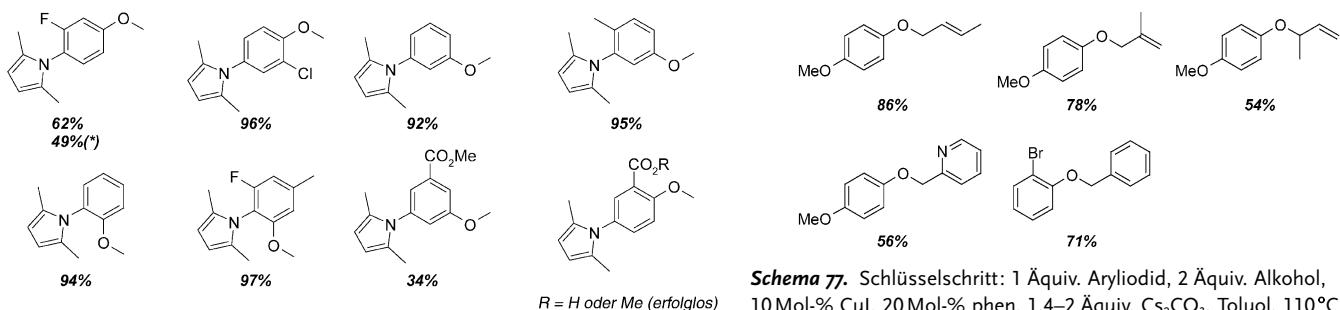
(155) führen zu ähnlichen Ergebnissen, der Zusatz von Acetylaceton beschleunigt die Reaktionen hingegen nur wenig. Das Diketo-Tautomer von TMHD könnte mit dem Kupfer(i)-phenolat einen Komplex bilden, der den reaktionsbestimmenden Schritt beschleunigen könnte. Die Reaktion eignet sich zur Herstellung unterschiedlicher Produkte (Schema 78).

4.3. Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Mikrowellenbestrahlung

He und Wu verwendeten Mikrowellenstrahlung zur Beschleunigung der Reaktion von Arylbromiden und -iodiden mit Phenolen (Schema 79).^[87] Ihre Vorgehensweise stellt eine Weiterentwicklung der Methode von Buchwald et al. dar. Die Reaktion mit CuI als Katalysator gelingt für Verbindungen mit stark unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften. Arylchloride reagieren nicht: Selbst nach 14 h bei 195°C unter Mikrowellenbestrahlung werden lediglich die Ausgangsmaterialien zurückgewonnen.

4.4. Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Phosphazenenbasen

Paloma et al. entwickelten eine Methode für die Kupplung von Arylhalogeniden und Phenolen mit Kupfer(i)-Salzen und $\text{P}_4\text{-}t\text{Bu}$ als Base in Dioxan oder Toluol.^[3] CuBr erwies sich als die beste Kupfer(i)-Quelle, die Verwendung von CuCl, CuI und $(\text{CuOTf})_2\text{-C}_6\text{H}_6$ ist auch möglich. Eine katalytische Variante mit 20 Mol-% CuBr wurde ebenfalls etabliert (Schema 80, Ausbeuten in Rot). Reaktionen mit Kupfer(ii)-Salzen führen nicht zu den gewünschten Produkten.

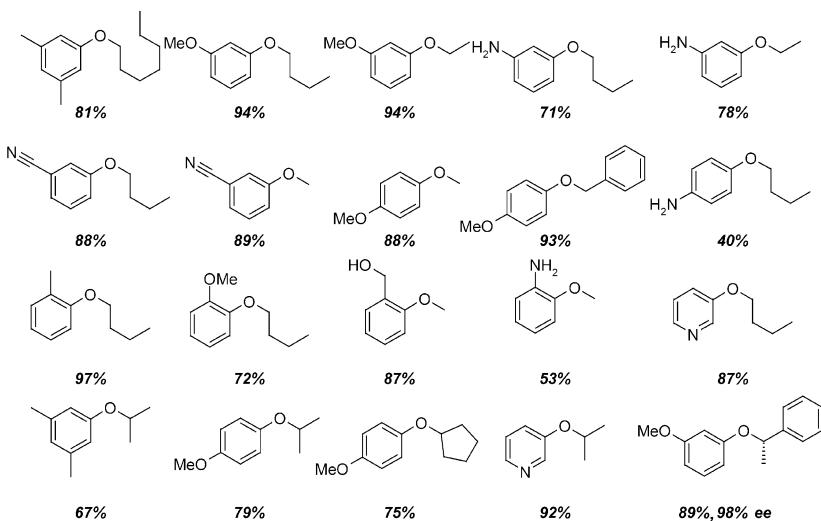


Schema 75. Schlüsselschritt: Aryliodid, 15 Mol-% CuCl, 3 Äquiv. NaOMe, MeOH/DMF (3:1), 80°C, 4 h; (*) ausgehend von Arylbromid.

5. Arylhalogenide als Aryldonoren: C(Aryl)-S-Verknüpfungen

5.1. Kupfer(I)-Katalyse mit Phosphazenenbasen

Palomo et al. verwendeten 20 Mol-% CuBr mit *P*₂-Et als Base bei der Synthese einiger Diarylsulfide in guten Ausbeuten (Schema 81);^[88] *P*₄-*t*Bu ist für diese Reaktionen nicht geeignet. Arylchloride reagieren nicht, Dihalogen-Aryldonoren chemoselektiv. Da Phenylthiol reaktiver ist als Phenol, wird in einer katalytischen Variante selektive Reaktion am



Schema 76. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, in Alkohol, 10 Mol-% CuI, 20 Mol-% 155, 1.4–2 Äquiv. Cs₂CO₃, 110°C, 18–24 h.

Schwefelatom beobachtet; höhere Ausbeuten werden allerdings mit stöchiometrischen Mengen CuBr erhalten. DBU verdient als Alternative zu Phosphazenen-Basen Beachtung, obwohl die Reaktionen länger dauern (Schema 81, Ausbeuten in Rot).

5.2. Katalytische Kupfer(I)-Methoden und ihre Substrate

Die Übergangsmetall-vermittelte C(Aryl)-S-Verknüpfung wurde bisher noch wenig unter-

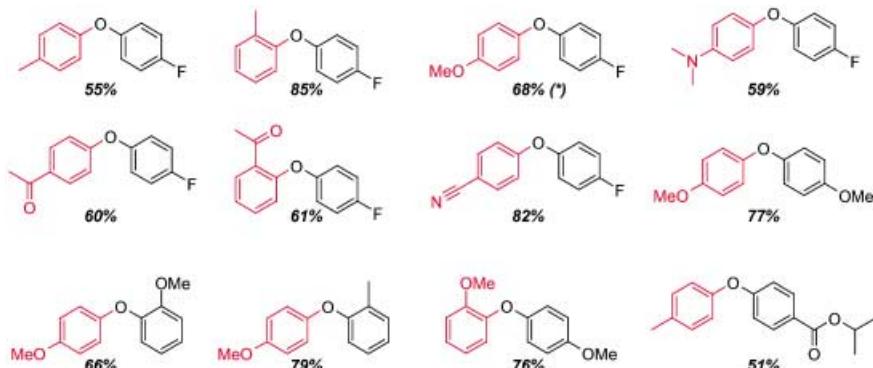
Schema 77. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 2 Äquiv. Alkohol, 10 Mol-% CuI, 20 Mol-% phen, 1.4–2 Äquiv. Cs₂CO₃, Toluol, 110°C, 22–38 h.

sucht.^[89] Einige Diarylsulfide und Alkyl(aryl)sulfide wurden mit 10 Mol-% CuI/Neocuproin und NaOtBu als Base in Toluol hergestellt [Gl. (31) und (32)].^[90]

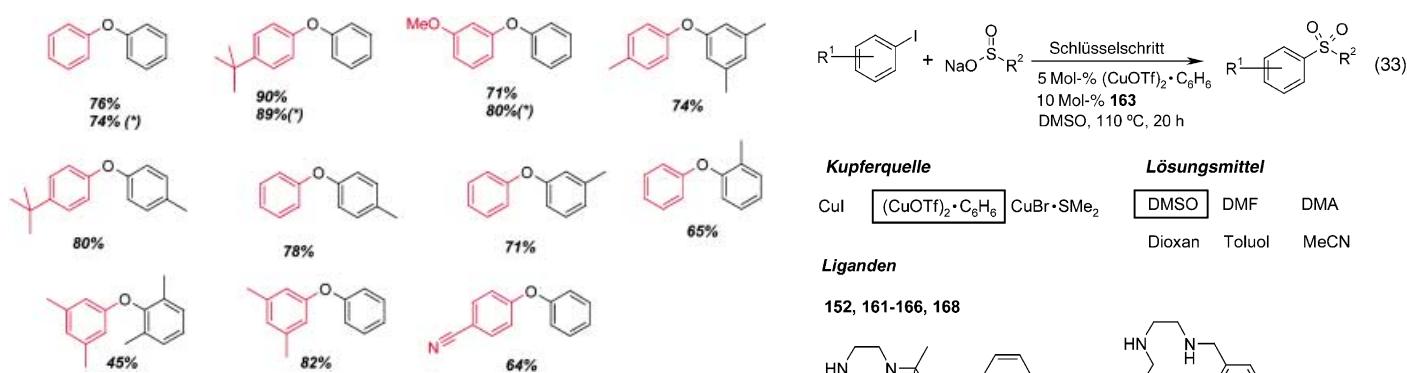


Unter anderen Bedingungen werden signifikante Mengen Disulfide erhalten, namentlich in Reaktionen mit Cs₂CO₃ als Base. [Cu(neocuproin)(PPh₃)Br] (**140**) liefert die gewünschten Produkte in bis zu 50 % Ausbeute (Schema 82), ist jedoch insgesamt weniger effizient als CuI/Neocuproin/NaOtBu. K₃PO₄ ist als Base für diese Reaktion geeignet, NEt₃ und K₂CO₃ hingegen nicht. Auch Alkylthiolate kamen in dieser Reaktion als Nucleophile zur Anwendung (Schema 83).

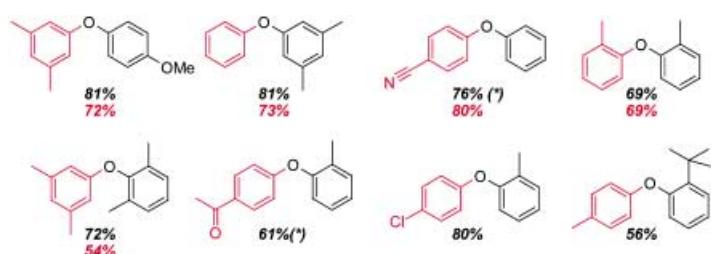
Buchwald et al. führten eine alternative Methode für die gleiche Umsetzung ein, die experimentell einfach durchführbar ist und die Anwesenheit vieler funktioneller Gruppen toleriert.^[91] Die optimalen Bedingungen für die Kupfer(I)-katalysierte Kupplung von Aryliodiden mit aromatischen und aliphatischen Thiolen sind: 5 Mol-% CuI, 2 Äquiv. K₂CO₃ und 2 Äquiv. Ethylenglycol (**174**) in



Schema 78. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylbromid, 2 Äquiv. Phenol, 50 Mol-% CuCl, 10 Mol-% TMHD, NMP, 120°C, 4 h; (*) ausgehend von Aryliodid.



Schema 79. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Arylbromid, 2 Äquiv. Phenol, 10 Mol-% Cul, 2 Äquiv. Cs_2CO_3 , NMP, Mikrowellenbestrahlung, 195 °C, 2 h; (*) ausgehend von Arylbromid.



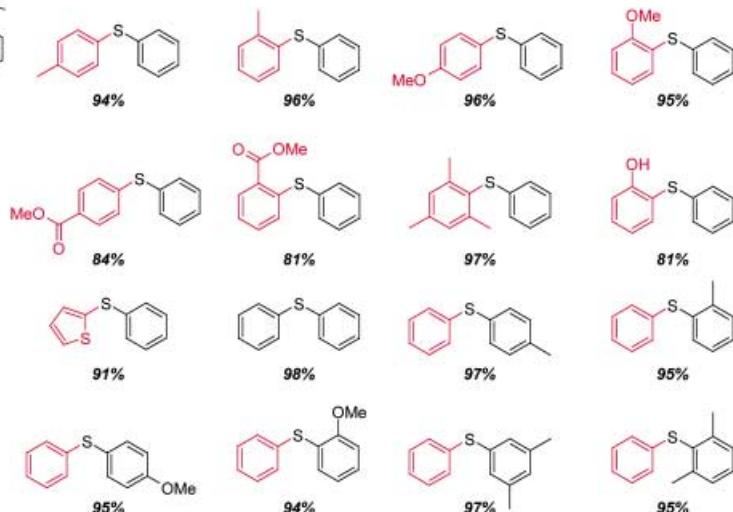
Schema 80. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 2 Äquiv. Phenol, 2 Äquiv. CuBr, 2 Äquiv. $\text{P}_4\text{-tBu}$, Toluol oder Dioxan, Rückfluss, 16–20 h; (*) ausgehend von Arylbromid.

2-Propanol bei 80 °C unter Argon. Die Schemata 84–86 vermitteln einen Eindruck von der Bandbreite der Produkte, die mit hohen Ausbeuten unter diesen relativ milden Bedingungen hergestellt werden können.

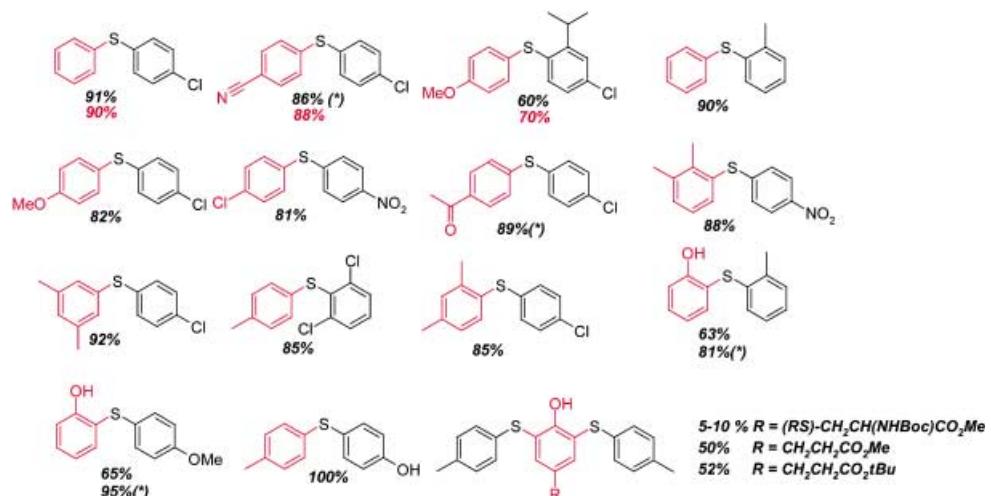
Baskin und Wang berichteten über eine Reaktionssequenz [Gl. (33)] für die Synthese von Methyl(aryl)- und Diarylsulfonen ausgehend von Aryliodiden und Sulfinsäuresalzen.^[92a]

Auf diese Weise können Produkte mit vielen funktionellen Gruppen erhalten werden (Schema 87). Die Anwendungsbreite der Methode hängt stark von der

Verfügbarkeit der Sulfinsäuresalze ab;^[92b] eine weitere Einschränkung ist die geringe Reaktivität der Aryliodide.

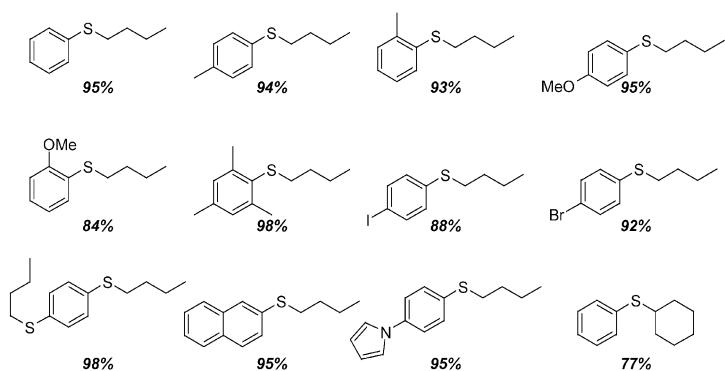


Schema 82. Schlüsselschritt: 10 Mol-% Cul, 10 Mol-% 156, NaOtBu, Toluol, 110 °C, 18–22 h.

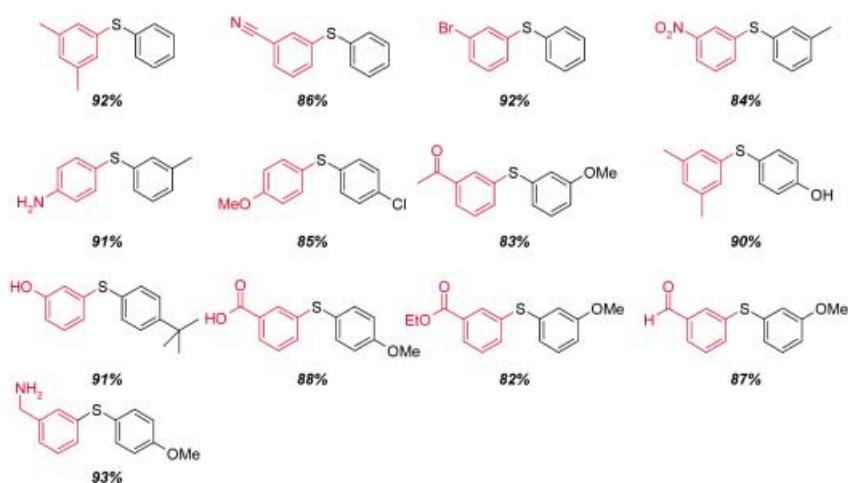


Schema 81. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 2 Äquiv. Arylthiol, 20 Mol-% CuBr, 2 Äquiv. $\text{P}_2\text{-Et}$, Toluol, Rückfluss, 4–6 h; (*) ausgehend von Arylbromid.

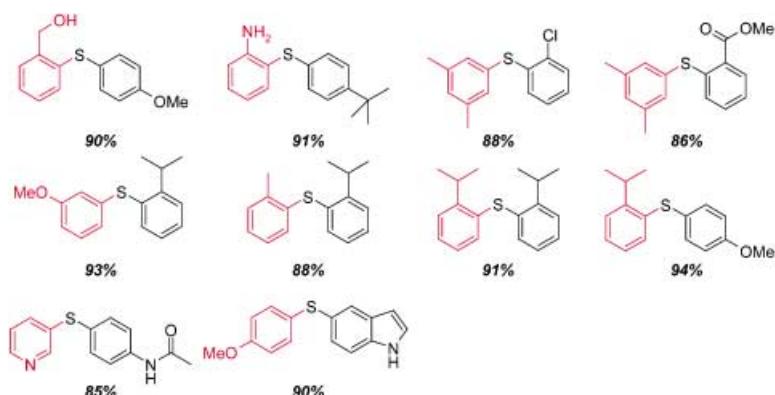
Kupplungen mit Kupferreagentien



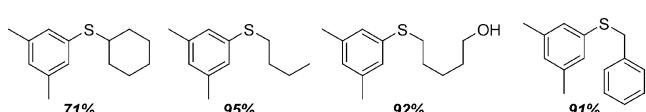
Schema 83. Schlüsselschritt: 10 Mol-% CuI, 10 Mol-% 156, NaOtBu, Toluol, 110°C, 18–20 h.



Schema 84. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. ArSH, 5 Mol-% CuI, 2 Äquiv. Ethylen-glycol, K₂CO₃, iPrOH, 80°C, 18–22.



Schema 85. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. ArSH, 5 Mol-% CuI, 2 Äquiv. Ethylen-glycol, K₂CO₃, iPrOH, 80°C, 18–22 h.



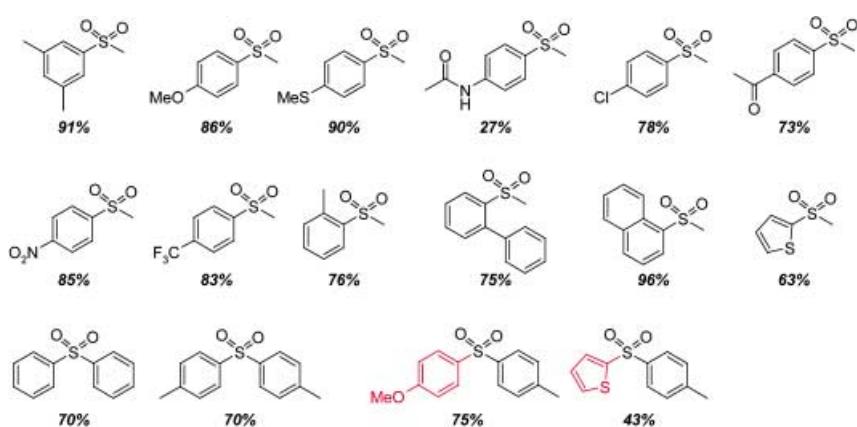
Schema 86. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1 Äquiv. ArSH, 5 Mol-% CuI, 2 Äquiv. Ethylen-glycol, K₂CO₃, iPrOH, 80°C, 18–22 h.

5.3. Arylhalogenide als Aryldonoren:
Zusammenfassung

Der Oxidationszustand des Präkatalysators ist entscheidend für C(Aryl)-O-, C(Aryl)-N- und C(Aryl)-S-Verknüpfungen mit Arylhalogeniden als Aryldonoren. Kupfer(I)-Quellen eignen sich am Besten: Nahezu alle Verbesserungen seit dem Bericht über die klassische Ullmann-Methode untersuchen katalytische Kupfer(I)-Reaktionen. Die erste Kupfer-katalysierte Methode mit CuOTf/1,10-Phenanthrolin/Cs₂CO₃ führte zu gesteigertem Interesse an derartigen Kupferquelle/Ligand/Base-Systemen. Ein Katalysatorsystem für die Ullmann-Kondensation bei Raumtemperatur konnte jedoch noch nicht entwickelt werden.

Das System kat. CuI/1,10-Phenanthrolin/KOtBu wird für viele Substrate als optimal betrachtet, obwohl immer noch Reaktionstemperaturen von über 120°C benötigt werden. Ethylen-glycol und *N,N*-Diethylsalicylamid sind besonders aussichtsreiche Liganden für C(Aryl)-N-Verknüpfungen. Die verwandten C(Aryl)-O- und C(Aryl)-S-Verknüpfungen wurden im Hinblick auf die Wirkung neuer Liganden weniger intensiv untersucht. Wichtige Beiträge sind hier die Verwendung von Phosphazenbasen sowie von Mikrowellenbestrahlung zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit. Mithilfe des Additivs TMHD kann die Reaktionsgeschwindigkeit gleichfalls gesteigert werden. Diese Konzepte bedürfen allerdings noch genauerer Untersuchung. Die vielversprechenden Reaktionen wurden in einer Reihe von Substratstudien, Synthesen von Naturstoffanaloga und in der Medizinalchemie eingesetzt.

Ein Ziel haben die modernen Varianten der Ullmann-Kondensation noch immer nicht erreicht: die intermolekulare Reaktion bei Temperaturen unter 80–100°C. Die einzige Ausnahme ist eine Ullmann-Kondensation nach der Goldberg-Variante von Buchwald et al.^[73] Fukuyama et al. gelang eine intramolekulare C(Aryl)-N-Verknüpfung



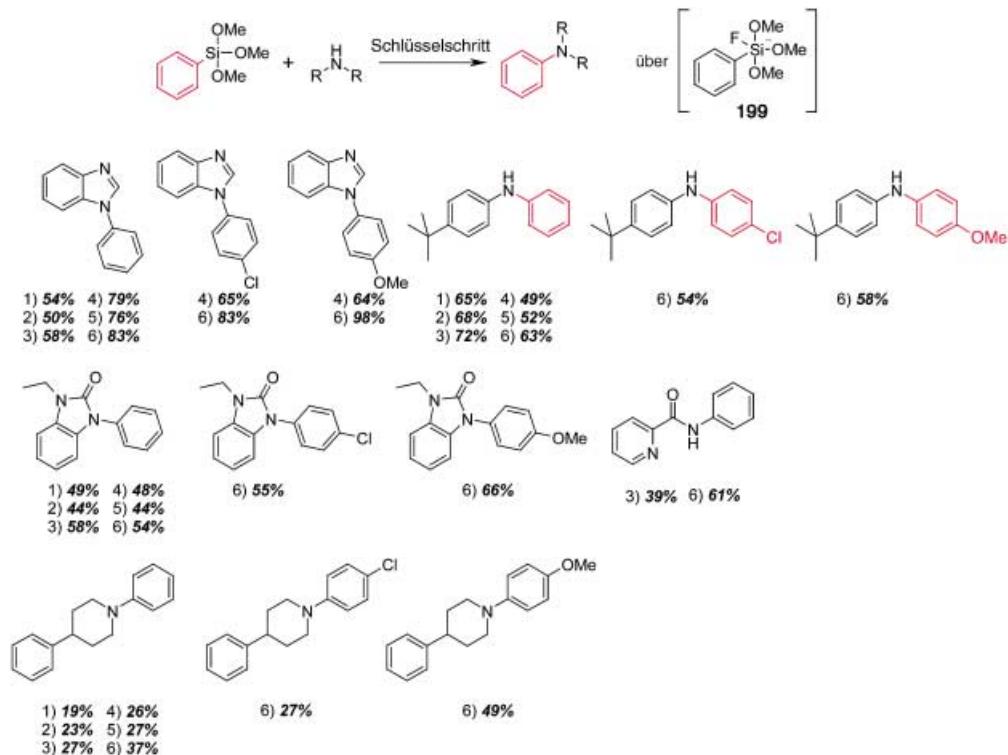
Schema 87. Schlüsselschritt: 1 Äquiv. Aryliodid, 1,2 Äquiv. Natriumsulfinat, 5 Mol-% $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, Luft, DMSO, 110°C, 20 h.

fung mit 2 Äquivalenten Kupfersalz sogar bei Raumtemperatur.^[61] Der Schlüssel zu dieser milden Methode liegt in der Verwendung von CuI und CsOAc; vermutlich entsteht *in situ* CuOAc. Die Tatsache, dass dieser Katalysator bei intermolekularen Reaktionen wesentlich weniger effizient ist, erinnert an den beschleunigenden Effekt, den α -und β -Aminosäuren bei intermolekularen Arylierungen mit Arylhalogeniden zeigen. In einer ähnlichen intramolekularen Reaktion kann CuOAc zusammen mit *N,N*-Diethylsalicylamid verwendet werden, obwohl die Reaktion höherer Temperaturen bedarf (35–40°C für Arylbromide; 50–100°C für Arylchloride). In modernen Ullmann-Kondensationen können Arylio-

dide, -bromide und -chloride eingesetzt werden. ArOTf und ArONf wurden noch nicht als Aryldonoren getestet.

6. Arylsiloxane als Aryldonoren: C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen

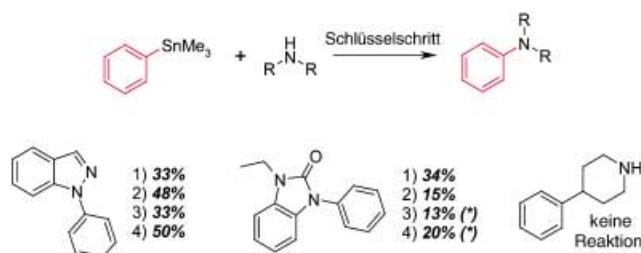
Hochvalente Arylsiloxan-Spezies wie **199** sind ausgezeichnete Arylierungsreaktoren. Die Verbindungen werden in einem Eintopfverfahren *in situ* aus Aryliodiden generiert und in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat und Luft bei Raumtemperatur mit geeigneten Stickstoff-Nucleophilen zu den *N*-Arylierungsprodukten umgesetzt. Diese Reaktionen sind die ersten *N*-Arylierungen mit Aryliodiden bei Raumtemperatur *ohne* starke Base. Die Reaktionen verlaufen etwa 10-mal so schnell wie entsprechende Reaktionen mit Arylboronsäuren; der Zusatz einer Base oder eines Liganden ist ebenso wenig erforderlich wie die Verwendung von Molekularsieb (Schema 88).^[93,94] Diese C-N-Kreuzkupplungen von Aryliodiden mit Aminen ergeben mit den meisten Stickstoff-Nucleophilen Ausbeuten über 50%, die Piperidin-Derivate bilden eine Ausnahme. Eine katalytische Version der Reaktion mit 10 Mol-% $[(\text{Cu}(\text{OH})(\text{tmeda}))_2]\text{Cl}_2$ und Phenyltrimethoxysiloxan bei 50°C erwies sich als effizient für die Phenylierung von Benzimidazolen (69%).



Schema 88. Schlüsselschritt: 1) 1,1 Äquiv. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 2 Äquiv. TBAF, 2 Äquiv. pyr, CH_2Cl_2 , Luft, RT; 2) mit NEt_3 ; 3) ohne Base; 4) in DMF; 5) mit NEt_3 in DMF; 6) ohne Base in DMF.

7. Arylstannane als Aryldonoren: C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen

Lam et al. zeigten, dass auch kommerzielle Arylstannane als Arylierungsreagentien bei der Kupfer-vermittelten *N*-Arylierung eingesetzt werden können (Schema 89).^[95] Diese Elektrophile liefern in *N*-Arylierungen mit Kupfer(II)-acetat



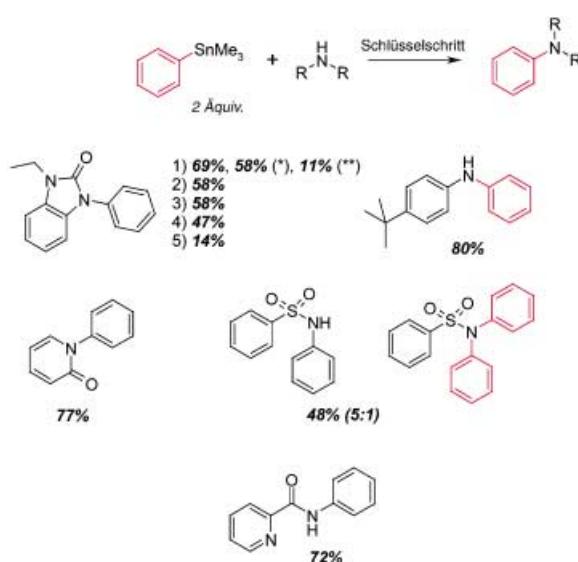
Schema 89. Schlüsselschritt: 1) 1.5 Äquiv. Cu(OAc)₂, 2 Äquiv. pyr, Dioxan, 80°C, 2 d; 2) 1.5 Äquiv. Cu(OAc)₂, 2.0 Äquiv. Et₃N, Dioxan, 80°C, 2 d; 3) 5 Äquiv. CuCl, 2 Äquiv. pyr, Dioxan, RT, 2 d; 4) 5 Äquiv. CuCl, 2 Äquiv. pyr, Dioxan, RT, 2 d; (*) bei 80°C.

jedoch geringe Ausbeuten, in einigen Fällen reagieren sie gar nicht. Bei längerem Erhitzen wird das Homokupplungsprodukt als Nebenprodukt erhalten. CuCl führt zu einem ähnlichen Ergebnis, mit dieser Kupferquelle findet die Reaktion erstaunlicherweise bereits bei Raumtemperatur statt.

Der Zusatz von TBAF zur Reaktionsmischung verbessert das Ergebnis: In der Reaktion von Benzimidazolen mit dem fluorophilen Arylstannan werden höhere Ausbeuten erzielt. Ähnlich wie bei den Siloxanen kann die Zugabe von Fluoridionen zur Bildung eines hochvalenten Stannats führen, wodurch die Transmetallierung beschleunigt wird. CsF und TSAF sind ebenfalls als Fluoridquellen geeignet, Pyridiniumfluorid hingegen nicht. Einige Produkte dieser Reaktionen zeigt Schema 90.

8. Iodoniumsalze als Aryldonoren: C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen

Katalytische oder stöchiometrische Kupfer-vermittelte *N*-Arylierungen mit Aryliodoniumsalzen sind schon lange bekannt.^[96] Eine neue, milder Methode verwendet 10 Mol-% CuI und 2 Äquiv. Na₂CO₃ in Dichlormethan für die Arylierung von Piperidinen und Anilinderivaten bei Raumtemperatur (Schema 91).^[97] Die Ausbeuten aller Reaktionen sind bereits nach kurzen Reaktionszeiten gut (65–83 % in < 6 h). Na₂CO₃ eignet sich besser als Base als K₂CO₃ und Cs₂CO₃, Alkoxide wie NaOMe und NaOtBu sind nicht



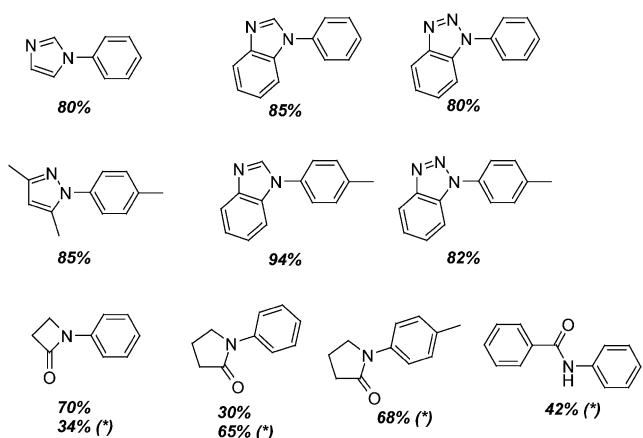
Schema 90. Schlüsselschritt: 1) 1.1 Äquiv. Cu(OAc)₂, 2 Äquiv. TBAF, CH₂Cl₂, RT, 2 d; 2) mit TBAF und NEt₃; 3) mit CsF; 4) mit TSAF; 5) mit NEt₃; (*) in DMF; (**) in 1,4-Dioxan.



Schema 91. Schlüsselschritt: 10 Mol-% CuI, 2 Äquiv. Na₂CO₃, CH₂Cl₂, RT, 6 h.

effektiv. CuBr und CuCl₂ ergeben schlechtere Ergebnisse als CuI. Bei Verwendung des unsymmetrischen Iodoniumsalzes **200** konkurrieren die beiden Arylgruppen in der Transferreaktion: Dies führte zu einer 1:1-Mischung von **201** und dem gewünschten Produkt (Schema 91, unten). Dieses Verhalten stimmt mit Bartons Beobachtungen für unsymmetrische Arylbismutreagentien überein.^[104a]

Das Verfahren wurde auf eine Reihe von Azolderivaten (Imidazolen, Benzimidazolen, Benzotriazolen und ein Pyrazolderivat) ausgeweitet (Schema 92). Mit dem besten Katalysator, [Cu(acac)₂], kam es erst bei 50°C zu einer vollständigen Umsetzung. Cycliche sekundäre Amine und Benzamide sind schlechte Substrate für dieses Verfahren; hier erwies sich CuI als bessere Kupferquelle. Zhou und Chen bevorzugten 10 Mol-% CuI und 3 Äquiv. K₂CO₃ in DMF als katalytisches System bei Reaktionen mit Indolen als Nucleophilen. Wesentlich höhere Temperaturen (140–150°C) sind



Schema 92. Schlüsselschritt: 5 Mol-% $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$, 2 Äquiv. K_2CO_3 , Toluol, 50°C , 6 h; (*) mit 10 Mol-% CuI .

notwendig, um die gewünschten Produkte nach 6–7 h in guten Ausbeuten zu erhalten (Schema 93).^[98]

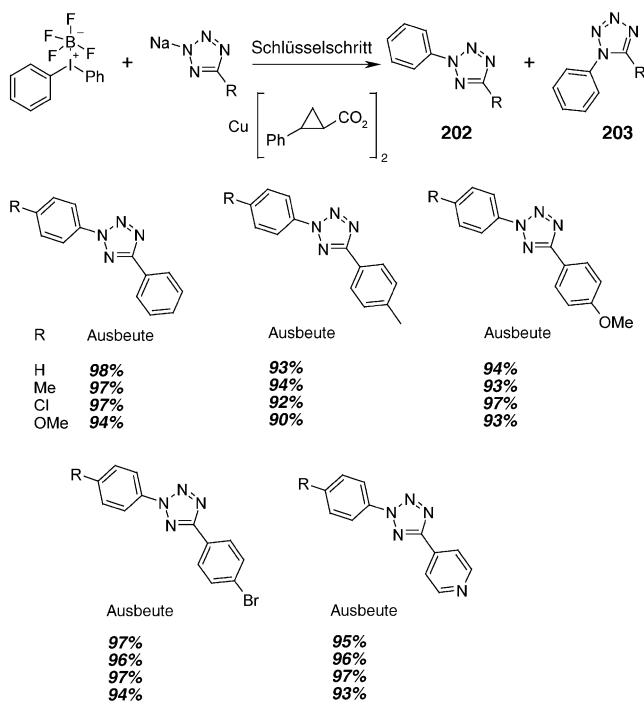
Natriumsalze von Tetrazolen reagieren ebenfalls als Nucleophile bei der *N*-Arylierung mit Diaryliodoniumsalzen

| R | Ausbeute |
|-------------------|----------------------------|
| H | 83% 52% (*) 83% (**) |
| p-Me | 87% |
| p-Cl | 92% |
| p-Br | 81% |
| p-OMe | 80% |
| m-NO ₂ | 76% |
| p-NHAc | 72% |

Schema 93. Schlüsselschritt: 10 Mol-% CuI , 3 Äquiv. K_2CO_3 , DMF, $140\text{--}150^\circ\text{C}$, 6–7 h; (*) mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2$; (**) mit $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$.

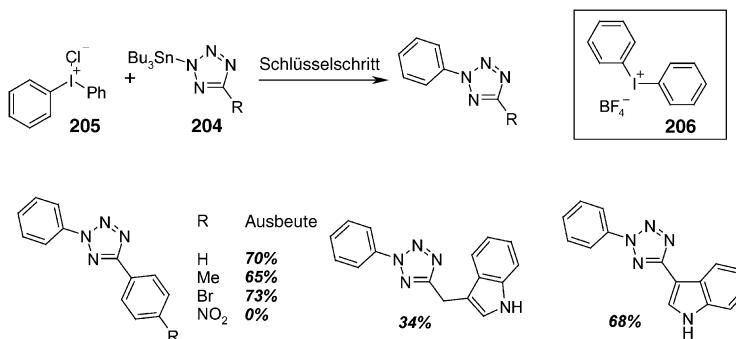
(Schema 94).^[99] In Gegenwart von Kupfer(II)-phenylcyclopropylcarboxylat wurde das gewünschte Kupplungsprodukt **202** nach 18 h bei 80°C mit 35 % Ausbeute gebildet, ohne dass **203** nachgewiesen werden konnte. Die Verwendung eines Palladium(0)-Katalysators reduzierte die Reaktionsdauer auf 6 h – hier werden jedoch Isomerengemische erhalten. Bei Kombination der beiden Katalysatoren wird ein positiver synergistischer Effekt beobachtet (Pd^0 für höhere Ausbeuten, Cu^{II} für bessere Selektivitäten): Achtstündiges Erhitzen des Natriumsalzes von 5-Phenyltetrazol mit $\text{Ar}_2\text{I}^+\text{BF}_4^-$ in Gegenwart von Kupfer(II)-Salz und $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ in *t*BuOH unter Rückfluss führt zu annähernd quantitativer Umsetzung zu nur einem Isomer. Schema 94 zeigt, dass sowohl an den Aryltetrazolen als auch am Iodoniumreagens eine Reihe elektronenschiebender und elektronenziehender Substituenten toleriert werden. Aryliodide und -bromide sind unter diesen Bedingungen als Elektrophile ineffektiv.

Andere Nucleophile können auch eingesetzt werden: Die stannylierten Tetrazole **204** wurden mit den Diaryliodoniumsalzen **205** oder **206** selektiv mit 72 bzw. 75 % Ausbeute zu den 2,5-disubstituierten Tetrazolen aryliert. Die Reaktion mit



Schema 94. Schlüsselschritt: 5 Mol-% Kupfer(II)-phenylcyclopropylcarboxylat, 5 Mol-% *rac*-binap/ $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, *t*BuOH, 80°C , 8 h.

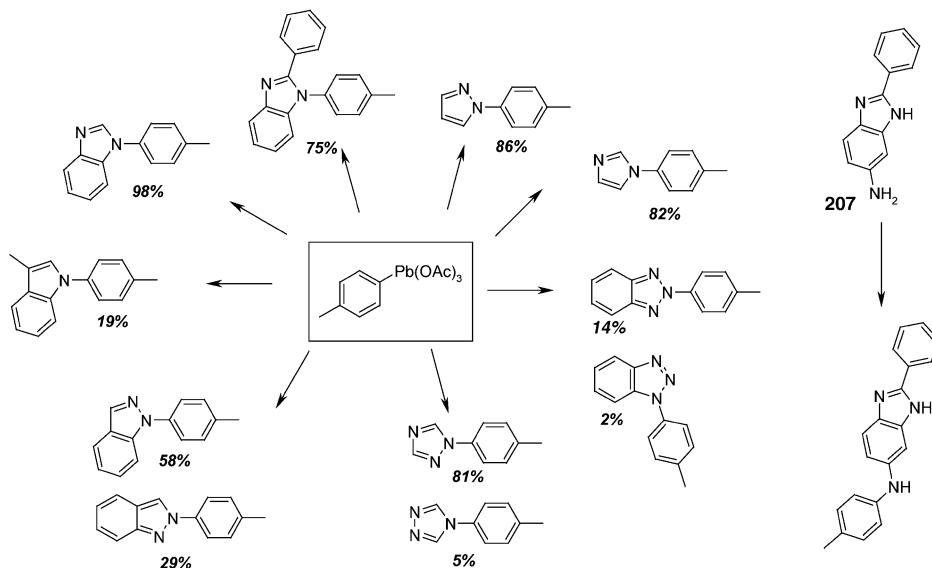
1.1 Äquiv. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in Dichlormethan ist bei Raumtemperatur nach 8 h beendet. Auf diese Weise konnten verschiedene Produkte hergestellt werden (Schema 95).^[100] Arylhalogenide, Arylbismutate und Arylboronsäuren waren unter diesen Bedingungen als Aryldonoren nicht geeignet.



Schema 95. Schlüsselschritt: 1.2 Äquiv. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CH_2Cl_2 , RT, 8 h.

9. Arylblei(IV)-triacetate als Aryldonoren: C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen

Barton et al. berichteten, dass Indole und Carbazole unter den Standard-Arylierungsbedingungen für aromatische Amine nicht reagieren.^[104] Die *N*-Arylierung von Imidazolen, Pyrazolen, Indazolen und Benzimidazolen gelang Avendano et al. mit 1.1–1.5 Äquiv. *para*-Tolylblei(IV)-triacetat als Aryldonor und stöchiometrischen Mengen $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

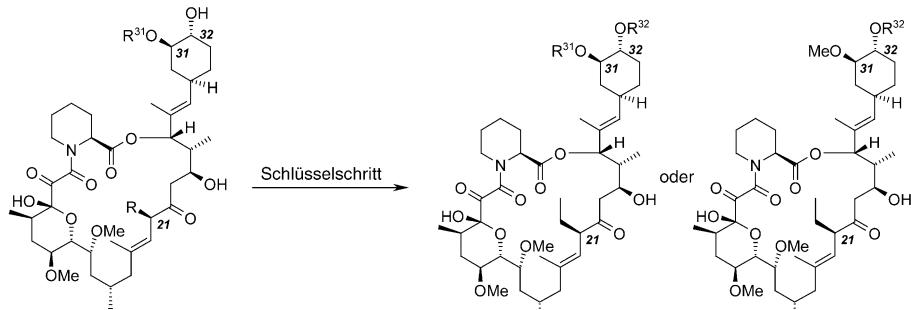


Schema 96. Schlüsselschritt: 1.2 Äquiv. Cu(OAc)₂, CH₂Cl₂, 4–48 h.

(Schema 96).^[101, 102] 1,2,4-Triazol ist ein schlechtes Substrat – das Natriumsalz der Verbindung ergibt unter den gleichen Bedingungen jedoch in hoher Ausbeute selektiv ein Regioisomer. Aminobenzimidazol **207** reagiert ausschließlich am NH₂-Stickstoffatom, das Produkt konnte allerdings nur in 50% Ausbeute isoliert werden.

10. Fünfwertige Organo-bismutreagentien als Aryldonoren: C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen

David und Thieffry zeigten zuerst, dass Triphenylbismutdiacetat bei der einfachen Arylierung von Glycolderivaten eine Phenyleinheit übertragen kann,^[103] ihre Reaktionsbedingungen sind jedoch ausgesprochen speziell (thermische und photochemische Aktivierung, lange Induktionszeiten, spezielles Lösungsmittel). Barton et al. sowie Dodonov und Gushchin berichteten unabhängig voneinander, dass die Übertragung einer Arylgruppe von Triarylbismutdiacetaten auf Alkohole in Gegenwart von katalytischen Mengen Kupferacetat wesentlich leichter verläuft (Raumtemperatur, 15 min, verschiedene Lösungsmittel).^[104] Während der letzten zwanzig Jahre avancierte die Heteroatom-Arylierung mit Arylbismutaten zu einer Standardreaktion, Finet et al. haben sie in einem Übersichtsartikel beschrieben.^[105] Wir diskutieren daher nur aktuelle Synthesen und Anwendungen.



Schema 97. Schlüsselschritt: Cu(OAc)₂, BiAr₃(OAc)₂, 1–1.2 Äquiv. Peroxyessigsäure, AcOH, THF/CH₂Cl₂, RT.

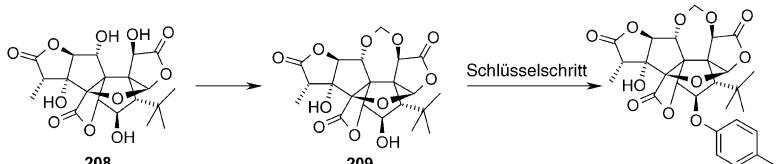
10.1. C(Aryl)-O-Verknüpfungen

Im Zuge von Untersuchungen zu FK-506-ähnlichen immunsuppressiven Makroliden arylierten Forscher bei Merck den Naturstoff Ascomycin sowie dessen Derivat L-683,742 (Schema 97).^[106] Die Ausbeuten des selektiven Aryltransfers auf die Hydroxyfunktion am sekundären Kohlenstoffatom C32 waren jedoch nur moderat. Für L-683,742 erhält man eine 1:1-Mischung von mono- und diaryliertem Produkt. Da Verbindungen mit einfachen Phenylether höhere biologische Aktivität zeigen, wurde der Aryltransfer auch mit funktionalisierten Bismutderivaten durchgeführt (Tabelle 9).

Finet et al. erhielten bei der Arylierung von **208**, einer Tetrahydroxy-Verbindung mit Ginkgolid-Gerüst, unter Standard-Arylierungsbedingungen nur komplexe Produktgemische. Die Einführung einer Formaldehydacetalschutzgruppe für die Hydroxygruppen an C1 und C10 ergab Diol **209**. Die sterisch weniger gehinderte Hydroxygruppe an C7 konnte anschließend zur *para*-Tolyletherfunktion aryliert werden, jedoch nur mit 21% Ausbeute (Schema 98).^[107]

Tabelle 9: Synthese von FK-506-Derivaten und Ascomycin-verwandten Makroliden (Schema 97).

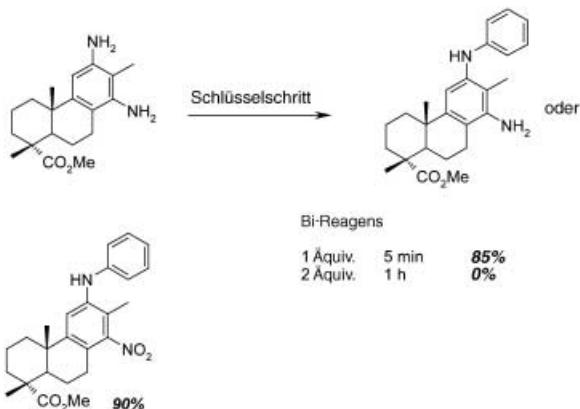
| R^{32} | Ausbeute [%] |
|---|--------------|
| Phenyl | 42 |
| 2-Naphthyl | 18 |
| 5-C ₆ H ₃ | 10 |
| <i>N</i> -Methyl-5-indolyl | 50 |
| <i>m,m</i> -di-CF ₃ -C ₆ H ₃ | 46 |
| <i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ | 51 |
| <i>m</i> -Me-C ₆ H ₄ | 42 |
| <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ | 42 |
| <i>p</i> -MeS-C ₆ H ₄ | 14 |
| <i>m</i> -MeO-C ₆ H ₄ | 62 |
| <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ | 18 |
| <i>p</i> -Me ₂ N-C ₆ H ₄ | 17 |
| <i>m</i> -OH-C ₆ H ₄ | 34 |
| <i>p</i> -OH-C ₆ H ₄ | 65 |



Schema 98. Schlüsselschritt: kat. Cu(OAc)₂, Bi(*p*-Me-C₆H₄)₃(OAc)₂, DMAP, CH₂Cl₂, RT.

10.2. C(Aryl)-N-Verknüpfungen

Die selektive einfache Phenyllierung eines Dehydroabietinsäure-Derivats mit Triphenylbismutdiacetat als Aryldonor und katalytischen Mengen Cu(OPiv)₂ war bei Raumtemperatur in nur 5 min beendet (Schema 99).^[108] Mit 2 Äquivalenten des Aryldonors wurde ausschließlich das *N,N*-Diarylprodukt in guter Ausbeute erhalten. Bei der Synthese neuer, potenziell zytotoxischer Verbindungen mit Aminoindolin-Gerüst^[109] wurde ein aromatisches Amin selektiv und mit hoher Ausbeute zu **210** aryliert. Auch Morphin-Alkaloide können effizient am Stickstoffatom aryliert werden (Schema 100).^[110]



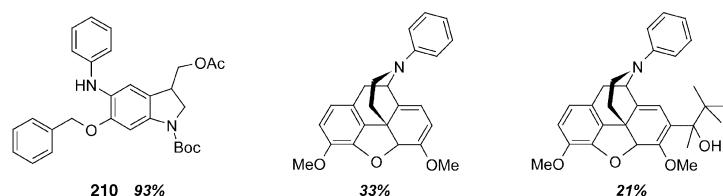
Schema 99. Schlüsselschritt: kat. Cu(OPiv)₂, BiPh₃(OAc)₂, CH₂Cl₂, RT.

Tabelle 10: N-Arylierung von Aminosäurederivaten mit Triaryl-bismutdiacetaten als Aryldonoren (Schema 101).

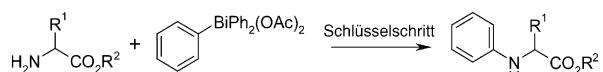
| R^1 | R^2 | Ausbeute [%] |
|-------|-----------------------------------|--------------|
| Et | H | 81 |
| Bn | Bn | 80 |
| Bn | BnO ₂ CCH ₂ | 50 |
| Bn | BnO ₂ CCH ₂ | 58 |
| Me | 3-Indolylmethyl | 66 |
| Me | (<i>S</i>)-iPr | 85–92 |
| Me | (<i>S</i>)-iBu | 86 |
| Me | (<i>R</i>)-Ph | 92 |
| | | 61 |
| | | 94 |

Barton et al. haben gezeigt, dass α -Aminosäuren schlechte Arylacceptoren für Triaryl-bismutdiacetat sind; die entsprechenden Ester können hingegen aryliert werden (Schema 101, Tabelle 10).^[111] Die Ausbeute für das Cyclopropylaminosäure-Derivat kann durch Zugabe von NEt₃ drastisch gesteigert werden.^[112]

Aus Tabelle 10 sieht man, dass mit 1 Äquivalent Bismutreagens hauptsächlich die monoarylierten Pro-



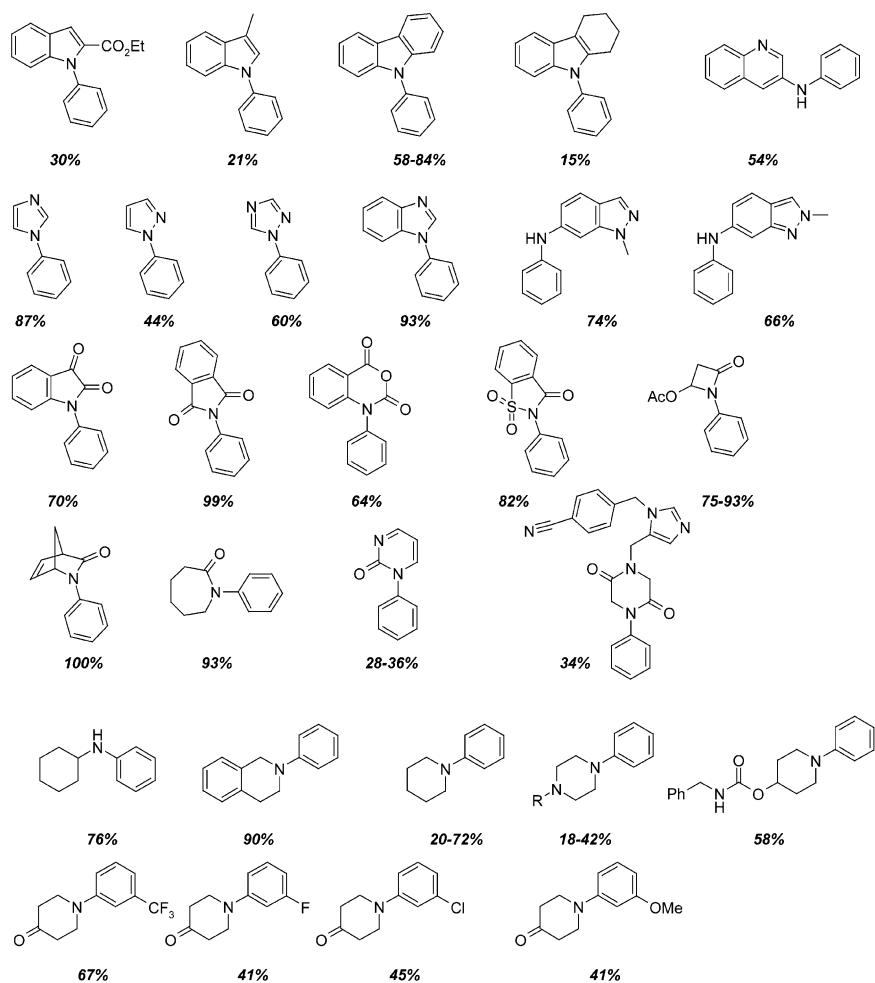
Schema 100. Schlüsselschritt: kat. Cu(OAc)₂, BiPh₃(OAc)₂, CH₂Cl₂, RT.



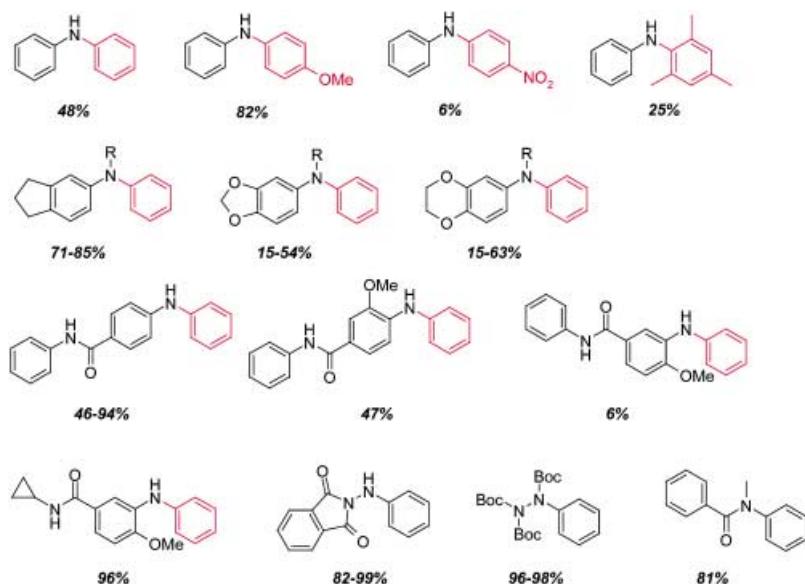
Schema 101. Schlüsselschritt: Cu-Katalysator, Ph₃Bi(OAc)₂, CH₂Cl₂, RT.

dukte gebildet werden. Wenn die diarylierten Produkte gewünscht sind, müssen 1.5–2 Äquiv. eingesetzt werden. Die Arylierungsreaktionen von Glycin und Valin verlaufen gut, sie dauern jedoch 14 Tage. Mit Phenylalanin wird auch nach ausgedehnten Reaktionszeiten nicht mehr als 8 % des diarylierten Produkts erhalten. Dass keine Racemisierung stattfindet, ist ein großer Vorteil gegenüber Palladium-vermittelten Transformationen, bei denen vollständige Racemisierung der Produkte beobachtet wird.^[113]

Eine Reihe von Verbindungen wurde mit diesen Reaktionsbedingungen hergestellt (heterocyclische Produkte: Schema 102, sonstige: Schema 103).^[17,114–128] Die Schemata zeigen, über welche Substratbandbreite Kupfer-katalysierte Heteroatom-Arylierungen verfügen.



Schema 102. Schlüsselschritt: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, BiAr_3 , NEt_3 oder pyr, CH_2Cl_2 , RT.



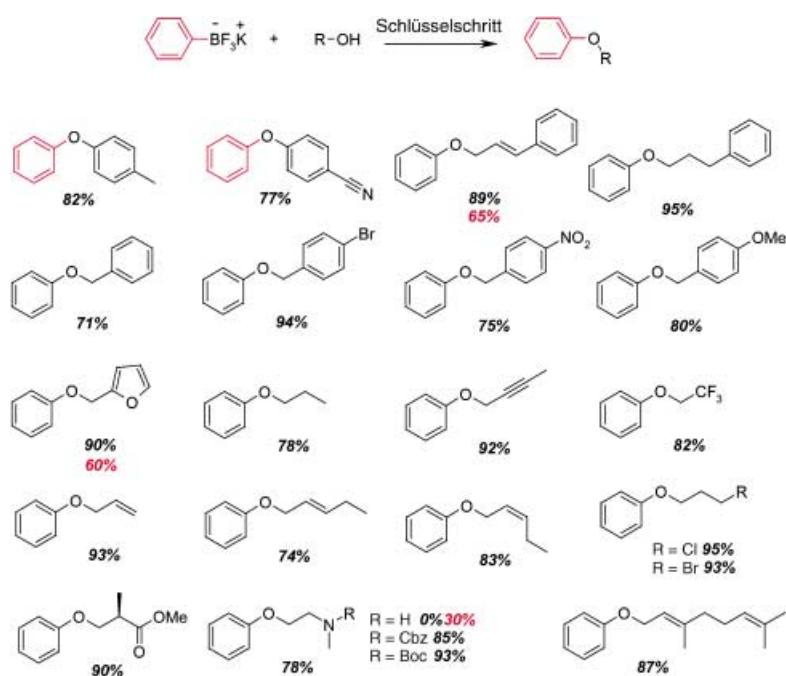
Schema 103. Schlüsselschritt: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, BiAr_3 , NEt_3 oder pyr, CH_2Cl_2 , RT.

11. Organotrifluoroborat-reagentien als Aryldonoren: C(Aryl)-N-Verknüpfungen

Batey und Quach haben ein neues Verfahren für die Kupfer(II)-vermittelte Veretherung von Alkoholen mit 2 Äquiv. luft- und feuchtigkeitsstabilen Kalium-alkenyl- und aryltrifluoroboraten unter neutralen Bedingungen bei Raumtemperatur entwickelt.^[129] Die katalytische Reaktion verwendet 10 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /20 Mol-% DMAP in Gegenwart von Sauerstoff und Molekularsieb. Die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wurde durch Umsetzung mit vielen primären und sekundären aliphatischen Alkoholen sowie Phenolen nachgewiesen (Schemata 104 und 105). Die Ausbeuten mit Organotrifluoroboraten sind besser als mit Arylboronsäuren (rot). Obwohl Standardmethoden zur Herstellung von Organotrifluoroboraten bekannt sind,^[130] hängt die Verbreitung der Reaktion von der Verfügbarkeit dieser Reagentien ab. Viele sekundäre Alkohole können umgesetzt werden, wohingegen tertiäre Alkohole unter diesen Bedingungen nicht reagieren (Schema 105). Die Eigenschaften des elektrophilen Reaktionspartners sind wichtig: Bei der Reaktion mit 2-Furfurylalkohol liefert elektronenreiches (4-Methoxyphenyl)trifluoroborat das beste Ergebnis, mit dem elektronenarmen (4-Acetylphenyl)trifluoroborat werden nur Spuren des Produkts gebildet (Schema 106). Alkenyltrifluoroborate sind effektive Reaktionspartner, aber Alkyltrifluoroborate reagieren nicht, wahrscheinlich wegen schlechter Transmetallierung mit Kupfersalzen.

12. Der Mechanismus von Kupfer-vermittelten Heteroatom-Arylierungen

Der Mechanismus der Ullmann-Arylierung von Alkoholen ist noch nicht bis ins Detail aufgeklärt.^[131] Da die meisten Untersuchungen zu dieser Reaktion eine Synthese als Ziel hatten, wurden die Mechanis-

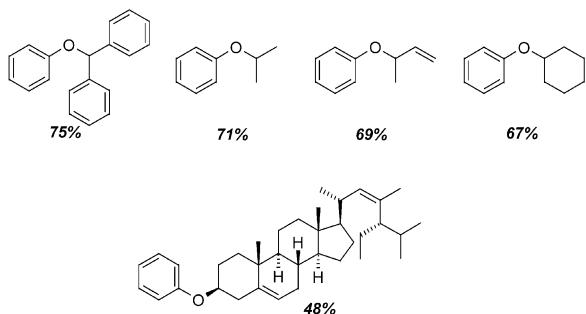


Schema 104. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Kalium-aryltrifluoroborat, 1 Äquiv. Alkohol, 10 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 20 Mol-% DMAP, O_2 , 4 Å Molekularsieb, CH_2Cl_2 , RT, 24 h.

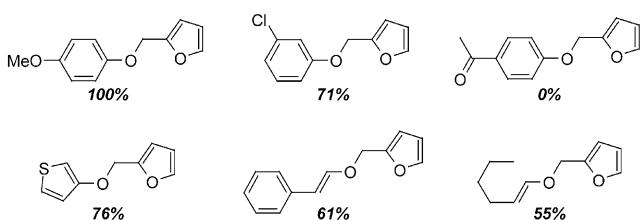
organometallic chemistry that forms carbon-heteroatom bonds is less developed than that forming C-C bonds and is less well understood.^{411a]} In diesem Aufsatz wurden Beispiele für verschiedenartige Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Quellen vorgestellt. Es scheint sehr wahrscheinlich, dass die katalytische Spezies der Reaktion keine Kupfer(II)-Spezies ist. Da Radikalfänger wie 1,1-Diphenylethylen die Reaktion nicht verhindern, scheiden Radikalmechanismen ebenfalls aus. Die ursprünglichen mechanistischen Untersuchungen und Vorschläge von Lockhardt et al.^[132] und Barton et al.^[133] für Kupfer-vermittelte C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen sind am besten etabliert. Sie postulieren Kupfer(II)-Spezies als Zwischenstufen der Reaktion mit Diaryliodoniumsalzen und pentavalenten Bismutreagentien.

Die Aryldonoren können folgendermaßen klassifiziert werden:

- A1 = Hochvalente Reagentien (Sb^{5+} , Pb^{4+} , I^{3+}).
- A2 = Niedervalente Organometallreagentien (Bi^{3+} , B^{4+} , Si^{4+} , Sn^{4+}) mit stöchiometrischem Kupferzusatz.
- A3 = Niedervalente Organometallreagentien mit einem Cooxidans und katalytischem Kupferzusatz.
- A4 = Arylhalogenide (ArX ; $\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$).



Schema 105. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Kalium-aryltrifluoroborat, 1.0 Äquiv. Alkohol, 10 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 20 Mol-% DMAP, O_2 , 4 Å Molekularsieb, CH_2Cl_2 , RT, 24 h.

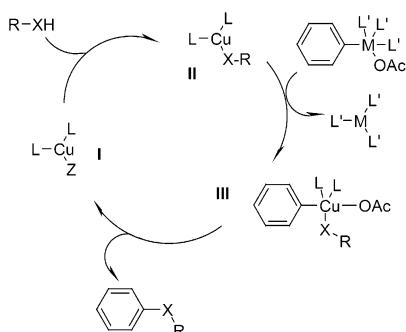


Schema 106. Schlüsselschritt: 2 Äquiv. Kalium-aryltrifluoroborat, 1.0 Äquiv. Alkohol, 10 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 20 Mol-% DMAP, O_2 , 4 Å Molekularsieb, CH_2Cl_2 , RT, 24 h.

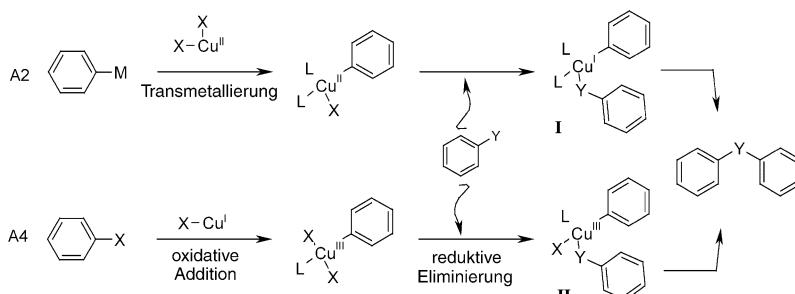
men nur oberflächlich und teilweise spekulativ diskutiert. Auf diesem Gebiet muss für alle Metall-vermittelten Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungsreaktionen, einschließlich solcher mit Metallen der Gruppen 8–10, noch viel getan werden. Hartwig kommentierte dies bereits: „In general, catalytic

A1: Der Mechanismus, der für den Aryltransfer zum Heteroatom Y verantwortlich ist, wurde mit den folgenden Schritten erklärt (Schema 107):

- 1) In einem einleitenden Schritt wird Cu^{II} durch ein Nucleophil zu Cu^{I} reduziert.
 - 2) Die Cu^{I} -Spezies **I** bildet durch Ligandenaustausch die Cu^{I} -Spezies **II** in der das Substrat über das Heteroatom Y koordiniert ist.
 - 3) Oxidative Addition an **II** führt zur Cu^{III} -Spezies **III**, die unter
 - 4) reduktiver Eliminierung des Produkts wieder zur katalytisch aktiven Spezies **I** wird.
- A2: Evans vermutete, dass sowohl auf Weg A2 als auch auf Weg A4 Arylkupferphenoxid-Spezies auftreten.^[15] Beide Zwischenstufen sollten in der Lage sein, das Diaryletherprodukt durch reduktive Eliminierung zu bilden (Schema 108).



Schema 107. Katalyzyklus für die Kupfer-katalysierte Arylierung mit hochvalenten Reagentien. $\text{Y} = \text{NH}, \text{O}$; $\text{L}, \text{Z} = \text{austauschbare Liganden}$; $\text{M} = \text{hochvalentes Zentrum}$.



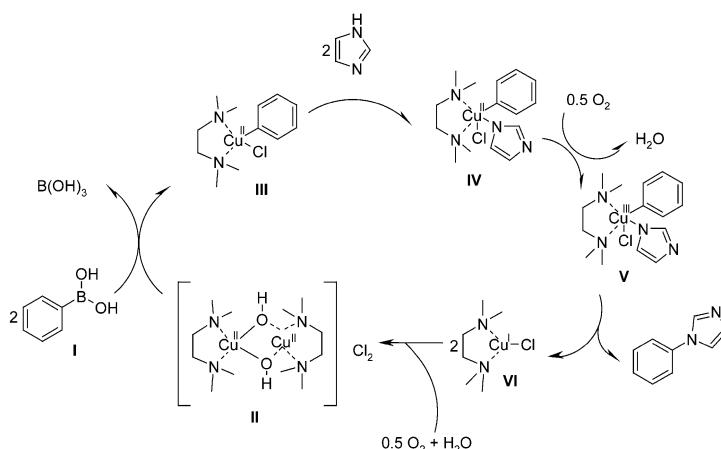
Schema 108. Möglicher Mechanismus der Kupfer-katalysierten Arylierung mit Reagentien der Klassen A2 und A4. M = B(OH)₂, Ar₂Bi(OAc)₂ oder SnBu₃; X = Cl, Br, I; Y = NH, O.

Unklar ist hierbei, ob es sich um Kupfer(I)- oder ein Kupfer(III)-Intermediate handelt oder ob ein Gleichgewicht vorliegt, das durch das Redoxpotential des Kupfers kontrolliert wird; eine Disproportionierung wäre ebenfalls denkbar. Oxidative Bedingungen (Luft, Sauerstoff oder Cooxidans) verbessern die Arylierungsreaktion. Diese Beobachtung unterstützt die Vermutung, dass **I** zu **II** oxidiert wird, bevor es zur reduktiven Eliminierung kommt.

- 1) Transmetallierung von Boronsäure und Kupferkatalysator.
- 2) Das Stickstoff-Nucleophil koordiniert an Kupfer(II): Verringerung des Redoxpotentials Cu^{III}/Cu^{II}.
- 3) Sauerstoff oxidiert Kupfer(II) zu Kupfer(III) (Vermutung).
- 4) Das Produkt wird reduktiv eliminiert. Die Kupfer(I)-Spezies wird erneut in die katalytische Spezies umgewandelt.

A3: Aufbauend darauf haben Collman und Zhong^[47] einen Katalyzyklus für die Kupplung von Imidazol mit Arylboronsäuren vorgeschlagen (Schema 109). Obwohl es bisher noch keine experimentellen Belege für einen dieser Schritte gibt, wird ihre Hypothese unterstützt.^[134] Die einzelnen Schritte könnten sein:

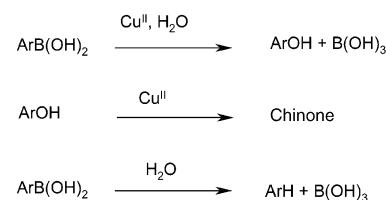
- 1) eine Transmetallierung der Arylboronsäure **I** mit dem Katalysator **II**, wodurch die Kupfer(II)-Spezies **III** gebildet wird.
- 2) Koordination von Imidazol unter Bildung von **IV**.



Schema 109. Katalyzyklus für die Arylierung von Imidazol mit Phenylboronsäure und $\left[\left\{Cu(\mu-OH)(tmida)\right\}_2\right]Cl_2$ als Katalysator.

- 3) Oxidation von **IV** zu **V** in Gegenwart von Luft oder Sauerstoff.
- 4) Reduktive Eliminierung des Produkts und neuerliche Oxidation, wodurch die katalytisch aktive Kupfer(II)-Spezies **II** über **VI** regeneriert wird.

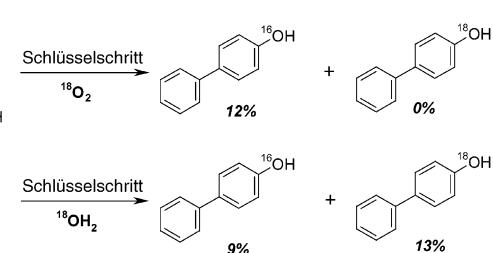
Schema 110 zeigt mögliche Nebenreaktionen, die erklären, warum mehr als 1 Äquivalent Boronsäure erforderlich ist. Außerdem wird bei der Oxidation von Kupfer(II) zu Kupfer(III) Wasserstoffperoxid produziert, das die Ausbeuten ebenfalls verringern kann.^[135] Arylboronsäuren können des Weiteren Triarylboratione^[136] bilden; dabei entsteht Wasser, welches mit Molekularsieb aus der Reaktion entfernt werden muss. Evans et al. schlugen vor, dass Phenole durch Arylierung von Wasser als Konkurrenzreaktion gebildet werden. Lam et al. führten daraufhin Sauerstoff-Isoto-



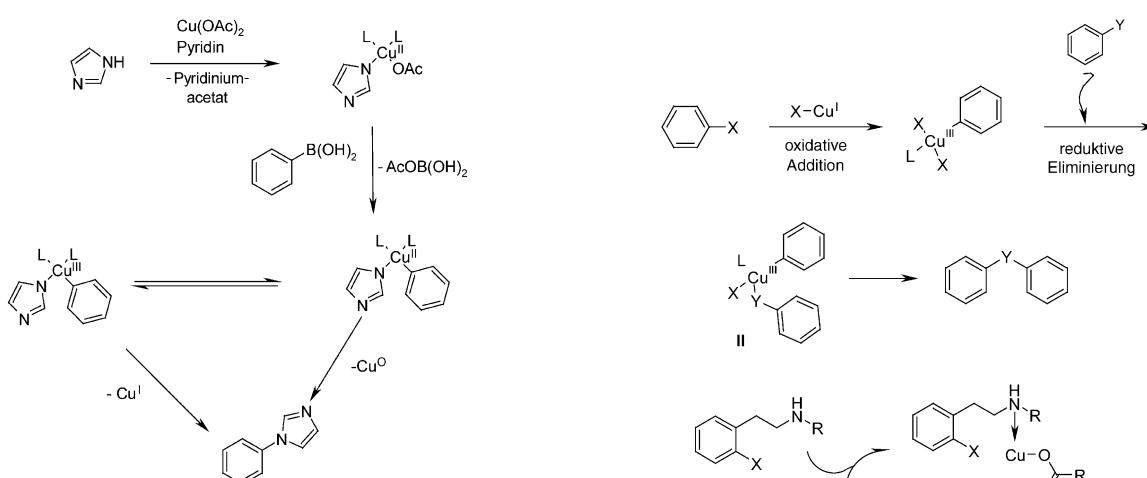
Schema 110. Mögliche Nebenreaktionen der Arylierung von Imidazol mit Arylboronsäuren.

pen-Inkorporierungsstudien durch, um Evans' Hypothese zu prüfen.^[39] Die Reaktion mit $^{18}O_2$ zeigte, dass die Phenole nicht mit Disauerstoff gebildet werden. $H_2^{18}O$ wurde hingegen in das Hydroxybiphenyl eingebaut (Schema 111). Ein alternativer Vorschlag erwägt die folgende Sequenz: a) Koordination und Deprotonierung, b) Transmetallierung, c) Oxidation oder Disproportionierung und d) reduktive Eliminierung (Schema 112).

Liebeskind et al. haben über eine milde Kupfer(I)-Strategie zur Synthese von Thioethern ohne Zusatz von Base berichtet. Sie schlugen vor, dass die Alkyl(aryl)sulfid-Bildung nicht analog zur Bildung der entsprechenden Sauerstoff- und Stickstoff-Derivate verläuft (siehe Abschnitt 11). Wegen der leichten Oxidierbarkeit von Thiolen zu Disulfiden durch Kupfer(II)^[56] handelt es sich wahrscheinlich um eine Kupfer(I)-vermittelte

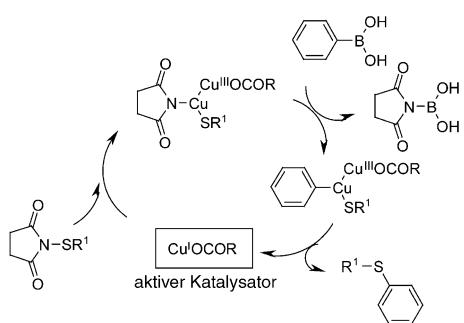


Schema 111. Sauerstoffisotopen-Inkorporierungsstudie: Unter den Bedingungen der Ullmann-Reaktion wird ^{18}O aus $H_2^{18}O$ in Phenol-Derivate eingebaut.



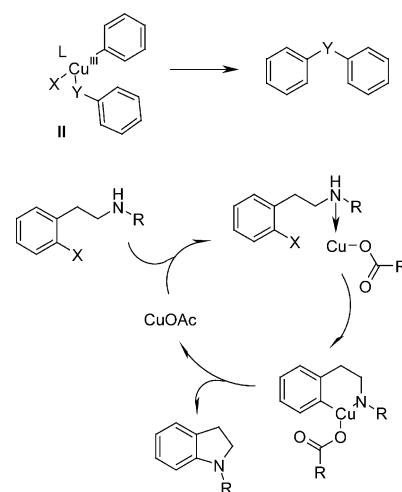
Schema 112. Alternativer Mechanismus für die Kupfer-katalysierte Arylierung von Imidazol mit Arylboronsäuren.

Reaktion. Dieses Postulat wurde durch die Synthese von Diphenylsulfid (74 %) aus der Reaktion von Phenylboronsäure und Kupfer(I)-(3-methylsalicylat) in DMA (100 °C, 18 h) unterstützt (Abschnitt 2.4.2). Ein möglicher Mechanismus für die Kupfer-katalysierte Kupplung von Boronsäuren mit *N*-Thioimiden verläuft über die reversible oxidative Addition des *N*-Thioimids an Kupfer(I), gefolgt von einer Transmetallierung (Schema 113). Regenerierung der katalytisch aktiven Kupfer(I)-Spezies könnte über eine reduktive Eliminierung unter Freisetzung des Thioethers erfolgen. Dieser Mechanismus verläuft wiederum über Kupfer(I)- und Kupfer(III)-Zwischenstufen.



Schema 113. Möglicher Katalysezyklus für die Kupfer-katalysierte Arylierung von *N*-Thioimiden mit Boronsäuren.

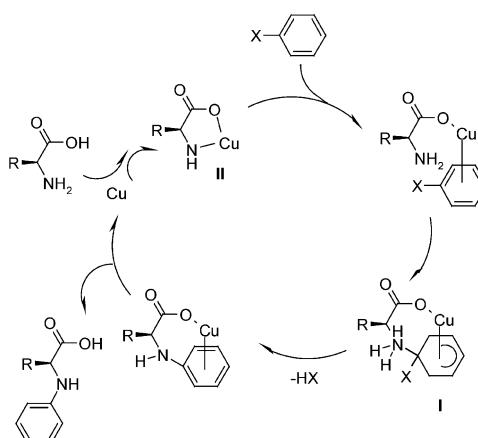
A4: Die Ullmann-Reaktion könnte auch nach einem Mechanismus wie in Schema 114 ablaufen. Darunter ist ein Beispiel für eine intramolekulare Variante gezeigt: Ein Reaktionsmechanismus mit dem lufempfindlichen CuOAc als Intermediat wurde vorgeschlagen, jedoch noch nicht durch eine Reaktion mit kommerziellem CuOAc geprüft. Ein weiterer Vorteil gegenüber Palladium-vermittelten Reaktionen besteht darin, dass auch mit einem *meta*-Iod-Substrat tatsächlich das gewünschten Produkt entsteht und nicht nur eine Verbindung, in der das Aryliodid oxidativ an das Kupferzentrum addiert.^[61]



Schema 114. Möglicher Mechanismus der Kupfer-katalysierten Ullmann-Reaktion mit Arylhalogeniden als Aryldonoren. Reduktive Eliminierung setzt das Kupplungsprodukt frei. X = Cl, Br, I; Y = NH, O.

Aminocarboxylatliganden haben einen spürbaren Einfluss auf die Geschwindigkeit von Heteroatom-Arylierungen. Ma et al. schlugen einen Katalysezyklus für diese Reaktionen vor (Schema 115). Der beschleunigende Effekt der α -, β - und γ -Aminosäuren ist eine mechanistische Besonderheit: α -Aminosäuren können chelatisierend mit der Amino- und der Carboxylatfunktion an Kupferionen koordinieren. Kombiniert man dies mit einem π -Komplex-Mechanismus, der oft für die Ullmann-Kondensation postuliert wird, so ergeben sich folgende Reaktionsschritte:

- 1) Bildung des Kupfer(I)-Aminocarboxylats **II**.
- 2) π -Komplexbildung mit einem Arylhalogenid.



Schema 115. Katalysezyklus der Kupfer-katalysierten *N*-Arylierung von Aminosäuren.

- 3) Bildung des Intermediats **I** durch intramolekulare S_NAr -Reaktion.
- 4) Basenvermittelte Eliminierung von HX ergibt das Kupfer(i)-Salz des gewünschten *N*-arylierten Produktes. Ein ähnlicher Mechanismus wurde auch für β -Aminosäuren vorgeschlagen.

13. Zusammenfassung und Ausblick

Die Kupfer-vermittelte $C(Aryl)-O$ -, $C(Aryl)-N$ - und $C(Aryl)-S$ -Verknüpfung ist eine äußerst effiziente Reaktion, die für die Synthese vieler Verbindungen sowohl mit einfachen als auch mit sehr komplexen Strukturen verwendet wird. Die meisten Beiträge beschreiben Reaktionen mit Arylboronsäuren, die in Gegenwart von Kupfer(II)-Verbindungen bei Raumtemperatur effiziente Arylodonoren für Ullmann-Kondensationen sind. Für Reaktionen mit Arylhalogeniden erwies sich die Kombination einer Kupfer(i)-Quelle mit einem chelatisierenden und/oder löslichkeitsvermittelnden Liganden als großer Schritt auf dem Weg zur Ullmann-Kondensation bei Raumtemperatur. Dieses Ziel wurde bisher nur bei einer intramolekularen Transformation erreicht. Aktuelle Veröffentlichungen beschäftigen sich vorrangig mit a) dem Substratdesign, b) der Optimierung von Reaktionsbedingungen, Basen, Additiven, Reaktionszeiten und Lösungsmittel, c) der Natur der aktiven Kupferspezies und d) neuen Liganden.

Fortschritte ergeben sich auch aus Ergebnissen von Palladium-vermittelten Arylierungsreaktionen. Bei den Palladium-vermittelten Kupplungen werden heute schon iterative Designzyklen für die Entwicklung neuer Liganden eingesetzt, um dem Chemiker ein breites Arsenal von Synthesemethoden für eine Vielzahl von Zielverbindungen zur Verfügung zu stellen. In dieser Hinsicht steckt die systematische Entwicklung der Kupfer-vermittelten Arylierungen noch in den Kinderschuhen. Will man einen schnellen Fortschritt beibehalten, so ist es unausweichlich, viele der für den Palladium-Kupplung beschriebenen Prinzipien und Methoden zu übernehmen.

Für die industrielle Anwendung dieser Methoden sind nicht nur die Ausbeuten nach chromatographischer Reinigung, sondern auch ICP-Analysen der Kupferrückstände wichtig, um Aussagen über die Reinheit der Produkte zu erhalten. Auch katalytische Varianten mit hohen Turnover-Zahlen und effektive festphasenunterstützte Ligand-Katalysator-Kombinationen sind attraktive Ziele. Kupfer ist viel billiger als Palladium und hat somit hinsichtlich industrieller Anwendungen einen entscheidenden Vorteil ($Pd = \$1000$, $Cu = \$0.1$ pro Unze).

Trotz vieler wichtiger Beiträge und deutlicher Fortschritte bleiben immer noch viele Aufgaben. Wesentlich mehr mechanistische Untersuchungen müssen unternommen werden, um die Kupferspezies und Substrat-Ligand-Intermediate zu identifizieren, die an der Reaktion beteiligt ist. Viele Substrate reagieren nicht unter allen Reaktionsbedingungen; diese werden häufig noch empirisch optimiert. Die Entwicklung effizienter Aryltransfer-Reagentien^[137] ist genauso essenziell,

um mit konkurrierenden Methoden^[138] für die Synthese von Produkten mit $C(Aryl)-O$ -, $C(Aryl)-N$ - und $C(Aryl)-S$ -Bindungen Schritt zu halten.

Addendum

Fortlaufend wird über Anwendungen und Verbesserungen der Ullmann-Kondensation berichtet. Dieses Addendum berücksichtigt die neuesten Beiträge.

Snapper, Hoveyda et al. bedienten sich einer $Cu(OAc)_2$ -katalysierten Kondensation zur Bildung eines makrocyclischen Diarylethers im Schlüsselschritt der ersten Totalsynthese des HIV-Therapeutikums Chloropeptin I.^[139] Die Reaktion wurde unter Verdünnungsbedingungen mit 10 Äquiv. NEt_3 durchgeführt. 10 Äquiv. Methanol wurden zugegeben, um die Löslichkeit des Kupfersalzes zu erhöhen und die Bildung von Dimethylboronat *in situ* zu ermöglichen. Takeya et al. untersuchten eine ähnliche Diaryletherbildung mit einer Reihe von Basen und Kupferliganden, da sie die Bildung signifikanter Mengen protodeborylierter Produkte beobachteten. Bei der Synthese von zwei Cycloisodityrosinen wurden mit DMAP als Base gute Ausbeuten (35–56%) der nicht epimerisierten Produkte erhalten. Unter Verdünnungsbedingungen wurden weniger als 6% Nebenprodukte gebildet.^[140]

Sagar et al. berichteten über eine Synthese symmetrischer Diarylether aus Boronsäuren durch die Arylierung *in situ* hergestellter Phenole.^[141] Ihre Methode ergänzt das komplementäre Verfahren von Petasis et al.^[32] Alle Produkte wurden in hohen Ausbeuten gebildet, wenn anstelle von H_2O_2 eine Kombination von H_2O , $Cu(OAc)_2$ und NEt_3 eingesetzt wurde.

Kabalka und Guchhait berichteten über einer Synthese von zweifach geschützten Hydrazinderivaten ausgehend von *tert*-Butylcarbazat und Arylboronsäuren. Mit $CuCl$, Pyridin als Base und Luft als Cooxidans erfolgte die Arylierung bereits bei Raumtemperatur.^[142]

Die Einführung von *N,N*-Dimethyl-2-aminoethanol als Lösungsmittel bei der Aminierung von Arylhalogeniden ist bemerkenswert. Twieg et al. untersuchten eine Reihe von Substraten, Kupfersalzen und Additiven bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen.^[143]

Ma et al. etablierten *N*-Methylglycin und *L*-Prolin als reaktionsbeschleunigende Liganden bei der Formylierung von Arylaminen. Mit 40–90°C sind die Temperaturen niedriger als bei vergleichbaren Ullmann-Kondensationen mit Arylhalogeniden.^[144] Unter den Bedingungen von Ma et al. (*N,N*-Dimethylglycin-Hydrochlorid anstelle von *N*-Methylglycin oder *L*-Prolin) werden bereits bei 90°C Diarylether aus Phenolderivaten und einer Reihe von Arylbromiden und -iodiden gebildet.^[145]

Mit Mikrowellenstrahlung aktivierten Wu et al. eine Reihe von Azolsubstraten bei der Aminierung mit (*S*)-1-(3-Bromphenyl)ethylamin in Gegenwart von 10 Mol-% CuI mit K_2CO_3 als Base und NMP als Lösungsmittel.^[146] Wu und He gelang unter ähnlichen Bedingungen die *N*-Arylierung von Sulfonamiden^[147] sowie die *S*-Arylierung von Phenylthiolderivaten^[148] mit Arylbromiden oder -iodiden als Arylodonoren.

Buchwald und Mitarbeiter verglichen die regioselektive Arylierung von difunktionellen Nucleophilen mit Kupfer- und Palladiumkatalysatoren.^[149] Bei Anilinderivaten mit einer Carbamoyl-, Indolyl- oder aliphatischen Aminofunktion bewirken Palladiumkatalysatoren stets die Arylierung am Anilin-Stickstoffatom. Mit Kupferkatalysatoren werden hingegen hauptsächlich die anderen funktionellen Gruppen aryliert. Buchwalds Gruppe entwickelte auch Reaktionsbedingungen, bei denen eine Reihe von Vinylhalogeniden mit guten Ausbeuten zu den Enamiden amidiert werden kann.^[150] Miyashita et al. berichteten kürzlich über eine Totalsynthese von Scytophyycin C, deren abschließender Schritt in der Gomberg-Amidierung eines Vinyliodids mit beeindruckenden 85 % Ausbeute bestand.^[151]

Pellon Comdom und Docampo Palacios zeigten, dass Wasser als Lösungsmittel bei der ultraschallaktivierten Kupfer-vermittelten Synthese von 2-Carboxy-substituierten Diphenylethern verwendet werden kann.^[152]

Heaney et al. gelang die Synthese einer Reihe von unsymmetrischen Resorcinmonoethern ausgehend von 3-Benzyloxyiodbenzol mit CuI, 1,10-Phenanthrolin und Cs₂CO₃.^[153]

Bemerkenswerterweise sind die Reaktionsbedingungen, die Lam et al. für die Arylierung von NH- und OH-Substraten mit Arylboronsäuren entwickelten, generell auch auf *O*- und *N*-Vinylierungen mit Vinylboronsäuren anwendbar. Sowohl stöchiometrische als auch katalytische (mit oder ohne Co-oxidans) Cu(OAc)₂-vermittelte Vinylierungen mit Basen sind bekannt. Auf diese Weise konnten Schutzgruppen eingeführt und Substrate für Ringschlussmetathesereaktionen oder Simmons-Smith-Cyclopropanierungen hergestellt werden.^[154]

Das Thema dieses Aufsatzes sind *O*-, *N*- und *S*-Arylierungen, jedoch sollen auch andere C(Aryl)-Heteroatom-Verknüpfungen nicht unerwähnt bleiben. Kürzlich haben Gujadur und Venkataraman über eine CuI-katalysierte C(Aryl)-Se-Verknüpfung durch Reaktion von Aryliodiden mit Phenylselenolen in Gegenwart von 10-Mol% CuI, Neocuproin und NaOtBu oder K₂CO₃ in Toluol bei 100°C berichtet.^[155] Taniguchi und Onami konnten unsymmetrische Diarylselenide aus Aryliodiden und Diphenylseleniden in Gegenwart von Cu₂O und Mg unter neutralen Bedingungen erhalten.^[156] Beletskaya et al. gelang durch einen komplementären Ansatz (Reaktion von Bu₃SnSeAr mit Arylbromiden) die Synthese unsymmetrischer Diarylselenide.^[157] Buchwald und Mitarbeiter^[158] sowie Venkataraman und Van Allen^[159] berichteten über verbesserte Reaktionsbedingungen für Kupfer-katalysierte C-P-Verknüpfungen mit Aryl- und Vinyliodiden.

Abkürzungen

| | |
|--------|-------------------------------|
| Ac | Acetyl |
| acac | Acetylacetone |
| Äquiv. | Äquivalent(e) |
| Bn | Benzyl |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl |
| Cbz | Benzoyloxycarbonyl |

| | |
|---------------------|---|
| DABCO | 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan |
| dba | <i>trans,trans</i> -Dibenzylidenacetone |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DIPEA | <i>N,N</i> -Diisopropylethylamin |
| DMA | Dimethylacetamid |
| DME | 1,2-Dimethoxyethane |
| DMAP | 4-Dimethylaminopyridin |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| Fmoc | 9-Fluorenylmethyl |
| ICP | Induktiv gekoppeltes Plasma |
| kat. | katalytisch |
| LM | Lösungsmittel |
| <i>m</i> -CPBA | <i>m</i> -Chlorperoxybenzoic acid |
| NMO | 4-Methylmorpholin-N-oxid |
| NMP | <i>N</i> -Methylpyrrolidinone |
| Ns | 2-Nitrobenzolsulfonamid |
| PEG | Poly(ethyleneglycol) |
| phen | 1,10-Phenanthrolin |
| Piv | Pivaloyl |
| pyr | Pyridin |
| P ₄ -tBu | 1-Ethyl-2,2,4,4,4-pentakis(dimethylamino)-2Λ ⁵ ,4Λ ⁵ -catenadi(phosphazene) |
| P ₂ -Et | 1- <i>tert</i> -Butyl-4,4,4-tris(dimethylamino)-2,2-bis[tris(dimethylamino)-phosphoranylideneamino]-2Λ ⁵ ,4Λ ⁵ -catenadi(phosphazene) |
| RT | Raumtemperatur |
| TBAF | Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluoride |
| TBDMS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| TEMPO | 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMEDA | <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenediamine |
| TMHD | 2,2,6,6-Tetramethylhepta-3,5-dione |
| ZNS | Zentralnervensystem |

A. W. Thomas möchte Professor Erick Carreira, Dr. Geo Adam, Dr. Alex Alanine und Professor Jochen Böhm für die Unterstützung bei der Erstellung dieses Manuskripts danken. Die andauernde Ermutigung, wissenschaftliche Diskussionen und Korrekturen des Manuskripts durch Dr. Matthias Nettekoven, Dr. Mark Rogers-Evans und Dr. Thomas Woltering sei genauso gewürdigt. Matthias wird auch für seinen wichtigen Beitrag bei der Übersetzung gedankt. Ein herzlicher Dank geht an Dr. Simona Ceccarelli für die Gestaltung des Vortitels sowie an Anke Kurt, Axel Maier, Debi Studer, Eva Krafft, Christophe Rochais und Pierre-Emmanuel Broutin für ihre hervorragenden Beiträge zu unseren medizinalchemischen Untersuchungen zur Behandlung von Krankheiten des ZNS.

Eingegangen am 19. März 2003 [A594]
Übersetzt von Dr. Matthias Nettekoven, Basel

[1] a) F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2389–2391;
b) F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 853–857; c) I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691–1696.

[2] J.-P. Hanoun, J.-P. Galy, A. Tanaglia, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2443–2448.

- [3] C. Palomo, M. Oiarbide, R. Lopez, E. Gomez-Bengoa, *Chem. Commun.* **1998**, 2091–2092.
- [4] a) T. Eicher, M. Walter, *Synthesis* **1991**, 469–473; b) T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Buechel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877–888.
- [5] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, H. Li, A. E. Koumbis, R. Hughes, S. Natarajan, N. F. Jain, J. M. Ramanjulu, S. Brase, M. E. Solomon, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2602–2621.
- [6] D. Prim, J. M. Campagne, D. Joseph, B. Andrioletti, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2041–2075.
- [7] I. Sapountzis, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9390–9391.
- [8] J. Hassan, M. Sevingnon, C. Gozzi, E. Shulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359–1469.
- [9] a) D. H. R. Barton, J. P. Finet, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 937–946; b) R. A. Abramovitch, D. H. R. Barton, J. P. Finet, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3039–3071.
- [10] a) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131–209; b) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805–818; c) B. Y. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125–146.
- [11] a) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, 37, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046–2067; b) J. F. Hartwig in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 1, (Hrsg.: E.-i. Negishi, A de Meijere), John Wiley & Sons, New York, S. 1051–1096; c) J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1417–1423; d) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 852–860; e) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329–340; f) D. Baranano, G. Mann, J. F. Hartwig, *Curr. Org. Chem.* **1997**, 1, 287–305.
- [12] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4177–4211.
- [13] F. Theil, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2493–2495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2345–2347.
- [14] D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933–2936.
- [15] D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937–2940.
- [16] P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941–2944.
- [17] D. M. T. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9013–9016.
- [18] D. M. T. Chan, Abstract M92, 35th National Organic Symposium, TX, USA, **1997**.
- [19] D. L. Boger, Y. Nomoto, B. R. Teegarten, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1425–1433.
- [20] S. B. Singh, H. Jayasuriya, G. M. Salituro, D. L. Zink, A. Shafiee, B. Heimbuch, K. C. Silverman, R. B. Lingham, O. Genilloud, A. Teran, D. Vilella, P. Felock, D. Hazuda, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 874–882.
- [21] H. Itokawa, K. Takeya, N. Mori, T. Sonobe, S. Mihashi, T. Hamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 1424–1427.
- [22] a) S. Nishiyama, Y. Suzuki, S. Yamamura *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 559–562; b) U. Schmidt, D. Weller, A. Holder, A. Lieberknecht, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3227–3230.
- [23] M. E. Jung, J. C. Rohlhoff, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4909–4912.
- [24] D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2498–2502.
- [25] A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2135–2167.
- [26] J. R. Chalmers, G. T. Dickson, J. Elks, B. A. Hems, *J. Chem. Soc.* **1949**, 3424.
- [27] M. E. Jung, T. I. Lazarova, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2976–2977.
- [28] D. A. Evans, J. L. Katz, G. S. Peterson, T. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12411–12413.
- [29] C. P. Decicco, Y. Song, D. A. Evans, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1029–1032.
- [30] I. C. Choong, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6528–6529.
- [31] H. M. Petrassi, K. B. Sharpless, J. W. Kelly, *Org. Lett.* **2001**, 3, 139–142.
- [32] J. Simon, S. Salzbrunn, G. K. S. Prakash, N. A. Petasis, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 633–634.
- [33] P. Y. S. Lam, G. Vincent, C. G. Clark, S. Deudon, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3415–3418.
- [34] D. J. Cundy, S. A. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7979–7982.
- [35] C. Jamieson, M. S. Congreve, D. F. Emiabata-Smith, S. V. Ley, J. J. Scicinski, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 823–827.
- [36] V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9053–9057.
- [37] W. W. K. R. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12757–12770.
- [38] S. Yu, J. Saenz, J. K. Srirangam, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1699–1702.
- [39] P. Y. S. Lam, D. Bonne, G. Vincent, C. G. Clark, A. P. Combs, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1691–1694.
- [40] R. D. Thompson, S. Secunda, J. W. Daly, R. A. Olsson, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2877–2882.
- [41] S. M. Greenberg, L. O. Ross, R. K. Robins, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1314–1317.
- [42] A. K. Bakkestuen, L.-L. Gundersen, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3359–3362.
- [43] a) R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 369–418; b) R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, im Durck.
- [44] A. P. Combs, S. Saubern, M. Rafalski, P. Y. S. Lam, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1623–1626.
- [45] A. P. Combs, M. Rafalski, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 29–32.
- [46] A. P. Combs, S. Tadesse, M. Rafalski, T. S. Haque, P. Y. S. Lam, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 179–182.
- [47] J. P. Collman, M. Zhong, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1233–1236.
- [48] *Organic Synthesis in Water* (Hrsg.: P. A. Grieco), Blackie Academic & Professional, London, **1998**.
- [49] J. P. Collman, M. Zhong, L. Zeng, S. Costanzo, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1528–1531.
- [50] J. P. Collman, M. Zhong, C. Zhang, S. Costanzo, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7892–7897.
- [51] J. C. Antilla, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2077–2079.
- [52] H. Weingarten, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3624–3626.
- [53] a) A. Padwa, A. D. Woodhouse in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, UK, **1984**; b) D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, 96, 625–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599–619; c) V. K. Aggarwal, R. A. Stenson, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, J. Blacker, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1587–1590; d) P. Magdolen, M. Meciarova, S. Toma, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4781–4787.
- [54] M. Sasaki, S. Dalili, A. K. Yudin, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2045–2047.
- [55] P. S. Herradura, K. A. Pendola, R. K. Guy, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2019–2022.
- [56] C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4309–4312.
- [57] J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1433–1456.
- [58] A. Kiyomori, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657–2660.
- [59] H. B. Goodbrand, N.-X. Hu, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 670–674.
- [60] R. Gujadur, D. Venkataraman, J. T. Kintigh, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4791–4793.
- [61] K. Yamada, T. Kubo, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Synlett* **2002**, 231–234.
- [62] R. K. Gujadur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4315–4317.
- [63] A. A. Kelkar, N. M. Patil, R. V. Chaudhari, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7143–7146.
- [64] J. C. Antilla, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11684–11688.

- [65] F. Y. Kwong, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581–584.
- [66] F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793–796.
- [67] G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3703–3706.
- [68] D. Ma, Y. Zhang, J. Yao, S. Wu, F. Tao, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459–12467.
- [69] a) D. Ma, C. Xia, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2583–2586; b) J.-B. Clement, J. F. Hayes, H. M. Sheldrake, P. W. Sheldrake, A. S. Wells, *Synlett* **2001**, 1423–1427.
- [70] D. Ma, C. Xia, J. Jiang, J. Zhang, W. Tang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 442–451.
- [71] G. Evindar, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 133–136.
- [72] C. Enguehard, H. Allouchi, A. Gueiffier, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4367–4370.
- [73] A. Klapars, J. C. Antila, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727–7729.
- [74] A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421–7428.
- [75] S.-K. Kang, D.-H. Kim, J.-N. Pak, *Synlett* **2002**, 427–430.
- [76] a) K. R. Crawford, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7365–7368; b) A. Padwa, K. R. Crawford, P. Rashatasakhon, M. Rose, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2609–2617.
- [77] J. H. M. Lange, L. J. F. Hofmeyer, F. A. S. Hout, S. J. M. Osnabrug, P. C. Verveer, C. G. Kruse, R. W. Feenstra, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1101–1104.
- [78] M. Wolter, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3803–3805.
- [79] B. Mallesham, B. M. Rajesh, P. Rajmohan-Reddy, D. Srinivas, S. Trehan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 963–965.
- [80] J. F. Marcoux, S. Doyle, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539–10540.
- [81] X. Xing, D. Padmanaban, L.-A. Yeh, G. D. Cuny, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7903–7910.
- [82] A. V. Kalinin, J. F. Bower, P. Reibel, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2986–2987.
- [83] K. Gujadur, D. Venkataraman, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2865–2879.
- [84] J. A. Ragan, T. W. Makowski, M. J. Castaldi, P. D. Hill, *Synthesis* **1998**, 1599–1603.
- [85] M. Wolter, G. Nordmann, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973–976.
- [86] E. Buck, Z. J. Song, D. Tschaen, P. G. Dormer, R. P. Volante, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1623–1626.
- [87] H. He, Y.-J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 3445–3446.
- [88] C. Palomo, M. Oiabide, R. Lopez, E. Gomez-Bengoa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1283–1286.
- [89] T. Kondo, T. Mitsudo, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205–3220.
- [90] C. G. Bates, R. K. Gujadur, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803–2806.
- [91] F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517–3520.
- [92] a) J. M. Baskin, Z. Wang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4423–4425; b) J. M. Baskin, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8479–8483.
- [93] P. Y. S. Lam, S. Deudon, K. M. Averill, R. Li, M. Y. He, P. DeShong, C. G. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7600–7601.
- [94] P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Sauborn, J. Adams, K. M. Averill, D. M. T. Chan, A. Combs, *Synlett* **2000**, 674–676.
- [95] P. Y. S. Lam, G. Vincent, D. Bonne, C. G. Clark, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3091–3094.
- [96] a) F. M. Beringer, A. Brierley, M. Drexler, E. M. Gindler, C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2708–2712; b) R. A. Scherer, H. R. Beatty, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2127–2131.
- [97] S.-K. Kang, S.-H. Lee, D. Lee, *Synlett* **2000**, 1022–1024.
- [98] T. Zhou, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 903–907.
- [99] I. P. Beletskaya, D. V. Davydov, M. S. Gorovoy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6221–6223.
- [100] D. V. Davydov, I. P. Beletskaya, B. S. Semenov, Y. I. Smushkevich, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6217–6219.
- [101] P. Lopez-Alvarado, C. Avendano, J. C. Mendendez, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 659–662.
- [102] P. Lopez-Alvarado, C. Avendano, J. C. Mendendez, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5678–5682.
- [103] a) S. David, A. Thieffry, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5063–5066; b) S. David, A. Thieffry, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 441–447.
- [104] a) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 937–946; b) R. A. Abramovitch, D. H. R. Barton, J.-P. Finet, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3039–3071; c) V. A. Dodonov, A. V. Gushchin, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *12*, 2043–2047.
- [105] J.-P. Finet, A. Y. Federov, S. Combes, G. Boyer, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 597–626.
- [106] a) P. J. Sinclair, F. Wong, M. Wyvatt, M. J. Staruch, F. Dumont, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1035–1038; b) P. J. Sinclair, F. Wong, M. J. Staruch, G. Wiederrecht, W. H. Parsons, F. Dumont, M. Wyvatt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2193–2196; c) K. M. J. Brands, U.-H. Dolling, R. B. Jobson, G. Marchesini, R. A. Reamer, J. M. Williams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6721–6726.
- [107] S. Pietri, T. Liebgott, J.-P. Finet, M. Culcasi, L. Billottet, C. Bernard-Henriet, *Drug Dev. Res.* **2001**, *54*, 191–201.
- [108] M. A. Esteves, M. Narander, M. J. Marcelo-Curto, B. Gigante, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 761–766.
- [109] Y. Fukuda, H. Furata, Y. Kusama, H. Ebisu, Y. Oomori, S. Terashima, *Heterocycles* **1998**, *49*, 53–58.
- [110] S. K. Moiseev, I. V. Bakhanova, H. Schmidhammer, V. N. Kalinin, *Russ. Chem. Bull.* **1999**, *48*, 589–592.
- [111] a) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 937–940; b) J. C. Anderson, M. Harding, *Chem. Commun.* **1998**, 393–394; c) J. C. Anderson, R. Cubbon, M. Harding, D. S. James, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3461–3490.
- [112] C. Balsamini, A. Bedini, G. Spadoni, G. Tarzia, A. Tontini, W. Balduini, M. Cimino, *Farmaco* **1998**, *53*, 181–188.
- [113] G. A. Doherty, T. Kamenecka, E. McCauley, G. Van Riper, R. A. Mumford, S. Tong, W. K. Hagmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 729–731.
- [114] T. Arnauld, D. H. R. Barton, E. Doris, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4137–4144.
- [115] S. Combes, J.-P. Finet, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4313–4318.
- [116] a) S. Morel, F. Chatel, G. Boyer, J.-P. Galy, *J. Chem. Res. Miniprint* **1998**, 4–5; b) S. Morel, F. Chatel, G. Boyer, J.-P. Galy, *J. Chem. Res. Miniprint* **1998**, 761–766; c) S. Morel, F. Chatel, G. Boyer, J.-P. Galy, *J. Chem. Res. Miniprint* **1998**, 4–5; d) S. Morel, F. Chatel, G. Boyer, J.-P. Galy, *Heterocycles* **2000**, *53*, 2535–2552; e) S. Morel, F. Chatel, G. Boyer, J.-P. Galy, *Arkivoc* **2000**, *1*, 563–575; f) G. Boyer, J.-P. Galy, J. Barbe, *Heterocycles* **1995**, *41*, 487–496.
- [117] D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1115–1118.
- [118] A. Federov, J.-P. Finet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2747–2748.
- [119] a) P. Fan, S. Y. Ablordeppay, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1789–1794; b) S. Y. Ablordeppay, P. Fan, A. M. Clark, A. Nimrod, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 343–349.
- [120] A. Banfi, M. Bartoletti, E. Bellora, M. Bignotti, M. Turconi, *Synthesis* **1994**, 775–776.
- [121] R. Naito, M. Takeuchi, K. Morihira, M. Hayakawa, K. Ikeda, T. Shibanuma, Y. Isomura, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1274–1285.
- [122] E. Vassileva, M. Shopova, C. Fugier, E. Henry-Basch, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1669–1675.
- [123] I. W. J. Still, R. Natividad-Preyra, F. D. Toste, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 113–121.
- [124] Y. Aoki, Y. Saito, T. Sakamoto, Y. Kikuguwa, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 131–140.

- [125] a) O. Loog, U. Maeorg, U. Ragnarsson, *Synthesis* **2000**, 1591–1597; b) O. Tsubrik, U. Maeorg, U. Ragnarsson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6213–6215.
- [126] J.-P. Meigh, M. Alvarez, J. A. Joule, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 2012–2121.
- [127] C. J. Dinsmore, J. M. Bergman, D. D. Wei, C. B. Zartman, J. P. Davide, I. B. Greenberg, D. Liu, T. J. O'Neill, J. B. Gibbs, K. S. Koblan, N. E. Kohl, R. B. Lobell, I.-W. Chen, D. A. McLoughlin, T. V. Olah, S. L. Graham, G. D. Hartman, T. M. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 537–540.
- [128] R. J. Sorensen, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7747–7749.
- [129] T. D. Quach, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1381–1384.
- [130] E. Vedejs, S. C. Fields, M. R. Scheimpf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11612–11613.
- [131] a) V. V. Litvak, S. M. Shein, *Zh. Org. Khim.* **1975**, 11, 92–94; b) A. Paine, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1496–1497.
- [132] T. P. Lockhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1940–1946.
- [133] D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 887–890.
- [134] a) A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320–3321; b) S. G. Bratsch, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, 18, 1–21.
- [135] M. F. Lappert, *Chem. Rev.* **1956**, 56, 959–1064.
- [136] L. Santucci, C. Triboulet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 392–396.
- [137] Erste erfolgreiche Anwendung eines cyclischen Boratsystems in Kupfer(II)-vermittelten *O*- und *N*-Arylierungen: D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R. Li, D. Bonne, C. G. Clark, P. Y. S. Lam, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3863–3865.
- [138] Ullmann-Kondensation ohne Katalysator: F. Li, Q. Wang, Z. Ding, F. Tao, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2169–2171.
- [139] H. Deng, J.-K. Jung, T. Liu, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9032–9034.
- [140] Y. Hitotsuanagi, H. Ishikawa, S. Naito, K. Takeya, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5901–5903.
- [141] A. D. Sagar, R. H. Tale, R. N. Adude, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7061–7063.
- [142] G. W. Kabalka, S. K. Guchhait, *Org. Lett.* **2003**, 5, im Druck.
- [143] Z. Lu, R. Tweig, S. D. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6289–6292.
- [144] D. Ma, Q. Cai, H. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2453–2455.
- [145] D. Ma, Q. Cai, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3799–3802.
- [146] Y.-J. Wu, H. He, A. L'Heureux, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4217–4218.
- [147] H. He, Y.-J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3385–3386.
- [148] Y.-J. Wu, H. He, *Synlett* **2003**, 1789–1790.
- [149] X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6653–6655.
- [150] L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3667–3669.
- [151] R. Nakamura, K. Tanino, M. Miyashita, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3579–3582.
- [152] R. F. Pellon Comdom, M. L. Docampo Palacios, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 921–926.
- [153] J. Y. Boxhall, P. C. B. Page, Y. Chan, C. M. Hayman, H. Heaney, M. J. McGrath, *Synlett* **2003**, 997–1001.
- [154] P. Y. S. Lam, G. Vincent, D. Bonne, C. G. Clark, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4927–4931.
- [155] R. K. Gujadbur, D. Venkataraman, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 81–84.
- [156] N. Taniguchi, T. Onami, *Synlett* **2003**, 829–832.
- [157] I. R. Beletskaya, A. S. Sigeev, A. S. Peregov, P. V. Petrovskii, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7039–7041.
- [158] D. Gelman, L. Jiang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2315–2318.
- [159] D. Van Allen, D. Venkataraman, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4590–4593.