

# Katalytische C-C-, C-N- und C-O-Ullmann-Kupplungen

Florian Monnier\* und Marc Taillefer\*

Arylierungen · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Kupfer · Nucleophile

**K**upferkatalysierte Ullmann-Kondensationen sind Schlüsselreaktionen in der organischen Synthese zur Bildung von Kohlenstoff-Heteroatom- und Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Die mit diesen Methoden erhältlichen Struktur motive sind in biologisch aktiven Molekülen und vielen Materialvorstufen weit verbreitet. Dementsprechend waren intermolekulare Ullmann-Reaktionen zur Kupplung von Aryl- und Vinylhalogeniden mit N-, O- und C-Nucleophilen Gegenstand zahlreicher Studien, und dieser Kurzaufsatz beleuchtet die aktuellsten und wichtigsten Entwicklungen auf diesem Gebiet seit 2004.

## 1. Einleitung

Die kupfervermittelten Arylierungen von Amininen,<sup>[1]</sup> Phenolen (Ullmann-Kondensation),<sup>[2]</sup> Amidinen, Carbamaten (Ullmann-Goldberg-Kondensation)<sup>[3]</sup> und aktivierten Methylenverbindungen (Ullmann-Hurtley-Kondensation)<sup>[4]</sup> wurden bereits Jahrzehnte vor den palladium- und nickelkatalysierten Methoden entwickelt und sind inzwischen ausführlich beschrieben. Weit mehr als ein Jahrhundert lang stellten sie die nützlichsten Methoden zur Bildung von C(Aryl)-N-, C(Aryl)-C- und C(Aryl)-O-Bindungen dar.<sup>[5–10]</sup> Kupfervermittelte Kupplungen haben zahlreiche industrielle Anwendungen gefunden, z.B. in der Polymersynthese und der Synthese biologisch aktiver Wirkstoffe. Dennoch blieb das volle Potenzial der Ullmann-Kupplungen lange Zeit ungenutzt. Der präparative Spielraum der Methode war bis etwa um die Jahrtausendwende deutlich eingeschränkt, vor allem wegen der energischen Reaktionsbedingungen, der moderaten Ausbeuten und der begrenzten Substratpalette. Übliche Syntheseprotokolle verwendeten hochsiedende polare Lösungsmittel wie N-Methylpyrrolidon, Nitrobenzol oder Dimethylformamid bei Temperaturen bis zu 210 °C, und oftmals wurden stöchiometrische Mengen an Kupferreagentien benötigt. Bevorzugte Substrate waren Arylhalogenide, die

durch elektronenziehende Substituenten aktiviert waren oder in *ortho*-Position Carbonsäuregruppen enthielten.<sup>[11]</sup> Einige der damaligen Studien ließen jedoch erkennen, dass die Reaktionen durch bestimmte Liganden

oder andere Additive beschleunigt wurden.<sup>[12]</sup> Man vermutete, dass solche Additive die Löslichkeit oder Stabilität des Katalysators oder die Aggregation des Metalls verhindern, die genauen Mechanismen blieben aber unbekannt.

Ein wichtiger Durchbruch war im Jahr 2001 die Entwicklung von vielseitigen und hocheffizienten Kupfer-Ligand-Systemen zur Bildung von C-C-, C-N- und C-O-Bindungen,<sup>[13]</sup> die Reaktionen in Gegenwart katalytischer Metallmengen bei wesentlich mildereren Bedingungen (90–110 °C) ermöglichten. Die damit verbundene Perspektive, das toxische und teure Palladium durch katalytische Mengen an Kupfer zu ersetzen, hat das Interesse an der Ullmann-Reaktion eindrucksvoll wiederbelebt. Viele Arbeitsgruppen beteiligten sich in der Folge an der Entwicklung effizienterer Kupfer-Ligand-Kombinationen, mit dem Ziel, die Reaktion bezüglich Substratbreite, Kupferkonzentration, Reaktionsbedingungen, Chemoselektivität und Enantioselektivität zu optimieren.<sup>[14]</sup> Die Fortschritte haben dazu geführt, dass das Kupfersystem mittlerweile in vielen Fällen mit der Palladiumkatalyse konkurrieren kann.

Dieser Kurzaufsatz behandelt die Entwicklungen seit 2004 bei der Erforschung und Optimierung von Liganden für verbesserte Reaktivitäten und Selektivitäten von Kupferkatalysatoren in intermolekularen Arylierungen von N-, O- und C-Nucleophilen mit Aren- und Vinylhalogeniden (Ab-

[\*] Dr. F. Monnier, Dr. M. Taillefer  
CNRS, UMR 5253, Institut Charles Gerhardt Montpellier, Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés, ENSCM, 8, rue de l'Ecole Normale, 34296 Montpellier Cedex 5 (France)  
Fax: (+33) 4-6714-4319  
E-Mail: florian.monnier@enscm.fr  
marc.taillefer@enscm.fr  
Homepage: <http://am2n.enscm.fr/AM2N/french/groupeMT.htm>

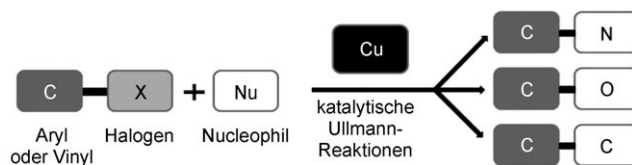


Abbildung 1. Themenbereich dieses Kurzaufsatzes.

bildung 1).<sup>[15,16]</sup> Im Abschnitt 2 werden Ullmann-Kupplungen unter homogenen Bedingungen beschrieben, darunter kupferkatalysierte N-Arylierungen und N-Vinylierungen von ungesättigten N-Heterocyclen, Aminen und Amiden, O-Arylierungen und O-Vinylierungen von Phenolen und aliphatischen Alkoholen sowie schließlich C-Arylierungen von aktivierten Methylenkomponenten, Cyaniden und Alkinen (Pd-freie Sonogashira-Reaktionen). Abschnitt 3 behandelt entsprechende Ullmann-Kupplungen unter heterogenen Bedingungen. Im Abschnitt 4 diskutieren wir einige mechanistische Studien, soweit diese verfügbar sind. Den Abschluss bildet eine Diskussion bestehender Herausforderungen, vor allem im Vergleich mit den gängigen palladiumvermittelten Prozessen.

## 2. Ullmann-Kupplungen unter homogenen Bedingungen

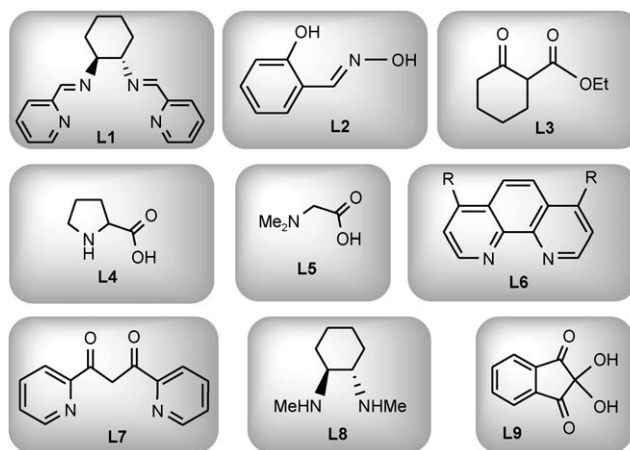
### 2.1. Bildung von C-N-Bindungen

Die kupfervermittelte Kupplung von Aryl- und Vinylhalogeniden an aromatische Stickstoffheterocyclen, Amine und Amide (Ullmann-<sup>[1]</sup> und Goldberg-Kondensationen<sup>[3]</sup>) ist seit mehr als einem Jahrhundert bekannt. Die weitaus meisten Arbeiten zur modernen katalytischen Ullmann-Reaktion betreffen die Bildung von C(sp<sup>2</sup>)-N-Bindungen durch *ipso*-Substitution, und seit 2004 wurden hierzu mehr als 150 Publikationen veröffentlicht. Für diesen Kurzaufsatz haben wir solche Arbeiten ausgewählt, die eine wirkliche Verbesserung in Bezug auf die Gesamteffizienz einer Reaktion brachten. Wichtige Auswahlkriterien waren Reaktionsparameter wie Temperatur, Katalysatormenge sowie die Art des Arylhalogenids (Chloride und Bromide sind wesentlich anspruchsvoller als Iodide) und des Stickstoffnucleophils. Viele andere Systeme, die für die Entwicklung des Gebiets ebenfalls bedeutsam sind, konnten in diesen Kurzaufsatz nicht aufgenommen werden.<sup>[34–38]</sup>

#### 2.1.1. Kupplungen von Arylhalogeniden mit Stickstoffheterocyclen

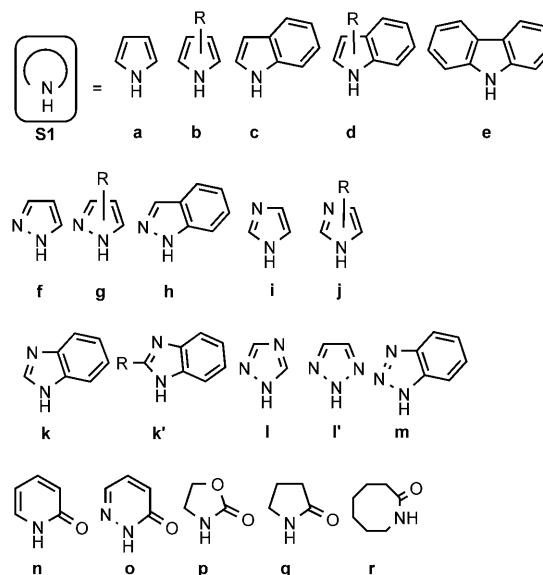
##### 2.1.1.1. Reaktionen in Gegenwart von Liganden

Vor einigen Jahren haben wir zwei Klassen von mehrzähligen Schiff-Base- und Oxim-Liganden entwickelt (z.B.



**Schema 1.** Liganden, die in Kupplungen von Arylbromiden und -iodiden mit Stickstoffheterocyclen eingesetzt wurden.

**L1** und **L2**; Schema 1). Solche O- und N-Liganden, die außerdem mindestens eine Imingruppe enthalten, vermitteln die Kupplung von Azol- und Amidderivaten (siehe Schema 2) mit Arylbromiden bei milden Temperaturen [Schema 3, Gl. (1)].<sup>[13a,17]</sup> Einige Reaktionen von Aryliodiden wurden



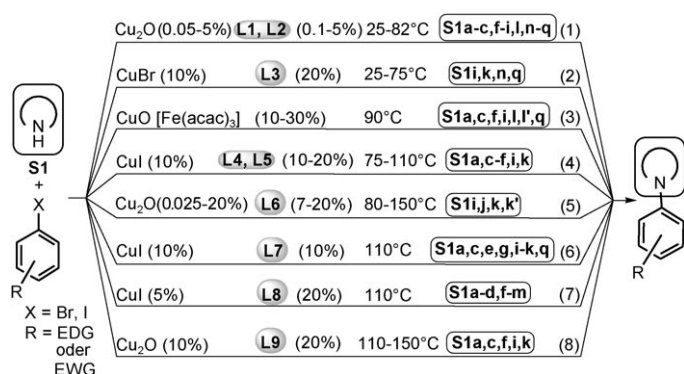
**Schema 2.** Aromatische Stickstoffheterocyclen (**S1 a–m**) und cyclische Amide (**S1 n–r**).



Florian Monnier, geboren 1976 in Dinan, studierte Chemie in Rennes und promovierte dort 2003 bei Prof. P. H. Dixneuf und Dr. S. Dérien. Nach Postdoktoraten bei Prof. E. P. Kündig in Genf (Ruthenium-Katalysatoren) und Prof. J. Martinez und Dr. I. Parrot in Montpellier (medizinische Chemie) wurde er an der Ecole Nationale Supérieure de Chimie in Montpellier zum Maître de Conférences (Assistenzprofessor) in der Arbeitsgruppe von M. Taillefer berufen. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung von organischen Synthesemethoden auf der Basis von Fe- und Cu-Katalysatoren.



Marc Taillefer ist Forschungsdirektor am National Center of Scientific Research (CNRS) am Institute Charles Gerhardt in Montpellier. Er promovierte 1990 bei Dr. J. J. Brunnet in Toulouse (in der Gruppe von Dr. I. Tkatchenko) und verbrachte anschließend ein Jahr als Postdoktorand bei Prof. W. A. Herrmann an der TU München. Als Leiter der Forschungsgruppe „Molecular Synthesis Methodology and Target Molecules“ gelten seine Interessen der Entwicklung neuer Reagentien und Methoden im Bereich der Biowissenschaften (Eisen- und Kupferkatalyse) sowie der Phosphorchemie.



**Schema 3.** Katalysatorsysteme zur Erzeugung von C-N-Bindungen. EDG = Elektronendonorgruppe, EWG = elektronenziehende Gruppe, acac = Acetylacetonat.

sogar bei 25 °C durchgeführt, und mit Pyrazol konnten bei 80 °C Umsatzzahlen von bis zu 1500 erzielt werden.<sup>[13a,17]</sup> Diese Anwendung ist eines der seltenen Beispiele für den industriellen Einsatz von Kupferreagentien.

Ein weiteres effizientes Katalysesystem wurde kürzlich durch Lv und Bao entwickelt, die den  $\beta$ -Ketoester **L3** als Liganden verwendeten [Schema 3, Gl. (2)].<sup>[18]</sup> Verschiedene aromatische Stickstoffheterocyklen konnten bei milden Temperaturen gekuppelt werden, und die Kupplung von Aryliodiden mit  $\gamma$ -Butyrolactam (Schema 2, **S1q**) gelang sogar bei Raumtemperatur.

Ma und Mitarbeiter fanden, dass Aminosäuren sehr gut als zweizählige Liganden in kupferkatalysierten Ullmann-Reaktionen fungieren können.<sup>[19]</sup> L-Prolin (**L4**) und *N,N*-Dimethylglycin (**L5**) waren besonders wirksam und ermöglichten die Kupplung zahlreicher Arylbromide mit Azolen, oft auch bei milden Temperaturen [Schema 3, Gl. (4)]. Natürlich vorkommende Aminosäuren sind kostengünstig und direkt verfügbar, was solche Katalysatorsysteme wirtschaftlich interessant macht.

Chen und Mitarbeiter berichteten, dass das 1,3-Diketon **L7** in Verbindung mit CuI ein effizientes Katalysesystem zur Kupplung von Arylbromiden mit Stickstoffheterocyklen ist [Schema 3, Gl. (6)].<sup>[20]</sup> Zwar sind energischere Reaktionsbedingungen als in den vorigen Beispielen nötig, vor allem bei der Arylierung von Imidazol mit aktiviertem Chlorpyridin wurden aber interessante Ergebnisse erzielt.

In einer 2004 erschienenen Studie,<sup>[21]</sup> die an eine frühere Arbeit anknüpfte,<sup>[22]</sup> zeigten Buchwald und Mitarbeiter, dass der 1,2-Diaminligand **L8** die Kupplung von Arylbromiden mit diversen Stickstoffnucleophilen vermittelt [Schema 3,

Gl. (7)]. Ebenfalls Buchwald und Mitarbeiter beschrieben vor kurzem ein Katalysesystem mit 4,7-Dimethoxy-1,10-phenanthrolin (**L6**, R = OMe), das die N-Arylierung einer großen Auswahl an Imidazolen ermöglicht. Für diese Reaktion sind bisher keine allgemein anwendbaren Palladiumkatalysatoren verfügbar. Besondere Merkmale dieses Systems sind die Verwendung von Polyethylenglycol (PEG) als Phasentransferkatalysator und die in einem Fall beobachtete Umsatzzahl von 2000 bei 110 °C.

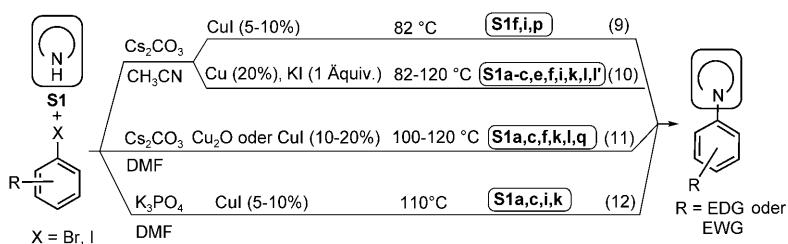
Xu und Mitarbeiter beschrieben im Jahr 2008 ein Katalysesystem mit dem kommerziell erhältlichen Ninhydrin (**L9**) als Ligand. Das System ist zwar insgesamt schwächer als die oben diskutierten Beispiele, kann aber interessanterweise auch nichtaktivierte Chlorbenzolderivate umsetzen (bei allerdings hohen Temperaturen um 150 °C und mit mäßigen Ausbeuten [Schema 3, Gl. (8)].<sup>[24]</sup>

Als ein letztes Beispiel sei ein kooperativer Eisen-Kupfer-Katalysator CuO/[Fe(acac)<sub>3</sub>] erwähnt, der die Kupplung zahlreicher Stickstoffheterocyklen mit verschiedenen Arylbromiden bei 90 °C bewirkt [Schema 3, Gl. (3)].<sup>[25]</sup> Dieser Katalysator ist eine wirtschaftlich attraktive Alternative zu den Kupfer-Ligand-Systemen, und über die vielversprechende Kupplung eines aktivierten Clorids wurde berichtet.

#### 2.1.1.2. „Ligandenfreie“ Systeme

In jüngerer Zeit wurden mehrere „ligandenfreie“ Systeme zur Arylierung von aromatischen Stickstoffheterocyklen mit Kupferkatalysatoren beschrieben. Die ersten Ergebnisse wurden 2005 in einer Patentschrift veröffentlicht [Schema 4, Gl. (9)].<sup>[26a]</sup> Die Arylierungen unter Verwendung von Iod- oder Brombenzol wurden ohne Liganden mit 5–10 % einer Kupferquelle wie CuI in Gegenwart von Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base in CH<sub>3</sub>CN durchgeführt. Ein ähnliches System wurde 2008 durch Hu und Mitarbeiter vorgestellt, nun aber mit 20 % der Kupferquelle und einem Äquivalent KI pro Arylbromid, um einen Br/I-Austausch zu bewirken [Schema 4, Gl. (10)].<sup>[27]</sup> Correa und Bolm<sup>[28]</sup> sowie Yasutsugu und Mayumi<sup>[26b]</sup> beschrieben ebenfalls „ligandenfreie“ Systeme mit 10 % Cu<sub>2</sub>O (für ArI und ArBr) bzw. CuI (für ArI) in DMF [Schema 4, Gl. (11)]. Guo und Mitarbeiter verwendeten in einem ähnlichen System K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> als Base und postulierten, dass die Phosphatgruppe Cu<sup>I</sup>-Ionen chelatisieren kann und dadurch die oxidative Addition an das Kupferzentrum erleichtert [Schema 4, Gl. (12)]. Den gleichen Mechanismus hatten zuvor bereits Choudary et al. vorgeschlagen.<sup>[98a]</sup>

Es scheint wahrscheinlich, dass bei allen „ligandenfreien“ Systemen das Lösungsmittel und/oder die Base an das

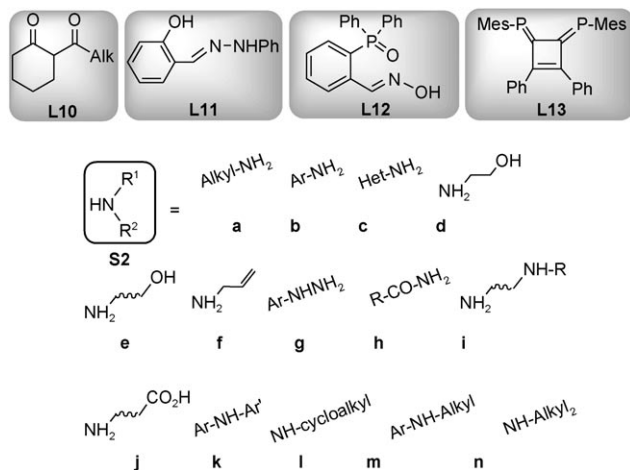


**Schema 4.** Ausgewählte Beispiele von „ligandenfreien“ Katalysesystemen.

Kupferzentrum koordinieren, wenn auch deutlich schwächer als typische chelatisierende Liganden, wie sie im vorigen Abschnitt beschrieben wurden. Unter den von uns verwendeten Bedingungen (aromatische Bromidsubstrate, 10 % Kupfergehalt, Reaktionstemperatur 82 °C) sind „ligandenfreie“ Umsetzungen oft schlecht reproduzierbar, wenn sie auf den industriellen Maßstab übertragen werden. Die Reproduzierbarkeit kann durch Erhöhung des Kupfergehalts (auf 20 %) und/oder der Reaktionstemperatur verbessert werden, allerdings sind Reaktionsführungen unter solchen Bedingungen kostenintensiver und bereiten größere Toxizitätsprobleme. Dies unterstreicht die oftmals übersehene Tatsache, dass „Hilfsliganden“ eine Reaktion nicht nur beschleunigen, sondern auch reproduzierbarer und „sauber“ machen können.

### 2.1.2. Kupplungen von Arylhalogeniden mit Alkylaminen, Alkylaminen und Alkylanilinen

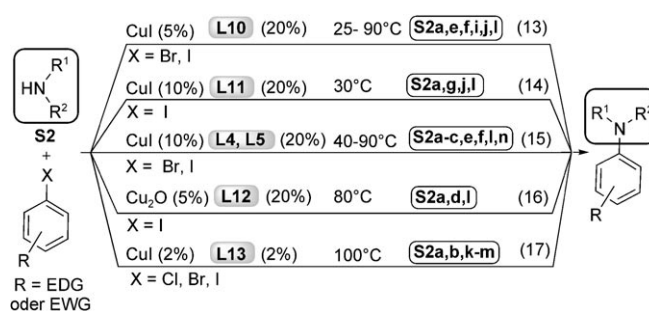
Neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der katalytischen Ullmann-Kupplungen haben zahlreiche Methoden zur Kupplung von Arylhalogeniden (hauptsächlich Iodiden und Bromiden) mit aliphatischen Aminen, Aminoalkoholen, Hydrazinen, Amiden, Anilinen und anderen Derivaten hergebracht (Schema 5).



**Schema 5.** Liganden und Stickstoff-Substrate, die in kupferkatalysierten Kupplungen mit Arylhalogeniden eingesetzt wurden.

Das erste Beispiel einer Ullmann-Kupplung bei Raumtemperatur wurde 2006 durch Buchwald und Mitarbeiter vorgestellt [Schema 6, Gl. (13)].<sup>[30,50]</sup> Die Verwendung des 1,3-Diketons **L10** (Alk = *i*Pr) in Kombination mit CuI (5 %) vermittelt hierbei die Kondensation von Aryliodiden mit primären oder sekundären Alkylaminen<sup>[30]</sup> sowie Aminoalkoholen<sup>[50]</sup> mit exzellenten Ausbeuten. Das System katalysiert unter energischeren Bedingungen (90 °C) auch die Umsetzung von Arylbromiden, und es ergänzt die verwandten palladiumkatalysierten Methoden zur N-Arylierung aliphatischer Amine.

Fu und Mitarbeiter berichteten über zwei interessante Systeme mit den Liganden *rac*-Binol (1,1'-Binaphthol) und *N*-



**Schema 6.** Beispiele von Kupfer-Ligand-Systemen, die zur Bildung von C-N-Bindungen verwendet wurden.

Phenylhydrazon **L11**, die Reaktionen bei Raumtemperatur ermöglichen [Schema 6, Gl. (14)].<sup>[31]</sup> In Verbindung mit 10 % CuI oder CuBr gelingt hierbei die effiziente N-Arylierung von aliphatischen Aminen oder Aminosäuren mit Aryliodiden.

Ma und Mitarbeiter fanden, dass die Aminosäure L-Prolin (**L4**) und Glycinderivate **L5** in Gegenwart von CuI hoch effiziente Liganden für die Kupplung von Alkylaminen und -anilinen bei Temperaturen zwischen 40 und 90 °C sind [Schema 6, Gl. (15)]. Vermutlich chelatisieren die Liganden das Kupferion über die Carboxy- und Aminogruppen und aktivieren so die katalytische Cu<sup>I</sup>-Spezies für die erste oxidative Addition oder Koordination des Arylhalogenids.<sup>[19c]</sup>

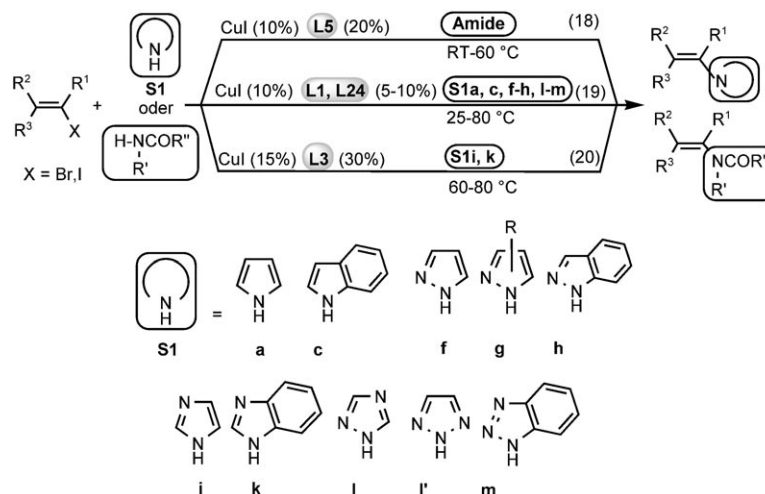
Das Phosphinoxim **L12** hat sich als guter Ligand für die N-Arylierung von Alkylaminen und Stickstoffheterocyclen durch Aryliodide erwiesen [Schema 6, Gl. (16)],<sup>[32]</sup> wenngleich die Reaktion bei verhältnismäßig hohen Temperaturen (80 °C) stattfindet. Der Ersatz von N durch P im Liganden **L12** birgt interessante Anhaltspunkte für mechanistische Studien.

Das letzte hier diskutierte System wurde von Yoshifuji und Mitarbeitern 2005 entwickelt und verwendet ebenfalls einen P-Liganden (**L13**).<sup>[33]</sup> Der relativ komplexe Ligand vermittelt eine bemerkenswerte Kupplung von Anilin oder Morpholin mit nicht-aktivierten Arylchloriden bei einer Temperatur, die für diese Umwandlung als moderat anzusehen ist [Schema 6, Gl. (17)].

### 2.1.3. Kupplungen von Vinylhalogeniden mit N-Nucleophilen

Jüngste Entwicklungen bei der ligandenvermittelten Kupferkatalyse führten zu einer Reihe von modernen Ullmann- und Goldberg-Reaktionen mit Vinylhalogeniden.<sup>[38]</sup> Durch Verwendung der Aminosäure **L5** erzeugten Ma und Mitarbeiter unter milden Bedingungen eine große Zahl von Enamiden [Schema 7, Gl. (18)].<sup>[38b]</sup> Porco und Mitarbeiter berichteten über die Cu/**L17**-vermittelte Kupplung von Amiden mit  $\beta$ -Iodacrylaten und Acrylamiden zur Synthese von vinylgen N-Acylcarbamaten und Harnstoffen.<sup>[38c]</sup> Unsere Arbeitsgruppe beschrieb eine sehr effiziente Synthese von N-Vinylazolen in Gegenwart von CuI und **L1**<sup>[58]</sup> oder **L24**<sup>[95]</sup> [Schema 7, Gl. (19); siehe **L24** in Schema 17]. Schließlich gelang es Bao und Mitarbeitern, Pyrazol oder Indazol mit Vinylhalogeniden (X = Br, I) bei 60–80 °C in Gegenwart des  $\beta$ -Diketons **L3** zu kuppeln [Schema 7, Gl. (20)].<sup>[38l]</sup>





**Schema 7.** Beispiele von Kupfer-Ligand-Systemen, die zur Bildung von C-N-Bindungen verwendet wurden.

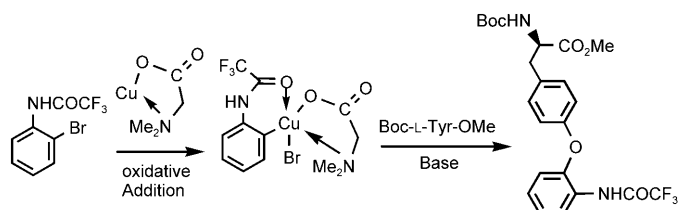
## 2.2. Bildung von C-O-Bindungen

Die Synthese von Diarylethern und verwandten Derivaten durch klassische Ullmann-Kupplungen ist seit langem bekannt.<sup>[2]</sup> Seit 2004 sind mehr als 50 Arbeiten erschienen, die sich mit dem Aufbau von C-O-Bindungen durch katalytische Ullmann-Methoden befassen. Für die Auswahl der hier vorgestellten Arbeiten haben wir dieselben Kriterien angelegt wie im vorigen Abschnitt.

### 2.2.1. Kupplungen von Arylhalogeniden mit Phenolen

Basierend auf einem bereits früher beschriebenen System<sup>[39]</sup> entwickelten Ma et al. eine effiziente katalytische C-O-Kupplung bei Raumtemperatur.<sup>[40]</sup> Mit der Aminosäure **L5** als Ligand und 30% Kupfergehalt wurde 2-Bromtrifluoracetanilid mit L-Tyrosinderivaten in hoher Ausbeute bei 25 °C gekuppelt [Schema 8, Gl. (21)]. Die niedrige Reaktionstemperatur bringt den besonderen Vorteil mit sich, dass die Kupplung ohne Racemisierung des Tyrosinderivats abläuft – nachteilig sind dagegen die hohen Kupfer- und Ligandenkonzentrationen. Hinzu kommt, dass offenbar ein *ortho*-Amidsubstituent am Arylhalogenid als dirigierende Gruppe benötigt wird. Die zusätzliche Stabilisierung des Cu<sup>I</sup>-Zen-

trums durch die O-Koordination der Amidgruppe wurde als entscheidender Faktor für den Erfolg dieser Reaktionen vorgeschlagen (Schema 9).

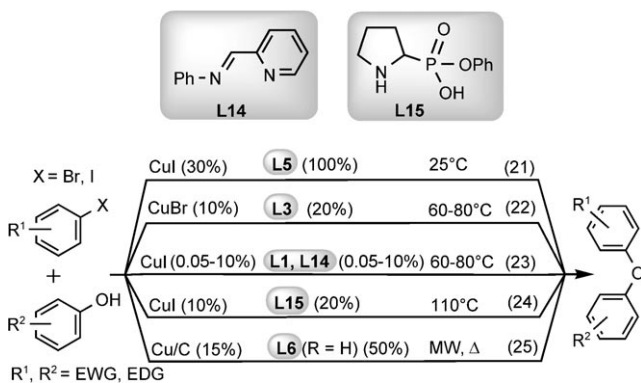


**Schema 9.** *ortho*-Effekt bei der racemisierungsfreien Arylierung von N-Boc-L-Tyrosin bei Raumtemperatur. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

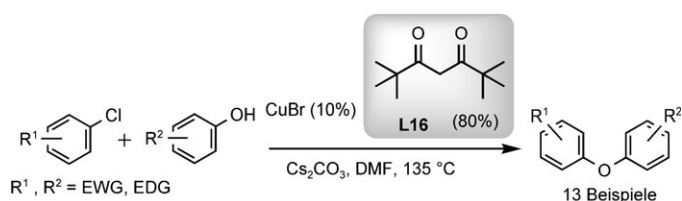
Das zuvor beschriebene System von Lv und Bao zur Bildung von C-N-Bindungen kann auch für die effiziente kupferkatalysierte Arylierung von Phenolderivaten verwendet werden. Die Verwendung des gleichen  $\beta$ -Ketoesters **L3** als Ligand ermöglicht die Synthese der entsprechenden Diarylether aus Arylbromiden unter milden Bedingungen [Schema 8, Gl. (22)].<sup>[18]</sup>

Gleichmaßen eignen sich die Schiff-Basen **L1** und **L2**, die von uns für andere Kupplungstypen entwickelt wurden, ebenso wie der Ligand **L14** zur effizienten Synthese von Diarylethern [Schema 8, Gl. (23)].<sup>[13a,41]</sup> In Kombination mit 10% CuI und der einfachen Base K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ermöglichen diese Liganden die Kupplung einer großen Zahl von Arylbromiden mit Phenolen unter milden Bedingungen. Der Hinweis ist wichtig, dass wohl schon sehr niedrige Kupfer- und Ligandenkonzentrationen genügen, um einige dieser Reaktionen zu katalysieren (siehe Abschnitt 4, Schema 32).<sup>[41b,d]</sup>

Die Kupplung von Phenolen mit Aryliodiden und -bromiden gelang auch mit Pyrrolidin-2-phosphonsäurephenylmonoester (**L15**) bei höheren Temperaturen [Schema 8, Gl. (24)]<sup>[42]</sup> oder mit 1,10-Phenanthrolin (**L6**, R = H). Der Ligand 1,10-Phenanthrolin wurde in Verbindung mit einem KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-System als Base<sup>[43]</sup> oder in Gegenwart von mit Kupfer imprägnierter Aktivkohle unter Mikrowellenbestrahlung verwendet [Schema 8, Gl. (25)].<sup>[44]</sup>



**Schema 8.** Beispiele von Systemen zur Synthese von Diarylethern aus ArI oder ArBr.



**Schema 10.** Kupferkatalysierte Arylierung von Phenolen durch Arylchloride.

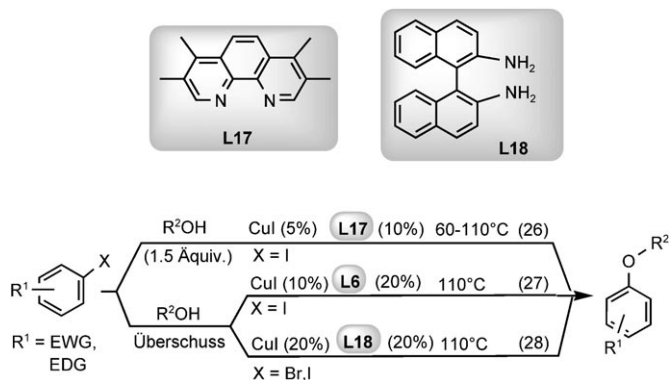
Ein weiterer wichtiger Fortschritt war die Entwicklung einer effizienten Methode zur kupferkatalysierten Arylierung von Phenolen durch Arylchloride (Schema 10).<sup>[45]</sup> Dieses auf der Verwendung von 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptadion (**L16**) basierende Katalysesystem ist unseres Wissens das erste, das sowohl aktivierte als auch deaktiverte Arylchloride kuppeln kann. Auch wenn relativ energische Bedingungen (135 °C) benötigt werden, ist der Prozess angesichts der sehr preisgünstigen Reagentien als wirtschaftlich vorteilhaft zu sehen.

Wie bei den C-N-Kupplungen sind auch auf dem Gebiet der C-O-Kupplungen einige Berichte über „ligandenfreie“ Methoden erschienen. Wir konnten zeigen, dass die Arylierung von Phenol durch Aryliodide in Acetonitril bei 82 °C in Gegenwart einer Kupfervorstufe ohne zusätzliche Liganden möglich ist.<sup>[26a]</sup> Zwei weitere Beispiele wurden kürzlich veröffentlicht,<sup>[46,47]</sup> allerdings werden hohe Reaktionstemperaturen (150–160 °C) benötigt.

Auf viele weitere Studien zur Bildung von C(Aryl)-O-(Phenol)-Bindungen durch ligandenvermittelte Methoden kann im Rahmen dieses Kurzaufsatzes nicht eingegangen werden.<sup>[48]</sup>

### 2.2.2. Kupplungen von Arylhalogeniden mit Alkoholen

Nur wenige Kupfersysteme wurden beschrieben, die die Kupplung von Arylhalogeniden mit aliphatischen Alkoholen katalysieren. Basierend auf früheren Arbeiten<sup>[49,50]</sup> berichteten Buchwald und Mitarbeiter über die Verwendung des hocheffizienten Phenanthrolinliganden **L17** zur Kupplung von Arylbromiden mit aliphatischen Alkoholen unter milden Bedingungen.<sup>[51]</sup> Die Methode zeichnet sich dadurch aus, dass kein großer Überschuss an Alkohol benötigt wird und bei Verwendung von Aminoalkoholen eine außerordentlich selektive O-Arylierung stattfindet [Schema 11, Gl. (26)].

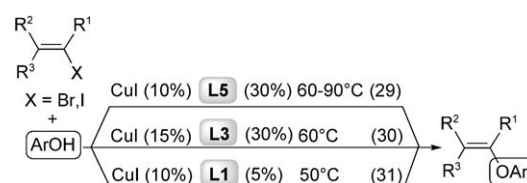


**Schema 11.** Ausgewählte Systeme zur Synthese von Alkylarylethern.

Die Kupplung von Alkoholen mit Aryliodiden wurde außerdem von Hosseinzadeh et al. beschrieben, die Phenanthrolin (**L6**, R = H) als Ligand<sup>[43]</sup> und KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> als Base einsetzten (bei einem großen Überschuss von Phenol). Evano und Mitarbeiter nutzten eine solche Kupplung in der ersten Totalsynthese von Paliurin F.<sup>[52]</sup> Aminosäuren<sup>[53]</sup> und auch der Binam-Ligand **L18** (1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamin)<sup>[54]</sup> führen zu interessanten Ergebnissen, allerdings besteht auch hier das Problem, dass der als Nucleophil agierende Alkohol im Überschuss eingesetzt werden muss [Schema 11, Gl. (27) und (28)].<sup>[55]</sup>

### 2.2.3. Kupplungen von Vinylhalogeniden mit Phenolderivaten

Ullmann-Reaktionen eignen sich auch zur Kupplung von Vinylhalogeniden mit Phenolderivaten. Die entstehenden Vinylarylether sind nützliche Bausteine in der organischen Synthese und wichtige Produkte in der Polymer- und pharmazeutischen Industrie. Allerdings sind die Methoden zur Umsetzung von Vinylhalogeniden weniger gut entwickelt als im Fall der Arylhalogenide. In den letzten Jahren fanden mehrere Arbeitsgruppen,<sup>[56–58]</sup> dass einige der zur Arylierung durch aromatische Halogenide genutzten Systeme auch entsprechende Reaktionen von Vinylhalogeniden katalysieren [Schema 12, Gl. (29)–(31)]. Eine solche Umsetzung in Gegenwart eines Phenanthrolinliganden wurde zur Totalsynthese von Abyssenin A verwendet.<sup>[59]</sup>



**Schema 12.** Effiziente Systeme zur Erzeugung von Arylvinylethern.

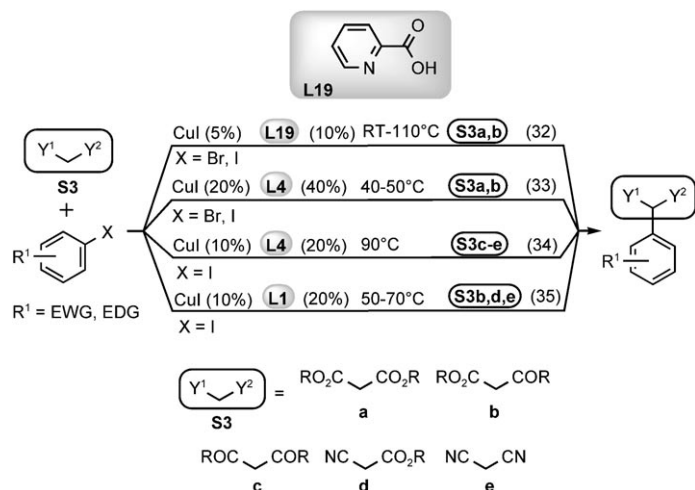
## 2.3. Bildung von C-C-Bindungen

### 2.3.1. Ullmann-Hurtley-Kondensation

Kwong und Mitarbeiter berichteten kürzlich über ein katalytisches System zur Arylierung von Diethylmalonat durch diverse Aryliodide bei 25 °C in Gegenwart von 2-Picolinsäure (**L19**) als Hilfsligand [Schema 13, Gl. (32)].<sup>[60]</sup> Andere 1,3-Dicarbonylderivate (Dimethylmalonat,  $\beta$ -Ketoester) erfordern höhere Temperaturen (70 °C), ebenso wie auch Arylbromide (110 °C).

Ma und Mitarbeiter fanden, dass L-Prolin (**L4**) ein ausgezeichneter Ligand für diese Reaktion ist.<sup>[61]</sup> Kondensationen von Arylhalogeniden (ArI und ArBr) mit aktivierten Methylenverbindungen (Dialkylmalonat und  $\beta$ -Ketoestern) konnten bei 40–50 °C ausgeführt werden [Schema 13, Gl. (33)]. Jiang et al. berichteten über ein sehr ähnliches System zur Arylierung von  $\beta$ -Diketon, Ethylcyanacetat und Malonsäuredinitril, das aber auf teure Aryliodide beschränkt ist und höhere Temperaturen (90 °C) benötigt [Schema 11, Gl. (34)].<sup>[62]</sup>

Wir hatten zuvor bereits über eine allgemeine Methode zur Arylierung von Malonsäurederivaten durch Aryliodide

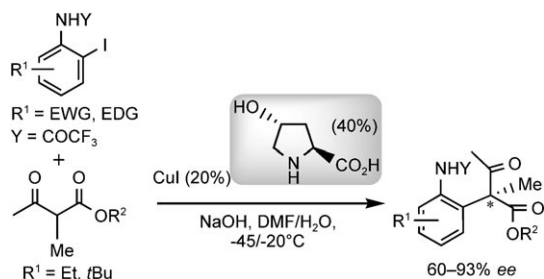


**Schema 13.** Arylierung von aktivierten Methylenverbindungen.

berichtet [Schema 13, Gl. (35)].<sup>[17a]</sup> Mit der Schiff-Base **L1** als Ligand und in Gegenwart von Molekularsieben verlaufen die Reaktionen unter sehr milden Bedingungen (50–70°C).

Die ersten enantioselektiven Ullmann-Hurtley-Kondensationen wurden 2006 durch Ma und Mitarbeiter vorgestellt.<sup>[63]</sup> Die Autoren beschrieben eine CuI-katalysierte asymmetrische Kupplung (bei –20 oder –45°C) verschiedener 2-Iodtrifluoracetanilide mit 2-Methylacetoacetaten in Gegenwart des chiralen Liganden (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin (Schema 14).

Das gleiche System konnte auf die Arylierung von β-Ketoestern angewendet werden und bot einen einfachen



**Schema 14.** Kupferkatalysierte asymmetrische Kupplung von 2-Iodtrifluoracetaniliden mit 2-Methylacetoacetaten.

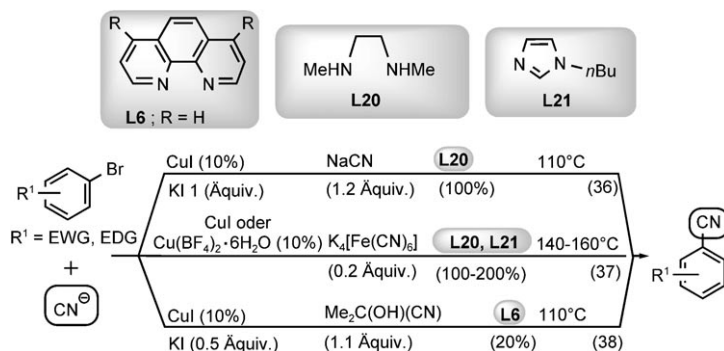
Zugang zu einer großen Zahl von 2-Trifluormethylindolen.<sup>[64]</sup> Interessant ist, dass in Gegenwart eines großen Überschusses von Ethylacetoacetat (das vermutlich als Hilfsligand fungiert) die kupferkatalysierte Arylierung zur Bildung des desacylierten Produkts führt. Allerdings ist diese Umsetzung wenig chemoselektiv (Bildung von aryliertem Acetoacetat).<sup>[65]</sup> Auch beim einzigen bekannten Beispiel für die kupferkatalysierte Funktionalisierung aktivierter Methylenverbindungen durch Vinylhalogenide (2-Bromvinylbenzol) kam Prolin (**L4**) zum Einsatz.<sup>[66]</sup>

### 2.3.2. Cyanierungen

Die direkte Reaktion zwischen Arylhalogeniden und Cyaniden zur Synthese von Arylnitrilen ist seit mehr als 80 Jahren als Rosenmund-von-Braun-Reaktion bekannt.<sup>[67]</sup> Im Prinzip gelten für diese Reaktion die gleichen Einschränkungen wie bei anderen kupferkatalysierten Ullmann-Kupplungen, interessanterweise wurden aber einige wenige Studien veröffentlicht, in denen über einen effizienten katalytischen Reaktionsverlauf in Gegenwart von Hilfsliganden berichtet wird (Schema 15).

So beschrieben Buchwald und Mitarbeiter einen kupferkatalysierten Dominoprozess bestehend aus Halogenaustausch und Cyanierung zur Synthese von Aryl- und Heteroaryl bromiden in Gegenwart des 1,2-Diamins **L20** als Ligand [Schema 15, Gl. (36)].<sup>[68]</sup> Ein Nachteil dieser Methode ist die Verwendung des hoch toxischen NaCN, außerdem werden relativ hohe Temperaturen (110–130°C) und stöchiometrische Mengen des Liganden benötigt. Eine ähnliche Methode, die ebenfalls auf einer Finkelstein-Reaktion basiert, nutzt 1,10-Phenanthrolin (**L6**, R=H) als Ligand [Schema 15, Gl. (38)].<sup>[69]</sup> Die Reaktion wird bei 110°C ausgeführt und verläuft über die kupferkatalysierte In-situ-Bildung von Aryliodiden in Gegenwart katalytischer Mengen KI. Der Vorteil dieser Methode ist, dass nur katalytische Mengen des Liganden benötigt werden und das ungefährlichere Acetoncyanhydrin als Cyanierungsreagens zum Einsatz kommt.<sup>[70]</sup>

Über eine noch sicherere Methode zur kupferkatalysierten Cyanierung von Arylbromiden berichteten kürzlich Beller und Mitarbeiter [Schema 15, Gl. (37)]. Hierbei kam die ungiftige Cyanidquelle K<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] in Gegenwart eines 1-Alkylimidazolderivats (z.B. **L21**) zur Anwendung.<sup>[71]</sup> Ein Nachteil dieser Methode ist, dass sehr hohe Reaktionstem-



**Schema 15.** Kupferkatalysierte Cyanierung von Arylhalogeniden.

peraturen (140–160°C) und zwei Äquivalente Ligand benötigt werden. Die gleiche Arbeitsgruppe beschrieb auch eine Variante dieses Verfahrens mit dem Liganden **L20** auf der Basis eines Halogenidaustauschs (mit KI).<sup>[72]</sup>

### 2.3.3. Sonogashira-Reaktionen: Kupplung von Arylhalogeniden mit terminalen Alkinen

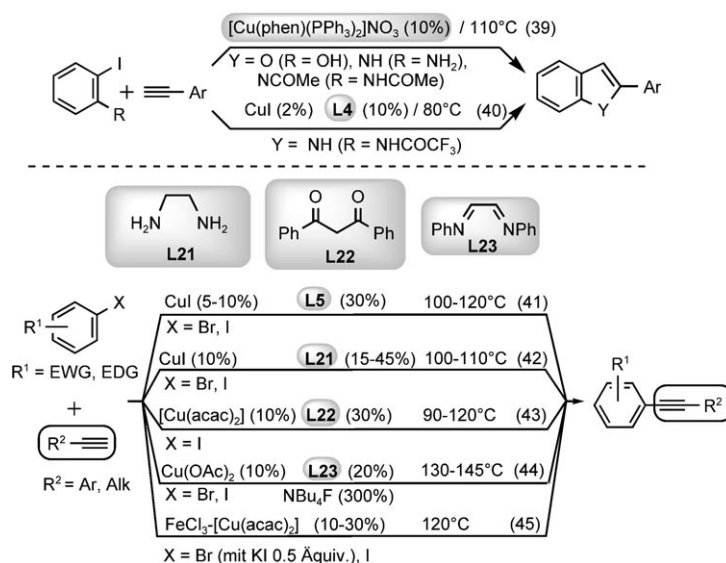
Die Sonogashira-Reaktion, d.h. die Pd- oder Cu-katalysierte Kupplung von Arylhalogeniden mit terminalen Alkinen,<sup>[73]</sup> ist eine nützliche Methode zur Synthese von Arylalkinen.<sup>[74]</sup> Seit den bahnbrechenden Studien von Miura und Mitarbeitern zur palladiumfreien katalytischen Sonogashira-Kupplung (die eine katalytische Variante der Stephens-Castro-Reaktion ist)<sup>[75,76]</sup> sind nur wenige Beispiele für die Anwendung dieser Methode beschrieben worden – vor allem wohl weil die konkurrierende Glaser-Reaktion (d.h. die Homokupplung terminaler Alkine unter Kupferkatalyse) nur schwer zu vermeiden ist.<sup>[77]</sup>

Basierend auf früheren Studien<sup>[78]</sup> entwickelten Venkataraman und Mitarbeiter im Jahr 2005 eine hoch effiziente Kupplung von Aryliodiden mit terminalen Alkinen in Gegenwart der Katalysatorvorstufe  $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$  (Phen = Phenanthrolin) [Schema 16, Gl. (39)].<sup>[79]</sup> Ein bemerkenswerter Unterschied zu palladiumkatalysierten Methoden ist, dass *ortho*-funktionalisierte Substrate umgesetzt werden können. Mehrere cyclische Verbindungen (Benzifurane und Indole) wurden so auf elegante Weise hergestellt. Die Strategie wurde zuerst durch Cacchi et al. beschrieben<sup>[80]</sup> und kürzlich durch Ma et al. durch die Verwendung von Prolin (**L4**) variiert [Schema 16, Gl. (40)].<sup>[81]</sup>

Ma et al. berichteten 2004 über ein Kupfer-Aminosäure(**L5**)-System zur Kupplung von ArI und ArBr mit Alkyl- und Arylalkinen.<sup>[82]</sup> Die Reaktion [Schema 16, Gl. (41)] toleriert substituierte Arylalkine, Alkylalkine und sogar Propargylether. Ein anderes Katalysesystem, das Guo und Mitarbeiter entwickelten,<sup>[83]</sup> verwendet das Diamin **L21** als Ligand

[Schema 16, Gl. (42)]. Außerordentlich hohe Ausbeuten konnten bei der Kupplung von Aryliodiden mit Phenylacetylen und 1-Octin erreicht werden, wogegen die Reaktion mit Arylbromiden niedrigere Ausbeuten lieferte (44–71 %). Ein weiteres Katalysesystem bestehend aus  $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$  und Dibenzoylmethan (**L22**) als Ligand wurde durch unsere Arbeitsgruppe entwickelt [Schema 16, Gl. (43)].<sup>[84]</sup> Mit diesem einfachen System kann eine große Zahl aktivierter und desaktivierter Aryliodide mit Aryl- und Alkylalkinen gekuppelt werden. Interessanterweise ermöglicht das weiter oben für die C-N-Kupplung beschriebene Fe/Cu-System<sup>[25]</sup> ebenfalls die Kondensation von Phenylacetylen mit Aryliodiden und -bromiden (im Fall von Arylbromiden in Gegenwart von NaI) [Schema 16, Gl. (45)].<sup>[25a]</sup> Auch das Diazabutadien **L23** ist als Ligand für diesen Reaktionstyp geeignet,<sup>[85]</sup> allerdings sind relativ hohe Temperaturen (130–145°C) erforderlich, um Diaryl- und Alkylarylalkine aus Aryliodiden und aktivierten Arylbromiden zu bilden [Schema 16, Gl. (44)]. Das System bietet die interessante Möglichkeit, unter aeroben und lösungsmittelfreien Bedingungen zu arbeiten.

Eine Variante der kupfervermittelten Sonogashira-Kupplung, bei der eine Mikrowellenbestrahlung eingesetzt wird, wurde 2004 durch He und Wu vorgestellt.<sup>[86]</sup> Lamaty und Mitarbeiter verwendeten die gleiche Methode mit Polyethylenglycol als Lösungsmittel (und vermutlichem Liganden für Kupfer).<sup>[87]</sup> In beiden Fällen werden sehr hohe Temperaturen benötigt (190–220°C), die Reaktionszeiten sind aber erstaunlich kurz (30 min–2 h). Eine palladiumfreie, kupferkatalysierte Variante der Sonogashira-Kupplung wurde auch für die Synthese von 1,3-Eninen entwickelt. Venkataraman<sup>[79,88]</sup> und Ma<sup>[81]</sup> verwendeten den gut charakterisierten Komplex  $[\text{Cu}(\text{bipy})\text{PPh}_3\text{Br}]$  (bipy = 2,2-Bipyridin) bzw. CuI/**L5** als Katalysatorsysteme zur Kupplung von Vinyljodiden mit terminalen Alkinen unter milden Bedingungen. Ein interessantes Beispiel einer „ligandenfreien“ Kupplung (mit 20 % Kupfer) wurde von Shao und Shi beschrieben.<sup>[89]</sup> Die genannten Prozesse vergrößern ganz beträchtlich das Re-



**Schema 16.** Beispiele für palladiumfreie Sonogashira-Kupplungen.



pertoire an Methoden für die kupfervermittelte Bildung von C-C-Bindungen.<sup>[90]</sup>

### 3. Wiederverwendbare Katalysatoren für Ullmann-Kupplungen unter heterogenen Bedingungen

Während für die palladiumvermittelte Kreuzkupplung auf Trägerkatalysatoren bereits zahlreiche Verfahren entwickelt worden sind,<sup>[91]</sup> kennt man für Ullmann-Reaktionen nur einige wenige solcher Systeme, am häufigsten noch für C-N-Kupplungen, kaum aber für C-O- und C-C-Kupplungen.<sup>[92]</sup>

#### 3.1. Heterogene Kupfersysteme zur Bildung von C-N-Bindungen

Speziell für die Kondensation von ungesättigten Stickstoffheterocyclen (**S1a,c,f,i-m**) mit Arylhalogeniden wurden verschiedene Arten von Trägersystemen entwickelt (Schema 17).

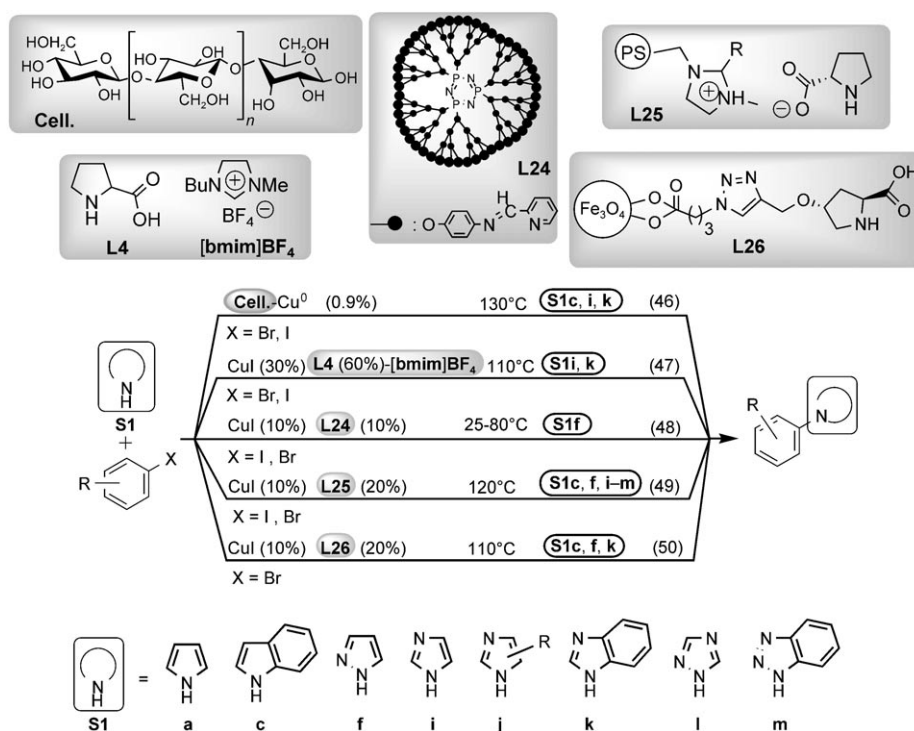
Kantam, Reddy und Mitarbeiter<sup>[93]</sup> berichteten über ein interessantes Beispiel, nämlich die N-Arylierung von Stickstoffheterocyclen mit ArI und ArBr in Gegenwart eines an Cellulose gebundenen Kupfer(0)-Katalysators und ohne externen Liganden [Schema 17, Gl. (46)]. Die Reaktion benötigte hohe Temperaturen, und der Katalysator konnte bei einem mittleren Kupferverlust von 0.8 % vielmals wiederverwendet werden (hier ist der Hinweis anzubringen, dass der Katalysatorverlust in der Literatur nur selten angegeben wird). Bao und Mitarbeiter fanden, dass ionische Flüssigkeiten wie [bmim]BF<sub>4</sub> (bmim = 1-Butyl-3-methylimidazolium) als Solvens für die kupferkatalysierte Kondensation von

Imidazolen mit Arylbromiden bei 110 °C verwendet werden können.<sup>[94]</sup> Der Katalysator, der in Kombination mit Prolin (**L4**, 60 %) eingesetzt wird, kann durch Extraktion mit Lösungsmitteln geringer Polarität zurückgewonnen werden und ist nach vier Durchläufen noch effizient, allerdings mit verminderten Ausbeuten [Schema 17, Gl. (47)].

Majoral und Mitarbeiter entwickelten das heterogene System **L24**, ein an einem Phosphordendrimer verankertes Iminopyridin, das einen sehr schonenden Katalysator darstellt.<sup>[95]</sup> Ein spektakulärer Dendrimereffekt wurde beobachtet, der die Kupplung von Aryliodiden und Vinylbromiden mit Pyrazol bei 25–80 °C ermöglichte [Schema 17, Gl. (48)]. Die Stabilität der Trägerphase gewährleistet die mehrmalige Wiederverwendung des Katalysatorsystems.

You und Mitarbeiter beschrieben ein originelles Konzept auf der Basis von trägerfixierten ionisch-flüssigen Aminosäuren **L25**, die, zusammen mit CuI, die N-Arylierung von Stickstoffheterocyclen mit Arylbromiden und aktivierten Arylchloriden katalysieren [Schema 17, Gl. (49)].<sup>[96]</sup> Das System war nach neun Reaktionszyklen mit aktiviertem 4-Brombenzonitril und Imidazol noch immer effizient (Ausbeute: 73 %). Nachteilig sind die komplexe Synthese des Liganden und die lange Reaktionszeit (60 h).

Alper und Mitarbeiter entwickelten ein System auf der Basis von Prolinliganden, die an magnetischen Nanopartikeln fixiert sind (**L26**).<sup>[97]</sup> In Gegenwart von CuI gelingt damit die Arylierung von Stickstoffnucleophilen durch (Hetero)Arylbromide. Ein einzigartiger Vorteil dieses Systems ist, dass man die Liganden mit einem externen Magneten zurückhalten kann, während man die Substrate dekantiert. Der Ligand konnte vielmals zur Kupplung von aktiviertem 4-Bromaceto-



Schema 17. Wiederverwendbare Systeme zur Kupplung von Stickstoffheterocyclen mit Arylhalogeniden.

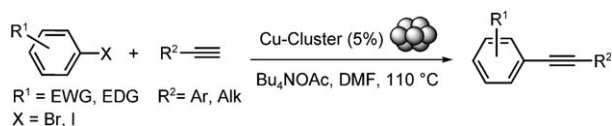


aktivierten Arylchloriden bei 130 °C katalysiert [Schema 19, Gl. (56)]. Für die Umsetzung von PhOH mit PhI konnte das Katalysesystem zehnmal wiederverwendet werden.

In unserer Arbeitsgruppe wurde ein an Kolloidgel immobilisierter Kupferkatalysator entwickelt, der die C-O-Kupplung von Aryliodiden und Arylbromiden mit Phenolen vermittelt.<sup>[104]</sup> Noch bei der zehnten Verwendung des Katalysesystems wurden die entsprechenden Diarylether mit ausgezeichneten Ausbeuten erhalten [Schema 19, Gl. (57)]. Die mittlere Auslaugung von Kupfer in die lösliche Phase war gering (0.7 % bezogen auf die Kupferbelastung).

### 3.3. Heterogene Kupfersysteme zur Bildung von C-C-Bindungen

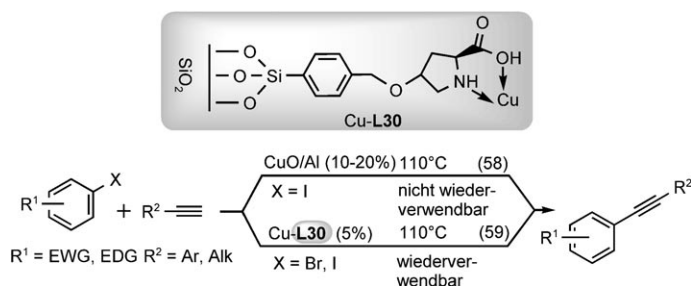
Unseres Wissens gibt es nur drei Arbeiten zur kupferkatalysierten C-C-Kupplung durch palladiumfreie Sonogashira-Reaktionen. Die erste Studie stammt von Rothenberg und Mitarbeitern,<sup>[105]</sup> die Kupfernanocluster (hergestellt aus Kupferchlorid und Tetraoctylammoniumformiat (TOAF)) zur Kupplung von Aryliodiden und aktivierten Arylbromiden mit Phenylacetylen einsetzen. TOAF fungiert außerdem als Stabilisator, indem es eine organische Hülle um die Cluster bildet und so deren Aggregation verhindert. Dieses System, das ohne Liganden auskommt, scheint wiederverwendbar zu sein (3 Zyklen; Schema 20).



**Schema 20.** Sonogashira-Kupplung mit wiederverwendbaren Kupfernanoclustern.

Ein anderes System auf der Basis eines an Aluminiumoxid gebundenen Kupferkatalysators (CuO/Al) wurde von Biffis, Ravasio et al. beschrieben. Der Katalysator ist sehr aktiv in der Kupplung von Aryliodiden mit Phenylacetylen, allerdings verhindert die hohe Auslaugung des Kupfers (62 %) eine Wiederverwendung des Systems [Schema 21, Gl. (58)].<sup>[106]</sup>

Das dritte System, beschrieben von Wang et al., ist ein SiO<sub>2</sub>-gebundener Prolin-Kupfer-Komplex, Cu-L30 [Schema 21, Gl. (59)]. Der effiziente, wiederverwendbare Katalysator ermöglicht die Kupplung von Aryliodiden und Aryl-

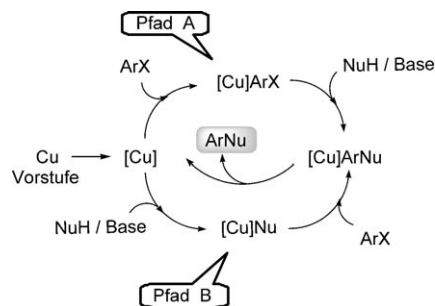


**Schema 21.** Trägersysteme für Sonogashira-Reaktionen.

bromiden mit verschiedenen Aryl- und Alkylalkinen. Bei der Umsetzung von Phenylacetylen mit Iodanisol war der Katalysator über sechs Reaktionszyklen aktiv.<sup>[107]</sup>

## 4. Reaktionsmechanismen

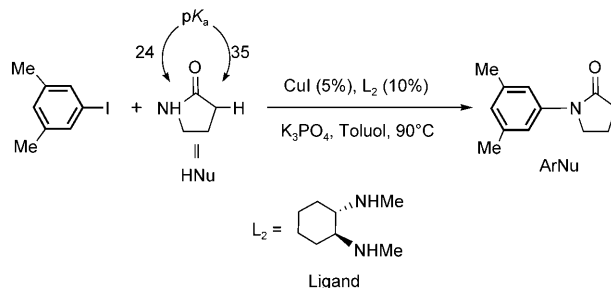
Der Mechanismus der Palladiumkatalyse ist bis heute besser verstanden als der der Kupferkatalyse. Zwei formale Darstellungen können für die kupferkatalysierte Arylierung von Nucleophilen vorgeschlagen werden. Im ersten Fall (Schema 22, Pfad A) findet zunächst die oxidative Addition



**Schema 22.** Zwei mögliche Reaktionspfade für die kupferkatalysierte Arylierung von Nucleophilen.

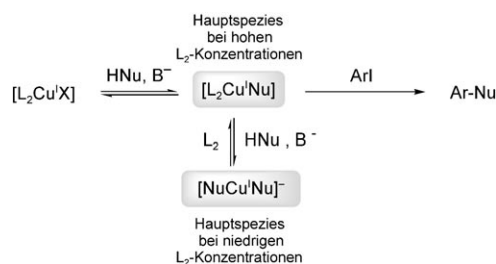
des Arylhalogenids (ArX) an den Kupferkomplex statt, an die sich die nucleophile Substitution von NuH und dann die Bildung des Kupplungsprodukts (ArNu) unter erneuter Bildung der katalytischen Kupferspezies anschließt. Im zweiten Fall findet die nucleophile Substitution im ersten Schritt statt (Schema 22, Pfad B). Was die Oxidationsstufe des Kupfers betrifft, verläuft die Reaktion vermutlich über Cu<sup>I</sup>- und Cu<sup>III</sup>-Zwischenstufen.<sup>[5,6]</sup>

Die meisten neueren Studien, die vor allem den Mechanismus der kupferkatalysierten Arylierung von Amidinen betreffen, kommen zu dem Schluss, dass die Reaktion über den „nucleophilen“ Pfad B verläuft. Zum Beispiel untersuchten Buchwald und Mitarbeiter den Mechanismus der kupferkatalysierten Amidierung von 3,5-Dimethyliodobenzol mit dem N,N-Donorliganden Cyclohexylendiamin (Schema 23) (L<sub>2</sub> wird als allgemeine Bezeichnung der in den Schemata 23–26 verwendeten Liganden gleichen Strukturmotivs benutzt).<sup>[108]</sup> Die Autoren postulierten die Bildung eines Kupfer(I)-ami-



**Schema 23.** Kupferkatalysierte Amidierung von 3,5-Dimethyliodobenzol.

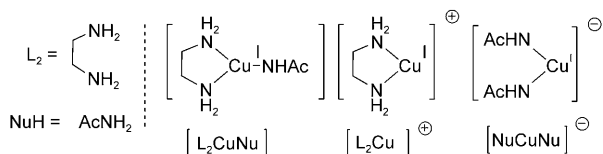
dats  $[L_2Cu^I Nu]$  als aktive Zwischenstufe, die chemisch und kinetisch zur Reaktion mit  $ArI$  unter Bildung des N-arylierten Amids befähigt ist (Schema 24). Kinetische Daten belegen, dass hohe Ligandenkonzentrationen die Bildung dieser



**Schema 24.** Vorgeschlagener Mechanismus für die kupferkatalysierte Amidierung von Aryliodiden. B = Base.

Zwischenstufe begünstigen, und die Aktivierung des Aryliodids wird so zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Bei niedrigen Ligandenkonzentrationen wird die Bildung eines Amid-Kupfer-Komplexes  $[NuCuNu]^-$  begünstigt, der gegenüber  $ArI$  weniger reaktiv ist.

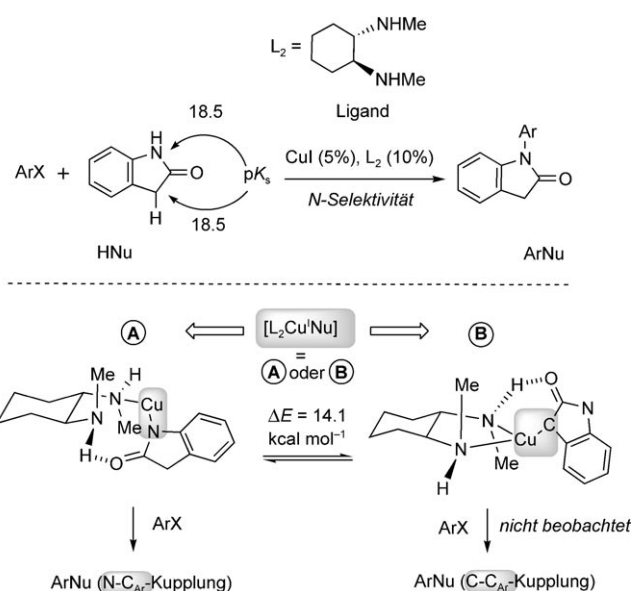
An einer ähnlichen Reaktion, der  $Cu^I$ -katalysierten Kupplung von  $PhBr$  mit Acetamid in Gegenwart von Ethylendiamin als Ligand, führten Liu und Mitarbeiter 2007 eine theoretische Studie durch.<sup>[109]</sup> Die Ergebnisse dieser Studie sind in Einklang mit der von Buchwald et al. vorgeschlagenen Beteiligung der aktiven  $[L_2CuNu]$ -Zwischenstufe. Andere mögliche Reaktionswege, die z. B. die Bildung von kationischen Diamin- $Cu^I$ -Komplexen oder anionischen Amid- $Cu^I$ -Komplexen als Zwischenstufen umfassen, wurden verworfen (Schema 25). Es wurde außerdem postuliert, dass die Akti-



**Schema 25.** Mögliche Zwischenstufen bei der kupferkatalysierten Amidierung von Arylhalogeniden.

vierung des Arylhalogenides der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Demnach führt eine oxidative Addition zur Bildung von fünffach koordinierten  $Cu^{III}$ -Komplexen, an die sich die reduktive Eliminierung über eine quadratisch-pyramidale Struktur anschließt.<sup>[109]</sup>

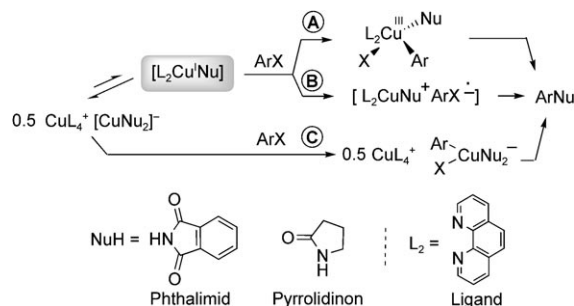
In jüngster Zeit sind drei Arbeiten erschienen, die sich mit dem Mechanismus der Goldberg-Reaktion befassen.<sup>[110–112]</sup> Buchwald und Mitarbeiter berichteten über ein effizientes Kupfersystem, das die selektive N-Arylierung von Oxindolen in Gegenwart von Cyclohexylendiamin als Ligand ermöglicht (Schema 26).<sup>[110]</sup> Da die C3- und N1-Protonen die gleiche Acidität haben ( $pK_s = 18.5$ ), könnte die Kreuzkupplung des ungeschützten Oxindols mit Arylhalogeniden auch zum C-Aryl-Produkt führen. Um Einblick in die Mechanismen der



**Schema 26.** Chemoselektive kupferkatalysierte N-Arylierung von Oxindolen.

Chemoselektivität zu erhalten, wurden theoretische Studien an vier Diamin-Kupferoxindolat-Spezies  $[L_2Cu^I Nu]$  durchgeführt, die aus der anfänglichen Addition des Nucleophils an die  $[L_2Cu^I X]$ -Vorstufe hervorgehen und in Gegenwart von  $ArX$  unterschiedliche regioisomere Produkte bilden können. Die Studien ergaben, dass die zum N-Aryl-Produkt führende Zwischenstufe **A** die niedrigste Energie unter den möglichen Strukturen aufweist. Zum Beispiel ist **A** um  $14.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  stabiler als das Isomer **B**, das zum C-Aryl-Produkt führen würde (das tatsächlich nie beobachtet wurde). Die Berechnungen legen nahe, dass die Selektivität daher resultiert, dass die Spezies **A** eine weitaus schnellere Aktivierung des  $ArX$ -Substrats bewirkt als die Spezies **B** und/oder dass zwischen diesen beiden Spezies keine Isomerisierung erfolgt.

Hartwig und Mitarbeitern gelang 2008 die Isolierung von Kupferimidat- und Kupferamidat-Zwischenstufen vom  $[L_2Cu^I Nu]$ -Typ (Schema 27;  $L_2$  ist hier ein  $N,N$ -Phenanthrolin).<sup>[111]</sup> Die Amidat-Zwischenstufen können je nach Bedingungen in ionischer oder neutraler Form vorliegen. Es wurden drei mögliche Reaktionsmechanismen aufgestellt. Von diesen wurde die direkte Aktivierung des Halogenarens durch die ionische  $CuL_4^+CuNu_2^-$ -Form verworfen (Sche-

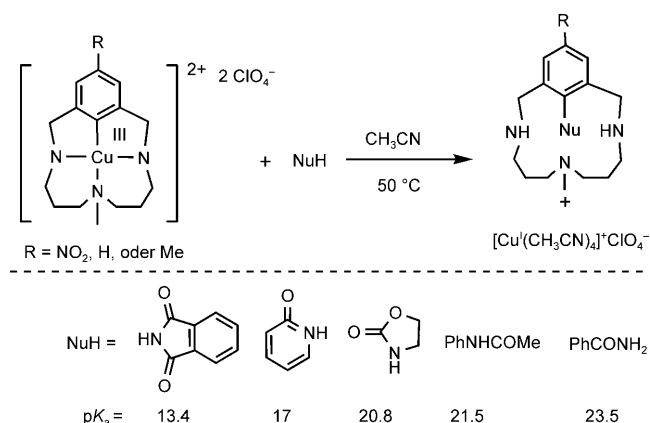


**Schema 27.** Drei mögliche Mechanismen der kupferkatalysierten Amidierung von Arylhalogeniden.



ma 27, Pfad C). Die beiden anderen Mechanismen (Schema 27, Pfad A und B) umfassen jeweils die Aktivierung des Halogenarens  $\text{ArX}$  durch die neutrale  $[\text{L}_2\text{Cu}^{\text{I}}\text{Nu}]$ -Spezies. Um weitere Informationen zu erhalten, wurden die elektronischen Eigenschaften von  $\text{ArX}$  sowie Reaktionen von mit Radikalmarkern versehenen  $\text{ArI}$ -Derivaten untersucht. Die Ergebnisse sprachen gegen den Pfad B, demzufolge die Reaktion von einem Elektronentransfer eingeleitet wird, an den sich die Dissoziation des Halogenids (Bildung von  $\text{Ar}^\cdot$  und  $\text{X}^-$ ) vom entstehenden radikalischen Anion  $\text{ArX}^{\cdot-}$  anschließt. Damit gelangten die Autoren zu dem Schluss, dass Pfad A der sinnvollste Mechanismus ist. Demnach liefern eine konzentrierte oxidative Addition oder ein interner Elektronentransfer eine Aryl-Kupfer(III)-Zwischenstufe, die den Berechnungen zufolge kinetisch erreichbar ist. Die Kohlenstoff-Halogen-Bindung wird dann innerhalb der Koordinationssphäre des Kupferzentrums gespalten, um das  $\text{ArNu}$ -Produkt zu erzeugen.

Huffman und Stahl berichteten 2008 über kupferkatalysierte Amidierungen mit einem Kupfer(III)-Komplex eines makrocyclischen Liganden (Schema 28).<sup>[112]</sup> Der Komplex



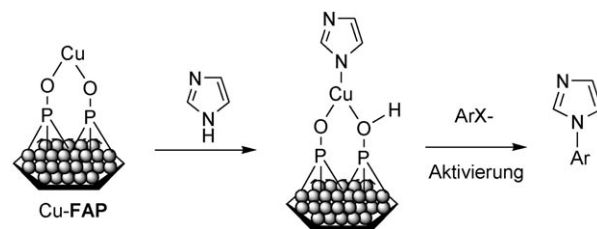
**Schema 28.** Beispiel eines Präkatalysators für die kupferkatalysierte Arylierung von Nucleophilen.

enthält eine  $\text{Cu-C(aryl)}$ -Bindung, und der Makrocyclus kuppelt mit verschiedenen Amidnucleophilen zum  $\text{N-C}_{\text{Aryl}}$ -Produkt. Nucleophile mit einer elektronenziehenden *para*- $\text{NO}_2$ -Gruppe reagierten schneller als Nucleophile mit Elektronendonorsubstituenten (*para*-Me). Die Reaktion verläuft auch schneller, je acider die N-H-Bindung ist, was bedeuten könnte, dass die Deprotonierung im oder vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt stattfindet. Diese wichtigen Resultate bestätigen die oft vermutete Beteiligung von  $\text{Cu}^{\text{III}}$ -Spezies in der kupferkatalysierten Arylierung von Nucleophilen.

Die meisten der oben diskutierten Studien stimmen in dem Punkt überein, dass die Koordination des Nucleophils vor der Aktivierung des Arylhalogenids (durch oxidative Addition oder Elektronentransfer) stattfindet. Dieses grundlegende Prinzip schlugen 2005 auch Choudary et al. vor [Schema 18, Gl. (51)], nachdem sie durch XPS- und FTIR-Spektroskopie gefunden hatten, dass die einleitende Koor-

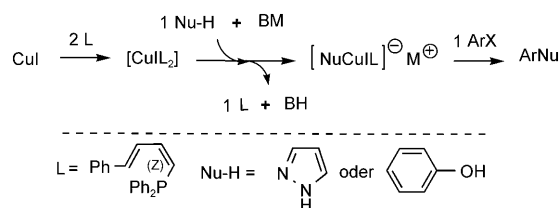
dination von Imidazol an Kupferfluorapatit vor der Arylhalogenidaktivierung stattfindet (Schema 29).<sup>[98]</sup>

Für eine ähnliche Reaktion in Gegenwart eines Phenanthrolinliganden postulierten Buchwald und Mitarbeiter



**Schema 29.** Die Koordination von Imidazol an Kupferfluorapatit findet vor der Aktivierung des  $\text{ArX}$  statt.

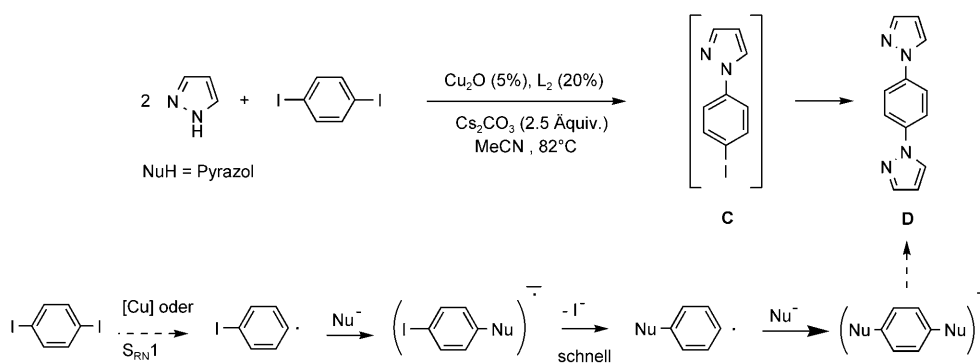
ebenfalls eine anfängliche Koordination von Imidazol [Schema 3, Gl. (5)].<sup>[23b]</sup> Anhand von  $^{31}\text{P}$ -NMR-Daten berichtete unsere Arbeitsgruppe kürzlich über einen Reaktionsweg, demzufolge das Nucleophil (Pyrazol oder Phenol) im ersten Schritt der Kupplungsreaktion an das Kupferzentrum koordiniert (Schema 30).<sup>[113]</sup> Nach der In-situ-Bildung eines



**Schema 30.** Die Koordination von Imidazol oder Phenol an Kupfer (in Gegenwart von Butadienylphosphanen) findet vor der Aktivierung des  $\text{ArX}$  statt.

$[\text{CuL}_2]$ -Komplexes ( $\text{L} =$  Butadienylphosphan) führt die Zugabe von einem Äquivalent Pyrazol ( $\text{NuH}$ ) und zwei Äquivalenten der Base ( $\text{BM} = \text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) zur Freisetzung eines Äquivalents Phosphan  $\text{L}$ . Es bildet sich ein Niederschlag, der durch Zugabe von 1 Äquivalent  $\text{PhBr}$  quantitativ in Phenylpyrazol überführt wird (was bestätigt, dass genau eine Pyrazolgruppe an das Kupferzentrum bindet). Zu erwähnen ist, dass die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren unverändert bleiben, wenn zuerst  $\text{PhBr}$  dem  $[\text{CuL}_2]$  zugesetzt wird.

Wie oben erwähnt, sind für die Aktivierung von  $\text{ArX}$  zwei Mechanismen denkbar: Elektronentransfer (unter Beteiligung von radikalischen Zwischenstufen) und oxidative Addition. Unsere Arbeitsgruppe hat in einer 2004 erschienenen Arbeit Ergebnisse vorgestellt, die die Beteiligung einer radikalisch-anionischen Zwischenstufe ausschließen.<sup>[17]</sup> Im Rahmen dieser Studien hatten wir das Verhalten von Dihalogenzolderivaten in nucleophilen Substitutionen untersucht<sup>[114]</sup> und beobachtet, dass die Kupplung von 1,4-Diodbenzol mit Pyrazol (Überschuss) zunächst zur Bildung des monosubstituierten Produkts **C** führt (Schema 31), das sich daraufhin durch Substitution zu **D** umwandelt. Nach der Li-



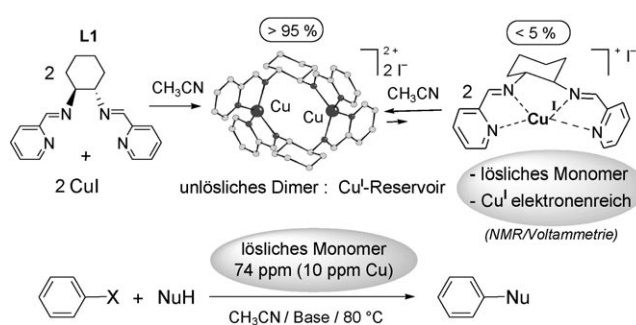
**Schema 31.** Test auf die intermediäre Bildung radikalischer Anionen in Ullmann-Reaktionen.

teratur würde ein Mechanismus, der die Bildung eines radikalischen Anions einschließt, ohne nennenswerte Bildung einer Zwischenstufe **C** zur Bildung von **D** führen.<sup>[115]</sup>

In einer weiteren Studie synthetisierten wir mehrere zweizählige Liganden wie **L1** und **L14** (Schemata 1 und 8), die Pyridin-N- und/oder Imin-N-Bindungscentren enthalten, und setzten diese zur Arylierung von Phenolen ein.<sup>[41c]</sup> Die Studie zeigte klar auf, wie die Strukturen der Chelatliganden mit ihrer katalytischen Effizienz in Beziehung stehen und welche Rolle die jeweiligen N-Bindungscentren haben. Zum Beispiel ist beim Liganden **L14** das Pyridinzentrum an solchen Reaktionsschritten beteiligt,

die ein elektronenreiches Kupferzentrum erfordern (oxidative Additionen), während das Iminzentrum bei anderen Reaktionsschritten eine Rolle spielt, die elektrophilere Kupferzentren erfordern (nucleophile Substitutionen oder reduktive Eliminierungen). Diese „Synergie“ der beiden N-Zentren sowie die gute Balance zwischen den elektronenziehenden und -donierenden Eigenschaften könnten die hohe Effizienz dieser Liganden erklären. Der Ansatz stellt einen mehr zielgerichteten Entwurf von Liganden in Aussicht (im Unterschied zu den klassischen Screening-Strategien).

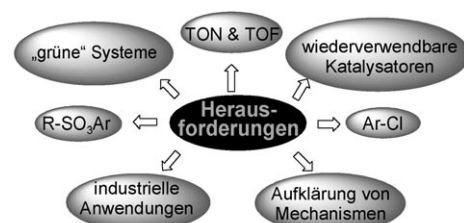
Die Wechselwirkungen zwischen Ligand und Kupfer in der kupferkatalysierten Arylierung von Nucleophilen sind nicht gut verstanden. In einer neueren Studie haben wir einen Präkatalysator synthetisiert, der einen der effizientesten Liganden aus der Literatur (**L1**) enthält, und im festen und gelösten Zustand charakterisiert (Röntgenkristallographie, NMR, Elektrochemie).<sup>[41d]</sup> Anhand der Ergebnisse waren wir in der Lage, verschiedene Stufen in der frühen Phase der kupferkatalysierten Arylierung von Nucleophilen zu beschreiben. **L1** bildet mit Kupfer(I)-Salzen einen unlöslichen dimeren Komplex in Acetonitril, der als ein Kupfer(I)-Reservoir fungiert (Schema 32). Das Reservoir liefert beständig kleine Mengen (weniger als 5 %) einer löslichen, monomeren Form nach. Diese monomere Spezies, in der das Kupferzentrum durch die Elektronendonatorwirkung des Liganden in der Oxidationsstufe +I vorliegt (NMR- und voltammetrische Studien), ist die einzige lösliche Kupferspezies, die zu Beginn des Katalysezyklus in Lösung vorhanden ist (weniger als 5 % des in die Reaktionsmischung eingeführten Kupfers bilden



**Schema 32.** An der kupferkatalysierten Arylierung von Nucleophilen beteiligte Kupferspezies. Das Monomer ist die einzige zu Beginn der Arylierung vorliegende Cu-Spezies.

einen löslichen Komplex). Diese Studie zeigt, dass bei 80°C die Arylierung von 3,5-Dimethylphenol (NuH) durch Iodobenzol (X=I) ablaufen kann, wenn die einzige lösliche Kupferspezies (das Monomer) zu Beginn der Reaktion in nur sehr niedrigen Konzentrationen vorliegt (ca. 74 ppm des Monomers oder 10 ppm an Cu, entsprechend einer TON von ca.  $3 \times 10^5$ ) (Schema 32).<sup>[41b,d]</sup>

Eine ähnliche Anwendung sehr niedriger Kupferkonzentrationen wurde bei der Arylierung von Pyrazol (NuH) durch PhI (X=I) bei 80°C beschrieben. In diesem Fall kamen 0.035–0.05 Mol-%  $\text{Cu}_2\text{O}$  und 0.2–1 Mol-% des Liganden **L1** oder **L2** zum Einsatz (Schema 1 und 3).<sup>[17]</sup> Ein hohes Ligand/Katalysator-Verhältnis erwies sich als vorteilhaft für die Ausbeute der Reaktion. Als Grund wurde vermutet, dass unter diesen Bedingungen die Bildung der aktiven Katalysatorspezies statistisch bevorzugt ist und die konkurrierende



**Abbildung 2.** Herausforderungen für die zukünftige Entwicklung von Ullmann-Reaktionen. TON = Turnover-Zahl, TOF = Turnover-Frequenz.

Bildung von anderen Spezies als dem Ligand-Kupfer-Komplex unterdrückt wird.<sup>[17a]</sup> Anscheinend wurde das System unter diesen Bedingungen im Verlauf der Reaktion weder inhibiert noch deaktiviert.<sup>[17,41b,d]</sup>

## 5. Fazit

Unseren Schlussbemerkungen sei vorausgeschickt, dass in vielen Veröffentlichungen auf diesem Gebiet entscheidende Kontrollexperimente fehlen – vor allem wenn aktivierte Arylchloride als Elektrophile eingesetzt wurden (aber auch Arylbromide und -iodide sind betroffen). Man muss sich nämlich bewusst machen, dass in manchen Fällen, besonders bei ArCl, die experimentellen Bedingungen ideal für S<sub>N</sub>Ar-Kupplungen sind, was wiederum bedeutet, dass die Anwesenheit von Kupfer gar nicht erforderlich sein könnte. Diesbezüglich würden wir uns wünschen, dass Autoren (unsere Arbeitsgruppe eingeschlossen) und Gutachter in Zukunft (selbst)kritischer sind.

Seit dem Wiederaufleben der kupferkatalysierten Ullmann-Reaktion, beginnend vor etwa zehn Jahren, sind bedeutende Erfolge erzielt worden. Dennoch bleiben etliche Herausforderungen bestehen (Abbildung 2).<sup>[6]</sup>

1. Die Entwicklung neuer Liganden und komplett neuer Katalysesysteme, die mit geringeren Katalysatorkonzentrationen auskommen ( $\leq 1$  Mol-% Cu) und höhere Umsätze und Reaktionsgeschwindigkeiten (= kürzere Reaktionszeiten) ermöglichen. Ziel ist es, die Menge an Kupferabfall zu minimieren und wirtschaftlich rentable Systeme zu entwickeln. Ein Ansatz könnte die Entwicklung von wiederverwendbaren, trägerfixierten Kupferkomplexen sein. Ein zusätzlicher Vorteil solcher Systeme ist der geringere Gehalt an toxischen Spezies in den Produktchargen. Dies ist besonders wichtig für die Wirkstoffsynthese.
2. Die Entwicklung einfacher Katalysesysteme, die unter umweltschonenden Bedingungen eingesetzt werden können, z.B. in „grünen“ Lösungsmitteln und in liganden- oder lösungsmittelfreien Reaktionen.
3. Die Entwicklung effizienter Systeme, die den Einsatz von Arylchloriden und -sulfonaten anstelle von Arylbromiden und -iodiden ermöglichen. Die Chloride sind deutlich billiger, und Sulfonate könnten den Weg für die Verwendung von Phenolen in der Ullmann-Kupplung ebnen.

Eine wichtige Frage betrifft die industrielle Anwendung der Ullmann-Reaktion in ihrer modernen katalytischen Variante. Es ist schwierig, Informationen aus der Industrie zu erhalten, allerdings glauben wir, dass diese Technologie einen wichtigen Platz finden wird. Die Firma Sashun z.B. hat 2007 die ersten Tonnen eines Kupplungsprodukts mithilfe eines unserer Katalysesysteme hergestellt (C-N-Kreuzkupplung von Arylbromiden).

Aus allgemeinen Überlegungen heraus bieten Kupferkomplexe aufgrund der relativ geringen Kosten von Kupfer und der möglichen Verwendung einfach zugänglicher Liganden unbestreitbare Vorteile gegenüber den teuren Palladiumkomplexen (neben dem Palladium sind oft auch die Li-

ganden sehr teuer).<sup>[6]</sup> Dennoch sind beide Arten von Katalysen komplementär. Im Hinblick auf die oben genannten Herausforderungen ist es bemerkenswert, dass palladiumkatalysierte Reaktionen bereits zu hoher Effizienz entwickelt worden sind. Darüber hinaus sind die Mechanismen der Palladiumkatalyse besser verstanden als die der Kupferkatalyse, für die vergleichsweise wenige Studien unternommen wurden. Die Aufklärung dieser Mechanismen könnte es uns ermöglichen, die oben genannten Ziele zumindest teilweise zu erreichen. Dies dürfte die künftig spannendste Herausforderung bei der Entwicklung katalytischer Ullmann-Reaktionen sein.

*Wir danken folgenden Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe, die zu dem hier beschriebenen Forschungsgebiet beigetragen haben: Dr. P. Cellier, Dr. A. Ouali, Dr. H. Kaddouri, Dr. N. Xia, Dr. S. Ben Yahya, S. Hamada, K. Lamour, Dr. B. Renard, F. Turtaut und L. Duroure. Wir danken außerdem Dr. R. Laurent, Dr. A.-M. Caminade und Dr. J.-P. Majoral (LCC Toulouse) für die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Dendrimmerchemie, Dr. Anny Jutand (ENS Paris) für die Mitwirkung bei den mechanistischen Studien und Prof. F. Ouazzani (FST Fès Maroc) für die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Phosphorligandenchemie. RHODIA, dem CNRS, dem ANR und der Region Languedoc Roussillon danken wir für finanzielle Unterstützung. Schließlich danken wir Prof. René Boeré für seine Unterstützung bei der Anfertigung des Manuskripts.*

Eingegangen am 11. September 2008

Online veröffentlicht am 13. August 2009

Übersetzt von Robert Silvers, Frankfurt

- [1] a) F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382; b) F. Ullmann, E. Illgen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 380.
- [2] a) F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 853; b) F. Ullmann, P. Sponagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2211.
- [3] a) I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691; b) I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 4541.
- [4] W. R. H. Hurtley, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870.
- [5] C-O-, C-N- und C-S-Kupplungen: a) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400; b) K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett* **2003**, 2428.
- [6] C-N-, C-P-, C-O-, C-S-, C-Se-, C-Hal- und C-C-Kupplungen: I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337.
- [7] Übergangsvermittelte C-O-Kupplungen: R. Frlan, D. Kikely, *Synthesis* **2006**, 2271.
- [8] Zur Patentliteratur über C-N-Kreuzkupplungen: J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2651.
- [9] Zur Bildung von C-N-Bindungen durch Aminierung: M. Kienle, S. R. Dubakka, K. Brade, P. Knochel, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4166.
- [10] C-N-, C-O- und C-S-Kupplungen in Wasser: M. Carril, R. SanMartin, E. Dominguez, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 639.
- [11] a) L. M. Sitkina, A. M. Simonov, *Chem. Heterocyclic Compd. USSR* **1966**, 2, 103; b) A. F. Pozharskii, B. K. Martsokha, A. M. Simonov, *J. Gen. Chem. USSR* **1963**, 33, 994; c) T. Sugaya, Y. Mimura, N. Kato, M. Ikuta, T. Mimura, M. Kasai, S. Tomioka, *Synthesis* **1994**, 73; d) M. A. Khan, J. B. Polya, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 85; e) C. Tironi, R. Fruttero, A. Garrone, *Farmaco* **1990**, 45, 473; zur N-Arylierung von Amidinen: f) M. Sugahara, T. Ukita, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 719; g) T. Yamamoto, Y.



- Kurata, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 86; h) K. A. Cirigottis, E. Ritchie, W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 2209; i) R. G. R. Bacon, J. C. F. Murray, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1267; j) A. Bruggink, A. McKillop, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2607; k) A. Bruggink, A. McKillop, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 349; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 340; l) G. J. Quallich, T. W. Makowski, A. F. Sanders, F. J. Urban, E. Vazquez, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4116.
- [12] a) H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3624; b) C. Couture, A. J. Paine, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 111; c) R. Oi, C. Shimakawa, S. Takenaka, *Chem. Lett.* **1988**, 899; d) J.-F. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539; e) D. Ma, Y. Zhang, J. Yao, S. Wu, F. Tao, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459; f) A. Kiyomori, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2657; g) H. B. Goodbrand, N.-X. Hu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670; h) P. J. Fagan, E. Hauptman, R. Shapiro, A. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5043.
- [13] Zwei wichtige Durchbrüche (aus dem Jahr 2001) bei C-C-, C-N- und C-O-Kupplungen aus den Arbeitsgruppen von Buchwald und Taillefer: a) M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, *Env. SAU2001-1009* und *SAU2001-01044*; Patente Fr2833947-WO0353225 (Pr. Nb. Fr 2001 16547); M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, A. Ouali, Fr2840303-WO03101966 (Pr. Nb. Fr200206717); b) S. L. Buchwald, A. Klapars, J. C. Antilla, G. E. Job, M. Wolter, F. Y. Kwong, G. Nordmann, E. J. Hennessy, WO02/085838 (priority number US 0286268, **2001**).
- [14] Ein neues Highlight über wichtige Entwicklungen auf dem Gebiet der C-C-, C-O- und C-N-Kupplungen: F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3096.
- [15] Die moderne katalytische Ullmann-Reaktion war Thema mehrerer spezieller<sup>[5,6]</sup> und allgemeiner<sup>[7–10]</sup> Übersichtsartikel.
- [16] a) Intramolekulare Ullmann-Kondensationen: S. R. Chemler, P. H. Fuller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1153; b) zur Anwendung der Ullmann-Kupplung in einer Naturstoffsynthese: G. Evans, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054; ein sehr allgemeiner Überblick über Aryl-Aryl-Kupplungen: J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schultz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [17] Aus Gründen des Patentschutzes erschienen diese in den Patenten<sup>[13a]</sup> niedergelegten Resultate erst 2004 in der Literatur: a) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607; b) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695; c) P. Cellier, Dissertation („Nouvelles methodes d'arylation catalysées par le cuivre“), **2002**.
- [18] X. Lv, W. Bao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3863.
- [19] a) D. Ma, Q. Cai, *Synlett* **2004**, 128; b) Q. Cai, W. Zhu, H. Zhang, Y. Zhang, D. Ma, *Synthesis* **2005**, 496; c) H. Zhang, Q. Cai, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164.
- [20] Z. Xi, F. Liu, Y. Zhou, W. Chen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4254.
- [21] J. C. Antilla, J. M. Baskin, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578.
- [22] J. C. Antilla, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684.
- [23] a) R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2779; b) R. A. Altman, E. D. Koval, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6190.
- [24] Y.-Z. Huang, J. Gao, H. Ma, H. Miao, J. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 948.
- [25] a) M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, US 60/818,334, **2006**, WO 2008/04088 [*Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 144205]; b) M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 934.
- [26] a) M. Taillefer, H. J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler (Rhodia Chimie, France), French Patent Application 2859205A1 20050304, **2005**; b) U. Yasutsugu, N. Mayumi (Koei Chem. Co. Ltd.), Japanese Patent Application JP 2006–342127, **2006**.
- [27] R. Zhu, L. Xing, X. Wang, C. Cheng, D. Su, Y. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1253.
- [28] A. Correa, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2673.
- [29] C. Z. Tao, J. Li, X. Cui, Y. Fu, Q. X. Guo, *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1199.
- [30] A. Shafir, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742.
- [31] a) Q. Jiang, D. Jiang, Y. Jiang, H. Fu, Y. Zhao, *Synlett* **2007**, 1836; b) D. Jiang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 672.
- [32] L. Xu, D. Zhu, F. Wu, R. Wang, B. Wan, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6553.
- [33] A. S. Gajare, K. Toyota, M. Yoshifuji, F. Ozawa, *Chem. Commun.* **2004**, 1994.
- [34] Weitere interessante Ergebnisse (seit 2004) zur C(Aryl)-N-(Aryl)-Kupplung, die in diesem Kurzaufsatz nicht behandelt werden, finden sich bei: a) W. Yue, S. I. Lewis, Y. M. Koen, R. P. Hanzlik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1637; b) S. Uk Son, I. K. Park, J. Park, T. Hyeon, *Chem. Commun.* **2004**, 778; c) E. Alcalde, I. Dinarès, S. Rodríguez, C. Garcia de Miguel, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1637; d) L. Liu, M. Frohn, N. Xi, C. Dominguez, R. Hungate, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8324; e) T. Jerphagnon, G. P. M. van Klink, J. G. de Vries, G. van Koten, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5241; f) M. Kuil, E. Koen Bekedam, G. M. Visser, A. van den Hoogenband, J. Willem Terpstra, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, G. P. F. van Strijdonck, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2405; g) Y.-X. Xie, S.-F. Pi, J. Wang, D.-L. Yin, J.-H. Li, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8324; h) T. Hanamoto, Y. Iwamoto, K. Yamada, R. Anno, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1126; i) B. Sreedhar, K. B. S. Kumar, P. Srinivas, V. Balasubrahmanyam, G. T. Venkanna, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *265*, 183; j) L. Zhu, L. Cheng, Y. Zhang, R. Xie, J. You, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2737; k) L. Zhu, P. Guo, G. Li, J. Lan, R. Xie, J. You, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8535; l) H.-C. Ma, X.-Z. Jiang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8943; m) F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2147; n) S. Özçubukçu, E. Schmitt, A. Leifert, C. Bolm, *Synthesis* **2007**, 389; o) J. W. W. Chang, X. Xu, P. W. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 245; p) E. Sperotto, J. G. de Vries, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7366; q) A. K. Verma, J. Singh, V. K. Sankar, R. Chaudhary, R. Chandra, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4207; r) C. S. Hong, J. Y. Seo, E. K. Yum, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4831; s) J.-C. Yan, L. Zhou, L. Wang, *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 165; t) M. Periasamy, P. Vairaprakash, M. Dalai, *Organometallics* **2008**, *27*, 1963; u) B.-X. Tang, S.-M. Guo, M.-B. Zhang, J.-H. Li, *Synthesis* **2008**, 1707; v) H. Maheswaran, G. G. Krishna, K. L. Prasanth, V. Srinivas, G. K. Chaitanya, K. Bhanuprakash, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2471; w) J. Mao, J. Guo, H. Song, S.-J. Ji, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1383; x) C. Tubaro, A. Biffis, E. Scattolin, M. Basa, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4187; y) Z. Xi, F. Liu, Y. Zhou, W. Chen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4254; z) V. H. Purecha, N. S. Nandurkar, B. M. Bhanage, J. M. Nagarkar, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1384; aa) J. S. Siddle, A. S. Batsanov, M. R. Bryce, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2746; ab) F. Xue, C. Cai, H. Sun, Q. Shen, J. Rui, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4386; ac) R. Zhu, L. Xing, X. Wang, C. Cheng, D. Su, Y. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1253.
- [35] Weitere interessante Ergebnisse zur C(Aryl)-N(Amid)-Kupplung, die in diesem Kurzaufsatz nicht behandelt werden, finden sich bei: a) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607; b) A. Klapars, S. Parris, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3529; c) W. Deng, Y.-F. Wang, Y. Zou, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2311; d) M. V. Nandakumar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1989; e) Y.-J. Chen, H.-H. Chen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5609; f) C. Enguehard-Gueffier, I. Thery, A. Gueffier, S. L.



- Buchwald, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6042; g) K. J. Filipowski, J. T. Kohrt, A. Casimiro-Garcia, C. A. Van Huis, D. A. Dudley, W. L. Cody, C. F. Bigge, S. Desiraju, S. Sun, S. N. Maiti, M. R. Jaber, J. J. Edmunds, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7677; h) D. P. Phillips, A. R. Hudson, B. Nguyen, T. L. Lau, M. H. McNeill, J. E. Dalgard, J.-H. Chen, R. J. Penuliar, T. A. Miller, L. Zhi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7137; i) Y.-M. Pu, Y.-Y. Ku, T. Grime, R. Henry, A. V. Bhatia, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 149; j) X. Yuan, X. Xu, X. Zhou, J. Yuan, L. Mai, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1510; k) C. P. Jones, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7968; l) T. Hafner, D. Kunz, *Synthesis* **2007**, 1403; m) R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, 9, 643; n) C.-Z. Tao, J. Li, Y. Fu, L. Liua, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 70; o) S. Daly, M. F. Haddow, A. G. Orpen, G. T. A. Rolls, D. F. Wass, R. L. Wingad, *Organometallics* **2008**, 27, 3216; p) H. C. Ma, X. Z. Jiang, *Synlett* **2008**, 1335; q) T. Mino, Y. Harada, H. Shindo, M. Sakamoto, T. Fujita, *Synlett* **2008**, 614; r) C.-C. Lee, P.-S. Wang, M. B. Viswanath, M.-K. Leung, *Synthesis* **2008**, 1359; s) H. Zhang, B.-C. Chen, B. Wang, S. T. Chao, R. Zhao, N. Lim, B. Balasubramanian, *Synthesis* **2008**, 1523.
- [36] Weitere interessante Ergebnisse zur C(Aryl)-N(aliphatisches Amin)-Kupplung, die in diesem Kurzaufsatz nicht behandelt werden, finden sich bei: a) Z. Zhang, J. Mao, D. Zhu, F. Wu, H. Chen, B. Wan, *Catal. Commun.* **2005**, 6, 784; b) H. Rao, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8107; c) Z. Lu, R. J. Twieg, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2997; d) K. Moriwaki, K. Satoh, M. Takada, Y. Ishino, T. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7559; e) V. S. C. Yeha, P. E. Wiedeman, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6011; f) X. Guo, H. Rao, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2197; g) D. Zhu, R. Wang, J. Mao, L. Xu, F. Wu, B. Wan, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 256, 256; h) B. de Lange, M. H. Lambers-Verstappen, L. Schmieder-van de Vondervoort, N. Sereinig, R. de Rijk, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Synlett* **2006**, 3105; i) X. Zhu, Y. Ma, L. Su, H. Song, G. Chen, D. Liang, Y. Wan, *Synthesis* **2006**, 3955; j) M. Sarkar, A. Samanta, *Synthesis* **2006**, 3425; k) Z. Zhang, J. Mao, D. Zhu, F. Wu, H. Chen, B. Wan, *Tetrahedron* **2006**, 62, 4435; l) P. Toto, J.-C. Gesquiere, N. Cousaert, B. Deprez, N. Willand, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4973; m) B. Zou, D. Ma, Q. Yuan, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2598; n) S. Röttger, P. J. R. Sjöberg, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 204; o) M. Yang, F. Liu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8969; p) N. S. Nandurkar, M. J. Bhanushali, M. D. Bhor, B. M. Bhanage, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6573; q) P. R. Likhar, R. Arundhati, M. L. Kantam, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3911.
- [37] Weitere interessante Ergebnisse zur C(Aryl)-N(Anilin)-Kupplung, die in diesem Kurzaufsatz nicht behandelt werden, finden sich bei: a) J. Haider, K. Kunz, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 717; b) T. Manifar, S. Rohani, T. P. Bender, H. B. Goodbrand, R. Gaynor, M. Saban, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 789; c) Y.-H. Liu, C. Chen, L.-M. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9275; d) V. H. Jadhav, D. K. Dumbre, V. B. Phapale, H. B. Borate, R. D. Wakharkar, *Catal. Commun.* **2007**, 8, 65; e) Y. Zhao, Y. Wang, H. Sun, Li. Li, H. Zhang, *Chem. Commun.* **2007**, 3186; f) Y. Baqi, C. E. Müller, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1271; g) K.-T. Wong, S.-Y. Ku, F.-W. Yen, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5051; h) Y. Liu, Y. Bai, J. Zhang, Y. Li, J. Jiao, X. Qi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 6084; i) R. A. Altman, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5167.
- [38] Interessante Ergebnisse zur Kupplung von Vinylhalogeniden mit Stickstoffnucleophilen: a) R. S. Coleman, P.-H. Liu, *Org. Lett.* **2004**, 6, 577; b) X. Pan, Q. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1809; c) C. Han, R. Shen, S. Su, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2004**, 6, 27; d) B. M. Trost, D. T. Stiles, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2117; e) T. Hu, C. Li, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2035; f) Z. Wang, W. Bao, Y. Jiang, *Chem. Commun.* **2005**, 2849; g) R. Martín, M. Rodríguez Rivero, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7237; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7079; h) R. Martín, A. Cuenca, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5521; i) G. He, J. Wang, D. Ma, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1367; j) M. Rodríguez Rivero, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, 9, 973; k) X. Zhou, H. Zhang, J. Yuan, L. Mai, Y. Li, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7236; l) W. Bao, Y. Liu, X. Lv, *Synthesis* **2008**, 1911.
- [39] D. Ma, Q. Cai, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3799.
- [40] Q. Cai, B. Zou, D. Ma, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1276.
- [41] Aus Gründen des Patentschutzes erschienen diese in den Patenten<sup>[13a]</sup> niedergelegten Resultate erst 2004 in der Literatur: a) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, S. Hamada, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2004**, 6, 913; b) A. Ouali, J.-F. Spindler, H.-J. Cristau, M. Taillefer, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 499; c) A. Ouali, J.-F. Spindler, A. Jutand, M. Taillefer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1906; d) A. Ouali, M. Taillefer, J.-F. Spindler, A. Jutand, *Organometallics* **2007**, 26, 65.
- [42] H. Rao, Y. Jin, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3636.
- [43] R. Hosseinzadeh, M. Tajbakhsh, M. Mohadjerani, M. Alikarami, *Synlett* **2005**, 1101.
- [44] B. H. Lipshutz, J. B. Unger, B. R. Taft, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1089.
- [45] N. Xia, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6037.
- [46] E. Sperotto, J. G. de Vries, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7366.
- [47] J. W. W. Chang, S. Chee, S. Mak, P. Buranaprasertsuk, W. Chavaris, P. W. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2018.
- [48] Weitere interessante Arbeiten zur C(Aryl)-O(Phenol)-Kupplung (in Gegenwart von Liganden): a) R. Ghosh, A. G. Samuelson, *New J. Chem.* **2004**, 28, 1390; b) M. R. an der Heiden, G. D. Frey, H. Plenio, *Organometallics* **2004**, 23, 3548; c) B.-A. Wang, R. S. Zeng, H.-Q. Wei, A. Q. Jia, J. P. Zou, *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 1063; d) F. Yang, L. Yan, K. Ma, L. Yang, J. Li, L. Chen, J. You, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1109; e) Q. Cai, G. He, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5268; f) N. D. D'Angelo, J. J. Peterson, S. K. Booker, I. Fellows, C. Dominguez, R. Hungate, P. J. Reider, T.-S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5045; g) Y. Jin, J. Liu, Y. Yin, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Synlett* **2006**, 1564; h) X.-H. Zhu, G. Chen, Y. Ma, H.-C. Song, Z.-L. Xu, Y.-Q. Wan, *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 546; i) X. Liu, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Synlett* **2008**, 221; j) C. Tubaro, A. Biffis, E. Scattolin, M. Basato, *Tetrahedron* **2008**, 64, 4187; k) T. Schareina, A. Zapf, A. Cotte, N. Müller, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1851; l) J. W. W. Chang, S. Chee, S. Mak, P. Buranaprasertsuk, W. Chavasis, P. W. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2018; m) A. B. Naidu, O. R. Raghunath, D. J. C. Prasad, G. Sekar, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1057.
- [49] G. Nordmann, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4978.
- [50] M. Wolter, G. Normann, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, 4, 973.
- [51] a) A. Shafir, P. A. Lichtor, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3490; b) R. A. Altman, A. Shafir, A. Choi, P. A. Lichtor, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 284.
- [52] M. Toumi, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 572.
- [53] H. Zhang, D. Ma, W. Cao, *Synlett* **2007**, 243.
- [54] A. B. Naidu, G. Sekar, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3147.
- [55] Weitere interessante Arbeiten zur C(Aryl)-O(Alkohol)-Kupplung (in Gegenwart von Liganden): a) G. F. Manbeck, A. J. Lipman, R. A. Stockland, A. L. Freidl, A. F. Hasler, J. J. Stone, I. A. Guzei, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 244; b) U. Lüning, J. P. W. Eggert, K. Hagemann, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2747; c) P. De Nonappa, K. Pandurangan, U. Maitra, S. Wailes, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2767; d) A. B. Naidu, G. Sekar, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3147.

- [56] D. Ma, Q. Cai, X. Xie, *Synlett* **2005**, 1767.
- [57] W. Bao, Y. Liu, X. Lv, *Synthesis* **2008**, 1911.
- [58] M. Taillefer, A. Ouali, B. Renard, J.-F. Spindler, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5301.
- [59] M. Toumi, F. Couty, G. Evano, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9003.
- [60] S. F. Yip, H. Y. Cheung, Z. Zhou, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3469.
- [61] X. Xie, G. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4693.
- [62] Y. Jiang, N. Wu, H. Wu, M. He, *Synlett* **2005**, 2731.
- [63] X. Xie, Y. Chen, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16050.
- [64] Y. Chen, Y. Wang, D. Ma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 625.
- [65] J. G. Zeevaert, C. J. Parkinson, C. B. Koning, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3289.
- [66] L. Pei, W. Qian, *Synlett* **2006**, 1719.
- [67] G. P. Ellis, T. M. Romney-Alexander, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 779, zit. Lit.
- [68] J. Zanon, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2890.
- [69] a) M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, A. Ouali, *WO 03/101966*, **2003**; b) H.-J. Cristau, A. Ouali, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2483.
- [70] Zur Verwendung von Acetoncyanohydrin in der palladiumkatalysierten Cyanierung von Arylhalogeniden: M. Sundermeier, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1700; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1661.
- [71] a) T. Schareina, A. Zapf, W. Mägerlein, N. Müller, M. Beller, *Synlett* **2007**, 555; b) T. Schareina, A. Zapf, W. Mägerlein, N. Müller, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6249.
- [72] T. Schareina, A. Zapf, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2585.
- [73] Ausführliche Übersichten zur Sonogashira-Reaktion: a) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834; b) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874; ein kürzlich erschienenes Highlight: c) H. Plenio, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7060; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954.
- [74] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagira, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [75] K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4716.
- [76] R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313.
- [77] Eine Übersicht zur Acetylenkupplung: P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.
- [78] R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkatamaran, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315.
- [79] P. Saejueng, D. Venkataraman, *Synthesis* **2005**, 1706.
- [80] S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3843.
- [81] F. Liu, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4844.
- [82] D. Ma, F. Liu, *Chem. Commun.* **2004**, 1934.
- [83] Y. F. Wang, W. Deng, L. Liu, Q. X. Guo, *Chin. Chem. Lett.* **2005**, *16*, 1197.
- [84] F. Monnier, F. Turtaut, L. Durore, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3203.
- [85] C.-L. Deng, Y.-X. Xie, D.-L. Yin, J.-H. Li, *Synthesis* **2006**, 3370.
- [86] H. He, Y.-J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3237.
- [87] a) E. Colacino, L. Daich, J. Martinez, F. Lamaty, *Synlett* **2007**, 1279.
- [88] C. G. Bates, P. Saejueng, D. Venkatamaran, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1441.
- [89] L.-X. Shao, M. Shi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11938.
- [90] Weitere interessante Arbeiten zur palladiumfreien Sonogashira-Reaktion: a) Y.-X. Xie, C.-L. Deng, S.-F. Pi, J.-H. Li, D.-L. Yin, *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 1290; b) S. M. Guo, C. L. Deng, J. H. Li, *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 13; c) J.-H. Li, J.-L. Li, D.-P. Wang, S.-F. Pi, Y.-X. Xie, M.-B. Zhang, X.-C. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2053; d) G. Chen, X. Zhu, J. Cai, Y. Wan, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1355; e) J. Mao, J. Guo, S.-J. Ji, *J. Mol. Catal. A* **2008**, *284*, 85.
- [91] a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047; b) L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.
- [92] U. Lüning, J. P. W. Eggert, K. Hagemann, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2747.
- [93] K. R. Reddy, N. S. Kumar, B. Sreedhar, M. L. Kantam, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *252*, 136.
- [94] X. Lv, Z. Wang, W. Bao, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4756.
- [95] A. Ouali, R. Laurent, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, M. Taillefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15990.
- [96] W. Chen, Y. Zhang, L. Zhu, J. Lan, R. Xie, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13879.
- [97] G. Chouhan, D. Wang, H. Alper, *Chem. Commun.* **2007**, 4809.
- [98] a) B. M. Choudary, C. Sridhar, M. L. Kantam, G. T. Venkanna, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9948; b) M. L. Kantam, G. T. Venkanna, C. Sridhar, K. B. Shiva Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3897.
- [99] L. Rout, S. Jammi, T. Punniyamurthy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3397.
- [100] S. Uk Son, I. K. Park, J. Park, T. Hyeon, *Chem. Commun.* **2004**, 778.
- [101] a) P. R. Likhar, S. Roy, M. Roy, M. L. Kantam, R. L. De, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *271*, 57; b) P. R. Likhar, R. Arundhathi, M. L. Kantam, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3911.
- [102] M. Kidwai, N. K. Mishra, V. Bansal, A. Kumar, S. Mozumdar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8883.
- [103] T. Miao, L. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 95.
- [104] S. Benyahya, F. Monnier, M. Taillefer, M. W. C. Man, C. Bied, F. Ouazzani, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2205.
- [105] M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Green Chem.* **2004**, *6*, 215.
- [106] A. Biffis, E. Scattolin, N. Ravasio, F. Zaccheria, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8761.
- [107] Z. Wang, L. Wang, P. Li, *Synthesis* **2008**, 1367.
- [108] E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4120.
- [109] S.-L. Zhang, L. Liu, Y. Fu, Q.-X. Guo, *Organometallics* **2007**, *26*, 4546.
- [110] R. A. Altman, A. M. Hyde, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9613.
- [111] J. W. Tye, Z. Weng, A. M. Johns, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9971.
- [112] L. M. Huffman, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9196.
- [113] H. Kaddouri, V. Vicente, A. Ouali, F. Ouazzani, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 333.
- [114] J. F. Bunnett, X. Creary, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3611.
- [115] a) A. J. Paine, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496; b) W. R. Bowman, H. Heaney, P. H. G. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5821; c) R. A. Rossi, R. H. de Rossi in *Aromatic Substitution by the S<sub>RN</sub>1 Mechanism* (Hrsg.: M. C. Caserio), ACS Monograph 178, American Chemical Society, Washington, **1983**, S. 26–29, 68–70, 93–94.