

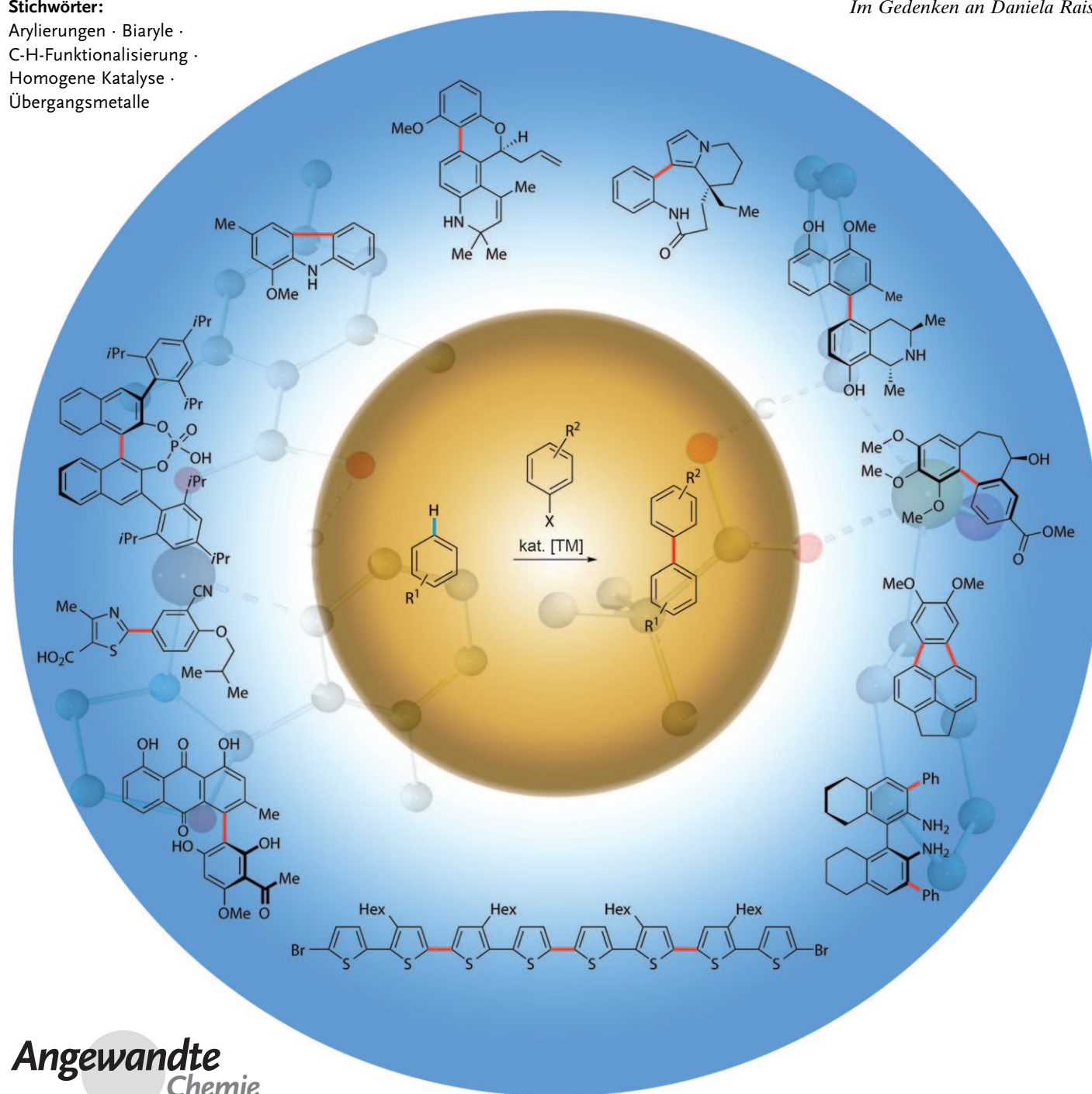
Übergangsmetallkatalysierte direkte Arylierungen von (Hetero)Arenen durch C-H-Bindungsbruch

Lutz Ackermann,* Rubén Vicente und Anant R. Kapdi

Stichwörter:

Arylierungen · Biaryle ·
C-H-Funktionalisierung ·
Homogene Katalyse ·
Übergangsmetalle

Im Gedenken an Daniela Rais



Das Gebiet der übergangsmetallkatalysierten direkten Arylierung unter C-H-Bindungsbruch hat in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung erfahren, was dazu führte, dass sich solche Methoden immer mehr als Alternativen zu den herkömmlichen Kreuzkuppelungen mit metallorganischen Reagentien etabliert haben. Insbesondere wurden zahlreiche Palladium- und Rutheniumkatalysatoren beschrieben, welche die direkte Arylierung von (Hetero)arenen mit anspruchsvollen Reaktionspartnern ermöglichen; hierzu gehören elektrophile Arylchloride und -tosylate oder auch einfache Arene in gekreuzten dehydrierenden Arylierungen.

1. Einleitung

Bi(hetero)aryle bilden das zentrale Strukturmotiv einer Vielzahl von Verbindungen, die in verschiedensten Bereichen wie der Biologie oder den Materialwissenschaften von Bedeutung sind.^[1,2] So enthalten zahlreiche wichtige Pharmazeutika und Agrochemikalien wie Glivec (**1**),^[3] Valsartan (**2**),^[4a,b] Telmisartan (**3**),^[4] Boscalid (**4**)^[5] und flüssigkristallines NCB 807 (**5**)^[6] ein Bi(hetero)aren-Motiv (Abbildung 1).

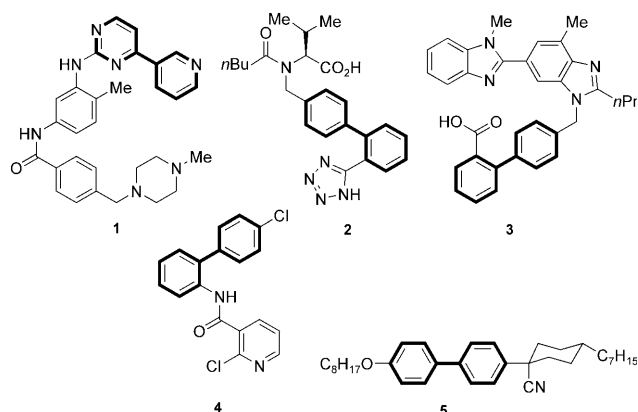


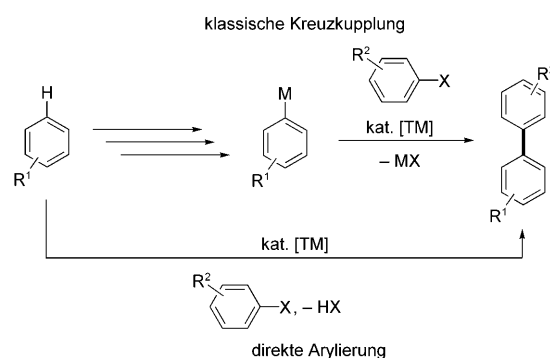
Abbildung 1. Ausgewählte industriell bedeutsame Bi(hetero)arene.

Basierend auf den bahnbrechenden Arbeiten von Ullmann und Goldberg^[7] werden für die regioselektive Synthese von Bi(hetero)arylen zumeist übergangsmetallkatalysierte Kreuzkuppelungen zwischen organischen (Pseudo)halogeniden und stöchiometrischen Mengen metallorganischer Reagentien angewendet (Schema 1, oben).^[8,9] Kreuzkuppelungen dieser Art haben sich in vielen Fällen als Methode der Wahl zum Aufbau von C(sp²)-C(sp²)-Bindungen bewährt.

Allerdings sind die benötigten metallorganischen nukleophilen Reagentien, insbesondere solche mit funktionellen Gruppen, oftmals nicht kommerziell erhältlich oder relativ teuer. Ihre Herstellung aus den entsprechenden Arenen erfordert in der Regel mehrere Syntheseschritte, die, wie auch bei der Kreuzkuppelung selbst, oft unerwünschte Nebenprodukte ergeben. Aus diesem Grund bietet sich die direkte

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	9977
2. Direkte Arylierungen mit metallorganischen Reagentien	9978
3. Dehydrierende Arylierungen	9982
4. Direkte Arylierung mit (Pseudo)Halogeniden und Derivaten	9986
5. Zusammenfassung und Ausblick	10005

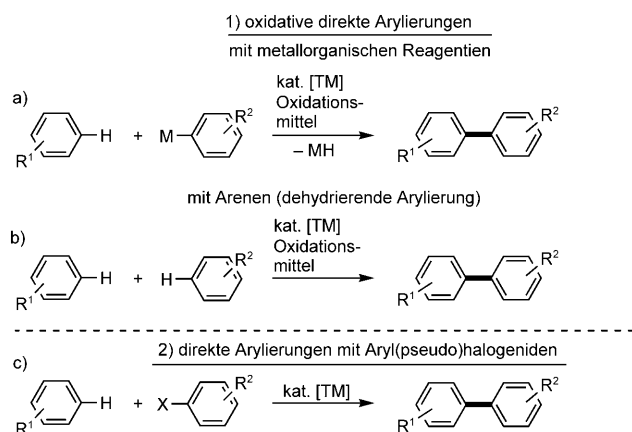


Schema 1. Vergleich zwischen klassischer Kreuzkupplung und direkter Arylierung.

Arylierung durch C-H-Bindungsbruch^[10] als eine aus Umwelt- und Ökonomieaspekten attraktivere Strategie an (Schema 1, unten). Wichtig ist hierbei, dass diese Strategie nicht nur die Bildung von Nebenprodukten minimieren kann, sondern zudem eine Straffung der Synthesewege ermöglicht.^[11]

Katalytische direkte Arylierungen unter C-H-Bindungsbruch können je nach Kupplungspartner in zwei Kategorien fallen: 1) oxidative Arylierungen und 2) Reaktionen mit aromatischen (Pseudo)halogeniden als elektrophilen Kupplungspartnern (Schema 2). Oxidative Arylierungen erfordern den Einsatz eines Oxidationsmittels, und sie können mit stöchiometrischen Mengen entweder eines metallorganischen Reagens (Schema 2a) oder eines (Hetero)arens^[12] (Schema 2b) als Arylierungsreagens ausgeführt werden. Da bei der Verwendung eines metallorganischen Arylierungsreagens unvermeidlich stöchiometrische Mengen eines unerwünschten Nebenprodukts (MH) anfallen, erscheint die dehydrie-

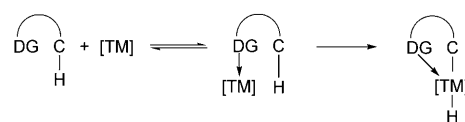
[*] Prof. Dr. L. Ackermann, Dr. R. Vicente, Dr. A. R. Kapdi
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie, Georg-August-Universität, Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-39-6777
E-Mail: lutz.ackermann@chemie.uni-goettingen.de
Homepage: <http://www.org.chemie.uni-goettingen.de/ackermann/>



Schema 2. Strategien für die katalytische direkte Arylierung in der Synthese von Biarylen. TM = Übergangsmetallkatalysator.

rende Arylierung als die wesentlich attraktivere Methode. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Umsetzung mit molekularem Sauerstoff als Oxidationsmittel durchgeführt werden kann. Ein Hindernis besteht allerdings darin, dass eine regioselektive Reaktionsführung bei intermolekularen gekreuzten dehydrierenden Arylierungen schwer zu erreichen ist. Eine Methode, bei der all diese Nachteile hingegen nicht auftreten, ist die direkte Arylierung mit elektrophilen aromatischen (Pseudo)halogeniden (Schema 2c), die zudem leicht zugänglich und kostengünstig sind und folgerichtig die größte Bedeutung in der Synthese von Bi(hetero)arenen erlangt haben.

Da aromatische Moleküle in der Regel mehrere C-H-Bindungen mit vergleichbaren Dissoziationsenergien aufweisen, ist die Entwicklung regioselektiver Methoden zur direkten Arylierung eine große Herausforderung. Solche Prozesse können dann realisiert werden, wenn die elektronischen Eigenschaften eines gegebenen Substrats dessen Reaktivität dominieren. Dies trifft auf viele Heteroarene und elektronenarme Arene, wie mehrfach halogenierte Benzolderivate, zu. Im Gegensatz dazu führen Umsetzungen elektronisch neutraler Arene oft zu unbefriedigenden Selektivitäten. Infolgedessen wurden etliche Strategien entwickelt, die den dirigierenden Effekt eines (eventuell absplittbaren) Substituenten nutzen. Hierbei koordiniert eine dirigierende Lewis-basische Gruppe an den Übergangsmetallkatalysator und ermöglicht so den intramolekularen C-H-Bindungsbruch



Schema 3. Regioselektive intermolekulare Spaltung von C-H-Bindungen mithilfe dirigierender Gruppen (DG).

(Schema 3).^[13] Durch diese Art der Cyclometallierung können intermolekulare direkte Arylierungen mit hoher Regioselektivität ausgeführt werden.

Ein umfassender Übersichtsartikel von Lautens und Mitarbeitern fasste den Stand der Forschung im Bereich der übergangsmetallkatalysierten direkten Arylierungen bis Mitte 2006 zusammen.^[10f] In den letzten rund drei Jahren wurden jedoch rasante Fortschritte in diesem sich rasch entwickelnden Forschungsgebiet erzielt, und wir befassen uns in diesem Aufsatz hauptsächlich mit neueren Erkenntnissen im Bereich der katalytischen direkten Arylierung durch C-H-Bindungsbruch zur Synthese von Bi(hetero)arenen. An geeigneter Stelle wollen wir dennoch Bezug auf frühere Arbeiten nehmen, mit besonderem Augenmerk auf anspruchsvolleren direkten Arylierungen mit (Pseudo)halogeniden als Arylierungsreagentien.

2. Direkte Arylierungen mit metallorganischen Reagentien

2.1. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierungen

Als ein erstes Beispiel einer oxidativen übergangsmetallkatalysierten direkten Arylierung unter Verwendung metallorganischer Reagentien berichteten Oi und Inoue über die direkte Arylierung von 2-Aryl-substituierten Pyridinen mit dem Wilkinson-Katalysator und Stannanen als Arylierungsreagentien (Schema 4).^[14] Die Reaktionen verliefen regioselektiv, was auf den Chelateffekt zurückgeführt wurde. Genauere Angaben zum Katalysemechanismus wurden zwar nicht gemacht, vermutlich diente aber das Lösungsmittel als Oxidans.^[15]

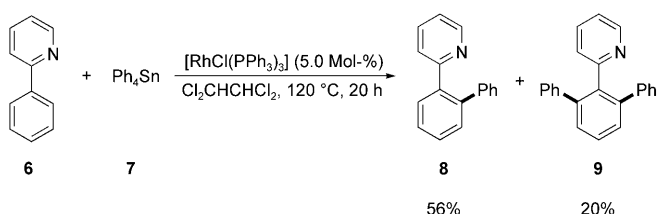
Ein beachtlicher Fortschritt wurde durch Miura et al. mit der Einführung der weniger giftigen Tetraphenylborate als Kupplungspartner erzielt (Schema 5). Das ursprüngliche Syntheseprotokoll ergab nur geringe Ausbeuten, weil das



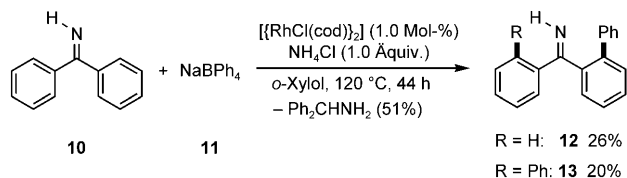
Lutz Ackermann studierte Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und promovierte 2001 bei Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim/Ruhr. Er war Postdoktorand in der Arbeitsgruppe von Robert G. Bergman an der University of California in Berkeley und begann seine unabhängige Laufbahn im Jahr 2003 an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Im Jahr 2007 wurde er Professor an der Georg-August-Universität Göttingen. Das übergreifende Thema seiner Forschungen ist die Entwicklung neuartiger Konzepte für effiziente katalytische Prozesse.



Rubén Vicente, geboren 1977 in Guadalajara (Spanien), studierte Chemie an der Universidad Complutense in Madrid (Abschluss 2000) und promovierte 2006 bei Prof. José Barluenga an der Universidad de Oviedo (Spanien). Kurze Forschungsaufenthalte führten ihn an die Universität Bonn (Prof. K. Müñiz) und das Boston College (Prof. M. L. Snapper), bevor er 2007 ein Postdoktorat bei Prof. Lutz Ackermann an der Georg-August-Universität Göttingen antrat. Seine dortigen Forschungen gelten der Funktionalisierung von C-H-Bindungen.



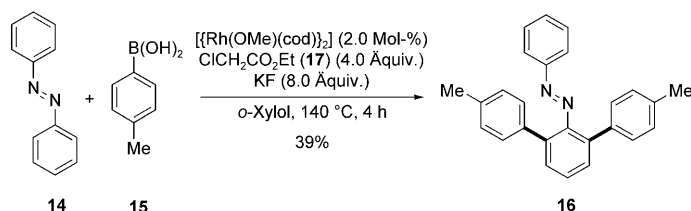
Schema 4. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von 2-Phenylpyridin (**6**) mit Stannan **7**.



Schema 5. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung mit NaBPh₄ (**11**).

Substrat **10**^[16] zur Vervollständigung des Katalysezyklus reduziert werden musste.

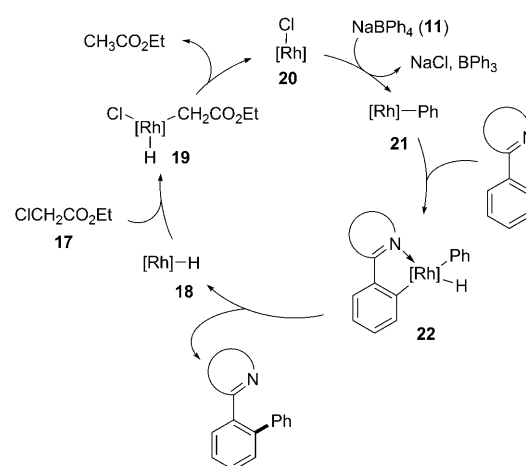
In einer späteren Arbeit wurde dieses Problem durch Zugabe von Chloressigsäureethylester (**17**) als Oxidationsmittel elegant gelöst.^[17] Auf diese Weise konnten Arene mit dirigierenden Imidazol-, Pyridin- oder Oxazolingruppen effizient aryliert werden. Besonders bemerkenswert ist, dass sich selbst Azobenzol als ein geeignetes Substrat erwies und dass Boronsäuren als bequemere Arylierungsreagentien dienten (Schema 6). Es wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, demzufolge das Chlorid **17** im entscheidenden Schritt des Katalysezyklus oxidativ an das Rhodiumhydrid **18** addiert (Schema 7). Die anschließende reduktive Eliminierung ver-



Schema 6. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von Azobenzol (**14**) mit ClCH₂CO₂Et (**17**) als Oxidationsmittel.



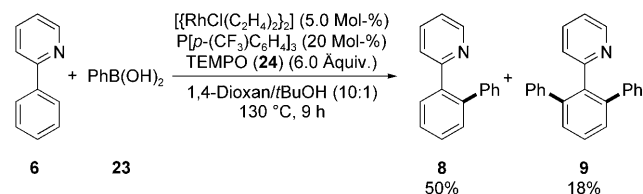
Anant Kapdi, geboren 1980 in Mumbai (Indien), studierte Chemie an den Universitäten von Mumbai (M.Sc. 2002) und York (M.Sc. 2005; Dr. Ian J. S. Fairlamb). Er promovierte 2008 ebenfalls unter der Anleitung von Dr. Fairlamb in York und trat anschließend ein Postdoktorat in der Arbeitsgruppe von Prof. Lutz Ackermann an der Georg-August-Universität Göttingen an.



Schema 7. Vorschlag zum Mechanismus rhodiumkatalysierter direkter Arylierungen mit ClCH₂CO₂Et (**17**).

vollständig den Katalysezyklus und regeneriert die katalytisch aktive Rhodiumspezies **20**.

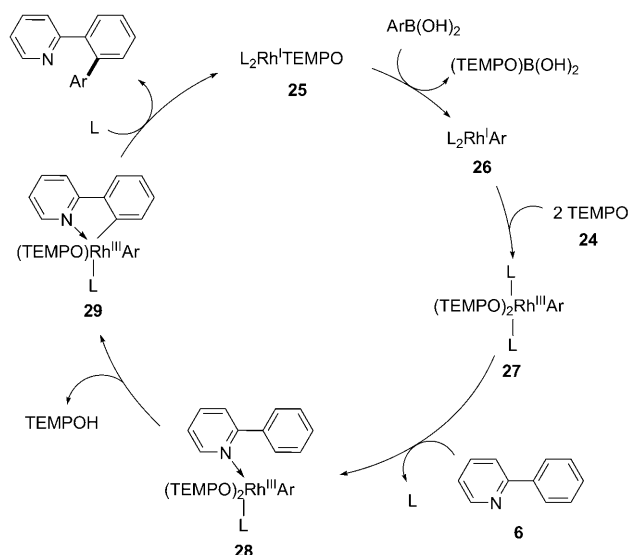
Rhodiumkatalysierte direkte Arylierungen können auch mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO, **24**) als terminalem Oxidationsmittel durchgeführt werden, wie Studer et al. berichteten.^[18] Lewis-basische Stickstoff-haltige Funktionalitäten wie Pyridin- oder Imingruppen wurden genutzt, um eine Chelatkontrolle zu erreichen, und Boronsäuren dienten erneut als Arylierungsreagentien (Schema 8). Eine palladiumkatalysierte Variante dieser Umsetzung wurde später ebenfalls entwickelt.^[19]



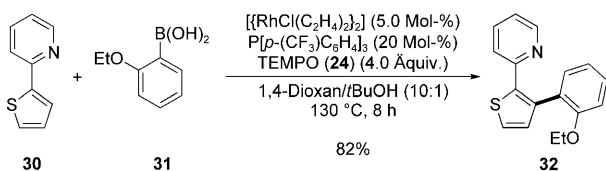
Schema 8. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung mit TEMPO (**24**) als Additiv.

Für dieses Katalysatorsystem wurde ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen, der auf der Umwandlung des Rhodium(I)-aminoalkoxids **25** zum Arylrhodium(I)-Komplex **26** durch Transmetallierung mit der Boronsäure beruht (Schema 9).^[18] Anschließend oxidieren zwei Äquivalente TEMPO (**24**) die Rhodium(I)-Spezies **26** und liefern den Rhodium(III)-Komplex **27**. Damit sind die Voraussetzungen für einen chelatkontrollierten C-H-Bindungsbruch geschaffen, und die selektive Bildung des cyclometallierten Komplexes **29** kann erfolgen. Zum Schluss führt eine reduktive Eliminierung zum gewünschten Arylierungsprodukt und regeneriert den katalytisch aktiven Rhodium(I)-Komplex **25**.

Interessanterweise ist dieses Verfahren nicht auf die Funktionalisierung von Aren-C-H-Bindungen beschränkt, sondern ermöglicht ebenso die direkte Arylierung von Heteroarenen (Schema 10).^[18]



Schema 9. Vorschlag zum Mechanismus rhodiumkatalysierter direkter Arylierungen in Gegenwart von TEMPO (**24**). $L = P[(p-CF_3)C_6H_4]_3$.

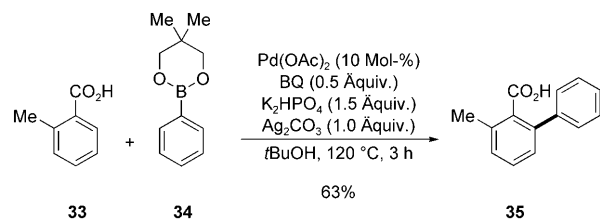


Schema 10. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von Heteroarenen **30**.

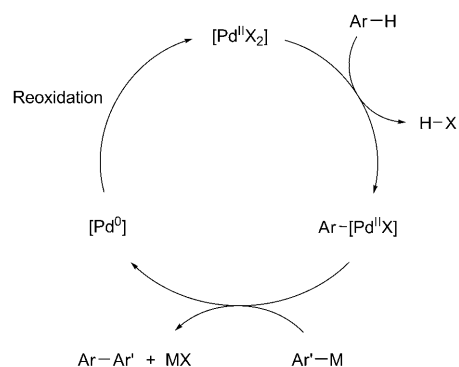
2.2. Palladiumkatalysierte direkte Arylierungen

Yu et al. entwickelten eine Reihe von Palladium(II)-katalysierten direkten Alkylierungen von aromatischen C-H-Bindungen mit Boronsäuren.^[20] Der Ansatz eignete sich außerdem für die als schwierig geltende Funktionalisierung von $C(sp^3)$ -H-Bindungen.^[21] Auf der Grundlage dieser $C(sp^2)$ - $C(sp^3)$ - und $C(sp^3)$ - $C(sp^3)$ -Kupplungen erarbeiteten die gleichen Autoren Reaktionsbedingungen für palladiumkatalysierte direkte Arylierungen von Benzoesäuren mit Arylboronaten in Gegenwart von Benzochinon (BQ) und Ag_2CO_3 als Additiven (Schema 11).^[21] Interessanterweise ermöglichte dieses Verfahren auch Arylierungen aliphatischer Carbonsäuren.

Bezüglich des Reaktionsmechanismus dieser palladiumkatalysierten direkten Arylierung wurde ein Pd^{II}/Pd^0 -Katalyzyklus vorgeschlagen, der später als Vorlage zur Entwicklung ähnlicher Prozesse diente (Schema 12).

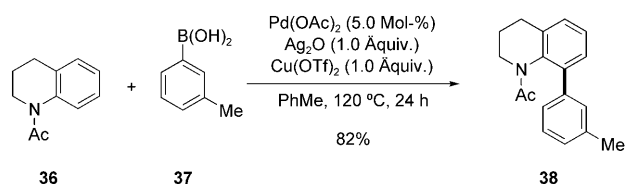


Schema 11. Palladium(II)-katalysierte direkte Arylierung von Benzoesäure **33**.



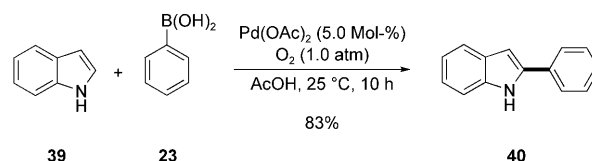
Schema 12. Verallgemeinerter Vorschlag zum Mechanismus Palladium(II)-katalysierter direkter Arylierungen mit metallorganischen Reagentien.

Unabhängig davon berichteten Shi et al. über die palladiumkatalysierte direkte *ortho*-Arylierung von Acetaniliden mit Boronsäuren als Arylierungsreagentien in Gegenwart stöchiometrischer Mengen von Kupfer- und Silbersalzen (Schema 13).^[22] Das optimierte Katalysatorsystem tolerierte eine Vielzahl funktioneller Gruppen und war luft- und feuchtigkeitsstabil.



Schema 13. Palladium(II)-katalysierte direkte Arylierung von Acetanilid **36** mit Boronsäure **37**.

Beide Verfahren verwenden Metallsalze als terminale Oxidationsmittel, sodass die Entwicklung aerober Palladium(II)-katalysierter oxidativer Arylierungen eine deutliche Verbesserung darstellte (Schema 14).^[23] Unter Verwendung

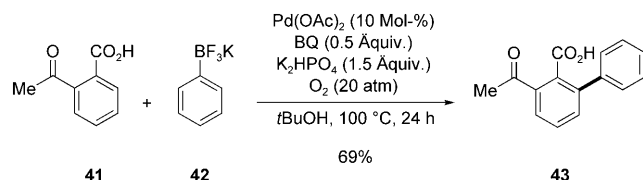


Schema 14. Aerobe Palladium(II)-katalysierte direkte Arylierung von Indol (**39**).

von Essigsäure als Lösungsmittel war es damit möglich, Arylierungen elektronenreicher Heteroarene mit Sauerstoff als Oxidationsmittel durchzuführen, was unter anderem Vorteile bezüglich der Bildung von Nebenprodukten mit sich brachte. Das gleiche Katalysatorsystem konnte auch zur aeroben direkten Arylierung einfacher Arene ohne Lewis-basische dirigierende Gruppen verwendet werden. Aufgrund der Tatsache, dass elektronenreiche Heteroarene effizienter umgesetzt wurden als elektronenarme, wurde eine elektro-

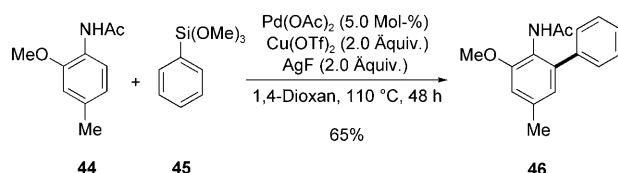
phile Aktivierung der heteroaromatischen C-H-Bindungen vorgeschlagen.

Erweitert wurde das Repertoire der Palladium(II)-katalysierten direkten Arylierungen kürzlich durch Einführung leicht handhabbarer Trifluorborate als Kupplungspartner unter Sauerstoff- oder Luftatmosphäre.^[24] Auch in diesem Fall werden empfindliche funktionelle Gruppen wie Bromide, Nitrile und enolisierbare Ketone toleriert (Schema 15). Eine Einschränkung dieser Methode besteht jedoch darin, dass relativ hohe Drücke von Luft oder Sauerstoff benötigt werden, um zufriedenstellende Ausbeuten in angemessenen Reaktionszeiten zu erhalten.



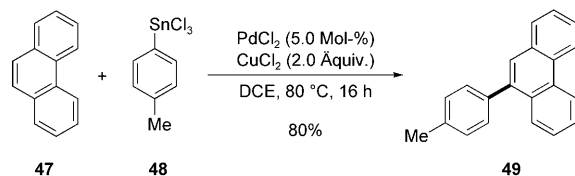
Schema 15. Palladium(II)-katalysierte direkte Arylierung mit Trifluorborat **42**.

Shi et al. konnten zeigen, dass leicht zugängliche Trialkoxyarylsilane anstelle von Borreagentien zur Arylierung eingesetzt werden können.^[25] Mit AgF als Additiv gelang auf diese Weise die Palladium(II)-katalysierte *ortho*-Arylierung von Acetaniliden in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Cu(OTf)₂ als Oxidationsmittel (Schema 16). Auch für diese C-H-Funktionalisierungen wurde ein Pd^{II}/Pd⁰-Zyklus vorgeschlagen (vgl. Schema 12).



Schema 16. Palladium(II)-katalysierte direkte Arylierung mit Siloxan **45**.

Zinn-basierte Arylierungsreagentien wurden kürzlich von Oi, Inoue und Mitarbeitern zur oxidativen Palladium(II)-katalysierten direkten Arylierung einfacher Arene eingesetzt.^[26] Interessanterweise konnte preiswertes PdCl₂ als Katalysator verwendet werden, wenn eine stöchiometrische Menge CuCl₂ als terminales Oxidationsmittel zugesetzt wurde (Schema 17). Anhand erster mechanistischer Studien schlugen die Autoren einen Reaktionsverlauf unter Beteili-

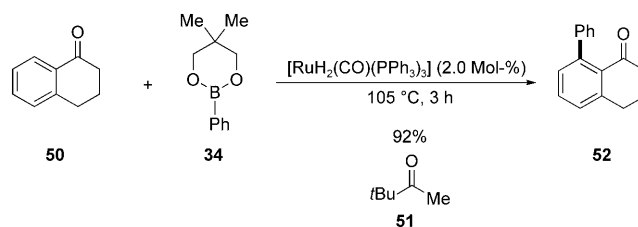


Schema 17. Palladium(II)-katalysierte direkte Arylierung mit Arylzinnreagens **48**.

gung von Palladium(IV)-Spezies vor, wie er ähnlich von Sanford et al.^[27] für die palladiumkatalysierte direkte Arylierung mit Iodoniumsalzen vorgeschlagen wurde (siehe Abschnitt 4.1.2). Demzufolge ergaben Arylierungen mit einem Diaryliodoniumsalz als Kupplungspartner unter ansonsten gleichen Bedingungen ähnliche Ausbeuten wie mit Arylzinnreagentien.^[26]

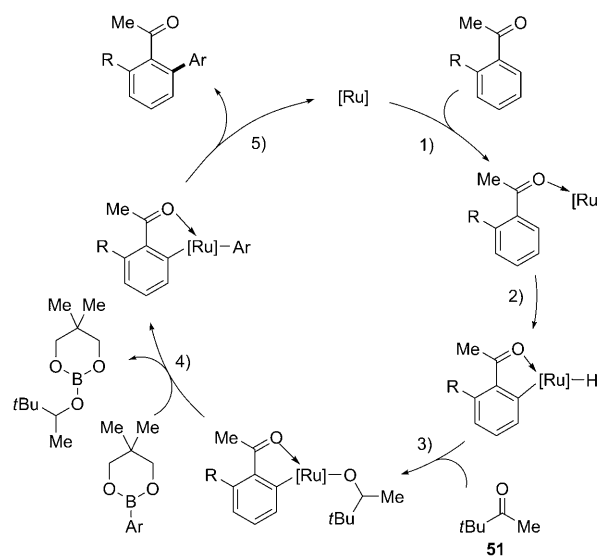
2.3. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierungen

Die rutheniumkatalysierte chelatkontrollierte direkte Arylierung von Substraten mit Sauerstoff-haltigen dirigierenden Gruppen konnte mit Arylboronaten als Kupplungspartner realisiert werden. Die Methode wurde verwendet, um eine Vielzahl von Arylketonen im Lösungsmittel Pinacolon (**51**) mit Boronaten mit elektronenschiebenden oder -ziehenden Substituenten zu funktionalisieren (Schema 18).^[28,29] In der Folge wendeten Sames et al. diese Methode für die katalytische Funktionalisierung von anspruchsvollen C(sp³)-H-Bindungen in gesättigten N-Heterocyclen an.^[30]



Schema 18. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung mit Boronat **34**.

Detaillierte mechanistische Studien von Kakiuchi, Chatani und Mitarbeitern ergaben, dass Pinacolon (**51**) in diesen Reaktionen nicht nur als Lösungsmittel, sondern auch als Oxidationsmittel agiert (Schema 19).^[29] Darüber hinaus



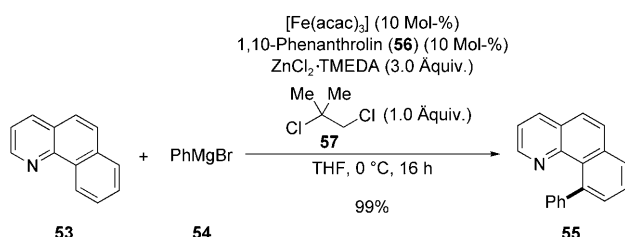
Schema 19. Vorschlag zum Mechanismus der rutheniumkatalysierten direkten Arylierung mit Boronaten.

deuteten inter- und intramolekulare Konkurrenzexperimente mit isoto­penmarkierten Ketonen auf eine Koordination des Rutheniumkatalysators an das Sauerstoffatom des Arylketons hin. Demnach setzt sich der Reaktionsmechanismus aus folgenden Einzelschritten zusammen: 1) Koordination durch das Substrat, 2) *ortho*-Metallierung, 3) Insertion von Pinacolon (**51**) in die [Ru]-H-Bindung, 4) Transmetallierung und 5) abschließende reduktive Eliminierung.

Die kürzlich beschriebene Anwendung dieser Methode zur katalytischen direkten Arylierung von Anthrachinon-derivaten bildete die Grundlage für eine Synthese von mehrfach arylierten Anthracenen.^[31]

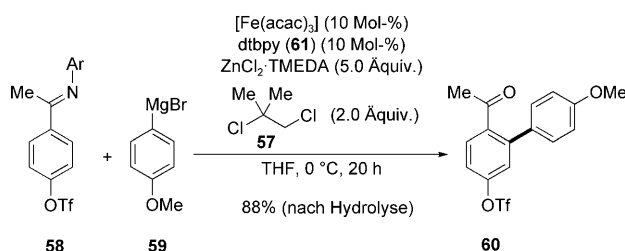
2.4. Eisenkatalysierte direkte Arylierungen mit metallorganischen Reagentien

Die Verwendung von Eisenkatalysatoren in Kreuzkupplungen^[32] ist eine sehr attraktive Methode in Anbetracht der niedrigen Kosten und geringen Toxizität dieser Komplexe. Kürzlich zeigten Nakamura et al., dass eisenkatalysierte direkte Arylierungen unter Verwendung von Zinkorganylen als Arylierungsreagentien durchgeführt werden können.^[33] Hierbei wurden Arene mit Lewis-basischen dirigierenden Gruppen unter der Wirkung einer Chelatkontrolle bei bemerkenswert niedrigen Temperaturen regio­selektiv funktio­nalisiert (Schema 20).



Schema 20. Eisenkatalysierte direkte Arylierung von Benzo[h]chinolin (**53**).

Bei Verwendung von Ketiminen als dirigierender Gruppe wurden Bromid und Chlorid als funktionelle Gruppen gut toleriert, und die typischen Reaktionsprodukte klassischer Kreuzkupplungen wurden nicht gefunden (Schema 21).^[34] Mechanistische Studien dieser bemerkenswerten Prozesse wurden bislang nicht vorgestellt, es hat sich aber gezeigt, dass der Einsatz des 1,2-Dichloralkans **57** als Additiv unerlässlich



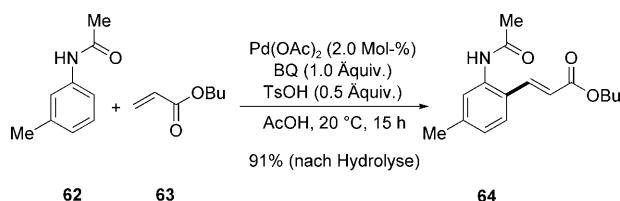
Schema 21. Eisenkatalysierte direkte Arylierung von Ketimin **58** (Ar = 4-MeOC₆H₄).

ist, ähnlich wie dies zuvor schon bei rhodiumkatalysierten^[14] direkten Arylierungen beobachtet wurde (Abschnitt 2.1). Interessant ist auch, dass diese direkten Arylierungen mit den zweizähligen N,N-Liganden **56** und **61** realisiert wurden, die vor kurzem auch bei kupfer- (Abschnitt 4.2) und nickeltkatalysierten direkten Arylierungen (Abschnitt 4.3) mit Halogenarenen eingesetzt wurden.

Eisenkatalysierte direkte Arylierungen gelangen bislang nur mit Arylzinkreagentien, die in situ aus den entsprechenden Grignard-Reagentien durch Zugabe von ZnCl₂ abgeleitet wurden. Zu erwähnen ist jedoch, dass eisenvermittelte direkte Arylierungen kürzlich mit Boronsäuren als Arylierungsreagentien durchgeführt wurden.^[35]

3. Dehydrierende Arylierungen

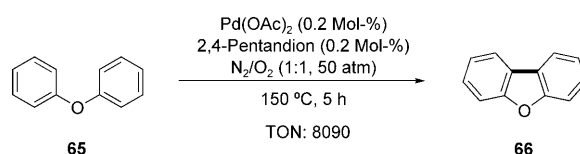
Wegweisende Beispiele für die Bildung von C(sp²)-C(sp²)-Bindungen durch oxidative direkte C-H-Funktionalisierungen wurden von Moritani, Fujiwara und Mitarbeitern beschrieben.^[36–38] Über die letzten Jahrzehnte reifte dieser Prozess zu einer wertvollen Methode für die diastereoselektive Synthese von substituierten Alkenen.^[39–41] So wurde beispielsweise kürzlich ein sehr aktives Katalysatorsystem für die oxidative Arylierung bei Umgebungstemperatur entwickelt (Schema 22).^[42]



Schema 22. Direkte gekreuzte dehydrierende Arylierung mit Aren **62**.

Oxidative palladiumkatalysierte C-H-Funktionalisierungen beschränken sich nicht nur auf die direkte Arylierung von Alkenen, sondern erwiesen sich auch für C_{Aryl}-C_{Aryl}-Kupplungen als äußerst nützlich. Oxidative Arylierungen zur Synthese von Biarylen konnten sowohl mit stöchiometrischen^[43] als auch katalytischen Mengen Palladiumsalzen^[44] durchgeführt werden. In einem frühen Beispiel wurden entropisch begünstigte intramolekulare Kupplungen zur Synthese von Dibenzofuran (**65**) genutzt (Schema 23).^[45,46]

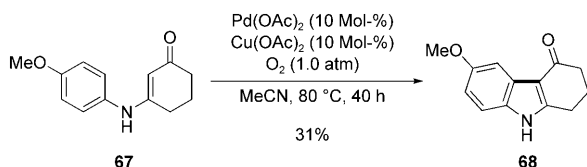
Das Potenzial palladiumkatalysierter oxidativer Arylierungen spiegelt sich in den effizienten Synthesen von N-Heterocyclen wider. In einem frühen Beispiel konnte so Enaminon **67** mit katalytischen Mengen Pd(OAc)₂ und Cu-



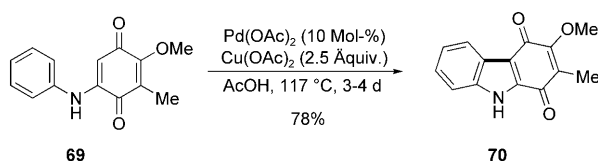
Schema 23. Palladiumkatalysierte intramolekulare dehydrierende Kupplung von Ether **65**.

(OAc)₂ unter aeroben Bedingungen cyclisiert werden (Schema 24).^[47,48]

Wichtige Beiträge der Arbeitsgruppen von Akermark und Knoelker^[46,49] schufen die Grundlage für einen modularen Zugang zu einer Vielzahl von natürlichen, biologisch aktiven Carbazol- und Indolderivaten (Schema 25).^[50–52]

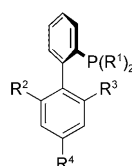


Schema 24. Palladiumkatalysierte intramolekulare dehydrierende Kupplung von Enaminon **67**.



Schema 25. Palladiumkatalysierte intramolekulare dehydrierende Kupplung von Substrat **69**.

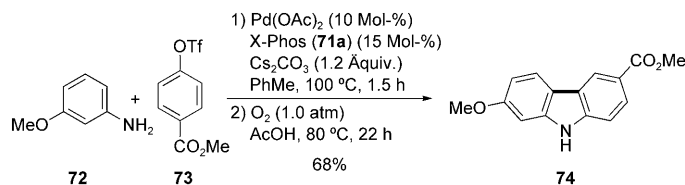
Erst kürzlich nutzten Ohno et al. diese Strategie bei einer sehr flexiblen Synthese von unterschiedlich substituierten Carbazolen.^[53] Ein vom Biarylliganden X-Phos (**71a**)^[54] (Abbildung 2) abgeleiteter Palladiumkomplex katalysierte



- $R^1 = \text{Cy}, R^2 = R^3 = R^4 = i\text{Pr}$ **71a**
 $R^1 = t\text{Bu}, R^2 = R^3 = R^4 = i\text{Pr}$ **71b**
 $R^1 = \text{Cy}, R^2 = \text{NMe}_2, R^3 = R^4 = \text{H}$ **71c**
 $R^1 = t\text{Bu}, R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ **71d**
 $R^1 = \text{Cy}, R^2 = R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{H}$ **71e**

Abbildung 2. Elektronenreiche Monophosphanbiarylliganden **71**.

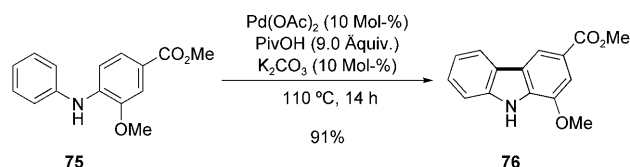
eine Reaktionssequenz bestehend aus einer intermolekularen C-N-Kupplung und einer intramolekularen oxidativen direkten Arylierung (Schema 26).^[53] Auf der Grundlage mechanistischer Studien mit isotopenmarkierten Ausgangsverbindungen und intramolekularen Konkurrenzreaktionen schlugen die Autoren einen elektrophilen Substitutionsme-



Schema 26. Synthese von Carbazol **74** durch sequenzielle C-N-Kupplung/intramolekulare oxidative Arylierung.

chanismus für den ersten C-H-Bindungsbruch der oxidativen Arylierung vor.^[53b]

Basierend auf ihren Studien zur intermolekularen gekreuzten dehydrierenden Arylierung (siehe unten) erprobten Fagnou und Mitarbeiter einen ähnlichen Ansatz unter Phosphor-freien Reaktionsbedingungen für die Synthese des Naturstoffs Mukonin (**76**) (Schema 27).^[55]

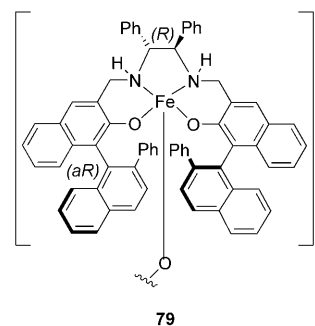
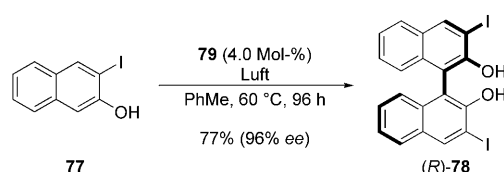


Schema 27. Synthese von Mukonin (**76**) durch intramolekulare dehydrierende Kupplung.

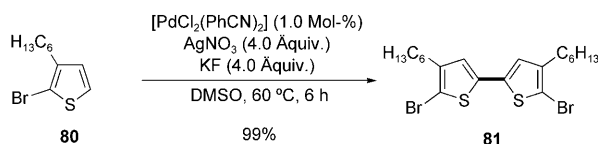
Intermolekulare dehydrierende Homokupplungen von (Hetero)arenen zählen zu den nützlichsten Reaktionen zum Aufbau von symmetrisch substituierten 1,1'-Binaphthylen, die unter anderem als Präliganden in der asymmetrischen Synthese von Bedeutung sind. Umfangreiche Übersichten dieser Verfahren wurden an anderer Stelle veröffentlicht,^[12,56] und eine ausführliche Diskussion würde den Rahmen dieses Aufsatzes übersteigen. Als ein anschauliches Beispiel nennen wir die kürzlich von Katsuki et al. beschriebene asymmetrische aerobe oxidative Kupplung von 2-Naphtholen mit einem für industrielle Anwendungen sehr attraktiven Eisenkatalysator (Schema 28).^[57]

Mori et al. entwickelten eine Reihe von palladiumkatalysierten chemo- und regioselektiven dehydrierenden Homokupplungen als Schlüsselschritte in der Synthese von Oligothiophenen (Schema 29), die z.B. als organische Dünnschichttransistoren, Flüssigkristalle oder Solarzellen in der Elektronik und Photonik von Bedeutung sind.^[58]

2-Arylpyridine konnten in der chelatkontrollierten palladiumkatalysierten dehydrierenden Homokupplung mit Pd-

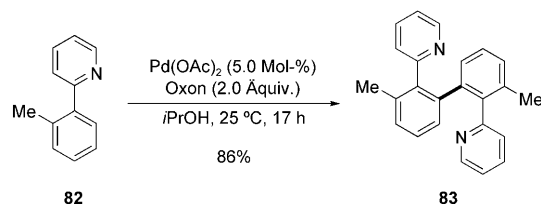


Schema 28. Eisenkatalysierte enantioselektive aerobe Homokupplung von Naphthol **77**.



Schema 29. Palladiumkatalysierte intermolekulare dehydrierende Homokupplung von Thiophen **80**.

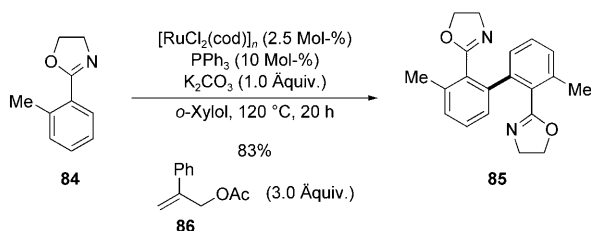
(OAc)₂ als Katalysator und Oxon als stöchiometrischem Oxidationsmittel umgesetzt werden (Schema 30).^[59] Interessanterweise verliefen diese Umsetzungen selbst bei Umge-



Schema 30. Palladiumkatalysierte dehydrierende Homokupplung von 2-Arylpyridin **82**.

bungstemperatur mit hoher Effizienz. Detaillierte mechanistische Studien wiesen auf die Bildung von Palladium(IV)-Verbindungen als Schlüsselintermediate hin.^[59–61] Zu erwähnen ist, dass diese oxidative Umsetzung vor kurzem auch mit stöchiometrischen Mengen Kupfer in Gegenwart von Iod realisiert wurde.^[62]

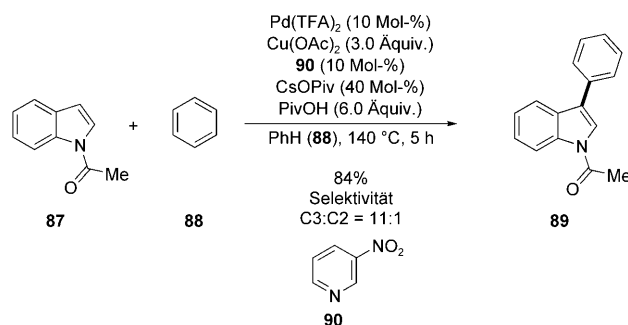
Dehydrierende Homokupplungen von Arenen konnten nicht nur mit Palladiumkatalysatoren durchgeführt werden. So gelang es Oi, Inoue und Mitarbeitern kürzlich, C-H-Bindungen in 2-Aryloxazolinen mit einem Katalysatorsystem aus [RuCl₂(cod)]_n und PPh₃, zusammen mit Allylacetat **86** als Oxidationsmittel regioselektiv zu funktionalisieren (Schema 31).^[63,64] Weiterhin gelang auch die regioselektive Homokupplung von Arenen mit Oxazol-, Imidazol-, Pyrazol- und Thiazolresten.



Schema 31. Rutheniumkatalysierte dehydrierende Homokupplung von 2-Aryloxazolin **84**.

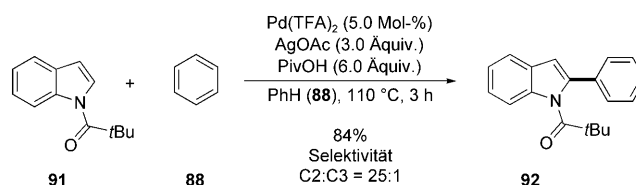
Während intramolekulare oxidative Arylierungen sowie intermolekulare Homokupplungen leicht selektiv durchgeführt werden können, stellen intermolekulare gekreuzte dehydrierende Kupplungen zweier unterschiedlicher (Hetero)arene erhebliche Anforderungen an die Synthese. Fortschritte in diese Richtung wurden kürzlich von Fagnou et al. präsentiert.^[65,66] Hierbei konnten Indole in palladiumkataly-

sierten oxidativen Arylierungen mit nichtaktivierten Arenen in Gegenwart von Cu(OAc)₂ als stöchiometrischem Oxidationsmittel umgesetzt werden. Bemerkenswerterweise verliefen die Reaktionen mit hohen Regioselektivitäten und führten vorwiegend zur Funktionalisierung an der C3-Position des Indols (Schema 32). Hohe Chemoselektivitäten zu-



Schema 32. Palladiumkatalysierte gekreuzte dehydrierende Arylierung von Indol **87** an C3.

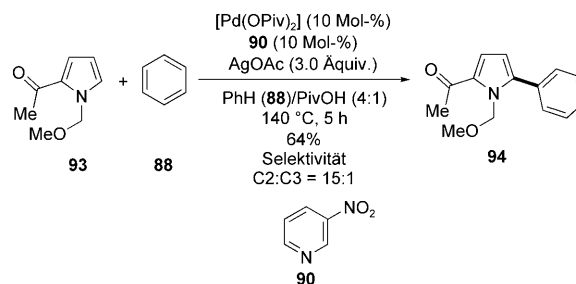
gunsten der gekreuzten dehydrierenden Arylierung wurden durch Einsatz eines großen Arenüberschusses erreicht. Interessanterweise ließ sich die Selektivität dieser oxidativen Kupplung durch Zusatz von AgOAc hin zur C2-Position des Indols verschieben (Schema 33).^[67]



Schema 33. Palladiumkatalysierte gekreuzte dehydrierende Arylierung von Indol **91** an C2.

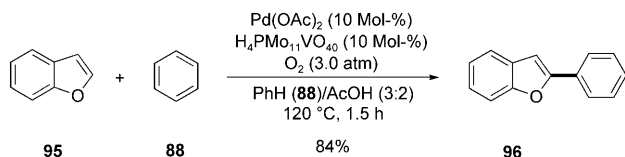
Ebenfalls bemerkenswert ist, dass die Anwesenheit präparativ wertvoller funktioneller Gruppen wie Chlor- oder Acetylsubstituenten keinen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion hatte und dass selbst Pyrrole regioselektiv funktionalisiert werden konnten (Schema 34).^[67]

Unabhängig davon berichteten DeBoef et al. über die palladiumkatalysierte oxidative Arylierung von Benzofuranen mit molekularem Sauerstoff als terminalem Oxidations-



Schema 34. Palladiumkatalysierte gekreuzte dehydrierende Arylierung von Pyrrol **93**.

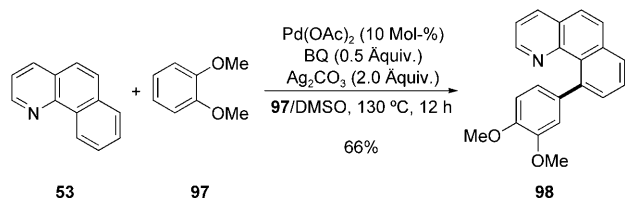
mittel.^[68] Hohe Regioselektivitäten wurden hierbei durch den Zusatz von Heteropolymolybdatovanadiumsäure erzielt (Schema 35).



Schema 35. Palladiumkatalysierte gekreuzte dehydrierende Arylierung von Benzofuran (**95**).

Des weiteren konnte auch die palladiumkatalysierte intermolekulare oxidative Alkenylierung von Indolen realisiert werden.^[69] Interessanterweise hing die Regioselektivität dieser Reaktionen sehr stark vom verwendeten Lösungsmittelsystem ab, und die Studien führten zur Entwicklung von Reaktionsbedingungen für die aerobe palladiumkatalysierte C-H-Alkenylierung und Anellierung von Pyrrolen unter sehr milden Bedingungen.^[70]

Sanford und Mitarbeiter erarbeiteten auf Grundlage ihrer chelatkontrollierten oxidativen Homokupplung von 2-Arylpiperidinen (siehe oben) elegante Reaktionsbedingungen für die gekreuzte dehydrierende Kupplung. So wurde beispielsweise Benzo[*h*]chinolin (**53**) sehr effizient mit einer Vielzahl von Arenen als Lösungsmittel unter Zusatz von stöchiometrischen Mengen Silbersalzen aryliert (Schema 36).^[71] In einer ähnlichen Studie wurden Ferrocenderivate mit Oxazolinen als dirigierenden Liganden in mäßigen Ausbeuten in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Kupfersalz oxidativ aryliert.^[72]

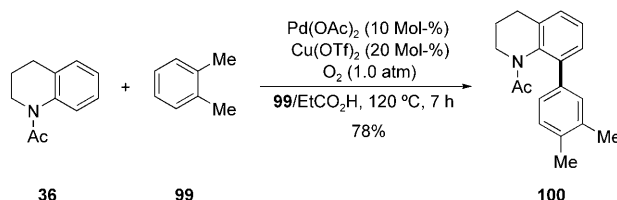


Schema 36. Palladiumkatalysierte gekreuzte dehydrierende Arylierung von Benzo[*h*]chinolin (**53**).

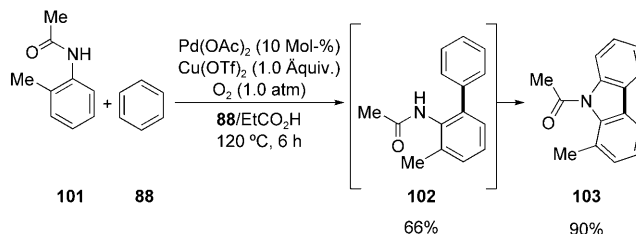
Shi et al. fanden, dass sich Acetanilide ausgezeichnet als dirigierende Gruppen bei oxidativen direkten Arylierungen eignen.^[73] Bemerkenswerterweise konnte molekularer Sauerstoff bei diesen Umsetzungen als terminales Oxidationsmittel eingesetzt werden, solange $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ als Kokatalysator vorhanden war (Schema 37).

Weiterhin ermöglichte eine Reaktionsfolge aus intermolekularer oxidativer Arylierung und intramolekularer oxidativer C-N-Kupplung einen modularen Zugang zu substituierten Carbazolen (Schema 38).^[73]

Während die Methode von Shi et al. den Einsatz stöchiometrischer oder kokatalytischer Mengen Kupfer(II)-Salze erfordert,^[73] führten Buchwald et al. palladiumkatalysierte gekreuzte dehydrierende Arylierungen ohne Zugabe

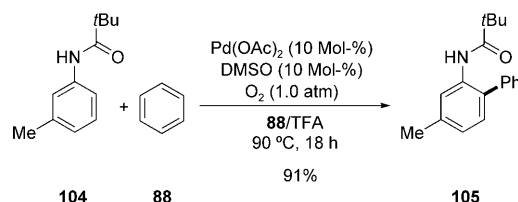


Schema 37. Palladiumkatalysierte gekreuzte dehydrierende Arylierung von Anilid **36**.



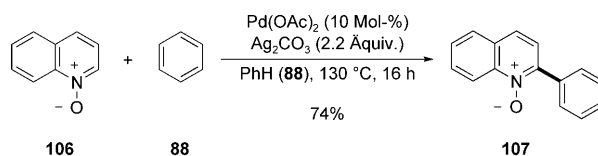
Schema 38. Sequenzielle Synthese von Carbazol **103** durch gekreuzte dehydrierende Arylierung.

zusätzlicher Übergangsmetallsalze durch.^[74] Hierbei erwiesen sich THF als Lösungsmittel und die Verwendung einer Sauerstoffatmosphäre als Schlüssel zum Erfolg (Schema 39). Aufgrund der Tatsache, dass die Umsetzung von di- und oligofluorierten Aniliden nur sehr schleppend verlief, wurde postuliert, dass ein Wasserstoffabstraktionsmechanismus von eher untergeordneter Bedeutung ist (Abschnitt 4.1.2).



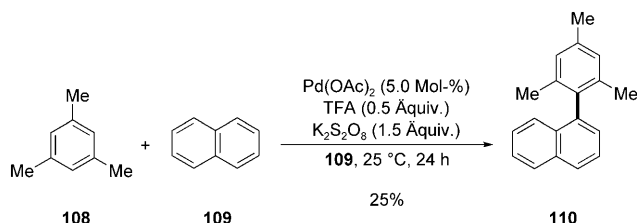
Schema 39. Aerobe palladiumkatalysierte gekreuzte dehydrierende Arylierung in Abwesenheit von Kupfersalzen.

In Anlehnung an die Arbeiten von Fagnou et al. zur direkten Arylierung von Pyridin-*N*-oxiden mit Arylhalogeniden (Abschnitt 4.1.2)^[75] untersuchten Chang et al. die gekreuzte dehydrierende Arylierung dieser elektronenarmen Heteroarene mit einfachen Arenen als Arylierungsreagentien (Schema 40).^[76] Der Bericht stellt einen wichtigen Fortschritt dar, allerdings erfordern die optimierten Reaktionsbedingungen den Einsatz stöchiometrischer Mengen von Ag_2CO_3 als terminalem Oxidationsmittel.



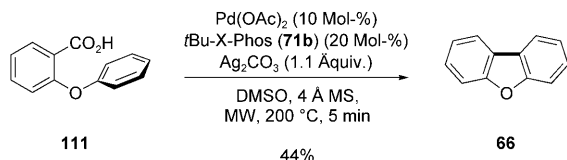
Schema 40. Palladiumkatalysierte gekreuzte dehydrierende Arylierung von Chinolin-*N*-oxid (**106**).

Selektive gekreuzte dehydrierende Arylierungen einfacher, elektronisch neutraler Arene wurden ebenfalls untersucht. In neueren Arbeiten beschrieben Lu et al. die palladiumkatalysierte oxidative Kupplung zwischen zwei nicht-funktionalisierten Arenen unter Verwendung von $K_2S_2O_8$ als Additiv (Schema 41).^[77,78] Die Ausbeuten waren relativ niedrig, die Reaktion verlief aber unter sehr milden Bedingungen.



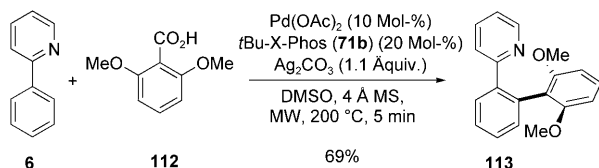
Schema 41. Palladiumkatalysierte gekreuzte dehydrierende Kupplung von Mesitylen (**108**) mit Naphthalin (**109**).

Im Hinblick auf einen regioselektiven Reaktionsverlauf stellen palladiumkatalysierte decarboxylierende direkte Arylierungen^[79–81] eine bemerkenswerte Alternative zu den oben beschriebenen gekreuzten dehydrierenden Kupplungen dar. So beschrieben Crabtree et al.^[82] sowie Glorius et al.^[83] eine palladiumkatalysierte decarboxylierende oxidative Kupplung unter C-H-Bindungsbruch zur Synthese von Biarylen, die unter anderem die effiziente Synthese von Dibenzofuranen ermöglichte (Schema 42).



Schema 42. Palladiumkatalysierte intramolekulare decarboxylierende oxidative Kupplung.

Auch viele Arene mit Lewis-basischen dirigierenden Gruppen, z.B. 2-Phenylpyridin (**6**), erwiesen sich als geeignete Substrate für intermolekulare Umsetzungen. Die von Crabtree et al. entwickelten chelatkontrollierten decarboxylierenden oxidativen Arylierungen verliefen mit hoher Selektivität (Schema 43).^[82]



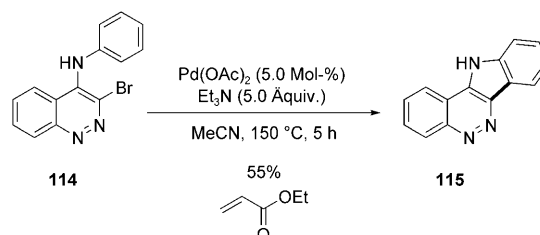
Schema 43. Palladiumkatalysierte intermolekulare decarboxylierende oxidative Kupplung.

4. Direkte Arylierung mit (Pseudo)Halogeniden und Derivaten

4.1. Palladiumkatalysierte direkte Arylierungen

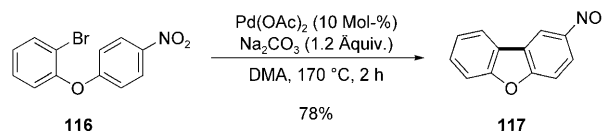
4.1.1. Frühe Beiträge

Erste Beispiele übergangsmetallkatalysierter intramolekularer direkter Arylierungen mit Arylhalogeniden wurden von Ames und Bull beschrieben. Bei Versuchen zu einer palladiumkatalysierten intermolekularen Mizoroki-Heck-Reaktion wurde das Cyclisierungsprodukt **115** über eine katalytische intramolekulare direkte Arylierung erhalten. (Schema 44).^[84] Weitere Untersuchungen zeigten, dass die



Schema 44. Frühes Beispiel einer palladiumkatalysierten intramolekularen direkten Arylierung.

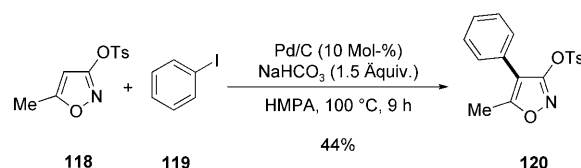
Anwesenheit eines Alkens nicht zwingend nötig ist, um einen vollständigen Katalysezyklus zu erhalten. Auf dieser Grundlage konnte die Methode zur Herstellung einer Auswahl präparativ wertvoller Heterocyclen verwendet werden (Schema 45).^[85]



Schema 45. Palladiumkatalysierte intramolekulare direkte Arylierung von **116**.

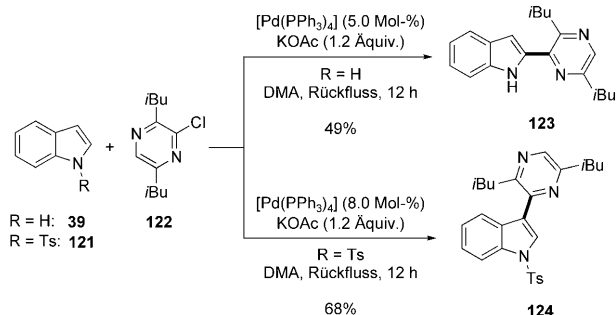
Unabhängig davon veröffentlichten Tajima et al. die katalytische intermolekulare direkte Arylierung von Isoxazolen mit Aryliodiden als Elektrophilen und einem heterogenen Palladiumkatalysator (Schema 46).^[86]

Ohta et al. fanden interessante Ergebnisse bei der intermolekularen direkten Arylierung von 2,3-unsubstituierten Indolderivaten. So hing die Regioselektivität dieser palladiumkatalysierten Prozesse stark von den Substituenten am



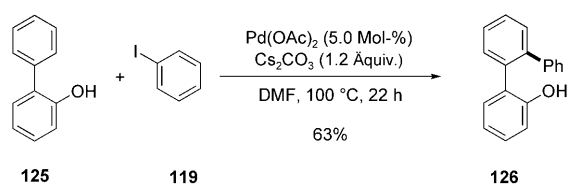
Schema 46. Palladiumkatalysierte intermolekulare direkte Arylierung von Isoxazol **118**.

Stickstoff ab. Zum Beispiel führten das N-unsubstituierte Indol **39**^[87] und das entsprechende N-alkylierte Derivat^[88] zu 2-heteroarylierten Produkten des Typs **123**, während das tosylierte Indol **121** an der C3-Position funktionalisiert wurde (Schema 47).^[88] Als Elektrophil wurde in diesen Reaktionen das elektronenarme und somit für oxidative Additionen elektronisch aktivierte Heteroarylchlorid **122** eingesetzt.



Schema 47. Palladiumkatalysierte intermolekulare direkte Arylierungen.

Eine chelatkontrollierte, regioselektive, intermolekulare direkte Arylierung von 2-Arylphenolen oder Naphtholen mit Aryliodiden wurde auf elegante Weise durch Miura et al. eingeführt (Schema 48).^[89] Der vorgeschlagene Mechanismus

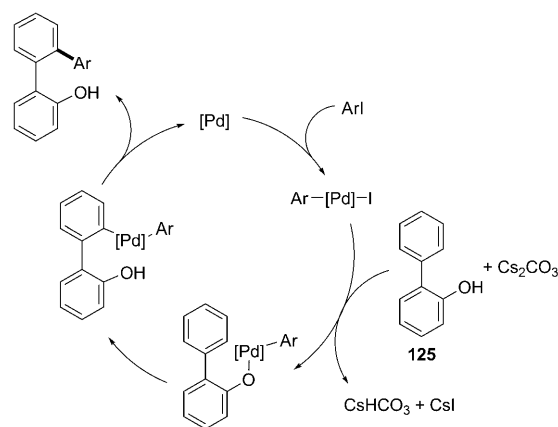


Schema 48. Palladiumkatalysierte chelatkontrollierte direkte Arylierung von Phenol **125**.

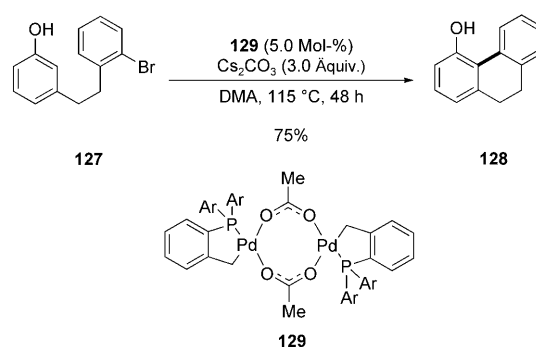
dieser bemerkenswerten Transformation umfasst zunächst die oxidative Addition des Aryliodids an eine Palladium(0)-Spezies, gefolgt von einer Reaktion des entstandenen Palladium(II)-Komplexes mit dem Phenolat. Anschließend findet eine chelatkontrollierte Funktionalisierung der C-H-Bindung in der *ortho*-Position statt, und nachfolgende reduktive Eliminierung ergibt schließlich das gewünschte Produkt (Schema 49).^[90]

Rawal et al. verwendeten in ähnlicher Weise den Palladacyclus **129** als Katalysator bei intramolekularen direkten Arylierungen von Phenolderivaten mit Arylbromiden oder -iodiden als Elektrophilen (Schema 50).^[91]

Diese frühen Beiträge bildeten die Grundlage für die Entwicklung zahlreicher wertvoller palladiumkatalysierter direkter Arylierungen, die vor allem auf der Verwendung reaktiverer (Hetero)aryliodide, -triflate und -bromide als elektrophilen Kupplungspartnern beruhen. Da diese palladiumkatalysierten Prozesse bereits ausführlich in Übersichtsartikeln behandelt wurden,^[10b,f] konzentrieren wir uns in den folgenden Abschnitten nur auf die allerneuesten Entwicklungen im Bereich der direkten Arylierung mit an-



Schema 49. Vorschlag zum Mechanismus der palladiumkatalysierten direkten Arylierung von 2-Phenylphenol (**125**).



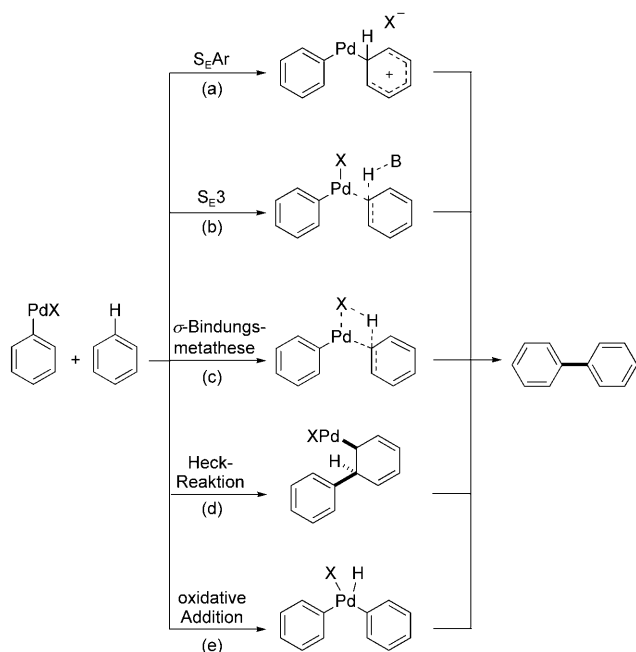
Schema 50. Palladiumkatalysierte intramolekulare direkte Arylierung von Phenol **127** (Ar = *o*-Tolyl).

spruchsvolleren Substraten sowie auf aktuelle mechanistische Erkenntnisse.

4.1.2. Aryltriflate, -iodide, -bromide und Derivate

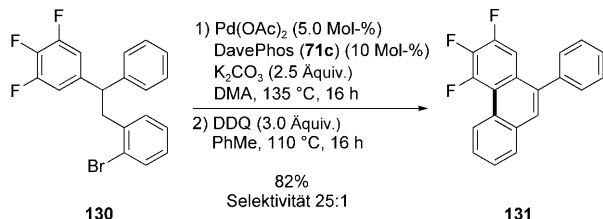
Man geht davon aus, dass die palladiumkatalysierte direkte Arylierung mit Aryl(pseudo)halogeniden mit der oxidativen Addition des Elektrophils an einen Palladium(0)-Katalysator beginnt. Für die anschließende Funktionalisierung der C-H-Bindung wurden zahlreiche Reaktionsverläufe vorgeschlagen,^[10f,h] darunter die elektrophile aromatische Substitution (S_EAr) (Schema 51a), ein konzertierter S_E3 -Prozess (b), die σ -Bindungsmetathese (c), die Heck-Carbometallierung (d) und die oxidative Addition (e).

Wenngleich der exakte Reaktionsmechanismus einer bestimmten Reaktion immer sehr von der Art des Substrats, des Palladiumkatalysators, des Lösungsmittels und der eventuellen Zugabe von Additiven abhängt, hat man in der Vergangenheit zumeist S_EAr -Reaktionen, oxidative Additionen an C-H-Bindungen oder Heck-Prozesse favorisiert. Allerdings deutet eine Reihe von neueren experimentellen und theoretischen Studien eher auf einen konzertierten S_E3 -Prozess oder eine σ -Bindungsmetathese als Mechanismen hin, die jüngst auch als konzertierte Metallierungs-Deprotonierungs-(CMD)-Prozesse bezeichnet wurden.^[92,93] So wiesen Echavarren et al. in eleganten intramolekularen Konkurrenz-



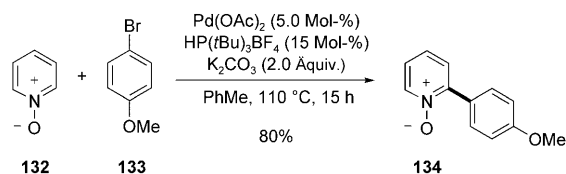
Scheme 51. Vorschlag zum Mechanismus der C-H-Funktionalisierung in katalytischen direkten Arylierungen.

experimenten nach, dass der weniger nukleophile, dafür aber C-H-acidere, fluorierte Arenring des Substrats **130** bevorzugt funktionalisiert wird (Schema 52).^[94–97] Zusammen mit Ergebnissen aus theoretischen Studien wurde daher gefolgert, dass ein S_EAr -Mechanismus bei diesen Umsetzungen weniger wahrscheinlich ist.



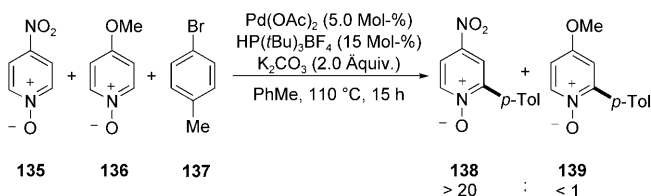
Scheme 52. Intramolekulares Konkurrenzexperiment mit Substrat **130**.

Unabhängig davon beobachteten Fagnou et al., dass elektronenarme Heteroarene wie Pyridin-*N*-oxid (**132**) in einem Pd^0/Pd^{II} -Zyklus regioselektiv an der C2-Position aryliert werden (Schema 53).^[75,98] Diese Umsetzung bietet eine wertvolle Alternative zur Verwendung oftmals instabiler metallorganischer 2-Pyridyllderivate,^[99,100] wie sie bei her-



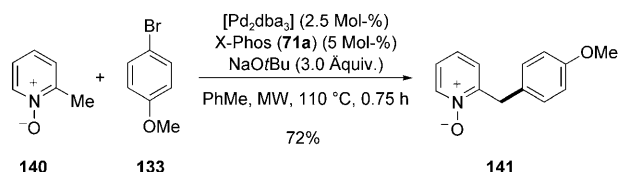
Scheme 53. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Pyridin-*N*-oxid (**132**).

kömmlichen Kreuzkupplungen^[101] zum Einsatz kommen. Intermolekulare Konkurrenzexperimente offenbarten, dass das weniger nukleophile, aber C-H-acidere Pronukleophil bevorzugt reagiert (Schema 54). Darüber hinaus konnte der beobachtete intermolekulare primäre kinetische Isotopeneffekt (KIE) von 4.7 nicht mit einem S_EAr -Mechanismus erklärt werden.^[75]



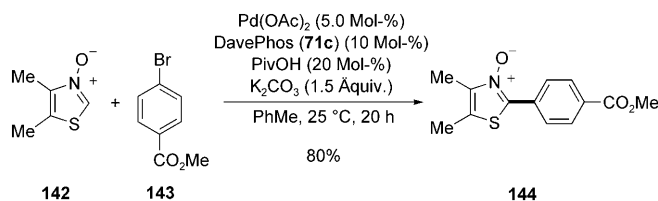
Scheme 54. Intermolekulares Konkurrenzexperiment.

Interessant ist, dass es bei Vorliegen einer Methylgruppe an der C2-Position des Heteroarens gelang, durch geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen eine regioselektive Arylierung entweder an der C6-Position oder an der heterobenzylicen $C(sp^3)$ -H-Bindung zu erreichen. So liefen in Gegenwart eines Katalysatorsystems aus $[Pd_2(dba)_3]$ und X-Phos (**71a**) sowie mit NaOtBu als Base direkte Arylierungen ausschließlich an der heterobenzylicen Position ab (Schema 55).^[102,103]



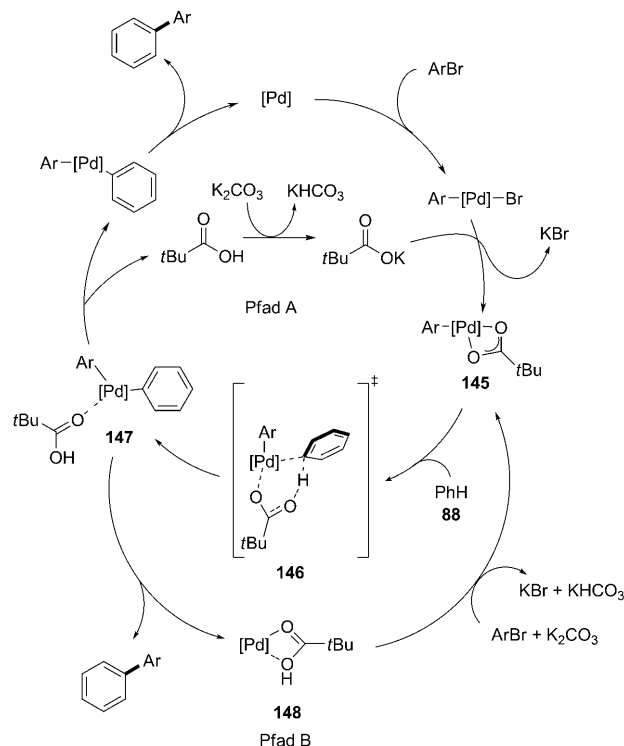
Scheme 55. Palladiumkatalysierte regioselektive direkte Arylierung von Pyridin-*N*-oxid **140**.

Darüber hinaus beobachteten Fagnou et al. eine erhöhte Reaktivität nicht nur bei *N*-Oxiden elektronenarmer sechsgliedriger *N*-Heterocyclen, sondern auch bei *N*-Oxiden elektronenreicher fünfgliedriger Heteroarene. So konnten Azol-*N*-oxide bei Umgebungstemperatur direkt aryliert werden. Die Aktivität des Katalysators ließ sich hierbei durch Zugabe von Pivalinsäure erheblich steigern, was letztlich die regioselektive Synthese vollständig substituierter Azole ermöglichte (Schema 56).^[104,105] Der Zusatz von Pivalaten hatte sich zuvor schon bei palladiumkatalysierten direkten Arylierungen als günstig erwiesen.^[106]



Scheme 56. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Azol-*N*-oxid **142**.

Aus experimentellen und theoretischen Studien wurde auf einen Mechanismus geschlossen, demzufolge das Pivalat-Ion als „Protonen-Shuttle“ agiert^[97,107] und ein Bromid unter Bildung des Palladiumkomplexes **145** verdrängt (Schema 57).

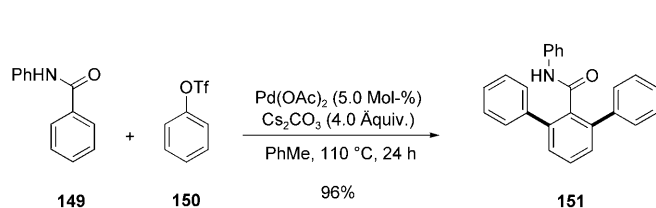


Schema 57. Vorschlag zum Mechanismus der direkten Arylierung von Arenen in Gegenwart von Pivalinsäure als Protonen-Shuttle.

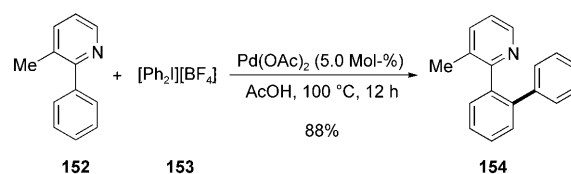
Anschließend findet ein CMD-Prozess statt,^[93] der über den Übergangszustand **146** zur Zwischenverbindung **147** führt. Zur Regenerierung der katalytisch aktiven Spezies **145** wären schließlich zwei unterschiedliche Reaktionsverläufe A und B denkbar.

Das Prinzip der Chelatkontrolle kann genutzt werden, um palladiumkatalysierte intermolekulare direkte Arylierungen mit regioselektivem Verlauf auszuführen. In bahnbrechenden Studien entwickelten Miura et al. solche Methoden zur direkten Arylierung von aromatischen Carbonylverbindungen wie Ketonen, Amiden und Aldehyden mit Arylbromiden oder -triflaten als Elektrophilen (Schema 58).^[108,109]

In jüngerer Zeit untersuchte Sanford Iodoniumsalze wie $[\text{Ph}_2\text{I}][\text{BF}_4]$ (**153**) in direkten Arylierungen von 2-Arylpyridinen (Schema 59).^[27] Detaillierte mechanistische Studien gaben Hinweise, dass anstelle des $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ -Mechanismus, wie



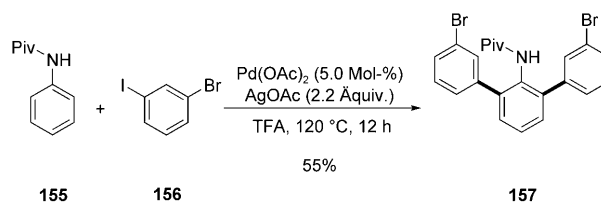
Schema 58. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Amid **149**.



Schema 59. Palladiumkatalysierte regioselektive direkte Arylierung von 2-Arylpyridin **152** mit Iodoniumsalz **153**.

er für die direkte Arylierung mit Aryl(pseudo)halogeniden gewöhnlich vorgeschlagen wird,^[27] ein $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Katalysezyklus abläuft.^[110–112] Die gleiche Methode ermöglichte auch die regioselektive direkte Arylierung an der C2-Position von Indolen bei Umgebungstemperatur.^[113] Ein wesentlicher Nachteil dieses Verfahrens ist die Verwendung von Iodoniumsalzen, die oftmals nicht kommerziell erhältlich sind oder relativ aufwändig aus den Aryliodiden hergestellt werden müssen.

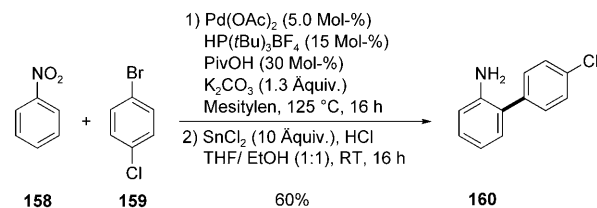
Daugulis et al. verwendeten leichter zugängliche Aryliodide in ähnlichen direkten Arylierungen, wobei der Zusatz stöchiometrischer Mengen Silbersalze erforderlich war. Auf diese Weise konnten Anilid-,^[114,115] Benzylamin-,^[116] Pyridin- und Pyrazolderivate^[117] regioselektiv funktionalisiert werden (Schema 60). Auf der Grundlage von Konkurrenzexperi-



Schema 60. Palladiumkatalysierte chemoselektive direkte Arylierung.

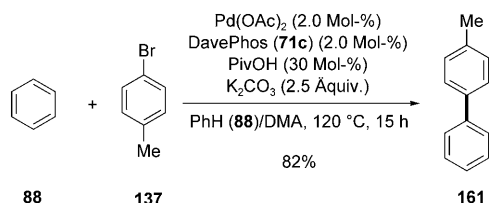
menten (sowie auch von Literaturhinweisen auf die Bildung von Palladium(IV)-Spezies in Reaktionen mit Alkylhalogeniden)^[110–112] wurde für diese Arylierungen ein $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Mechanismus vorgeschlagen.^[114] Sehr bemerkenswert ist, dass Corey et al. dieses Verfahren für die selektive Arylierung von $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen in α -Aminosäurederivaten nutzten.^[118]

Fagnou et al. beschrieben eine interessante Anwendung des Pivalinsäure-modifizierten Katalysatorsystems für die direkte Arylierung von Nitrobenzolderivaten (Schema 61).^[119] Die effiziente Synthese der Boscalidzwischenstufe **160** in einer Eintopfreaktion durch katalytische direkte Arylierung und nachfolgende Reduktion der Nitrogruppe unterstrich hierbei den präparativen Nutzen dieser Methode.



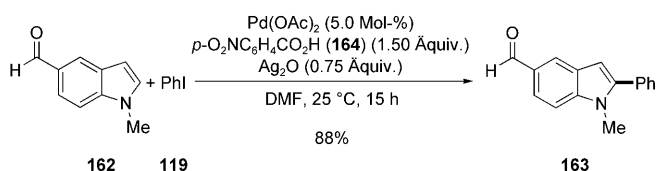
Schema 61. Synthese der Boscalid-Zwischenstufe **160**.

Direkte Arylierungen von Arenen, die keine dirigierenden Gruppen tragen, sind relativ selten. In bahnbrechenden Arbeiten berichteten Dyker et al.^[120–124] und Miura et al.^[122–124] über die direkte Arylierung von Azulenen und Metallocenen. Fagnou et al. zeigten kürzlich, dass bei Zugabe kokatalytischer Mengen Pivalinsäure die palladiumkatalysierte direkte Arylierung nichtaktivierter Arene wie Benzol (**88**) sehr effizient verläuft (Schema 62).^[92]



Schema 62. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Benzol (**88**).

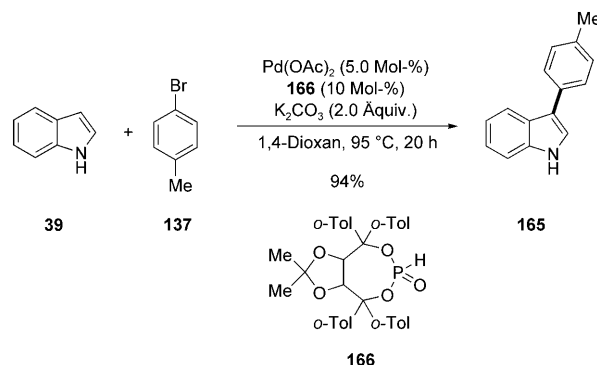
Das Indolmotiv dürfte diejenige Heteroarenenstruktur sein, die in biologisch aktiven Substanzen und Naturstoffen am häufigsten vorkommt.^{[10], [125]} Es wundert daher nicht, dass erhebliche Forschungsanstrengungen auf die Entwicklung von effizienten und direkten regioselektiven Arylierungen dieser elektronenreichen Verbindungen verwendet wurden.^[126] Normalerweise findet bei palladiumkatalysierten Umsetzungen von 2,3-unsubstituierten Indolen die intermolekulare^[127] C-H-Funktionalisierung selektiv an der C2-Position statt. Als Beispiel entwickelten Sames et al. einen phosphanfreien Palladiumkatalysator für die direkte Arylierung von Indolen mit C2-Selektivität.^[128] In einem anderen Fall konnten direkte Arylierungen bei Umgebungstemperatur unter Verwendung von Aryliodiden als Arylierungsreagens und bei Zusatz von *p*-Nitrobenzoesäure und Ag₂O durchgeführt werden (Schema 63).^[129]



Schema 63. Palladiumkatalysierte regioselektive direkte Arylierung von Indol **162** bei Umgebungstemperatur.

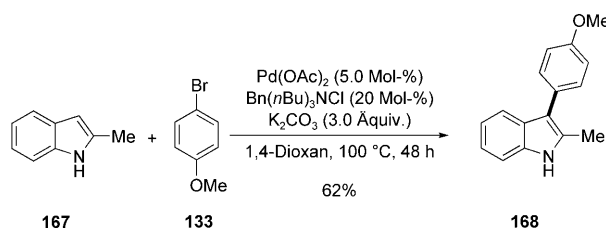
In jüngerer Zeit wurden mehrere allgemeine Verfahren für die palladiumkatalysierte regioselektive C3-Arylierung von 2,3-unsubstituierten Indolen erarbeitet. So berichteten Zhang, He und Mitarbeiter über eine Methode zur direkten, C3-selektiven Arylierung von ungeschützten Indolderivaten^[130] mit Arylbromiden als Elektrophilen und einem wohldefinierten, von einem sekundären Phosphanoxid (SPO) abgeleiteten Palladiumkomplex.^[131, 132] Leider konnte das Verfahren nicht auf Indolderivate mit Substituenten an der C2-Position übertragen werden. Dagegen war ein anderer Palladiumkomplex, der in situ aus dem luftstabilen heteroatomsubstituierten sekundären Phosphanoxid **166** (HASPO)

abgeleitet war und die regioselektive direkte Arylierung von Indolderivaten ermöglichte (Schema 64), auch für Arylierungen 2-substituierter Indolderivate geeignet.^[133]



Schema 64. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Indol **39** mit HASPO **166** als Ligandenvorläufer.

Des weiteren zeigten Bellina et al., dass palladiumkatalysierte direkte Arylierungen an der C3-Position von Indolen bei Zusatz von PCy₃ oder Bn(*n*Bu)₃NCl möglich sind (Schema 65).^[134] Das letztere der beiden Verfahren sowie eine

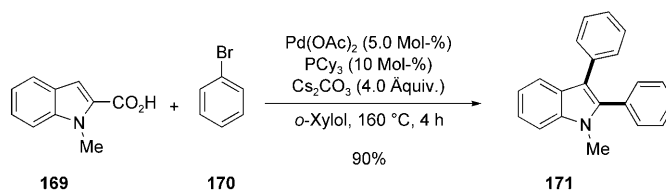


Schema 65. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Indol **167**.

von Djakovitch et al. entwickelte Methode mit dem heterogenen Katalysatorsystem [Pd(NH₃)₄]²⁺/NaY^[135, 136] zeigte ein bemerkenswerte Anwendungsbreite, einschließlich der effizienten Funktionalisierung von C-H-Bindungen sterisch anspruchsvoller 2-substituierter Indole.

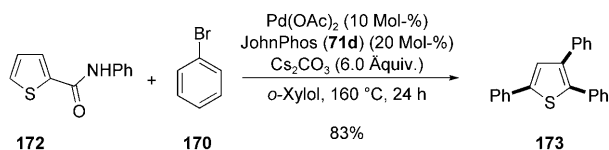
Miura et al. entwickelten eine sequenzielle Arylierung bestehend aus einer ersten Arylierung an der C3-Position und einer zweiten, decarboxylierenden Arylierung^[81] an der C2-Position. Die Methode bot Zugang zu substituierten Indolen mit wertvollen optischen Festkörpereigenschaften (Schema 66).^[137]

Zu erwähnen ist, dass Miura et al. solche decarboxylierenden Arylierungen und ähnliche Reaktionen zuvor schon für eine Reihe interessanter sequenzieller Arylierungen ein-



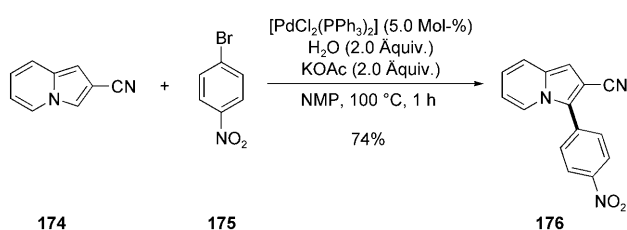
Schema 66. Palladiumkatalysierte sequenzielle direkte Arylierung.

gesetzt hatten. Beispielsweise gelang mit einer Reaktionsfolge aus direkter Arylierung und Decarbamoylierung die Herstellung der triarylierten Verbindung **173** (Schema 67).^[138]



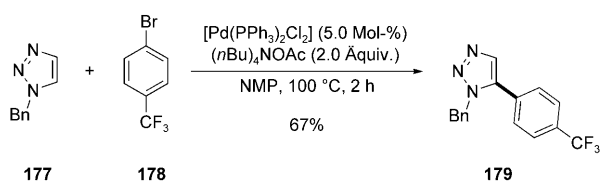
Schema 67. Palladiumkatalysierte Mehrfacharylierung von Thiophen **172**.

Gevorgyan et al. fanden, dass die direkte Arylierung von Indolizinen mit Arylbromiden regioselektiv an der C3-Position stattfindet (Schema 68).^[139] Detaillierte mechanistische



Schema 68. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Indolizin **174**.

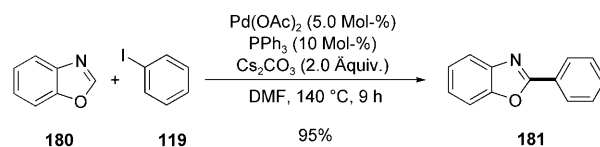
Untersuchungen stützen die Vermutung, dass die Reaktionen über einen S_EAr -Mechanismus ablaufen. Dieselbe Arbeitsgruppe entwickelte auch eine palladiumkatalysierte direkte Arylierung von 1,2,3-Triazolen mit Arylbromiden als organischen Elektrophilen.^[140] Auf der Grundlage experimenteller und theoretischer Studien wurde für diese Reaktion ein S_EAr -Mechanismus vorgeschlagen. In Übereinstimmung damit findet die Arylierung von mono-N-substituiertem Triazol **177** ausschließlich an der C5-Position statt (Schema 69).



Schema 69. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von 1,2,3-Triazol **177**.

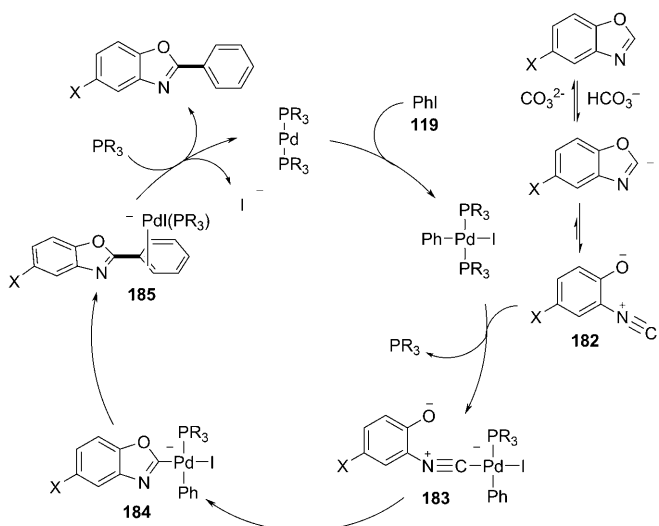
Die effiziente direkte Arylierung einer Vielzahl von elektronenreichen Azolen gelang mit Aryliodiden, -triflaten^[141] und -bromiden als Elektrophilen.^[142] Insbesondere erwiesen sich Benzoxazole als ausgezeichnete Substrate für die palladiumkatalysierte direkte Arylierung, die selektiv an der C2-Position verlief (Schema 70).^[143]

Interessanterweise lieferten kinetische und computergestützte Studien von Zhuravlev et al. starke Hinweise auf die Bildung von Phenolaten als Schlüsselintermediate der Reaktion.^[144] Demnach entsteht durch Deprotonierung des



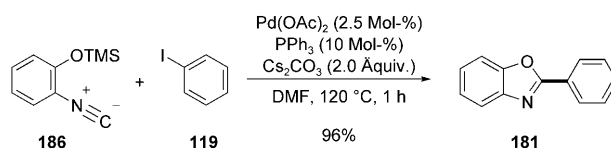
Schema 70. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Benzoxazol (**180**).

Benzoxazols zunächst ein Carbanion, das mit 2-Isocyanphenolat **182** im Gleichgewicht steht (Schema 71). Die Koordination des Palladium(II)-Komplexes durch Isocyanid **182**



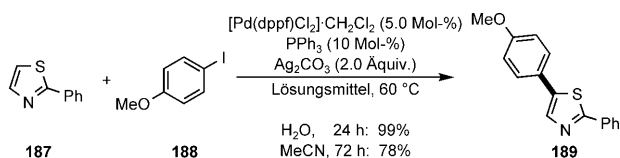
Schema 71. Vorschlag zum Mechanismus der palladiumkatalysierten direkten Arylierung von Benzoxazolen.

führt dann zum Komplex **183**, von dem aus die Cyclisierung und reduktive Eliminierung abläuft. Untermuert wird dieser Mechanismus durch die Umsetzung von Isocyanid **186** zum phenylierten Benzoxazol **181** unter ansonsten gleichen Bedingungen (Schema 72).



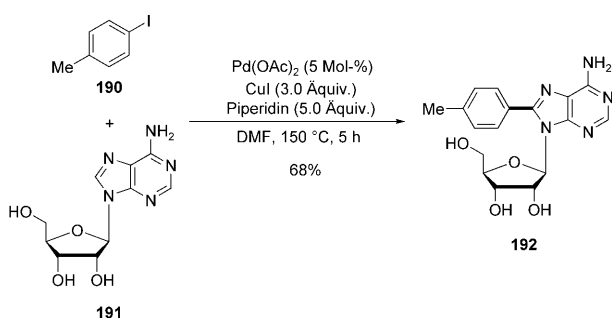
Schema 72. Palladiumkatalysierte Arylierung von Isocyanid **186**.

Greaney et al. veröffentlichten kürzlich ein Verfahren für eine äußerst effiziente palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Thiazolen.^[145] Interessanterweise verliefen die Reaktionen „an Wasser“ schneller als in organischen Lösungsmitteln. Als Elektrophile dienten Aryliodide, und der Zusatz von stöchiometrischen Mengen Silbersalz erwies sich als vorteilhaft (Schema 73). Auch verschiedenartig funktionalisierte Heteroarene konnten umgesetzt werden, was für künftige Anwendungen dieser Methode in der organischen Synthese vielversprechend ist.



Schema 73. Lösungsmittelleffekt bei der direkten Arylierung von Thiazol **187**.

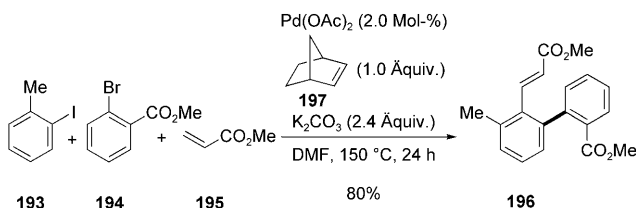
Bislang gibt es nur wenige Beispiele für komplexere organische Substrate, die in katalytischen direkten Arylierungen unter C-H-Bindungsbruch umgesetzt wurden.^[146] Biologisch relevante Purinbasen wurden mit Aryliodiden als Kupplungspartner und stöchiometrischen Mengen CuI direkt funktionalisiert.^[147] Hocek et al. fanden, dass ein Zusatz des sekundärenamins Piperidin die direkte Arylierung von ungeschützten Purinnukleosiden ermöglicht (Schema 74).^[148]



Schema 74. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Purinnucleosid **191**.

Allerdings entstanden durch N-Arylierung auch geringe Mengen an diarylierten Nebenprodukten. Um dieses Problem zu umgehen, schlugen Fairlamb et al. die Verwendung von Cs₂CO₃ als Base vor.^[149] Das so abgeänderte Verfahren konnte auf zahlreiche Aryliodide angewendet werden und führte zur Synthese von mehreren arylierten Adeninnukleosiden.

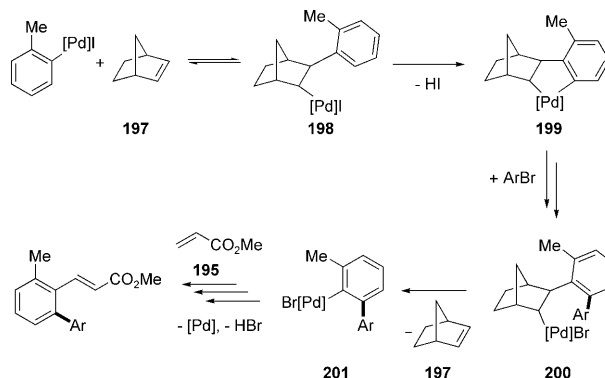
Catellani, Chiusoli et al. entwickelten eine elegante Variante der sequenziellen^[150] Arylierung, die auf der Verwendung des gespannten Alkens Norbornen (**197**) als temporärem kovalentem Linker beruht.^[151] In einer bemerkenswerten Studie gelang damit die chemo- und regioselektive direkte Arylierung von *ortho*-C-H-Bindungen in Aryliodiden mit Arylbromiden als Kupplungspartnern (Schema 75).^[152,153] Eine intermolekulare Mizoroki-Heck-Reaktion wurde ge-



Schema 75. Palladiumkatalysierte Norbornen-vermittelte direkte Arylierung von Aren **193**.

nutzt, um den Katalysezyklus dieser Dreikomponentenreaktion zu vervollständigen.

Der Mechanismus dieser Arylierung beginnt mit einer oxidativen Addition des Aryliodids an die Palladium(0)-Spezies, gefolgt von der Insertion des Norbornens in die entstandene Palladium-Kohlenstoff-Bindung zur Bildung der Zwischenstufe **198** (Schema 76). Dies schafft die Vorausset-

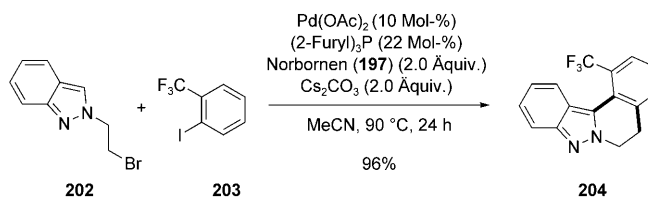


Schema 76. Vorschlag zum Mechanismus der palladiumkatalysierten Norbornen-vermittelten direkten Arylierung.

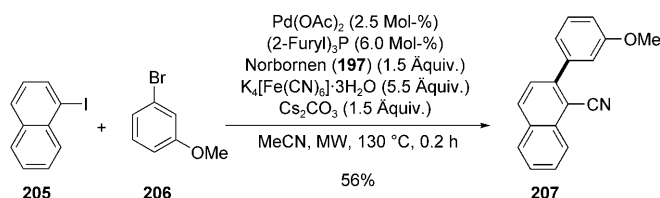
zung für die regioselektive intramolekulare Funktionalisierung der *ortho*-C-H-Bindung unter Bildung des Palladacyclus **199**. In einer Reaktionsfolge aus formaler oxidativer Addition und reduktiver Eliminierung wird anschließend Komplex **200** gebildet, der dann durch eine β-Eliminierung in den Komplex **201** übergeht. Zum Abschluss führt eine Mizoroki-Heck-Reaktion mit dem Alken **195** zum gewünschten Produkt. Obwohl es bei vergleichbaren *ortho*-C-H-Funktionalisierungen mit Alkylhalogeniden Hinweise auf die Bildung von Palladium(IV)-Zwischenstufen gibt,^[110,112] zeigen neuere Untersuchungen, dass bei Arylierungen mit Bromiden Palladium(IV)-Spezies keine wesentliche Rolle spielen.^[154]

Wertvolle Anwendungen dieses leistungsfähigen Verfahrens zur direkten Arylierung von (Hetero)arenen wurden von Lautens et al. entworfen.^[155] Beispiele sind die Synthese von polycyclischen 2*H*-Indazolen durch eine palladiumkatalysierte Anellierung (Schema 77)^[156] oder die direkte Arylierungs-/Cyanierungs-Sequenz zur Synthese von substituierten Benzonitrilen (Schema 78).^[157]

Einige elegante Reaktionsfolgen, die auf einer direkten Arylierung unter Palladium-Wanderung beruhen, wurden von Larock et al. realisiert. Schon in diesen frühen Arbeiten erwies sich CsOPiv unter verschiedenen Basen als optimale Wahl.^[106] In jüngerer Zeit wurde diese Strategie unter anderem zur modularen Synthese von substituierten Carbazolen,

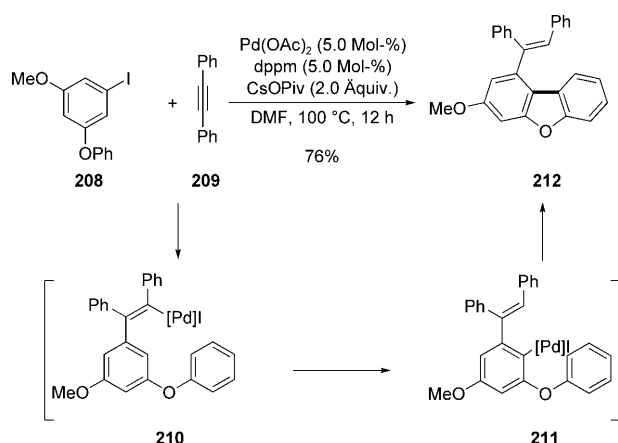


Schema 77. Synthese von Indazol **204** durch C-H-Funktionalisierung.



Schema 78. Reaktionsfolge bei der palladiumkatalysierten direkten Arylierung/Cyanierung.

Indolen und Dibenzofuranen verwendet (Schema 79).^[158] Belege für die angenommene Palladium-Wanderung von der Alkenyl- zur Arylgruppe wurden in Experimenten mit isotoptenmarkierten Substraten gewonnen.



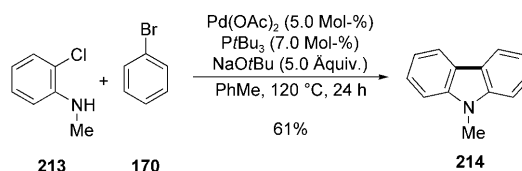
Schema 79. Katalytische direkte Arylierung mit Palladium-Wanderung von Alkenyl zu Aryl.

4.1.3. Arylchloride

Unter den Arylhalogeniden sind Arylchloride wohl die nützlichste Klasse elektrophiler Substrate, nicht zuletzt dank ihrer geringen Kosten und der großen Vielfalt kommerziell erhältlicher Derivate. Die Entwicklung stabilisierender Liganden ermöglichte die breite Anwendungen von Arylchloriden in klassischen Kreuzkupplungen,^[159] allgemeine Methoden zur Verwendung von Arylchloriden in katalytischen direkten Arylierungen unter C-H-Bindungsbruch wurden dagegen erst kürzlich eingeführt.

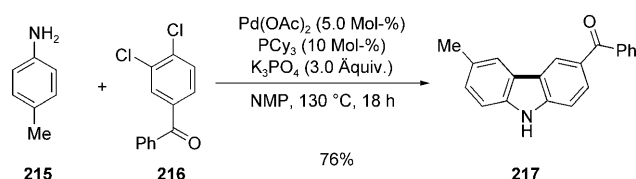
Ein frühes Beispiel einer entropisch begünstigten intramolekularen direkten Arylierung mit Arylchloriden bildete die Grundlage für die gezielte Entwicklung einer sequenziellen Synthese verschiedener substituierter Carbazole.^[160–162] Auf diese Weise konnten 2-Chloraniline und Bromarene sehr effizient durch eine palladiumkatalysierte Reaktionsfolge aus intermolekularer Aminierung mit dem Arylbromid und anschließender intramolekularer direkter Arylierung mit dem verbleibenden Arylchlorid in Carbazole überführt werden (Schema 80). Der Ansatz wurde neuerlich zur Synthese von freien NH- und fluorierten Carbazolen verwendet.^[163,164]

Wir entwickelten eine auf einer direkten Arylierung basierende Dominoreaktion, welche die effiziente Synthese verschiedener N-Heterocyclen wie Indole und Carbazole er-



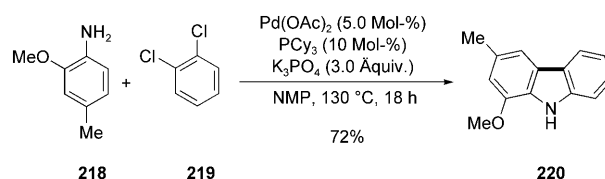
Schema 80. Palladiumkatalysierte sequenzielle Carbazolsynthese.

möglichte und bemerkenswerterweise auf Substrate mit Chloriden als einzigen Abgangsgruppen übertragen werden konnte.^[165] Diese modulare Eintopfreaktion von 1,2-Dichloriden führte regioselektiv zu sowohl N-substituierten als auch freien NH-Carbazolen (Schema 81).



Schema 81. Palladiumkatalysierte Reaktionsfolge mit 1,2-Dichloraren 216.

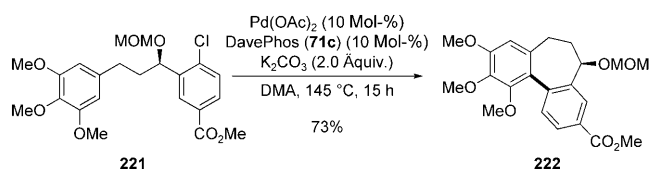
Wie kosteneffektiv dieses Verfahren sein kann, wurde anhand der hoch effizienten Synthese des zytotoxischen Carbazol-Naturstoffs Murrayafolin A (**220**) ausgehend von preiswertem 1,2-Dichlorbenzol (**219**) eindrucksvoll demonstriert (Schema 82).^[165]



Schema 82. Palladiumkatalysierte sequenzielle Synthese von Murrayafolin A (**220**).

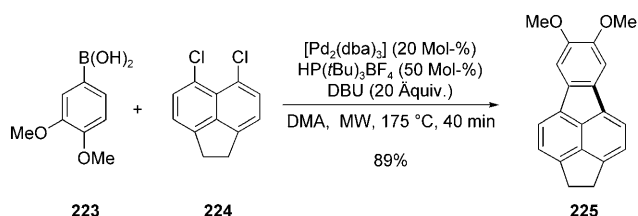
Detaillierte Untersuchungen der palladiumkatalysierten intramolekularen direkten Arylierung mit Arylchloriden zeigten klar auf, dass die Verwendung von Imidazoliumsalzen als Vorstufen für N-heterocyclische Carbenliganden von großem Nutzen in der Synthese von Carbazol-, Benzofuran-, Phenanthridin- und Chromenderivate ist.^[166,167] Andererseits verlief der Schlüsselschritt einer enantioselektiven Synthese von Allocolchicinoid-Derivaten am effizientesten mit dem vom elektronenreichen Phosphan DavePhos abgeleiteten Palladiumkomplex **71c** (Schema 83).^[168]

Neben der Synthese biologisch aktiver Verbindungen konnte die palladiumkatalysierte intramolekulare Arylierung mit Arylchloriden auch zur Herstellung funktioneller Materialien wie polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAHs) genutzt werden.^[169] So lieferte eine palladiumkatalysierte Reaktionskaskade aus intermolekularen Suzuki-Miyaura-Reaktionen und intramolekularen direkten Arylierungen eine Reihe von PAHs,^[170,171] wobei Arylboronsäuren



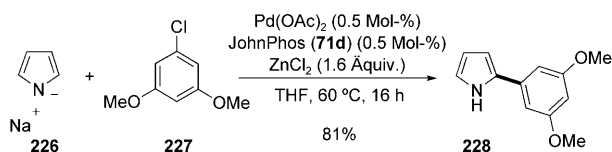
Schema 83. Palladiumkatalysierte intramolekulare direkte Arylierung zur Synthese der Allocolchicinoid-Vorstufe **222**.

unter Mikrowellenbestrahlung durch Dichlorarene anelliert wurden (Schema 84).



Schema 84. Reaktionskaskade zur Synthese des aromatischen Kohlenwasserstoffs **225**.

Bis vor kurzem gab es nur vereinzelte Berichte über palladiumkatalysierte intermolekulare direkte Arylierungen mit Arylchloriden, und eines der wenigen Beispiele ist die von Ohta et al. entwickelte^[87,88] C-H-Funktionalisierung mit elektronisch aktivierten heteroaromatischen Chloriden. Tatsächlich erwies sich die Entwicklung allgemeiner Verfahren für die palladiumkatalysierte intermolekulare direkte Arylierung mit Arylchloriden als schwieriger als erwartet. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, dass ein vom Phosphanliganden JohnPhos (**71d**) abgeleiteter Palladiumkomplex die Umsetzung von Arylchloriden in intermolekulare Arylierungen mit stöchiometrisch metallierten Pyrrolen katalysierte.^[172] Mit dieser Methode verlief die Funktionalisierung von in situ erzeugten, N-zinkierten Pyrrolen regioselektiv an der C2-Position (Schema 85).



Schema 85. Palladiumkatalysierte intermolekulare Arylierung von metalliertem Pyrrol **226**.

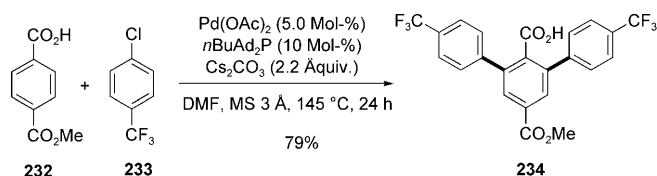
Basierend auf ihren Studien zur intramolekularen direkten Arylierung (siehe oben) entwickelten Fagnou et al. zwei Beispiele von palladiumkatalysierten intermolekularen direkten Arylierungen von Arenen mit Chloriden. Hierbei diente 1,3-Benzodioxol (**229**) als Substrat für die direkte Arylierung mit Arylbromiden sowie zwei Arylchloriden (Schema 86).^[167] Die Verwendung von stöchiometrischen Mengen AgOTf war nötig, um die Homokupplung der Arylchloride zu vermeiden.

Daugulis et al. beschrieben Methoden für die direkte Arylierung von Benzoesäuren, wobei in einem Fall Aryl-



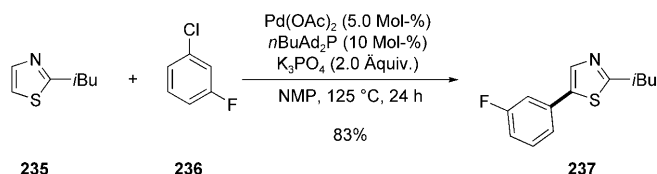
Schema 86. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von 1,3-Benzodioxol (**229**).

chloride als Elektrophile eingesetzt wurden. Ein vom elektronenreichen Phosphan *n*BuAd₂P abgeleiteter Palladiumkatalysator ermöglichte hierbei die regioselektive C-H-Funktionalisierung (Schema 87).^[173] Das Katalysatorsystem



Schema 87. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Benzoesäure **232**.

war nicht auf die Arylierungen von Arenen beschränkt, sondern konnte auch zur intermolekularen direkten Arylierung von elektronenreichen Heteroarenen mit Arylchloriden eingesetzt werden (Schema 88).^[174]

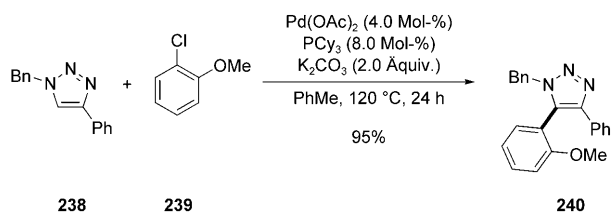


Schema 88. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Thiazol **235**.

Unabhängig davon wurde auch die palladiumkatalysierte direkte Arylierung von 1,4-disubstituierten heteroaromatischen 1,2,3-Triazolen mit Arylchloriden als Arylierungsreagentien beschrieben.^[175,176] Während im einen Fall Mikrowellenbestrahlung bei Reaktionstemperaturen von 250 °C angewendet wurde,^[176] konnte im zweiten Fall ein mildes, aber dennoch breit anwendbares Verfahren zur palladiumkatalysierten direkten Arylierung von 1,2,3-Triazolen mit Arylchloriden unter konventionellem Erhitzen realisiert werden.^[175] Damit gelangen intermolekulare und intramolekulare Arylierungen bei Reaktionstemperaturen von 120 °C sogar mit elektronisch deaktivierten und/oder sterisch gehinderten Arylchloriden (Schema 89).

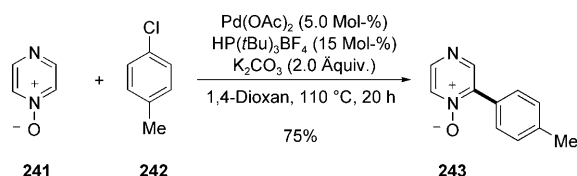
In einer neueren Studie wurden elektronisch aktivierte Arylchloride in direkten Arylierungen von Benzoxazolen, Thiazolen, Furanen und Thiophenen unter Verwendung des Katalysators [PdCl(dppb)](C₆H₅) umgesetzt.^[177]

Elektronenarme Heteroarene wie Diazin-*N*-oxid **241** konnten in Gegenwart eines in situ gebildeten Palladium-

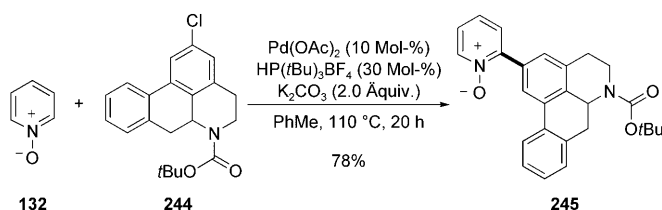


Schema 89. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von 1,2,3-Triazol **238** mit Arylchlorid **239**.

komplexes des elektronenreichen Phosphans $\text{P}(\text{tBu})_3$ mit Arylchloriden aryliert werden. Die Reaktion verläuft über einen konzertierten Metallierungs-Deprotonierungs-Mechanismus (Schema 90).^[178] Die Methode führte auf elegante Weise und mit hohen Ausbeuten zur Synthese von Aporphin-Analoga (Schema 91).^[179,180]

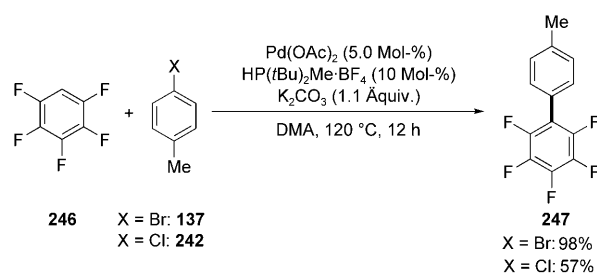


Schema 90. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Diazin-N-oxid **241**.



Schema 91. Synthese des Aporphin-Analogons **245** durch direkte Arylierung.

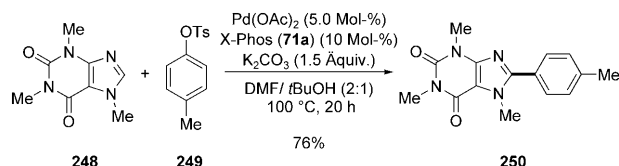
Intermolekulare palladiumkatalysierte direkte Arylierungen von Substraten mit vergleichsweise aciden C-H-Bindungen sind nicht auf heteroaromatische N-Oxide beschränkt, sondern konnten auch mit Oligofluorarenen realisiert werden. Ein in situ aus dem Phosphoniumsalz $\text{HP}(\text{tBu})_2\text{Me}\cdot\text{BF}_4$ hergestellter Palladiumkatalysator ermöglichte Umsetzungen mit Aryliodiden, -bromiden und -chloriden. Allerdings wurden mit Arylchloriden deutlich niedrigere Ausbeuten des gewünschten Produkts **247** erhalten (Schema 92).^[181] Ein verbessertes Verfahren für die direkte Arylierung von Oligofluorarenen, das auf der Verwendung des Biarylmonophosphans S-Phos (**71e**) beruht, wurde daraufhin entwickelt.^[182] Die abgestuften Reaktivitäten und Selektivitäten, die mit unterschiedlich substituierten Fluorarenen beobachtet wurden, konnten mit einem CMD-Mechanismus erklärt werden.^[181]



Schema 92. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung des elektronen-armen Arens **246**.

4.1.4. Aryltosylate und -mesylate

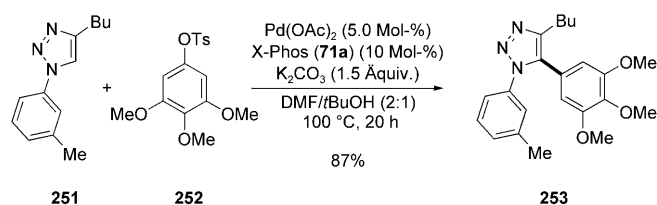
Aryltosylate und -mesylate sind höchst attraktive Elektrophile für Kreuzkupplungsreaktionen, da sie aus leicht verfügbaren Ausgangsverbindungen mit geringem Kostenaufwand erhältlich sind und dank ihrer Hydrolysestabilität und Kristallinität eine einfache Handhabung erlauben. Leider äußert sich diese erhöhte Stabilität auch in einer deutlich verringerten Reaktivität in katalytischen Kupplungen. Dies ist der Grund, weshalb Methoden für palladiumkatalysierte direkte Arylierungen^[183] unter C-H-Bindungsbruch mit Aryltosylaten und -mesylaten erst in jüngster Zeit eingeführt worden sind. Wir berichteten als erste über die palladiumkatalysierte direkte Arylierung von elektronenreichen Heteroarenen mit Aryltosylaten als elektrophilen Kupplungspartnern.^[184] Insbesondere bereitete ein vom Phosphan X-Phos (**71a**) abgeleiteter Palladiumkomplex den Weg für die effiziente direkte Arylierung verschiedener Heteroarene wie Oxazolen oder Coffein (**248**) (Schema 93). Darüber hinaus



Schema 93. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Coffein (**248**) mit Tosylat **249**.

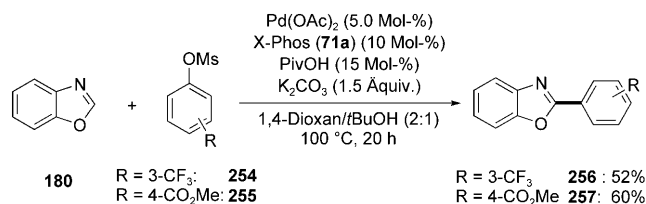
ermöglichte dieses Katalysatorsystem C-H-Funktionalisierungen von 1,2,3-Triazolen sogar mit elektronenreichen und folglich elektronisch deaktivierten Aryltosylaten (Schema 94).^[184]

Wegen des deutlich geringeren Molekulargewichts erreicht man mit Mesylaten eine wesentlich bessere Atomökonomie als mit Tosylaten. Daher sei erwähnt, dass der oben



Schema 94. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von 1,2,3-Triazol **251** mit Mesylat **252**.

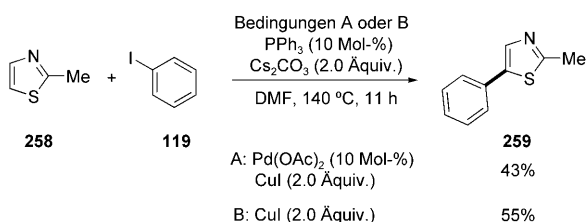
genannte X-Phos-Palladiumkatalysator auch in der direkten Arylierung von Benzoxazol (**180**) mit feuchtigkeitsstabilen Arylmesylaten wirksam ist (Schema 95).^[184]



Schema 95. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Benzoxazol (**180**) mit den Mesylaten **254** und **255**.

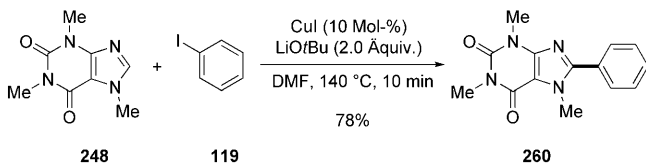
4.2. Kupferkatalysierte direkte Arylierungen

Bis vor kurzem wurden direkte Arylierungen von (Hetero)arenen fast ausschließlich unter Palladium-, Rhodium- oder Rutheniumkatalyse durchgeführt. Miura et al. fanden, dass palladiumkatalysierte direkte Arylierungen durch den Zusatz stöchiometrischer Mengen Kupfersalz effizienter werden.^[143,185,186] Interessanterweise wurden in einigen Fällen kupfervermittelter direkter Arylierungen höhere Ausbeuten als unter Palladiumkatalyse erzielt (Schema 96).



Schema 96. Kupfervermittelte direkte Arylierung von Thiazol **258**.

Vor kurzem fanden Daugulis et al., dass katalytische Mengen von preiswertem CuI die direkte Arylierung von elektronenreichen N-Heteroarenen mit Aryliodiden als Elektrophilen ermöglichen (Schema 97).^[187] Dieses ligan-

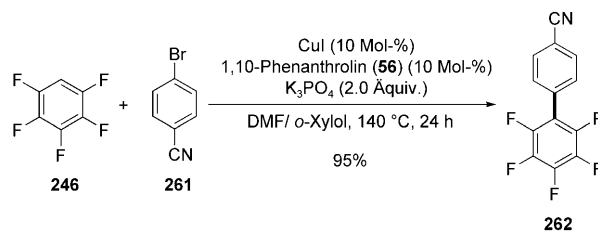


Schema 97. Kupferkatalysierte direkte Arylierung von Coffein (**248**).

denfreie Katalysatorsystem erforderte allerdings die Verwendung der relativ starken Base LiOtBu, was die Zahl der tolerierten funktionellen Gruppen etwas einschränkt. Detaillierte Untersuchungen des Reaktionsmechanismus deuteten darauf hin, dass zunächst eine Deprotonierung des Heteroarens durch die Base LiOtBu erfolgt und anschließend eine Lithium-Kupfer-Transmetallierung stattfindet. Durch den erforderlichen Deprotonierungsschritt blieb die Methode

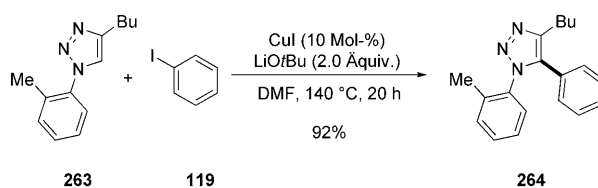
auf Heteroarene mit C(sp²)-H-Bindungen mit einem pK_s-Wert unter 35 (in DMSO) beschränkt.^[188]

Dagegen konnten Substrate mit acideren C-H-Bindungen mit pK_s < 27 (DMSO) direkt mit der schwächeren Base K₃PO₄ funktionalisiert werden, wenn 1,10-Phenanthrolin (**56**) als Ligand verwendet wurde. Mit diesem Ansatz war es unter anderem möglich, elektronenarme (Hetero)arene in Gegenwart katalytischer Mengen CuI zu arylieren. So dienten Pyridin-*N*-oxide und Oligofluorarene als Pronukleophile, und selbst Arylbromide konnten mit diesem N-Ligand/CuI-Katalysatorsystem als elektrophile Kupplungspartner eingesetzt werden (Schema 98).^[188–190]



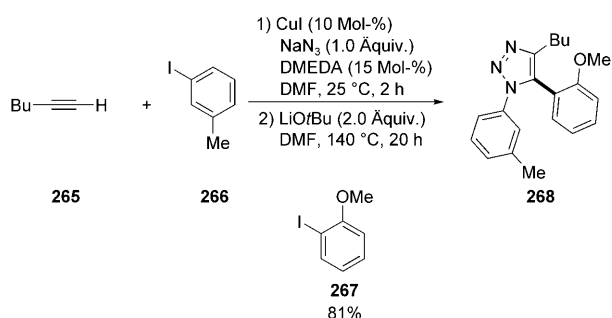
Schema 98. Kupferkatalysierte direkte Arylierung von Pentafluorbenzol (**246**).

Die bemerkenswerte Effizienz und Selektivität von Kupferkatalysatoren bei Huisgen-Cycloadditionen von organischen Aziden mit Alkinen wurde in verschiedensten Anwendungsgebieten genutzt, von der bioorganischen und medizinischen Chemie bis hin zu den Materialwissenschaften.^[191] Die „Klick“-Reaktion verläuft mit terminalen Alkinen regioselektiv und führte ausschließlich zu 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen. Demgegenüber erwiesen sich [3+2]-Cycloadditionen der entsprechenden internen Alkine zur Herstellung vollständig substituierter 1,2,3-Triazole als nicht allgemein anwendbar, oder sie führten zu Regioisomergemischen.^[192] Durch Kupferkatalyse hingegen gelangen chemo- selektive Arylierungen an den heteroaromatischen Gruppen von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen (Schema 99).^[193]



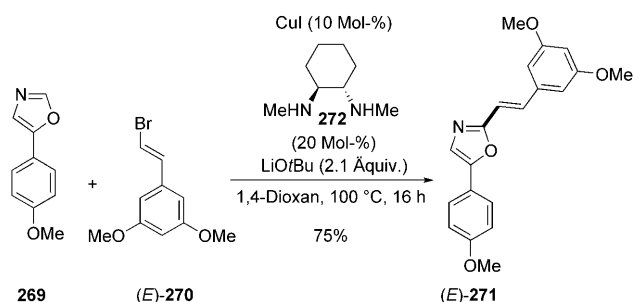
Schema 99. Kupferkatalysierte direkte Arylierung von 1,2,3-Triazol **263**.

In Anbetracht der gemeinsamen Kupferkatalyse war es naheliegend, die Klick-Reaktion mit einer direkten Arylierung zu einem äußerst effizienten, sequenziell Cu-katalysierten Eintopfprozess zu kombinieren. Diese Strategie ermöglichte eine modulare chemo- und regioselektive Synthese von vollständig substituierten 1,2,3-Triazolen (Schema 100). Es ist hervorzuheben, dass bei dieser Umsetzung vier Komponenten selektiv unter Bildung einer C-C- und drei C-N-Bindungen gekuppelt werden.^[193]



Schema 100. Kupferkatalysierte modulare Mehrkomponentensynthese von 1,2,3-Triazol **268**.

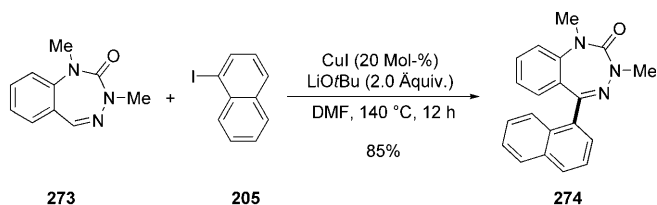
Durch Verwendung des vicinalen Diamins **272** konnten hoch regio- und diastereoselektive kupferkatalysierte direkte Alkenylierungen von Oxazolen realisiert werden.^[194] Auch hier war die Zugabe der starken Base LiOtBu obligatorisch. Die Anwendungsbreite dieses Verfahrens wurde anhand einer effizienten Synthese des Alkaloids Annulolin (*E*-**271**) demonstriert (Schema 101).



Schema 101. Synthese von Annulolin (*E*-**271**) durch kupferkatalysierte direkte Alkenylierung.

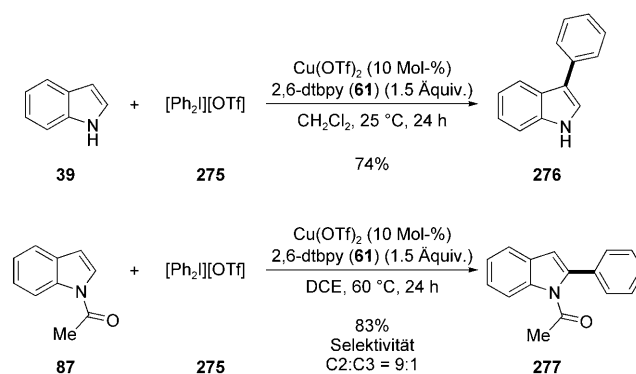
Bergman, Ellman und Mitarbeiter veröffentlichten erst kürzlich eine kupferkatalysierte direkte Arylierung zur C-H-Funktionalisierung im privilegierten Pharmakophor Benzotriazepin.^[195] Während Versuche einer rhodiumkatalysierten direkten Arylierung nicht den gewünschten Erfolg brachten, konnte mit einem System aus CuI als Katalysator und LiOtBu als Base die angestrebte Transformation erfolgreich durchgeführt werden. Auch hier war die Anwendung des N-Liganden-freien Katalysators auf Aryliodide als elektrophile Kupplungspartner beschränkt (Schema 102).

Die regioselektive direkte Arylierung von Indolen an der C2- oder C3-Position gelang Gaunt et al. mit einem ligan-



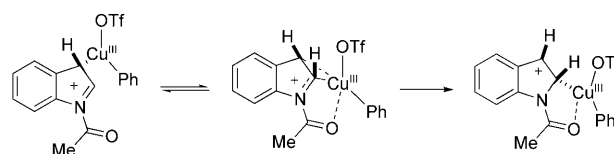
Schema 102. Kupferkatalysierte direkte Arylierung von Benzotriazepin **273**.

denmodifizierten Kupferkatalysator in Kombination mit $[\text{Ph}_2\text{I}][\text{OTf}]$ (**275**) als Arylierungsreagens.^[196] Die Umsetzung konnte unter bemerkenswert milden Reaktionsbedingungen in Gegenwart verschiedenster funktioneller Gruppen durchgeführt werden. Wie bei palladiumkatalysierten direkten Arylierungen stellt auch bei diesem Verfahren die Verwendung von Iodoniumsalzen eine große Einschränkung dar, da diese oftmals nicht kommerziell erhältlich oder verhältnismäßig teuer sind. Hervorzuheben ist, dass die Regioselektivitäten dieser Transformation stark von den Substituenten am Stickstoff abhängen, was an frühere Beobachtungen von Ohta et al. im Zusammenhang mit palladiumkatalysierten direkten Arylierungen erinnert.^[87,88] Während freie NH- oder N-Alkylindole vor allem an der C3-Position funktionalisiert werden, beobachtet man bei N-Acylindolen komplementäre Selektivitäten (Schema 103).^[196] Gaunt et al. schrieben die



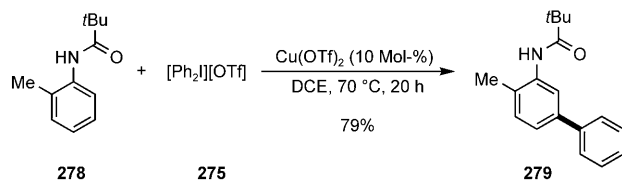
Schema 103. Kupferkatalysierte regioselektive direkte Arylierung von Indolen **39** und **87**.

unterschiedlichen Selektivitäten einem Mechanismus zu, demnach zuerst die C3-Position funktionalisiert wird und nachfolgend eine chelatkontrollierte Isomerisierung in Anwesenheit eines Lewis-basischen Acylsubstituenten am Stickstoff stattfindet (Schema 104).^[196]

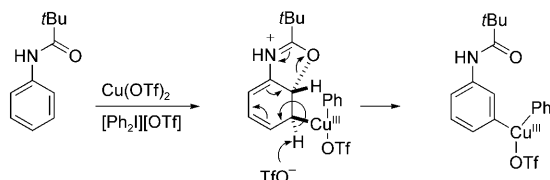


Schema 104. Vorschlag zum Mechanismus der regioselektiven kupferkatalysierten direkten Arylierung von Indolen.

Die *meta*-selektive C-H-Funktionalisierung von monosubstituierten Arenen galt bis vor kurzem als ein schwer zu bewerkstellender Prozess. Gaunt et al. entwickelten eine kupferkatalysierte *meta*-selektive Arylierung von Acetaniliden mit $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ als Katalysator und Iodoniumsalzen als Arylierungsreagentien (Schema 105).^[197,198] Detaillierte mechanistische Untersuchungen des Katalysatorsystems stehen bislang noch aus, erste Hinweise sprechen aber für eine stark elektrophile Cu^{III} -Arylspezies als Schlüsselintermediat, die durch Angriff der Carbonylgruppe eine Oxycuprierung des Arens ermöglicht (Schema 106). Diese Dearomatisierung



Schema 105. Kupferkatalysierte *meta*-selektive direkte Arylierung von Pivanilid **278**.

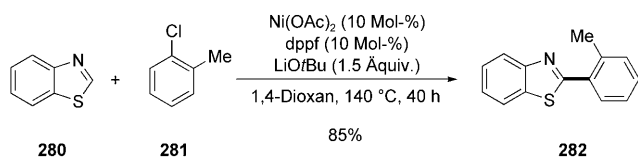


Schema 106. Vorschlag zum Mechanismus der kupferkatalysierten *meta*-selektiven direkten Arylierung.

führt so zu einer Cuprierung in der *meta*-Position; anschließende Rearomatisierung und reduktive Eliminierung ergeben dann das gewünschte Produkt.^[197]

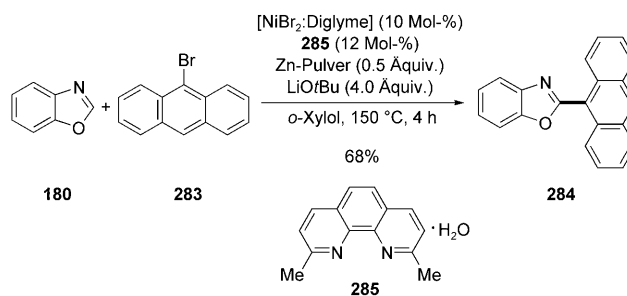
4.3. Nickelkatalysierte direkte Arylierungen

Ein wichtiger Fortschritt in der Chemie der C-H-Funktionalisierungen war die Entwicklung nickelkatalysierter direkter Arylierungen elektronenreicher Heteroarene, wie sie unabhängig voneinander von den Arbeitsgruppen um Itami^[199] und Miura veröffentlicht wurden.^[200] Itami et al. fanden in Optimierungstudien heraus, dass zweizählige N,N-Liganden und preiswertes Ni(OAc)₂ die effiziente direkte Arylierung verschiedener Heteroarene ermöglichen.^[199] Auch hier war die Verwendung von LiOtBu als Base unumgänglich, um zufriedenstellende Ausbeuten zu erreichen. Wichtig ist, dass bei diesem Verfahren sowohl Aryliodide als auch Arylbromide als Elektrophile eingesetzt werden konnten. Selbst mit den noch preiswerteren Arylchloriden gelangen direkte Arylierungen, wenn dppe als Ligand verwendet wurde (Schema 107).



Schema 107. Nickelkatalysierte direkte Arylierung von Benzothiazol (**280**).

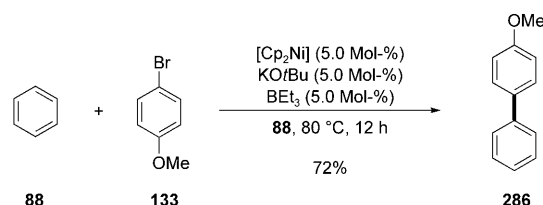
Miura et al. nutzten in ihrem Verfahren NiBr₂ als Katalysatorvorstufe, 2,9-Dimethyl-1,10-phenanthrolinhydrat (**285**) als Ligand und LiOtBu als Base zur direkten Arylierung von Oxazolen und Thiazolen in C2-Position.^[200] Eine Reihe von Arylbromiden, einschließlich elektronenreicher und sterisch gehinderter Derivate, konnte gekuppelt werden (Schema 108). Die Zugabe von Zinkpulver erwies sich von Vorteil,



Schema 108. Nickelkatalysierte direkte Arylierung von Benzoxazol (**180**).

um die mutmaßliche katalytisch aktive Nickel(0)-Spezies zu erzeugen. Detaillierte Daten zum Reaktionsmechanismus sind nicht verfügbar, es wird aber vermutet, dass zunächst eine oxidative Addition des Arylhalogenids an die katalytisch aktive Nickel(0)-Spezies stattfindet und sich dann eine Transmetallierung des gebildeten Nickel(II)-Komplexes mit einem in situ erzeugten Organolithiumreagens anschließt. Eine abschließende reduktive Eliminierung liefert schließlich das gewünschte Produkt.

Die Verfahren von Itami und Miura waren nur auf katalytische direkte Arylierungen elektronenreicher Heteroarene anwendbar. Kürzlich gelang nun auch die Funktionalisierung einfacher Arene wie Benzol (**88**) oder Naphthalin (**109**) mit [Cp₂Ni] als Katalysator und katalytischen Mengen BEt₃ (Schema 109).^[201] Auch elektronenarmes Pyridin war als Substrat geeignet, ergab allerdings genau wie Naphthalin ein Regioisomerenmisch. Die beobachtete Regioisomerenverteilung spricht gegen einen Radikalmechanismus.

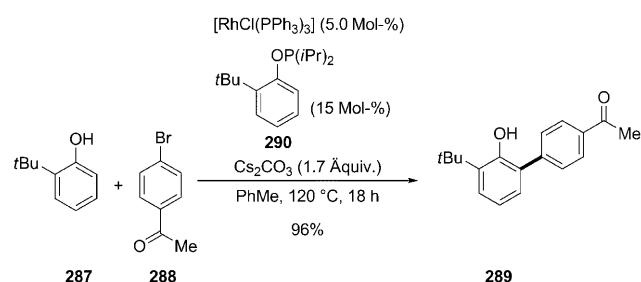


Schema 109. Nickelkatalysierte direkte Arylierung von Benzol (**88**).

4.4. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierungen

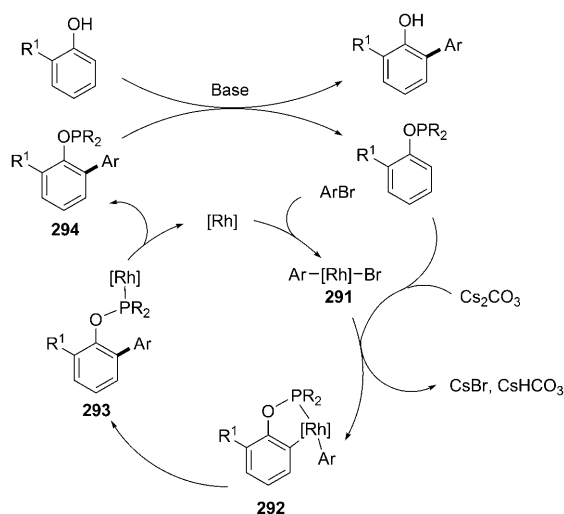
Die Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung mit Arylbromiden ermöglicht die direkte Funktionalisierung von C-H-Bindungen in Phenolen. So veröffentlichten Bedford et al. sehr effiziente Umsetzungen mit dem Wilkinson-Katalysator in Gegenwart der entsprechenden Phosphinite als Cokatalysatoren.^[202] Dank der außerordentlich milden Reaktionsbedingungen tolerierte das Katalysatorsystem eine Reihe wichtiger funktioneller Gruppen, war aber auf die Umsetzung *ortho*-substituierter Phenole beschränkt (Schema 110).

Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit einer oxidativen Addition des Arylbromids an den Rhodium(I)-Katalysator, gefolgt von der *ortho*-Metallierung mit dem Phosphinit. Nach reduktiver Eliminierung entsteht die Zwischenstufe **293**. Durch Dissoziation des Phosphinites wird die katalytische Spezies regeneriert.



Schema 110. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von Phenol **287**.

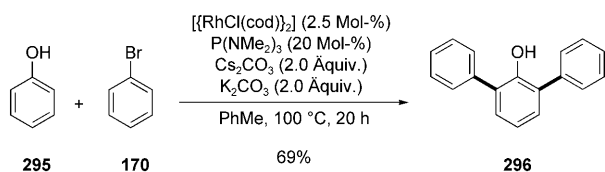
lytisch aktive Spezies regeneriert und Phosphinit **294** freigesetzt (Schema 111). Umesterung mit dem entsprechenden Phenol ergibt dann das gewünschte 2-arylierte Phenol.^[202,203] Im Ergebnis muss der jeweilige Phosphinit-Cokatalysator für



Schema 111. Vorschlag zum Mechanismus der rhodiumkatalysierten direkten Arylierung von Phenolen.

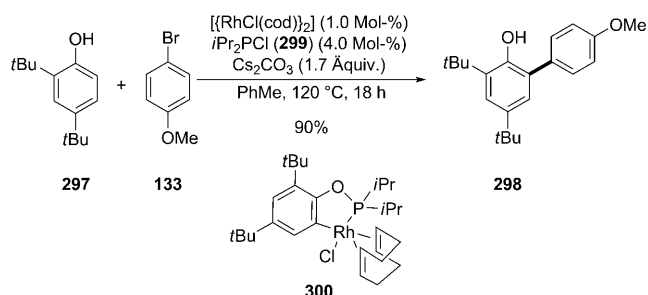
jedes spezielle Substrat eigens hergestellt werden, um die Bildung unerwünschter und schwierig abzutrennender Nebenprodukte zu vermeiden. Oi, Inoue et al.^[204] sowie Bedford et al.^[205] fanden unabhängig voneinander, dass diese Einschränkung durch die Verwendung von preiswertem $P(NMe_2)_3$ als Cokatalysator überwunden werden kann. Ein solches Katalysatorsystem aus $[RhCl(cod)]_2$ und $P(NMe_2)_3$ ergänzt somit den bereits beschriebenen Phosphinit-Katalysator, indem es die Funktionalisierung von in *ortho*-Position unsubstituierten Phenolen ermöglicht (Schema 112).

In jüngerer Zeit wurden Chlorphosphane^[131,132] als weniger giftige, alternative Präliganden in der rhodiumkatalysierten direkten Arylierung von Phenolen untersucht.^[206]



Schema 112. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von Phenol (**295**).

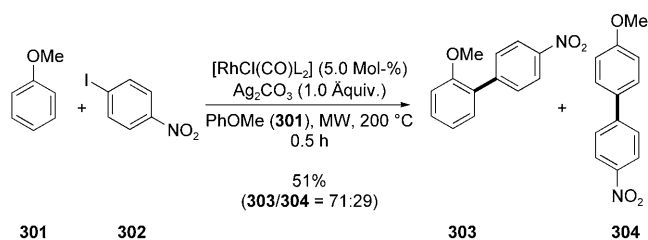
Unter einer Auswahl von Chlorphosphan-Präligand bewirkte iPr_2PCl (**299**) nicht nur die effizienteste Katalyse, sondern ermöglichte auch erheblich niedrigere Katalysatorbeladungen (Schema 113). Zufriedenstellende Aktivitäten wurden allerdings nur bei Umsetzungen *ortho*-substituierter Phenole



Schema 113. Direkte Arylierungen von Phenol **297** mit Chlorphosphan **299** als Präligand und Struktur des wohldefinierten Rhodiumkatalysators **300**.

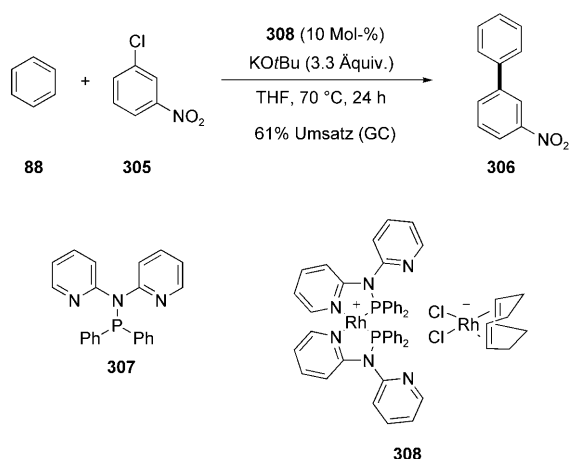
erreicht. Der separat hergestellte, luftstabile Rhodiumkomplex **300** erwies sich ebenfalls als katalytisch aktiv. Spektroskopische Daten wiesen außerdem auf eine In-situ-Bildung dieses Komplexes unter den gegebenen Reaktionsbedingungen hin, was klar aufzeigt, dass diese Reaktionen unter Bildung eines cyclometallierten Phosphinitkomplexes verlaufen.

Die rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von einfachen Arenen ohne dirigierende Gruppen konnte mit $P[OCH(CF_3)_2]_3$ als starkem π -Akzeptorligand unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt werden.^[207,208] Die direkte Arylierung von monosubstituierten Arenen ohne Chelatkontrolle führte zur Bildung von *ortho*- und *para*-substituierten Regioisomerenmischungen (Schema 114). Die Isomerenverteilung spricht dafür, dass ein Mechanismus ähnlich der elektrophilen aromatischen Substitution vorliegt.



Schema 114. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von Anisol (**301**) ($L = P[OCH(CF_3)_2]_3$).

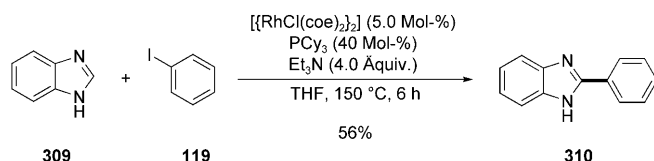
Ein in situ aus $[RhCl_2(cod)]_2$ und dem P,N-Liganden **307** erzeugtes Katalysatorsystem ermöglichte ebenso wie der isolierte Homodimetallkomplex **308** die intermolekulare direkte Arylierung von elektronisch nichtaktivierten Arenen.^[209] Neben Aryliodiden und -bromiden konnten auch preiswertere Arylchloride als Elektrophile verwendet werden (Schema 115). Die C-H-Funktionalisierung von Toluol ergab *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierte Regioisomere im Verhältnis 71:19:10. Anhand dieser Beobachtung sowie einer Hammett-Korrelation wurde für den Reaktionsmechanismus



Schema 115. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung mit Arylchlorid **305** in Gegenwart des Homodimetallkatalysators **308**.

die Bildung radikalischer Zwischenstufen in Betracht gezogen.

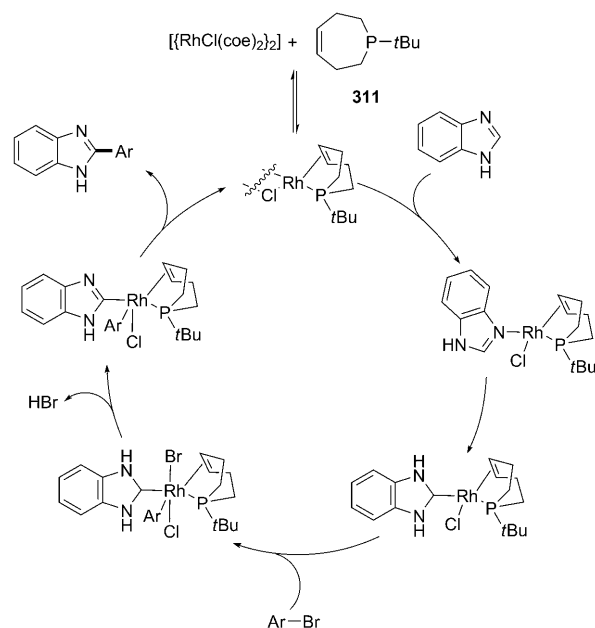
Auf der Grundlage umfangreicher mechanistischer Studien zur katalytischen Hydroarylierung^[10a,e] entwickelten Bergman, Ellman und Mitarbeiter eine effiziente intermolekulare rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von elektronenreichen N-Heteroarenen.^[210] Hierbei wurden Aryliodide als Elektrophile und ein Katalysatorsystem aus $[\text{RhCl}(\text{coe})_2]_2$ und dem elektronenreichen Phosphan PCy_3 verwendet, das Arylierungen freier NH-Benzimidazole an der C2-Position ermöglichte (Schema 116). Weitere mechanistische Studien



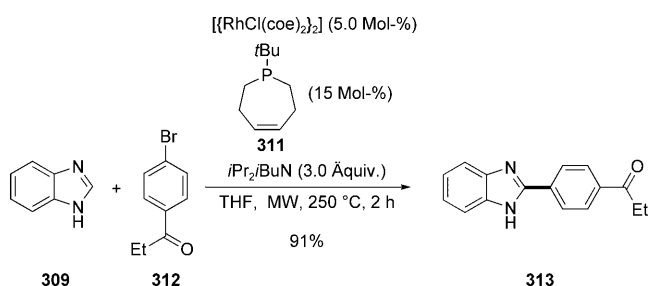
Schema 116. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von Benzimidazol (**309**).

offenbarten, dass die Arylierung mit einer Tautomerisierung des Heteroarens unter Bildung eines NHC-Rhodium-Komplexes als Schlüsselintermediat beginnt (Schema 117). Ein Nachteil dieser Reaktion ist, dass C-H-Bindungsbrüche an den organischen Substituenten des koordinierten Phosphans zu erheblichen Mengen hydrodehalogenerter Nebenprodukte führen. Mit Phosphopin **311** als Ligand konnte jedoch ein deutlich selektiverer Katalysator erhalten werden,^[211] der einen erweiterten Anwendungsbereich aufwies und z. B. die effiziente C-H-Funktionalisierung mit Arylbromiden ermöglichte (Schema 118).^[211]

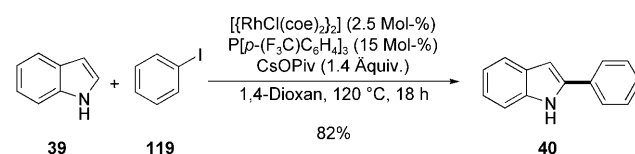
Eine direkte Arylierung von freien NH-Pyrrolen und (Aza)indolen an der C2-Position wurde von Sames et al. unter Verwendung eines von einem elektronenarmen Phosphan abgeleiteten Rhodiumkomplex mit CsOPiv als Base entwickelt (Schema 119).^[212] Es wurde vorgeschlagen, dass die Reaktion mit der oxidativen Addition des Aryliodids an den Rhodium(I)-Komplex **314** beginnt, einhergehend mit einer reversiblen Koordination des Indols unter Bildung des



Schema 117. Vorschlag zum Mechanismus der rhodiumkatalysierten direkten Arylierung von Benzimidazolen mit Ligand **311**.



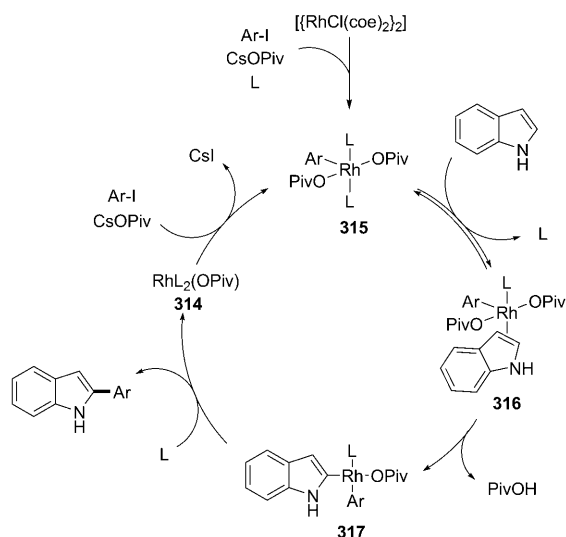
Schema 118. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung mit Bromid **312**.



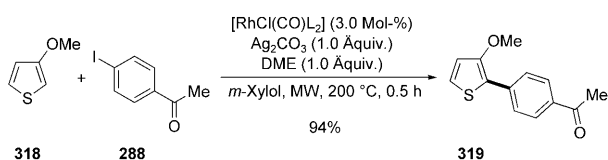
Schema 119. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von Indol (**39**).

Rhodium(III)-Komplexes **316** (Schema 120). Daran anschließend findet der C-H-Bindungsbruch durch Einwirkung des koordinierten Pivalats statt, bevor schließlich das arylierte Indol durch reduktive Eliminierung entsteht und zugleich der katalytisch aktive Rhodium(I)-Komplex **314** regeneriert wird.

Itami et al. stellten außerdem fest, dass ihr Verfahren der rhodiumkatalysierten direkten Arylierung nicht auf Arene als pronukleophile Substrate beschränkt ist, sondern auch auf die direkte Funktionalisierung von Heteroarenen übertragen werden kann.^[207,208] Mit DME als Additiv führt diese Methode zur hochselektiven direkten Arylierung mit Aryliodiden. Furane und Thiophene ergaben monoarylierte Produkte (Schema 121), während Indole zu Regioisomerengemischen führten.

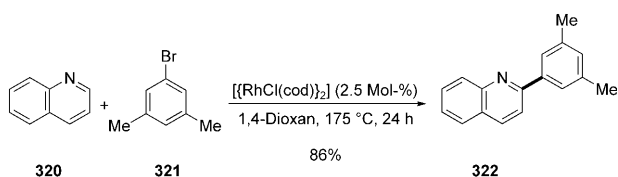


Schema 120. Vorschlag zum Mechanismus der rhodiumkatalysierten direkten Arylierung von Indolen ($L = P[(p-F_3C)C_6H_4]_3$).



Schema 121. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von Thiophen **318** ($L = P[OCH(CF_3)_2]_3$).

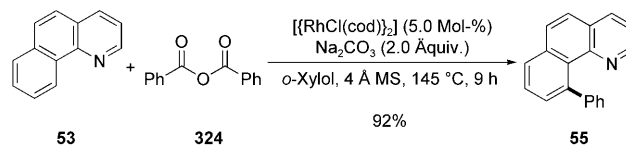
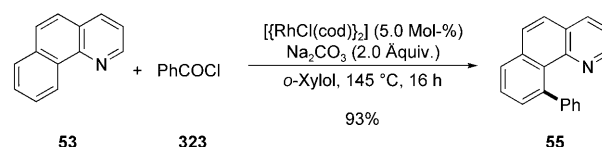
Ein wichtiger Fortschritt bei der direkten C-H-Funktionalisierung von Pyridinderivaten wurde kürzlich von Bergman, Ellman und Mitarbeitern erzielt,^[213] die hierbei über die direkte Arylierung von einfachen elektronenarmen N-Heteroarenen mit hoher Regioselektivität berichteten. Diese rhodiumkatalysierten Reaktionen benötigten zwar relativ hohe Reaktionstemperaturen, es waren aber keine zusätzlichen Liganden erforderlich (Schema 122). Im Vergleich mit



Schema 122. Rhodiumkatalysierte direkte Arylierung von Chinolin (**320**).

der palladium- oder kupferkatalysierten direkten Arylierung von Pyridin-*N*-oxiden^[75,188] oder *N*-Iminopyridinium-yliden (Abschnitte 4.1 und 4.2)^[98] bietet die Methode Vorteile bezüglich Kosten und Handhabung.

Als Alternative zur Verwendung von Arylhalogeniden wurden neuerdings auch direkte Arylierungen von Heteroarenen mit Carbonsäurechloriden^[214] und Carbonsäureanhydriden^[215] über decarbonylierende Verfahren durchgeführt (Schema 123). So konnten Chinolinderivate sehr effizient mit

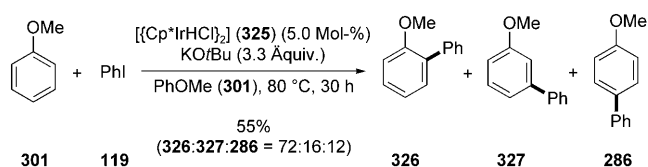


Schema 123. Rhodiumkatalysierte decarbonylierende direkte Arylierung mit Carbonsäurederivaten **323** und **324**.

den elektrophilen Substraten **323** und **324** regioselektiv aryliert werden.

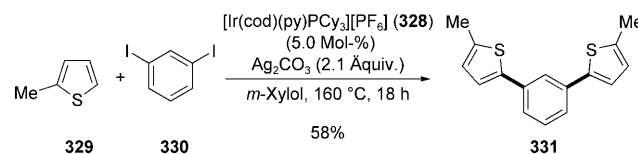
4.5. Iridiumkatalysierte direkte Arylierungen

Fälle iridiumkatalysierter direkter Arylierungen findet man bislang selten. In einem ersten Beispiel wurde gezeigt, dass das Iridiumhydrid $[Cp^*IrHCl]_2$ (**325**) die direkte Arylierung von einfachen Arenen katalysiert.^[216] Die Reaktion läuft schon bei relativ niedrigen Temperaturen ab, bleibt aber auf die Verwendung von Aryliodiden als Elektrophile beschränkt und erfordert eine relative starke Base, $KOtBu$. Mit monosubstituiertem Aren **301** als Substrat wurde ein Gemisch von *ortho*-, *meta*- und *para*-disubstituierten Regioisomeren im Verhältnis 72:16:12 erhalten, was auf einen Radikalmechanismus hindeutet (Schema 124).



Schema 124. Iridiumkatalysierte direkte Arylierung von Anisol (**301**).

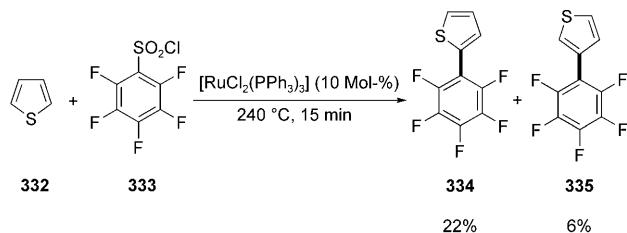
In der Folge wurden mehrere direkte Arylierungen von elektronenreichen Heteroarenen mit Aryliodiden in Gegenwart des Crabtree-Katalysators (**328**) und stöchiometrischer Mengen Silbersalz erarbeitet.^[217] Dieses Verfahren ermöglichte die effiziente Synthese von hochsubstituierten Arenen über zweifache C-H-Funktionalisierungen (Schema 125). Bei einer in niedriger Ausbeute verlaufenden Arylierung mit Anisol (**301**) deuteten die Regioselektivitäten auf einen elektrophilen Metallierungsprozess hin.



Schema 125. Iridiumkatalysierte direkte Arylierung von Thiophen **329**.

4.6. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierungen

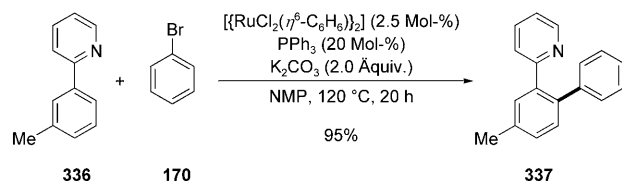
Bahnbrechende Studien von Lewis et al.^[218] und Murai et al.^[219] auf dem Gebiet der rutheniumkatalysierten C-C-Kupplung unter C-H-Bindungsbruch erbrachten wertvolle Erkenntnisse für die weitere Entwicklung katalytischer Hydroarylierungen^[220,221] sowie auch rutheniumkatalysierter direkter Arylierungen. Ein frühes Beispiel, das relativ drastische Reaktionsbedingungen erforderte, war die rutheniumkatalysierte direkte Arylierung von Arenen und Thiophen (**332**) mit Sulfonylchloriden als Arylierungsreagens (Schema 126).^[222]



Schema 126. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung mit Sulfonylchlorid **333**.

4.6.1. Aryliodide und -bromide

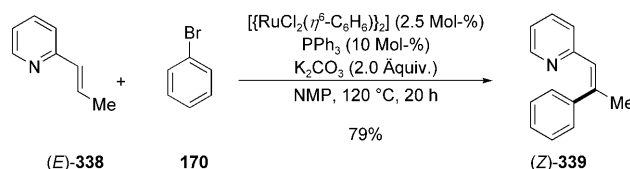
Oi, Inoue und Mitarbeiter nutzten das Katalysatorsystem aus $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)_2]$ und PPh_3 für die elegante direkte Arylierung von 2-Arylpyridinderivaten mit Arylbromiden als Elektrophilen (Schema 127).^[223] Das gleiche Verfahren ließ



Schema 127. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung mit Brombenzol (**170**).

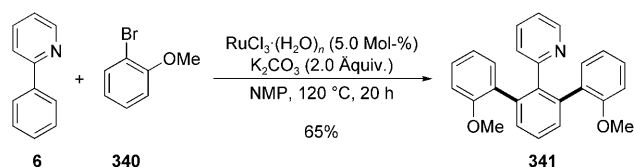
sich auf die direkte Arylierung von substituierten Ketiminen, Imidazolen und Oxazolen als pronukleophilen Ausgangsverbindungen übertragen.^[224] Umsetzungen dieser Substrate erwiesen sich als präparativ sehr wertvoll, da die 2-Oxazolinylsubstituenten leicht in eine Vielzahl von Funktionalitäten umgewandelt werden können.^[225] Darüber hinaus konnten Arylierungen von Alkenyl-C-H-Bindungen mit Arylbromiden unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen in hohen Ausbeuten durchgeführt werden (Schema 128).^[226]

Die phosphanfreie rutheniumkatalysierte direkte Arylierung mit Arylbromiden als Elektrophilen gelang unter Verwendung des polaren Lösungsmittels NMP mit löslichem $[\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})_n]$ als Katalysator.^[227] Dieses System bietet einen ökonomisch attraktiven Ansatz zur C-H-Funktionalisierung von Pyridin-, Oxazolin- und Pyrazolderivaten, und selbst sterisch gehinderte *ortho*-substituierte Arylbromide



Schema 128. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung von Alken (**(E)-338**) mit Brombenzol (**170**).

können als elektrophile Kupplungspartner eingesetzt werden (Schema 129).



Schema 129. Rutheniumkatalysierte phosphanfreie direkte Arylierung unter Verwendung von preiswertem $[\text{RuCl}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n]$.

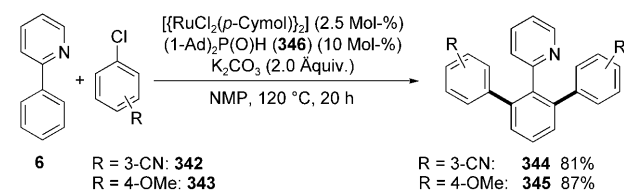
Eine weitere Anwendung, über die in jüngerer Zeit berichtet wurde, ist die rutheniumkatalysierte direkte Arylierung mit Aryliodiden und einem Aryliod(III)-dibenzoat als Arylierungsreagens in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Peroxid als Additiv.^[228]

4.6.2. Arylchloride

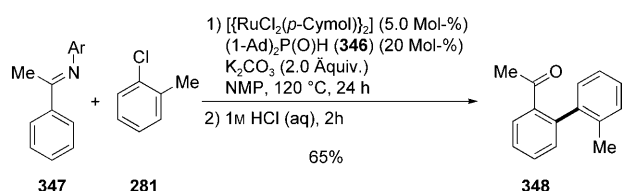
Wie schon erläutert (Abschnitt 4.1.3), sind unter den Arylhalogeniden die Arylchloride die wohl nützlichste Klasse elektrophiler Substrate. Das erste allgemein anwendbare Verfahren für die intermolekulare direkte Arylierung mit preiswerten Arylchloriden wurde mit einem in situ erzeugten Rutheniumkomplex erreicht.^[229] Der mit dem sekundären Phosphanoxid (SPO) $(1\text{-Ad})_2\text{P(O)H}$ (**346**) gebildete Komplex ermöglichte die effiziente und regioselektive Arylierung von Arenen mit Lewis-basischen funktionellen Gruppen. Als Beispiel wurden 2-Arylpyridine sehr effizient in *ortho*-Position sowohl durch elektronenarme als auch elektronenreiche – und somit für oxidative Additionen elektronisch deaktivierte – Arylchloride aryliert (Schema 130).

Mit Ketiminsubstituenten als dirigierender Gruppe wurden selektiv die monoarylierten Produkte erhalten, die sich durch Hydrolyse in die entsprechenden Ketone überführen ließen, was ein präparativ wertvoller Ansatz für die Einführung weiterer funktioneller Gruppen ist (Schema 131).^[229]

Neben den SPO-Rutheniumkomplexen wurden auch von Phosphan- und NHC-Liganden abgeleitete Katalysatoren für

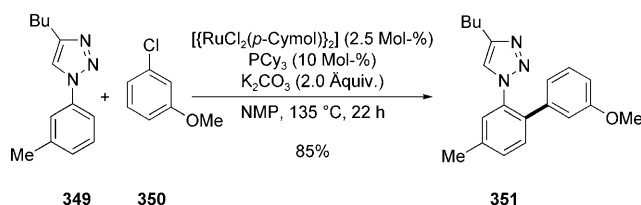


Schema 130. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierungen mit Chloriden **342** und **343**.



Schema 131. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung von Ketimin **347** mit Chlorid **281** (Ar = 4-MeOC₆H₄).

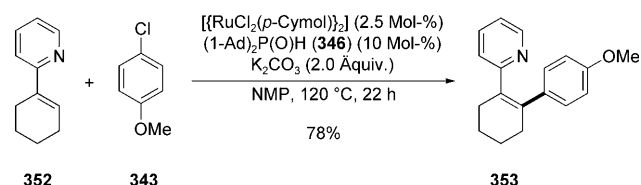
die direkte Arylierung mit Arylchloriden untersucht.^[229–233] Insbesondere erwies sich das Katalysatorsystem aus [RuCl₂-(*p*-Cymol)]₂ und PCy₃ als sehr effizient für die direkte Arylierung von *N*-Aryl-substituierten 1,2,3-Triazolen (Schema 132).^[230] Dank der herrschenden Chelatkontrolle verläu-



Schema 132. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung von 1,2,3-Triazol **349** mit Chlorid **350**.

fen diese Arylierungen ausschließlich am Aren und sind damit regioselektiv komplementär zu palladium-^[140,175,176] und kupferkatalysierten^[193] Umsetzungen von *N*-Aryl-1,2,3-triazolen.

Die direkte Arylierung von Alkenen mit Arylchloriden gelang sehr effizient und mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten unter Verwendung sowohl des Ruthenium(IV)-Benzylidens **356** (Grubbs-Katalysator) als auch eines in situ aus dem SPO **346** hergestellten Ruthenium-Katalysators (Schema 133).^[231] Die Diastereoselektivitäten dieser C-H-

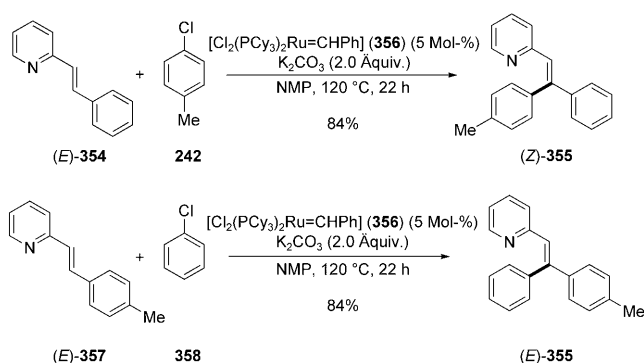


Schema 133. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung von Alken **352** mit Chlorid **343**.

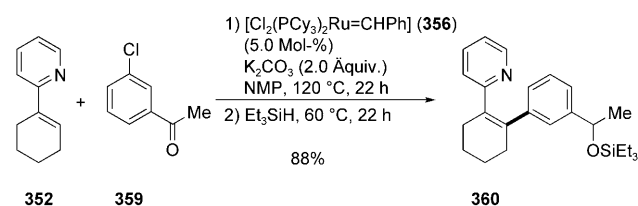
Funktionalisierung erwiesen sich als komplementär zu rutheniumkatalysierten Kreuzmetathesen und palladiumkatalysierten Mizoroki-Heck-Reaktionen (Schema 134).^[234]

In einem sehr interessanten Fall katalysierte ein einzelner Rutheniumkomplex eine Reaktionssequenz aus direkter Arylierung und Hydrosilylierung, mithin zwei mechanistisch sehr verschiedenartigen Reaktionen (Schema 135).^[231]

Experimentelle und theoretische Studien zum Reaktionsmechanismus rutheniumkatalysierter direkter Arylierungen mit (Pseudo)halogeniden waren bis zuletzt nicht verfügbar. Basierend auf mechanistischen Befunden, wie sie für

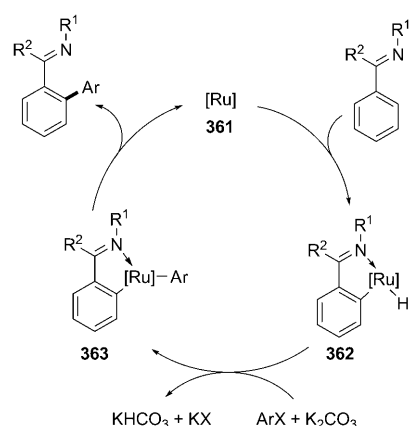


Schema 134. Rutheniumkatalysierte diastereoselektive direkte Arylierung von Alkenen.



Schema 135. Rutheniumkatalysierte Reaktionsfolge von direkter Arylierung/Hydrosilylierung.

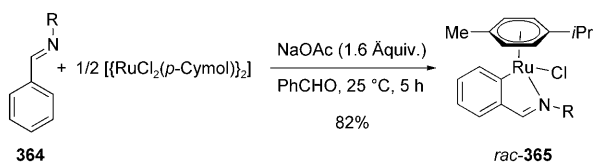
rutheniumkatalysierte Hydroarylierungen erworben wurden, erscheint ein Katalysezyklus beginnend mit einer Cyclometallierung am wahrscheinlichsten (Schema 136). Demnach



Schema 136. Vorschlag zum Mechanismus der rutheniumkatalysierten direkten Arylierung mit Arylhalogeniden.

würde eine Lewis-basische funktionelle Gruppe für die regioselektive Bildung des Ruthenacyclus **362** sorgen. Die nachfolgende Aktivierung des Arylhalogenids führt zum Komplex **363**, der abschließend durch reduktive Eliminierung zum Produkt führt und zugleich die katalytisch aktive Rutheniumspezies regeneriert.

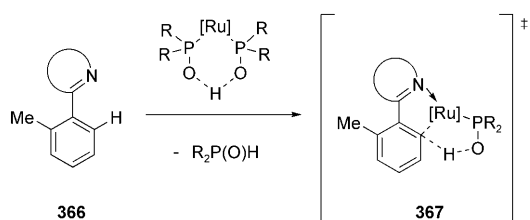
Bezüglich des Elementarschrittes des C-H-Bindungsbruchs könnte die Beobachtung von Davies et al. wichtig sein, wonach die Zugabe von NaOAc die stöchiometrische Synthese von Ruthenacyclen bei Umgebungstemperatur fördert (Schema 137).^[235] Dies deutet auf einen Mechanismus beste-



Schema 137. NaOAc-unterstützte Cyclometallierung ($R = (CH_2)_2OMe$).

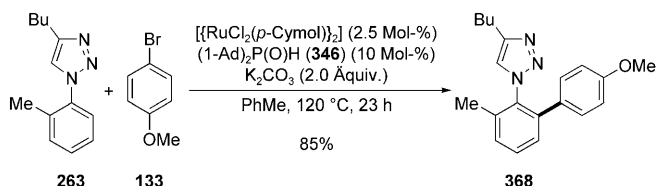
hend aus einer konzertierten Metallierung/Deprotonierung (CMD) hin.^[93] DFT-Rechnungen von Maseras, Dixneuf et al. sprechen ebenfalls deutlich für ein solches Szenario bei rutheniumkatalysierten direkten Arylierungen.^[236]

Bezüglich der Wirkungsweise (HA)SPO-abgeleiteter Komplexe schlugen wir das Übergangszustandsmodell **367** vor, das die hohe Effizienz dieser Spezies in rutheniumkatalysierten direkten Arylierungen erklären könnte (Schema 138).^[237] Auf der Grundlage dieses mechanistischen



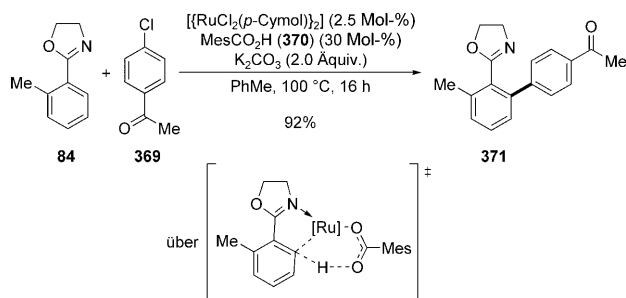
Schema 138. Vorschlag eines CMD-Mechanismus mit koordiniertem (HA)SPO.

Modells konnten erste rutheniumkatalysierte direkte Arylierungen mit Arylhalogeniden in schwach koordinierenden apolaren Lösungsmitteln wie Toluol entwickelt werden. So ermöglichte ein vom SPO **346** abgeleitetes Katalysatorsystem die regioselektive C-H-Funktionalisierung am Arenring N-Aryl-substituierter 1,2,3-Triazole (Schema 139).^[237]



Schema 139. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung in Toluol als apolarem Lösungsmittel.

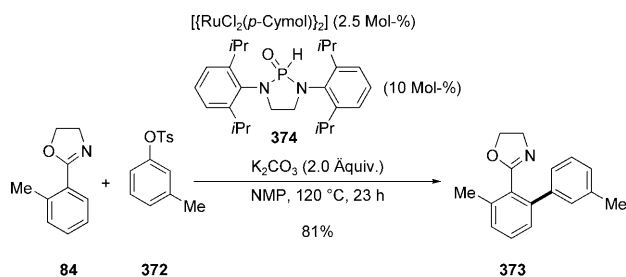
Vor dem Hintergrund, dass ein CMD-Mechanismus als sehr wahrscheinlich erschien, wurden als nächstes Carbonsäuren als Cokatalysatoren in der rutheniumkatalysierten direkten Arylierung getestet.^[237] Unter einer Vielzahl von Additiven erwies sich Mesitylcarbonsäure (**370**) als optimale Wahl, sodass die Arylierung von Pyridin-, 1,2,3-Triazol-, Oxazolin- und Pyrazolderivaten mit weitläufigem Substratspektrum gelang. Hinsichtlich der elektrophilen Substrate war das Katalysatorsystem nicht auf Arylbromide beschränkt, sondern konnte auch auf Arylchloride angewendet werden (Schema 140). Bezüglich des Reaktionsmechanismus wurde eine aktive Beteiligung der Carboxylatgruppen postuliert.



Schema 140. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung mit Carbonsäure **370** als Präligand und Vorschlag eines Übergangszustandsmodells.

4.6.3. Aryltosylate und Phenole

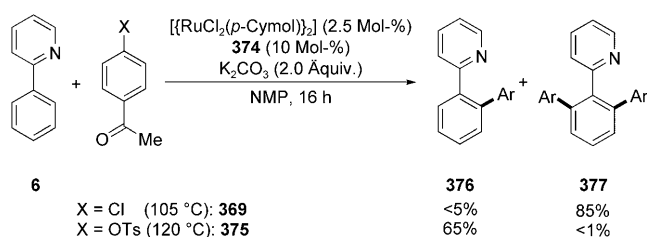
Aryltosylate sind gut handhabbare, feuchtigkeitsstabile Elektrophile, die leicht aus preiswerten Ausgangsverbindungen zugänglich sind. Ein vom HASPO **374**^[131] abgeleiteter Rutheniumkomplex ermöglichte die erste direkte Arylierung^[183] mit Aryltosylaten.^[238] Bemerkenswerterweise konnten sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Tosylate eingesetzt werden, wobei Pyridin-, Oxazolin- und Pyrazolderivate als Pronukleophile dienten (Schema 141). Durch



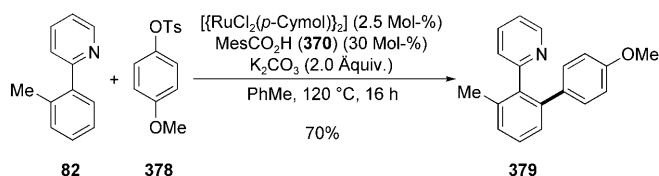
Schema 141. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung mit Tosylat **372**.

geschickte Wahl des Elektrophils gelang es, selektive Mono- und Diarylierungen durchzuführen. Während Arylchloride zu diarylierten Produkten führten, wurden mit Aryltosylaten die entsprechenden monoarylierten Derivate erhalten (Schema 142).

Ein von der Carbonsäure **370** abgeleitetes Katalysatorsystem im apolaren Lösungsmittel Toluol fand Anwendung in der direkten Arylierung mit anspruchsvollen Aryltosylaten als elektrophilen Reagentien (Schema 143).^[237]

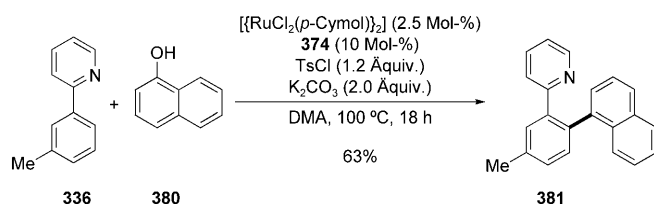


Schema 142. Selektivität bei rutheniumkatalysierten direkten Arylierungen durch die Wahl des Elektrophils ($Ar = 4-MeC(O)C_6H_4$).



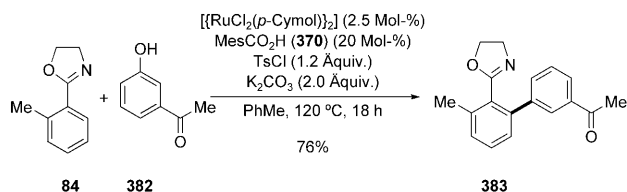
Schema 143. Rutheniumkatalysierte direkte Arylierung mit Carbonsäure **370** als Cokatalysator.

Die hervorragende Stabilität von Rutheniumkomplexen zeigte sich ebenfalls in der Entwicklung der ersten direkten Arylierung mit preiswerten und leicht zugänglichen Phenolen als Proelektrophile.^[239] Diese operativ einfache, formal dehydratisierende direkte Arylierung, die mit einem vom HASPO **374** abgeleiteten Rutheniumkatalysator und Sulfonylchlorid als Additiv durchgeführt wurde, erwies sich als bemerkenswert chemo- und stereoselektiv. Die Transformation umfasst sowohl Funktionalisierungen der C-H- als auch der C-OH-Bindungen, und die Bildung unerwünschter Nebenprodukte durch Arylierung des Phenols^[202] oder desulfinylierende Kupplungen^[240] wurde nicht beobachtet (Schema 144).^[239] Das Verfahren erwies sich als allgemein



Schema 144. Rutheniumkatalysierte formale dehydratisierende direkte Arylierung mit Phenol **380**.

anwendbar und ermöglichte die Funktionalisierung von Arenen mit unterschiedlichsten dirigierenden Gruppen sowohl mit elektronenreichen als auch elektronenarmen Phenolen als Proelektrophilen. Außerdem verlief diese Umsetzung sehr effizient im apolaren Lösungsmittel Toluol, wenn Carbonsäure **370** als Cokatalysator zugegen war (Schema 145).^[239]



Schema 145. Rutheniumkatalysierte formale dehydratisierende direkte Arylierung in Toluol als apolarem Lösungsmittel.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Entwicklung von Methoden für die direkte Arylierung von (Hetero)arenen durch C-H-Bindungsbruch ist inzwischen soweit vorangeschritten, dass diese in zunehmen-

dem Maße als gangbare Alternativen zu herkömmlichen Kreuzkupplungen anzusehen sind. So stehen z. B. sehr effiziente Verfahren für metallkatalysierte oxidative direkte Arylierungen mit metallorganischen Reagentien, aber auch mit einfachen Arenen zur Verfügung. Aus präparativer Sicht sind hier insbesondere die Umsetzungen mit einfachen Arenen äußerst attraktiv. Allerdings stellen die Verwendung atom-ökonomischer terminaler Oxidationsmittel und die Entwicklung regioselektiver Methoden für intermolekulare Arylierungen nach wie vor große Herausforderungen dar. Ebenfalls erstrebenswert wären allgemein anwendbare Methoden für die chemoselektive intermolekulare dehydrierende aromatische Kreuzkupplung mit äquimolaren Mengen der Ausgangsverbindungen. Als alternative Strategie fanden Aryl-(pseudo)halogenide breite Anwendung, wobei insbesondere die Verwendung preiswerter, leicht zugänglicher Arylchloride, -tosylate und -mesylate sowie von Phenolen als (pro)elektrophilen Kupplungspartnern hervorzuheben ist.

Bis vor kurzem noch wurden die meisten katalytischen direkten Arylierungen mit Palladium-, Rhodium- oder Rutheniumkatalysatoren ausgeführt. In den letzten rund drei Jahren erwiesen sich weniger teure Kupfer-, Eisen- und Nickelverbindungen ebenfalls als sehr aktiv bei katalytischen direkten Arylierungen, und die Anwendung solcher Komplexe birgt ein großes Potenzial für zukünftige Entwicklungen.

Ohne Zweifel wurden in der Chemie der katalytischen direkten Arylierung in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. Allerdings sind noch erhebliche Forschungsanstrengungen erforderlich, um selektive C-H-Funktionalisierungen von hochfunktionalisierten komplexen Ausgangsverbindungen zu ermöglichen. Darüber hinaus verlangt eine Verwendung übergangsmetallkatalysierter direkter Arylierungen in industriellen Verfahren bessere Regioselektivitäten und Effizienzen. Vor allem in Anbetracht der ökonomischen Vorteile und umweltschonenden Eigenschaften der katalytischen C-H-Funktionalisierung darf man weitere aufregende Entwicklungen in diesem Forschungsgebiet erwarten.

Abkürzungen

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Ad	Adamantyl
aq	wässrig
BQ	<i>p</i> -Benzochinon
<i>i</i> Bu	Isobutyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
CMD	konzertierte Metallierung/Deprotonierung
cod	1,4-Cyclooctadien
coe	Cycloocten
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenacetone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMA	<i>N,N'</i> -Dimethylacetamid

DME	1,2-Dimethoxyethan
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendiamin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
dppm	Bis(diphenylphosphanyl)methan
dtbpy	Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
ee	Enantiomerenüberschuss
(HA)SPO	(heteroatomsubstituiertes) sekundäres Phosphanoxid
KIE	kinetischer Isotopeneffekt
L	Ligand
Mes	Mesityl
MOM	Methoxymethylether
Ms	Methylsulfonyl
MS	Molekularsieb
MW	Mikrowellenbestrahlung
NHC	N-heterocyclisches Carben
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinon
PAH	polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoff
Piv	Pivalat
<i>i</i> Pr	Isopropyl
S _E Ar	Elektrophile aromatische Substitution
TEMPO	2,2',6,6'-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TON	Turnover-Zahl
Ts	4-Toluolsulfonyl

Wir danken allen Mitarbeitern, die zum Erfolg unserer Forschungen zur C-H-Funktionalisierung beigetragen haben. Die hier zitierten Arbeiten unserer Gruppe wurden von der DFG, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Alexander von Humboldt-Stiftung (Stipendium für R.V. und A.R.K.) und dem Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (Stipendium für R.V.) finanziell unterstützt. Stefan Beußhausen danken wir für seine Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.

Eingegangen am 3. Juni 2009

Online veröffentlicht am 8. Dezember 2009

Übersetzt von Dr. Achim Krotz, San Diego

- [1] L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [2] Übersichtsartikel zur Synthese von Biarylen: a) G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427; b) J. P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710; c) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; d) A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; e) L. Anastasia, E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2002**; f) G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **2001**, *82*, 1–294.
- [3] R. Capdeville, E. Buchdunger, J. Zimmermann, A. Matter, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 493–502.
- [4] a) A. Markham, K. L. Goa, *Drugs* **1997**, *54*, 299–311; b) K. F. Croom, G. M. Keating, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **2004**, *4*, 395–404; c) M. Sharpe, B. Jarvis, K. L. Goa, *Drugs* **2001**, *61*, 1501–1529; d) S. Yusuf, *Am. J. Cardiol.* **2002**, *89*, 18A–26A.
- [5] M. E. Matheron, M. Porchas, *Plant Dis.* **2004**, *88*, 665–668.
- [6] E. Poetsch, *Kontakte (Darmstadt)* **1988**, *2*, 15–28.
- [7] a) F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185; b) F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382–2384; c) F. Ullmann, P. Sponagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211–2212; d) I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691–1692.
- [8] Neuere Übersichtsartikel zu herkömmlichen Kreuzkupplungen: a) N. Marion, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440–1449; b) D. Ma, Q. Cai, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450–1460; c) S. E. Denmark, C. S. Regens, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486–1499; d) B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500–1511; e) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555–1564; f) A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643; g) J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469, zit. Lit.
- [9] Ausgewählte Veröffentlichungen unserer Arbeitsgruppen zu herkömmlichen Kreuzkupplungen: a) L. Ackermann, A. Althammer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3457–3460; b) L. Ackermann, R. Born, J. H. Spatz, A. Althammer, C. J. Gschrei, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 209–214; c) L. Ackermann, C. J. Gschrei, A. Althammer, M. Rieder, *Chem. Commun.* **2006**, 1419–1421; d) L. Ackermann, J. H. Spatz, C. J. Gschrei, R. Born, A. Althammer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7789–7792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7627–7630; e) L. Ackermann, R. Born, J. H. Spatz, D. Meyer, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7382–7386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7216–7219; f) L. Ackermann, R. Born, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2497–2500; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2444–2447.
- [10] Übersichtsartikel zur C-H-Funktionalisierung: a) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2009**, DOI: 10.1021/cr900005n; b) M. Miura, T. Satoh in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 335–362; c) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949–957; d) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013–3039; e) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013–1025; f) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238; g) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35–41; h) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193; i) L. Ackermann, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 35–60; j) L. Ackermann, *Synlett* **2007**, 507–526; k) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200–205; l) I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036–1045; m) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, *446*, 391–393; n) M. Schnürch, R. Flasiak, A. F. Khan, M. Spina, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283–3307; o) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, D. Shabashov, Q.-N. Pham, A. Lazareva, *Synlett* **2006**, 3382–3388; p) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67–72; q) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826–834; r) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1808–1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698–1712.
- [11] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695–705.
- [12] Übersichtsartikel: a) G. Lessene, K. S. Feldman in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) V. T. Trepohl, M. Oestreich in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 221–270.
- [13] I. Omae, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 995–1023.
- [14] S. Oi, S. Fukita, Y. Inoue, *Chem. Commun.* **1998**, 2439–2440.

- [15] A. A. Peterson, K. McNeill, *Organometallics* **2005**, 25, 4938–4940.
- [16] a) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2229–2301; b) K. Ueura, S. Miyamura, T. Satoh, M. Miura, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2821–2826.
- [17] S. Miyamura, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2438–2442.
- [18] T. Vogler, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, 10, 129–131.
- [19] S. Kirchberg, T. Vogler, A. Studer, *Synlett* **2008**, 2841–2845.
- [20] X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12634–12635.
- [21] R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3510–3511.
- [22] Z.-J. Shi, B.-J. Li, X. Wan, J. Cheng, Z. Fang, B. Cao, C. Qin, Y. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5650–5654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5554–5558.
- [23] S.-D. Yang, C.-L. Sun, Z. Fang, B.-J. Li, Y.-Z. Li, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1495–1498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1473–1476.
- [24] D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17676–17677.
- [25] S.-D. Yang, B.-J. Li, X. Wan, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6066–6067.
- [26] H. Kawai, Y. Kobayashi, S. Oi, Y. Inoue, *Chem. Commun.* **2008**, 1464–1466.
- [27] D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7330–7331.
- [28] F. Kakiuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1698–1699.
- [29] F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5936–5945.
- [30] a) S. J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14220–14221; siehe auch: b) D. V. Gribkov, S. J. Pastine, M. Schnürch, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11750–11755.
- [31] K. Kitazawa, T. Kochi, M. Sato, F. Kakiuchi, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1951–1954.
- [32] B. Plietker, *Iron Catalysis in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [33] J. Norinder, A. Matsumoto, N. Yoshikai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5858–5859.
- [34] N. Yoshikai, A. Matsumoto, J. Norinder, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2969–2972; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2925–2928.
- [35] J. Wen, J. Zhang, S.-Y. Chen, J. Li, X.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9029–9032; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8897–8900.
- [36] I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1119–1122.
- [37] Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7166–7169.
- [38] C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 633–639.
- [39] Neuere Übersichtsartikel: a) M. Oestreich, *The Mizoroki-Heck Reaction*, Wiley-VCH, Chichester, **2009**; b) Ref. [12b].
- [40] Ausgewählte, neuere Veröffentlichungen: a) T. Yokota, M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1476–1477; b) M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1221–1226; c) M. Dams, D. E. de Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3636–3639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3512–3515, zit. Lit.
- [41] Asymmetrische Varianten: a) K. Mikami, M. Hatano, M. Terada, *Chem. Lett.* **1999**, 55–56; b) J. A. Schiffrer, A. B. Machotta, M. Oestreich, *Synlett* **2008**, 2771–2774.
- [42] M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1586–1587.
- [43] R. van Helden, G. Verberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, 84, 1263–1273.
- [44] a) H. Iataaki, H. Yoshimoto, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 76–79; b) H. Yoshimoto, H. Itatani, *J. Catal.* **1973**, 31, 8–12; c) F. R. S. Clark, R. O. C. Norman, C. B. Thomas, J. S. Wilson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 1289–1295.
- [45] A. Shiotani, H. Itatani, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 478–479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 471–472.
- [46] Weitere frühe Beiträge: a) H. Yoshimoto, H. Itatani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 2490–2492; b) B. Akermarck, L. Ebberson, E. Jonsson, E. Petterson, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1365–1367; c) H.-J. Knölker, N. O'Sullivan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1695–1698.
- [47] I. Hideo, Y. Yoshifumi, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2938–2942.
- [48] Hier ist zu beachten, dass einige dieser oxidativen intramolekularen Indolsynthesen ohne Übergangsmetallkatalysator ausgeführt wurden: W. Yu, Y. Du, K. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2417–2420.
- [49] H.-J. Knölker, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 8–13.
- [50] Ausgewählte frühe Beispiele: a) H.-J. Knölker, N. O'Sullivan, *Tetrahedron* **1994**, 50, 10893–10908; b) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, A. Wagner, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8267–8270; c) H. Hagelin, J. D. Oslob, B. Akermarck, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2413–2416.
- [51] Eine kürzlich beschriebene Anwendung dieser Strategie in der Synthese von Indolen: S. Würtz, S. Rakshit, J. J. Neumann, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7340–7343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7230–7233.
- [52] Synthese von Fullerenen durch oberflächenkatalysierte Cyclodehydrierung: G. Otero, G. Biddau, C. Sánchez-Sánchez, R. Caillard, M. F. López, C. Rogero, F. J. Palomares, N. Cabello, M. A. Basanta, J. Ortega, J. Méndez, A. M. Echavarren, R. Pérez, B. Gómez-Lor, J. A. Martín-Gago, *Nature* **2008**, 454, 865–868.
- [53] a) T. Watanabe, S. Ueda, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Chem. Commun.* **2007**, 4516–4518; b) T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4720–4726.
- [54] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6438–6461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338–6361.
- [55] a) B. Liégault, D. Lee, M. P. Huestis, D. R. Stuart, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5022–5028; b) ein alternativer Zugang zu Carbazolderivaten durch C-N-Kupplung unter C-H-Bindungsbruch: W. C. P. Tsang, N. Zheng, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14560–14561.
- [56] E. M. Beccalli, G. Brogini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5318–5365.
- [57] H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6082–6083.
- [58] a) K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5074–5075; b) M. Takahashi, K. Masui, H. Sekiguchi, N. Kobayashi, A. Mori, M. Funhashi, N. Tamaoki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10930–10933; c) N. Masuda, S. Tanba, A. Sugie, D. Monguchi, N. Koumura, K. Hara, A. Mori, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2297–2300.
- [59] K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14047–14049.
- [60] S. R. Whitfield, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15142–15143.
- [61] A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2439–2463.
- [62] X. Chen, G. Dobereiner, X.-S. Hao, R. Giri, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3085–3089.
- [63] S. Oi, H. Sato, S. Sugawara, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1823–1826.
- [64] Rutheniumkatalysierte oxidative Alkylierung von Arenen mit Cycloalkanen in Gegenwart von Peroxiden: G. Deng, L. Zhao, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6374–6378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6278–6282.

- [65] D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172–1175.
- [66] Metallfreie oxidative Kreuzkupplung von nichtfunktionalisierten Arenen: Y. Kita, K. Morimoto, M. Ito, C. Ogawa, A. Goto, T. Dohi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668–1669.
- [67] D. R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072–12073.
- [68] a) T. A. Dwight, N. R. Rue, R. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137–3139; b) S. Potavathi, A. S. Dumas, T. A. Dwight, G. R. Naumiec, J. M. Hammann, B. DeBoef, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4050–4053.
- [69] N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3185–3189; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3125–3129.
- [70] E. M. Beck, N. P. Grimster, R. Hatley, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528–2529.
- [71] K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904–11905.
- [72] J.-B. Xia, S.-L. You, *Organometallics* **2007**, *26*, 4869–4871.
- [73] B.-J. Li, S.-L. Tian, Z. Fang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1131–1134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115–1118.
- [74] G. Brasche, J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207–2210.
- [75] L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020–18021.
- [76] S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254–9256.
- [77] R. Li, L. Jiang, W. Lu, *Organometallics* **2006**, *25*, 5973–5975.
- [78] Oxidative Arylierung von *para*-Xylol: Y. Rong, R. Li, W. Lu, *Organometallics* **2007**, *26*, 4376–4378.
- [79] Decarboxylierende oxidative Arylierung von Alkenen: a) A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250–11251; b) D. Tanaka, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433–436; c) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323–10333.
- [80] Beispiele decarboxylierender Kreuzkupplungen mit aromatischen (Pseudo)halogeniden: a) L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664; b) P. Forgiione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351; c) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248–15249, zit. Lit.; d) siehe auch: C. Peschko, C. Winkhofer, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147–1152.
- [81] Übersichtsartikel: L. J. Goossen, N. Rodríguez, K. Goossen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120.
- [82] A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 6312–6314.
- [83] C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194–4195.
- [84] D. E. Ames, D. Bull, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 383–387.
- [85] a) D. E. Ames, A. Opalko, *Synthesis* **1983**, 234–235; b) D. E. Ames, A. Opalko, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1919–1925.
- [86] N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai, *Heterocycles* **1982**, *19*, 235–245.
- [87] Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327–2333.
- [88] Y. Akita, Y. Itagaki, S. Takizawa, A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477–1480.
- [89] T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1820–1822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740–1742.
- [90] T. Satoh, M. Miura, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 61–84.
- [91] a) D. D. Hennings, S. Iwasa, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2–3; b) intramolekulare direkte Arylierung von Phenolen ohne Übergangsmetallkatalysatoren: G. B. Bajracharya, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4625–4628.
- [92] M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497.
- [93] Frühere Vorschläge eines CMD-Mechanismus: a) V. I. Sokolov, L. L. Troitskaya, O. A. Reutov, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *182*, 537–546; b) D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754–13755; c) W. J. Tenn III, K. J. H. Young, G. Bhalla, J. Oxgaard, W. A. Goddard III, R. A. Periana, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14172–14173; d) Y. Feng, M. Lail, K. A. Barakat, T. R. Cundari, T. B. Gunnoe, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14174–14175; e) Übersichtsartikel: A. D. Ryabov, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403–424.
- [94] D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066–1067.
- [95] D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880–6886.
- [96] S. Pascual, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6021–6029.
- [97] Übersichtsartikel zum Mechanismus katalytischer direkter Arylierungen: P. de Mendoza, A. M. Echavarren in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 363–399.
- [98] *N*-Iminopyridinium-ylide als Substrate für palladiumkatalysierte regioselektive direkte Arylierungen: A. Larivée, J. J. Mousseau, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 52–54.
- [99] M. Hapke, L. Brandt, A. Lützen, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2782–2797.
- [100] K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4773–4776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4695–4698.
- [101] L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1058–1068.
- [102] L.-C. Campeau, D. J. Schipper, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3266–3267.
- [103] Weitere Beispiele palladiumkatalysierter direkter Arylierungen an C(sp³)-H-Bindungen: a) M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J.-L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157–15166; b) H. Ren, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3541–3544; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462–3465; c) O. Baudoin, A. Herrbach, F. Gueritte, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5914–5918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5736–5740; d) M. Catellani, E. Motti, S. Ghelli, *Chem. Commun.* **2000**, 2003–2004; e) G. Dyker, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 739–742; f) G. Dyker, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6426–6428; g) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1079–1081; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1023–1025, zit. Lit.
- [104] L.-C. Campeau, M. Bertrand-Laperle, J.-P. Leclerc, E. Villemure, S. Goresky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276–3277.
- [105] Phosphanfreie palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Heteroarenen mit Pivalinsäure als Kokatalysator: D. Zhao, W. Wang, S. Lian, F. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1337–1340.
- [106] Frühere Arbeiten zur palladiumkatalysierten direkten Arylierung mit CsOPiv als Base: a) M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14326–14327; b) M. A. Campo, Q. Huang, T. Yao, Q. Tian, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11506–11507.
- [107] S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.
- [108] Ausgewählte Beispiele: a) T. Satoh, Y. Kametani, Y. Terao, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5345–5348; b) Y. Kametani, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2655–2658; c) Y. Terao, Y. Kametani, H. Wakui, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5967–5974.

- [109] Siehe auch: a) O. Dogan, N. Gurbuz, I. Özdemir, B. Cetinkaya, *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 569–574; b) I. Özdemir, S. Demir, B. Cetinkaya, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9791–9798.
- [110] Palladium(IV)-Zwischenstufen in palladiumvermittelten Alkylierungen: a) J. S. McCallum, J. R. Gasdaska, L. S. Liebeskind, S. J. Tremont, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4085–4088; b) S. J. Tremont, H. U. Rahman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759–5760.
- [111] Weitere Studien zur Bildung von Palladium(IV)-Komplexen: a) A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300–2301; b) A. R. Dick, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12790–12791; c) J. M. Racowski, A. R. Dick, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10974–10983, zit. Lit.
- [112] a) P. K. Byers, A. J. Canty, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1722–1724; b) A. J. Canty, M. C. Denney, G. van Koten, B. W. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **2004**, *23*, 5432–5439.
- [113] N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sandford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972–4973.
- [114] a) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4114–4116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046–4048; b) D. Shabashov, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4947–4949.
- [115] C. C. Scarborough, R. I. McDonald, C. Hartmann, G. T. Sazama, A. Bergant, S. S. Stahl, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2613–2615.
- [116] A. Lazareva, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5211–5213.
- [117] D. Shabashov, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3657–3659.
- [118] B. V. Subba Reddy, R. R. Leleti, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391–3394.
- [119] L. Caron, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4533–4536.
- [120] G. Dyker, S. Borowski, J. Heiermann, J. Körning, K. Opwis, G. Henkel, M. Köckerling, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 108–111.
- [121] G. Dyker, J. Körning, P. G. Jones, P. Bubenitschek, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2743–2745; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2502–2504.
- [122] M. Miura, S. Pivsa-Art, G. Dyker, J. Heiermann, T. Satoh, N. Masakatsu, *Chem. Commun.* **1998**, 1889–1890.
- [123] G. Dyker, J. Heiermann, M. Miura, J.-I. Inoh, S. Pivsa-Art, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3426–3433.
- [124] G. Dyker, J. Heiermann, M. Miura, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1127–1132.
- [125] a) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911; b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930.
- [126] L. Joucla, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673–714.
- [127] Beispiele für intramolekulare direkte Arylierungen von Indolen an der C3-Position: a) A. P. Kozikowski, D. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3317–3320; b) B. Malapel-Andrieu, J.-Y. Mérour, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11079–11094; c) A. Putey, L. Joucla, L. Picot, T. Besson, B. Joseph, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 867–879; d) H. Ohno, Y. Ohta, S. Oishi, N. Fujii, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2345–2348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2295–2298, zit. Lit.
- [128] X. Wang, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1476–1479.
- [129] N. Lebrasseur, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926–2927.
- [130] Z. Zhang, Z. Hu, Z. Yu, P. Lei, H. Chi, Y. Wang, R. He, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2415–2419.
- [131] L. Ackermann, *Synthesis* **2006**, 1557–1571.
- [132] L. Ackermann in *Trivalent Phosphorus Compounds in Asymmetric Catalysis, Synthesis and Applications* (Hrsg.: A. Börner), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 831–847.
- [133] L. Ackermann, S. Barfüsser, *Synlett* **2009**, 808–812.
- [134] F. Bellina, F. Benelli, R. Rossi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5529–5535.
- [135] G. Cusati, L. Djakovitch, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2499–2502.
- [136] L. Djakovitch, V. Dufaud, R. Zaidi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 715–724.
- [137] M. Miyasaka, A. Fukushima, T. Satoh, K. Hirano, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3674–3677.
- [138] T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5286–5287.
- [139] C.-H. Park, V. Ryabova, I. V. Seregin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159–1162.
- [140] S. Chuprakov, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333–2336.
- [141] Neuere Arbeiten zur palladiumkatalysierten direkten Arylierung oder Alkenylierung mit Triflaten: a) D. J. Schipper, M. El-Salfiti, C. J. Whipp, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4977–4983; b) M. Shimizu, K. Mochida, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9906–9910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9760–9764; c) J. Roger, H. Doucet, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 169–174; d) A. C. F. Cruz, N. D. Miller, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4391–4393, zit. Lit.
- [142] Neuere Beispiele: a) J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1179–1186; b) A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2183–2188; c) C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 647–650; d) F. Pozgan, J. Roger, H. Doucet, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 404–407; e) A. Battace, L. Ahmed, M. Lemhadri, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Organometallics* **2007**, *26*, 472–474; f) F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970–1980; g) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379–1382; h) B. B. Toure, B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1979–1982; i) F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3997–4005, zit. Lit.
- [143] S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467–473.
- [144] R. R. Sánchez, F. A. Zhuravlev, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5824–5825.
- [145] a) G. Turner, J. A. Morris, M. F. Greaney, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8142–8146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7996–8000; b) S. A. Ohnmacht, P. Mamone, A. J. Culshaw, M. F. Greaney, *Chem. Commun.* **2008**, 1241–1243.
- [146] Beispiele: a) A. L. Bowie, Jr., D. Trauner, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1581–1586; b) E. F. Flegeau, M. E. Popkin, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2717–2720; c) A. L. Bowie, Jr., C. C. Hughes, D. Trauner, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5207–5209, zit. Lit.
- [147] I. Era, R. Pohl, B. Klepetov, M. Hocek, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5389–5392.
- [148] I. Cerna, R. Pohl, M. Hocek, *Chem. Commun.* **2007**, 4729–4730.
- [149] T. E. Storr, A. G. Firth, K. Wilson, K. Darley, C. G. Baumann, I. J. S. Fairlamb, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6125–6137.
- [150] Weitere Beispiele für sequenzielle palladiumkatalysierte Umsetzungen mit direktem Arylierungsschritt: a) T. Gerfaud, L. Neuville, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 580–585; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 572–577; b) C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2347–2350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2289–2292; c) L. F. Tietze, F. Lotz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4676–4684, zit. Lit.
- [151] a) M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *239*, C35–C37; b) M. Catellani, M. C. Fagnola, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2559–2561; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2421–2422; c) M. Catellani, F. Frignani, A. Rangnoni, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 142–145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 119–122; neuere Übersichtsartikel zur Catellani-Reaktion: d) M. Catellani, E. Motti, N. Della Ca, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*,

- 1512–1522; e) M. Catellani, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 21–53.
- [152] F. Faccini, E. Motti, M. Catellani, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 78–79.
- [153] Siehe auch: N. Della Cá, G. Maestri, M. Catellani, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7850–7853.
- [154] D. J. Cárdenas, B. Martín-Matute, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5033–5040.
- [155] M. Lautens, D. Alberico, C. Bressy, Y.-Q. Fang, B. Mariampillai, T. Wilhelm, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 351–361.
- [156] B. Laleu, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9164–9167.
- [157] B. Mariampillai, J. Alliot, M. Li, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15372–15379.
- [158] J. Zhao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5340–5348.
- [159] a) A. Littke in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 25–67; b) R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, D. Holder, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283–2321.
- [160] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2002**, 2310–2311.
- [161] Siehe auch: M. Smet, J. Van Dijk, W. Dehaen, *Synlett* **1999**, 495–496.
- [162] Beispiele ähnlicher stufenweiser Carbazolsynthesen: a) T. Iwaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1505–1510; b) T. H. M. Jonckers, B. U. W. Maes, G. L. F. Lemièrre, G. Rombouts, L. Pieters, A. Haemers, R. A. Dommisse, *Synlett* **2003**, 615–618; c) I. C. F. R. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3737–3742; d) S. Hostyn, G. Van Baelen, G. L. F. Lemièrre, B. U. W. Maes, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2653–2660, zit. Lit.
- [163] R. Bedford, M. Betham, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9403–9410.
- [164] R. B. Bedford, M. Betham, J. P. H. Charmant, A. L. Weeks, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6038–6050.
- [165] L. Ackermann, A. Althammer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1652–1654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627–1629.
- [166] L.-C. Campeau, P. Thansandote, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1857–1860.
- [167] L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581–590.
- [168] M. Leblanc, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2849–2852.
- [169] S. Pascual, P. de Mendoza, A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2727–2734.
- [170] J. M. Quimby, L. T. Scott, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1009–1013.
- [171] Vorherige Studien: a) H. A. Reisch, M. S. Bratcher, L. T. Scott, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1427–1430; b) H. A. Hermann, L. T. Scott, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 883–887.
- [172] R. D. Rieth, N. P. Mankad, E. Calimano, J. P. Sadighi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3981–3983.
- [173] H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879–9884.
- [174] H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449–1451.
- [175] L. Ackermann, R. Vicente, R. Born, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 741–748.
- [176] M. Iwasaki, M. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1430–1435.
- [177] F. Derridj, J. Roger, F. Geneste, S. Djebbar, H. Doucet, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 455–465.
- [178] J.-P. Leclerc, K. Fagnou, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7945–7950; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781–7786.
- [179] M. Lafrance, N. Blaquiere, K. Fagnou, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 811–825.
- [180] Weitere Anwendungen dieser Strategie: a) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, J.-P. Leclerc, M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H.-Y. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291–3306; b) M. P. Huestis, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1357–1360.
- [181] M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754–8756.
- [182] M. Lafrance, D. Shore, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5097–5100.
- [183] Beispiele palladiumkatalysierter Kupplungen mit Aryltosylaten: a) Suzuki-Miyaura-Kupplungen: H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818–11819; b) Negishi-Kupplungen: J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527–12530; c) Kumada-Corriu-Kupplungen: A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8704–8705; d) Hiyama-Kupplungen: L. Zhang, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12250–12251; e) Mizoroki-Heck-Reaktionen: J.-P. Ebran, A. L. Hansen, T. M. Gogsig, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6931–6942; f) A. L. Hansen, J.-P. Ebran, M. Ahlquist, P.-O. Norrby, T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3427–3431; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3349–3353; g) Sonogashira-Reaktionen: D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6175–6178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996; h) Carbonylierungen: R. H. Munday, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2754–2755, zit. Lit.
- [184] L. Ackermann, A. Althammer, S. Fenner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 207–210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201–204.
- [185] T. Yoshizumi, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1598–1600.
- [186] Anwendungen von Boronsäuren in Cu(OTf)₂-vermittelten direkten Arylierungen: I. Ban, S. Tomoko, T. Taniguchi, K. Itami, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3607–3609.
- [187] H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404–12405.
- [188] H.-Q. Do, R. M. Kashif Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185–15192.
- [189] H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128–1129.
- [190] Eine neuere Arbeit: D. Zhao, W. Wang, F. Yang, J. Lan, L. Yang, G. Gao, J. You, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3346–3350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3296–3300.
- [191] Eine Auswahl neuerer Übersichtsartikel: a) H. Nandivada, X. Jiang, J. Lahann, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197–2208; b) Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674–1689; c) D. Fournier, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369–1380; d) J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249–1262; e) J.-F. Lutz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1036–1043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018–1025.
- [192] a) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999; b) S. Díez-González, A. Correa, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558–7564; c) S. Díez-González, S. P. Nolan, *Synlett* **2007**, 2158–2167; d) M. M. Majireck, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680–8683.
- [193] L. Ackermann, H. K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081–3084.
- [194] F. Besselievre, S. Piguel, F. Mahuteau-Betzer, D. S. Grierson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029–4032.
- [195] S. Yotphan, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1511–1514.
- [196] R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172–8174.
- [197] R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *323*, 1593–1597.
- [198] meta-Selektive Olefinierungen: Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072–5074.
- [199] J. Cavinat, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733–1736.
- [200] H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1737–1740.

- [201] O. Kobayashi, D. Uruguchi, T. Yamakawa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2679–2682.
- [202] R. B. Bedford, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. E. Limmert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 116–118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 112–114.
- [203] Siehe auch: J. C. Lewis, J. Wu, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Organometallics* **2005**, *24*, 5737–5746.
- [204] S. Oi, S. Watanabe, S. Fukita, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8665–8668.
- [205] R. B. Bedford, M. E. Limmert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8669–8682.
- [206] R. B. Bedford, M. Betham, A. J. M. Caffyn, J. P. H. Charmant, L. C. Lewis-Alleyne, P. D. Long, D. Polo-Cerón, S. Prashar, *Chem. Commun.* **2008**, 990–992.
- [207] S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748–11749.
- [208] S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6073–6081.
- [209] S. Proch, R. Kempe, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3196–3199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3135–3138.
- [210] J. C. Lewis, S. H. Wiedemann, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 35–38.
- [211] a) J. C. Lewis, J. Y. Wu, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1619–1621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1589–1591; b) J. C. Lewis, A. M. Berman, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2493–2500.
- [212] X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996–4997.
- [213] A. M. Berman, J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14926–14927.
- [214] X. Zhao, Z. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8136–8137.
- [215] W. Jin, Z. Yu, W. He, W. Ye, W.-J. Xiao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1317–1320.
- [216] K. Fujita, M. Nonogawa, R. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2004**, 1926–1927.
- [217] B. Join, T. Yamamoto, K. Itami, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3698–3701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3644–3647.
- [218] L. N. Lewis, J. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2728–2735.
- [219] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529–531.
- [220] Übersichtsartikel zur rutheniumkatalysierten Hydroarylierung: a) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826–834; b) F. Kakiuchi, N. Chatani in *Ruthenium Catalysts and Fine Chemistry* (Hrsg.: C. Bruneau, P. H. Dixneuf), Springer, Berlin, **2004**, S. 45–79; c) F. Kakiuchi, N. Chatani in *Ruthenium in Organic Synthesis* (Hrsg.: S.-I. Murahashi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 219–255.
- [221] a) Eine kürzlich veröffentlichte Studie unserer Arbeitsgruppe: S. I. Kozhushkov, D. S. Yufit, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3409–3412; katalytische direkte Alkylierungen: L. Ackermann, P. Novák, R. Vicente, N. Hofmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6161–6164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6045–6048.
- [222] N. Kamigata, M. Yoshikawa, T. Shimizu, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 91–95.
- [223] S. Oi, S. Fukita, N. Hirata, N. Watanuki, S. Miyano, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579–2581.
- [224] a) S. Oi, Y. Ogino, S. Fukita, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1783–1785; b) S. Oi, E. Aizawa, Y. Ogino, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113–3119; c) S. Oi, R. Funayama, T. Hattori, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6051–6059; d) S. Oi, H. Sasamoto, R. Funayama, Y. Inoue, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 994–995.
- [225] T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297–2360.
- [226] S. Oi, K. Sakai, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4009–4011.
- [227] a) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Synlett* **2007**, 2833–2836; b) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6115–6124.
- [228] K. Cheng, Y. Zhang, J. Zhao, C. Xie, *Synlett* **2008**, 1325–1330.
- [229] L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123–3125.
- [230] L. Ackermann, R. Born, R. Vicente, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 546–549.
- [231] L. Ackermann, R. Born, P. Álvarez-Bercedo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6482–6485; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6364–6367.
- [232] S. Yasar, Ö. Dogan, I. Özdemir, B. Cetinkaya, *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 314–318.
- [233] I. Özdemir, S. Demir, N. Guerbuez, B. Cetinkaya, L. Toupet, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1942–1949.
- [234] L. Ackermann, R. Born in *The Mizoroki–Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Chichester, **2009**, S. 383–403.
- [235] a) D. L. Davies, O. Al-Duaij, J. Fawcett, M. Giardello, S. T. Hilton, D. R. Russell, *Dalton Trans.* **2003**, 4132–4138; b) siehe auch: S. Fernández, M. Pfeffer, V. Ritleng, C. Sirlin, *Organometallics* **1999**, *18*, 2390–2394.
- [236] I. Özdemir, S. Demir, B. Cetinkaya, C. Gourelaouen, F. Maseras, C. Bruneau, P. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1156–1157.
- [237] L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2299–2302.
- [238] L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2681–2685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619–2622.
- [239] L. Ackermann, M. Mulzer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5043–5045.
- [240] S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7848–7859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7674–7684.