

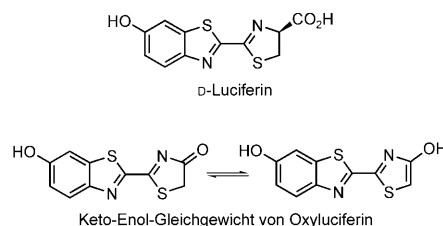
Palladium-katalysierte dehydrierende Kreuzkupplungen von Benzazolen mit Azolen**

Wei Han, Peter Mayer und Armin R. Ofial*

Biarylverbindungen spielen sowohl in der Natur wie auch in funktionellen Materialien eine wichtige Rolle.^[1] Klassische Übergangsmetallkatalysierte Methoden zur Synthese von Biarylen, beispielsweise Kumada-, Negishi-, Stille-, Suzuki- oder Hiyama-Denmark-Reaktionen, benötigen funktionalisierte Arene für die selektive Knüpfung einer C-C-Bindung zwischen zwei Arenen.^[2] Seit kurzem werden vermehrt katalytische direkte Arylierungen eingesetzt, bei denen durch die Aktivierung einer C-H-Bindung zumindest für einen der beiden Kupplungspartner die Einführung funktioneller Gruppen vor der Kreuzkupplung entfällt.^[3] Vorteilhaft erscheint insbesondere die Entwicklung direkter selektiver intermolekularer Heteroarylierungen von Heteroarenen, da Vorfunktionalisierungen an Heteroarenen häufig schwierig sind. Unter dem Gesichtspunkt der Atomökonomie ist der doppelte C-H-Bindungsbruch die ideale Strategie zur Verknüpfung zweier Heteroarene, und die Gruppen von Fagnou und DeBoef haben unabhängig voneinander gezeigt, dass Palladium(II)-Katalyse zur oxidativen C-H/C-H-Kreuzkupplung von Heteroarenen mit carbocyclischen Arenen genutzt werden kann.^[4] Zhang und Mitarbeitern gelang die Pd(OAc)₂-katalysierte oxidative Kreuzkupplung elektronenarmer Polyfluorarene mit Thiophenen, Furanen und Imidazolen unter Verwendung von Ag₂CO₃ in Gegenwart eines Äquivalents Essigsäure.^[5] Hu, You und Mitarbeiter beschrieben Pd(OAc)₂-katalysierte Kupfersalz-aktivierte C-H/C-H-Kreuzkupplungen von Xanthenen, Azolen und elektronenarmen Pyridin-N-oxiden mit Thiophenen und Furanen.^[6] Wegen ihrer Tendenz, Homokupplungen einzugehen, blieben jedoch bislang effiziente C-H/C-H-Kreuzkupplungen sehr ähnlicher Partner, z. B. verschiedener Azole, eine Herausforderung.^[7] Zhang und Greaney setzten daher decarboxylierende C-H-Arylierungen ein, um verschieden substituierte Azole in mäßigen bis guten Ausbeuten zu verknüpfen, wenn auch die Homokupplung nicht gänzlich unterdrückt werden konnte und ein begrenzender Faktor blieb.^[8]

Obgleich zahlreiche Naturstoffe mit wichtigen biologischen Aktivitäten direkt verknüpfte Azolringe enthalten, ist

die 2,2'-Verknüpfung von Azolen ein in der Natur selten anzutreffendes Motiv.^[9] Der einzige prominente Vertreter ist D-Luciferin, das von Glühwürmchen genutzt wird, um Oxyluciferin in einem elektronisch angeregten Zustand zu erzeugen (Schema 1). Bei seiner Rückkehr in den Grundzustand emittiert Oxyluciferin Licht im Wellenlängenbereich von 530 bis 640 nm (Biolumineszenz).^[10]



Schema 1.

Hier berichten wir über eine Methode, die durch den Bruch von zwei C-H-Bindungen die selektive C-C-Kupplung nichtfunktionalisierter C2-Positionen von Azolen ermöglicht und einen Zugang zu einer Klasse von weitgehend unerforschten unsymmetrischen 2,2'-Bisheteroarylen eröffnet.^[11]

Wir wählten die Reaktion zwischen **1** und **2a**, um die Reaktionsbedingungen der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung zu optimieren. In einer ersten Versuchsreihe wurden die Reaktionen unter einer O₂-Atmosphäre in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) durchgeführt, was heterogene Reaktionsmischungen ergab (Tabelle 1, Nr. 1–4).

Während die Zugabe von 2 Äquiv. des Additivs Cu(OAc)₂·H₂O nicht ausreichte, um **3a** zu erzeugen, führte die Kombination Cu(OAc)₂·H₂O/AgF (je 2 Äquiv.) zur Bildung von **3a** in exzellenter Ausbeute (93 %).^[12] Wurde AgF durch KF ersetzt, verringerte sich die Ausbeute an **3a** erheblich (Tabelle 1, Nr. 3). Die Kreuzkupplung schlug gänzlich fehl, wenn die Reaktion zwar in Gegenwart von AgF, aber ohne Cu(OAc)₂·H₂O durchgeführt wurde (Tabelle 1, Nr. 4). Erfreulicherweise war eine Sauerstoffatmosphäre für die Kreuzkupplung nicht notwendig, und **3a** wurde in hohen Ausbeuten erhalten, wenn **1** und **2a** an Luft und ohne Ausschluss von Feuchtigkeit miteinander reagierten (92 %, Tabelle 1, Nr. 5). Die erfolgreiche Erzeugung von **3a** im 1-mmol-Maßstab zeigt die Verlässlichkeit dieser Kupplungsmethode (siehe Experimentelles). Die Kombinationen Cu(OAc)₂·H₂O/KF/AgNO₃ und CuF₂/AgOAc vermittelten die Bildung von **3a** vergleichbar effizient wie Cu(OAc)₂·H₂O/AgF (Tabelle 1, Nr. 5–7). Diese Ergebnisse zeigten, dass für den Erfolg der Kreuzkupplungen die Herkunft der Cu²⁺-, Ag⁺- und Acetat-Ionen nicht ausschlaggebend war. Reak-

[*] W. Han, Dr. P. Mayer, Dr. A. R. Ofial

Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5-13, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-9977715
E-Mail: ofial@lmu.de
Homepage: <http://www.cup.lmu.de/oc/ofial>

[**] Wir danken Dr. David S. Stephenson für hilfreiche Diskussionen, Marianne Rotter für Pulverdiffraktometrie-Messungen sowie dem China Scholarship Council (Stipendium für W.H.) und Prof. Herbert Mayr für die großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201006208> zu finden.

Tabelle 1: Pd(OAc)₂-katalysierte Kreuzkupplung von **1** mit **2a**.^[a]

Nr.	CuX ₂	Additive	Ausb. ^[b] [%]
1 ^[c]	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	–	Spuren ^[d]
2 ^[c]	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	AgF (2 Äquiv.)	93
3 ^[c]	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	KF (2 Äquiv.)	22 ^[d]
4 ^[c]	–	AgF (2 Äquiv.)	Spuren ^[e]
5	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	AgF (2 Äquiv.)	92 ^[f]
6	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	KF/AgNO ₃ (3 + 1.5 Äquiv.)	91 (63) ^[g]
7	CuF ₂	AgOAc (1.5 Äquiv.)	87
8 ^[h]	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	KF/AgNO ₃ (3 + 1.5 Äquiv.)	31 ^[h]
9	–	KF/AgOAc (3 + 1.5 Äquiv.)	35
10	–	KF/AgOAc (3 + 3 Äquiv.)	71
11	CuBr	KOAc/AgF (2 + 2 Äquiv.)	84
12	CuCl ₂	KF/AgNO ₃ (3 + 1.5 Äquiv.)	Spuren
13	CuBr ₂	KF/AgNO ₃ (3 + 1.5 Äquiv.)	Spuren
14	Cu(OTf) ₂	KF/AgNO ₃ (3 + 1.5 Äquiv.)	31

[a] Ein Gemisch aus **1** (0.25 mmol), **2a** (0.38 mmol), Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), CuX₂ (0.50 mmol) und Additiven in DMF (2.5 mL) wurde 22 h bei 120 °C unter Luftatmosphäre gerührt. [b] Ausbeute an isoliertem **3a**. (Die Homokupplungen von **1** bzw. **2a** lieferten < 5 % Ausbeute, falls nichts anderes angemerkt ist.) [c] Unter Sauerstoffatmosphäre. [d] Die Homokupplung verbrauchte einen Teil von **2a** unter Bildung von 1,1'-Dimethyl-2,2'-biimidazol (21 % Ausbeute für die Reaktion in Nr. 1; 15 % Ausbeute bei Nr. 3). [e] Nahezu quantitative Rückgewinnung der Ausgangsverbindungen. [f] Die gleiche Ausbeute an **3a** wurde bei Zusatz von TEMPO (20 Mol-%) als Radikalfänger erhalten. [g] Unter N₂-Atmosphäre. [h] Ohne Pd(OAc)₂; **1** wurde zurückgewonnen (63 % Ausbeute).

tionen in verschiedenen polaren aprotischen Lösungsmitteln (z.B. DMSO, NMP) lieferten hohe Ausbeuten an **3a**, wohingegen der Einsatz protischer oder apolarer Solventien wenig effektiv war.^[13]

Die Reaktion zwischen **1** und **2a** war ohne den Pd(OAc)₂-Katalysator deutlich verlangsamt (Tabelle 1, Nr. 8). Während der geringe Umsatz in Abwesenheit von Cu²⁺ teilweise dadurch kompensiert werden konnte, dass 3 Äquiv. Ag⁺ eingesetzt oder CuBr zugegeben wurde (Tabelle 1, Nr. 9–11),^[6,14] ist das Kombinieren von Cu²⁺- und Ag⁺-Salzen ökonomischer und liefert bessere Ergebnisse (Tabelle 1, Nr. 5–7).



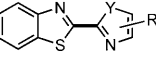

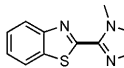

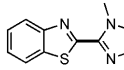
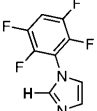
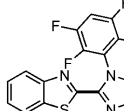

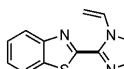

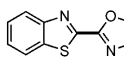

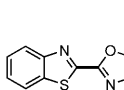

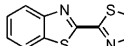

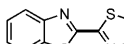

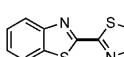
Um das Schicksal der Cu²⁺- und Ag⁺-Ionen während der Kreuzkupplung zu verfolgen, wurden die durch Filtration isolierten Niederschläge am Ende der Reaktionen Nr. 5 und 6 in Tabelle 1 durch Pulverdiffraktometrie analysiert. Die Diffraktogramme beider Proben waren nahezu identisch und zeigten signifikante Reflexe, die Ag⁰ zugeordnet wurden (siehe die Hintergrundinformationen). Daher gehen wir bei diesen Reaktionen davon aus, dass Ag⁺-Ionen das terminale Oxidationsmittel sind.^[15] Die Rolle der Cu²⁺-Ionen ist momentan weniger klar. Wir nehmen an, dass Cu²⁺-Ionen (analog zum Wacker-Prozess)^[16] die Oxidation von Pd⁰ durch O₂ katalysieren, wenn unterstöchiometrische Mengen an Ag⁺-Ionen eingesetzt werden (Tabelle 1, Nr. 6 und 7). Außerdem wurde berichtet, dass Pd(OAc)₂ und Cu(OAc)₂·H₂O in Essigsäure mehrkernige Acetat-verbrückte Cluster bilden können.^[17,18] Es erscheint daher möglich, dass auch unter

unseren Reaktionsbedingungen in situ katalytisch aktive Cu-Pd-Spezies erzeugt werden.^[4b,d,19] Um dieser Hypothese nachzugehen, variierten wir das Gegenion X der Kupfersalze CuX₂ in Gegenwart von KF/AgNO₃ und katalytischen Mengen Pd(OAc)₂. Die schlechten Ergebnisse, die mit CuCl₂, CuBr₂ und Cu(OTf)₂ erhalten wurden (Tabelle 1, Nr. 12–14), bestätigten die entscheidende Rolle von Acetat-Ionen für das Erzielen hoher Ausbeuten an **3a**.

Verschiedene Azole wurden als Kupplungspartner von **1** untersucht, wobei beide gleich effizienten Additiv-Kombinationen zum Einsatz kamen, d.h. Cu(OAc)₂·H₂O mit entweder KF/AgNO₃ oder AgF, sowie 5 bis 10 Mol-% Pd(OAc)₂ als Katalysator (Tabelle 2).

Die Kreuzkupplung von **1** mit 5-Chlor-1-methylimidazol (**2b**) lieferte **3b** in sehr guter Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 2). Interessanterweise reagierte das N-(2,3,5,6-Tetrafluorphe-

Tabelle 2: Pd(OAc)₂-katalysierte C2-Arylierung von **1** mit Azolen **2**.^[a]

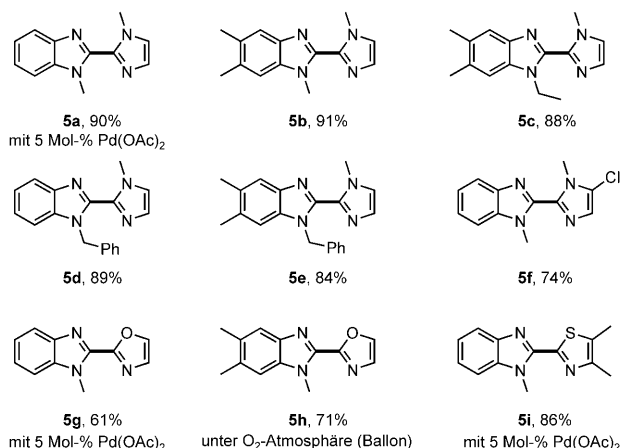
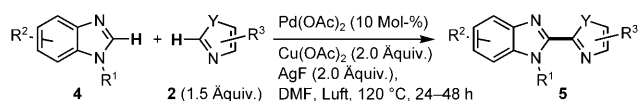
<div><div><div><div><div></div><div>1</div></div><div><div><div><div></div><div>2 (1.5 Äquiv.)</div></div><div><div><div><div></div><div>3</div></div></div></div></div><div><div>Methode A oder B</div><div>$\xrightarrow[\text{DMF, Luft, 120 }^{\circ}\text{C}]{\text{Cu(OAc)}_2 (2.0 \text{ Äquiv.)}}$</div></div></div><div><div>Methode A: Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), KF/AgNO₃ (3 + 1.5 Äquiv.), 24 h</div><div>Methode B: Pd(OAc)₂ (10 Mol-%), AgF (2.0 Äquiv.), 48 h</div></div></div></div></div>				
Nr.	Azol 2	Methode	Produkt 3	Ausb. ^[b] [%]
1	 2a	A	 3a	91
2	 2b	B	 3b	95
3	 2c	B	 3c	91
4	 2d	A	 3d	87
5	 2e	B	 3e	86
6	 2f	B	 3f	71
7	 2g	A	 3g	65
8	 2h	A	 3h	67
9	 2i	A	 3i	92

[a] Ein Gemisch aus **1** (0.25 mmol), **2** (0.38 mmol), Pd(OAc)₂ (5 oder 10 Mol-%), Cu(OAc)₂·H₂O (0.50 mmol) und Additiven (KF/AgNO₃ oder AgF) in DMF (2.5 mL) wurde bei 120 °C unter Luftatmosphäre gerührt. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach Säulenchromatographie.

nyl)-substituierte Imidazol **2c**, das an beiden Ringen eine C-H-Aktivierung eingehen könnte, mit **1** regioselektiv an C2 der Imidazoleinheit unter Bildung von **3c** (Tabelle 2, Nr. 3). Da die C-H-Bindung des tetrafluorierten Phenylrings in **2c** die Arylierung von **1** überdauerte, bietet sie das Potenzial für nachfolgende direkte Funktionalisierungen von **3c**.^[5,20] Die Reaktion von **1** mit **2d** ergab **3d**, dessen N-Vinylgruppe nützlich ist, um die Bisheteroaryleinheit in funktionelle (Co)Polymere einzubauen.

Weitere Reaktionen von **1** mit verschiedenen substituierten Oxazolen und Thiazolen (Tabelle 2, Nr. 5–9) verdeutlichen die Vielseitigkeit dieser direkten oxidativen C-H/C-H-Kreuzkupplungsmethode. Da das Arylbromid **2f** mit den Reaktionsbedingungen kompatibel ist, lässt sich das Bisheteroaryl-Aryl-Gerüst von **3f** durch nachfolgende klassische Palladium-katalysierte Arylkupplungen erweitern.

Die hier vorgestellte katalytische Methode erwies sich als übertragbar auf C2-Heteroarylierungen einer Reihe von Benzimidazolen **4** mit Imidazolen, Oxazolen und Thiazolen, wobei die Bisheteroaryle **5a–i** erhalten wurden (Schema 2).

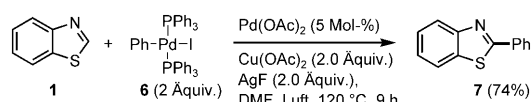


Schema 2. Direkte C2-Arylierung von Benzimidazolen **4** mit Azolen **2** (Ausbeuten beziehen sich auf chromatographisch gereinigte, isolierte Produkte).

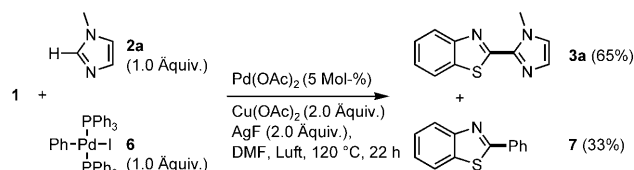
Um die Parameter zu verstehen, die zur Selektivität der Kreuzkupplung beitragen, verglichen wir die Homokupplungen von **1** und **2a**. Unter den Reaktionsbedingungen von Nr. 6 in Tabelle 1 verhielten sich diese Azole unterschiedlich. Eine GC-MS-Analyse nach 9 h zeigte, dass **1** zu weniger als 10 % umgesetzt war, während **2a** über 90 % Umsatz erreichte.

Wir beobachteten, dass Benzothiazol (**1**) unter den Reaktionsbedingungen von Nr. 5 in Tabelle 1 eine direkte Arylierung mit $[trans\text{-}PhPd(PPh_3)_2]$ (**6**) eingeht, bei der **7** gebildet wird (Schema 3).^[21]

Des Weiteren lieferte eine Konkurrenzreaktion zwischen **1**, **2a** und **6** lediglich zwei Hauptprodukte (Schema 4). Während die Produkte der Homokupplung von **1**, der Homo-



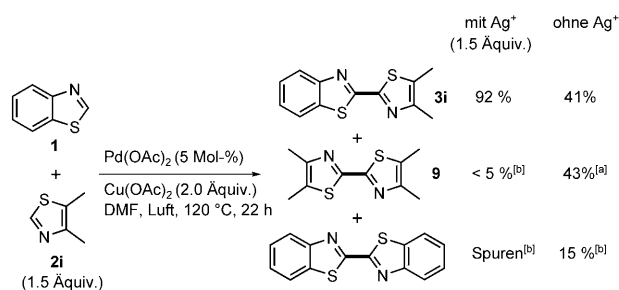
Schema 3.



Schema 4. Konkurrenz von **2a** und **6** um Benzothiazol (**1**).

kupplung von **2a** oder der Phenylierung von **2a** durch **6** im Rohprodukt nur in Spuren nachweisbar waren (GC-MS), zeigen die Ausbeuten an isoliertem **3a** (65 %) und **7** (33 %), dass die Geschwindigkeit der katalytischen Heteroarylierung von **1** mit **2a** in der gleichen Größenordnung liegt wie die der direkten Phenylierung von **1** mit dem Arylpalladium(II)-Komplex **6**.

Der Effekt des Ag^+ -Salzes auf das Verhältnis von Kreuzkupplungs- und Homokupplungsprodukten wurde untersucht, indem wir die Reaktion von Benzothiazol (**1**) mit 4,5-Dimethylthiazol (**2i**) studierten. Schema 5 zeigt, dass die Bildung von Homokupplungsprodukten in Gegenwart von Ag^+ -Ionen unterdrückt ist und bevorzugt die gekreuzte Kupplung (zu **3i**) abläuft. Dieser entscheidende Effekt von Silber(I) ist momentan nicht gut verstanden und bedarf weiterer Untersuchungen.



Schema 5. Produkte der Umsetzung von Benzothiazol (**1**) mit 4,5-Dimethylthiazol (**2i**) in Gegenwart (Tabelle 2, Nr. 9) und in Abwesenheit von Ag^+ -Ionen. [a] Ausbeute an isoliertem Produkt, bezogen auf **2i**. [b] Schätzwerte auf der Grundlage von GC-MS-Analysen.

Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen unter oxidativen Bedingungen können im Prinzip einem Pd^0/Pd^{II} - oder einem Pd^{II}/Pd^{IV} -Zyklus folgen. Da von Diaryliodonium-Salzen bekannt ist, dass sie Pd^{II} - zu Pd^{IV} -Spezies oxidieren,^[3s,22] deutet das Ausbleiben der Phenylübertragung von $[Ph_2I]^+[PF_6]^-$ (2 Äquiv.) auf Benzothiazol (**1**) oder *N*-Methylimidazol (**2a**) in Gegenwart des Katalysators $Pd(OAc)_2$ (5 Mol-%) darauf hin, dass die Beteiligung von Arylpalladium(IV)-Intermediaten an der Reaktion unwahrscheinlich ist, obwohl wir unter oxidativen Bedingungen arbeiten.

Wird 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO, 20 Mol-%) als Radikalfänger zur Palladium-katalysierten Reaktion von **1** mit **2a** gegeben, bleibt die Ausbeute von **3a** unverändert (Tabelle 1, Nr. 5). Dieses Ergebnis zeigt, dass Radikalspezies bei der Kreuzkupplung keine maßgebliche Rolle spielen.^[22c,23]

Trotz der zurzeit lediglich bruchstückhaften Informationen zum Mechanismus, schlagen wir vor, dass der Pd^{II}/Pd⁰-Katalysezyklus nacheinander die Schritte C-H-Bindungsbruch/C-H-Bindungsbruch/C-C-Kupplung durchläuft. Nach dem ersten C-H-Bindungsbruch am Azol HetAr-H und der Bildung des Intermediats (HetAr)-PdL_n führt die Anwesenheit von Ag⁺ dazu, dass der zweite C-H-Bindungsbruch selektiv am anderen Azol HetAr'-H stattfindet. Hierdurch wird als Schlüsselintermediat der gemischte Bisheteroaryl-Pd-Komplex (HetAr)-Pd-(HetAr') gebildet. Möglicherweise bedingt ein Mechanismenwechsel bei der Pd-C-Bindungsbindung den Wechsel der Substratselektivität zwischen dem ersten und dem zweiten C-H-Bindungsbruch. Die reduktive Eliminierung aus dem gemischten Bisheteroaryl-Palladium-Komplex ergibt die unsymmetrischen 2,2'-Bisheteroaryle **3** (bzw. **5**) und eine Pd⁰-Spezies. Die Oxidation von Pd⁰ durch Ag⁺ (oder Cu²⁺) und Koordination von Acetat-Liganden regeneriert die ursprüngliche Pd^{II}-Spezies und schließt den Katalysezyklus. Unseren Beobachtungen zufolge (siehe Tabelle 1, Nr. 5, 12–14) ist es wahrscheinlich, dass Pd-gebundenes Acetat während des C-H-Bindungsbruchs eine wichtige Rolle als Protonenakzeptor spielt.

Die Regioselektivität der Kreuzkupplungen wird durch die C-H-Acidität an C2 der Azole bestimmt. Die entsprechenden pK_a-Werte^[24] lassen es jedoch nicht zu, mögliche Azol-Kombinationen vorherzusagen. Benzothiazol (**1**, pK_a 27.3) geht Kreuzkupplungen sowohl mit Oxazol (**2e**; pK_a 27.1) ein wie auch mit dem viel weniger aciden *N*-Methylimidazol (**2a**; pK_a 35.1). *N*-Methylbenzimidazol (**4**; R¹, R² = Me, H; pK_a 32.5) ist fünf Größenordnungen weniger acide als **1**, reagiert aber mit Azolen, die den gleichen Aciditätsbereich (27 < pK_a < 35) abdecken wie die Reaktionspartner von **1**.

Zusammenfassend haben wir eine effiziente Palladium(II)-katalysierte Methode zur direkten C2-Heteroarylierung von Benzazolen mit N-, O- und S-haltigen Azolen entwickelt, die durch Cu²⁺-, Ag⁺- und Acetat-Ionen vermittelt wird und robust genug ist, um an der Luft durchgeführt zu werden. Die Homokupplung wurde erfolgreich in den Hintergrund gedrängt, sodass gemischte Bisheteroaryle unter selektiven C-H-Bindungsbrüchen in beiden Substratmolekülen erzeugt wurden, ohne vorfunktionalisierte Azole, zusätzliche Liganden oder eines der Azole in einem großen Überschuss zu verwenden. Der im Feststoff gemessene kleine Verdrillungswinkel von 9.39(11)° zwischen den Ringebenen der verknüpften Heteroaryleinheiten^[12] gibt einen Eindruck von der Planarität des π-Systems in **3a**. Da die 2,2'-Bisheteroaryle **3** und **5** in CHCl₃ fluoreszieren, bleibt ihre ebene Konformation auch in Lösung (bei Raumtemperatur) erhalten. Die Biaryle **3** und **5** könnten daher ein vielseitiges Anwendungsprofil als Liganden, Bausteine in der organischen Synthese oder als Bestandteile von Pharmazeutika oder funktionellen Materialien entwickeln. Zukünftige Untersuchungen werden sich darauf richten, den Mechanismus der

Reaktion aufzuklären und die katalytische Methode für weitere Kreuzkupplungen nutzbar zu machen.

Experimentelles

3a (Synthese im 1-mmol-Maßstab): Unter Luft wurden in einem Rundkolben Pd(OAc)₂ (11.3 mg, 5 Mol-%), Cu(OAc)₂·H₂O (404 mg, 2.00 mmol) und AgF (256 mg, 2.00 mmol) vorgelegt. Anschließend wurden **1** (116 µL, 1.00 mmol) und **2a** (120 µL, 1.50 mmol) über Mikroliterspritzen zugegeben. Nach der Zugabe von DMF (2.5 mL) wurde das Reaktionsgemisch 10 min bei Raumtemperatur gerührt und danach 22 h auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch in gesättigte wässrige NaCl-Lösung (40 mL) gegossen und mit EtOAc extrahiert (3 × 40 mL). Die organischen Phasen wurden vereinigt. Die flüchtigen Anteile wurden im Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc/NEt₃) lieferte **3a** als farblosen Feststoff (196 mg, 91 %).^[12]

Eingegangen am 4. Oktober 2010,
veränderte Fassung am 8. November 2010
Online veröffentlicht am 18. Januar 2011

Stichwörter: Arylierungen · Azole · Kreuzkupplungen · Palladium-Katalyse · Silber

- [1] a) I. Cepanec, *Synthesis of Biaryls*, Elsevier, Amsterdam, **2004**; b) A. M. Norberg, L. Sanchez, R. E. Maleczka, Jr., *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2008**, *11*, 853–869; c) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Molecular Devices and Machines*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; d) aktuelle Entwicklungen: S. Hiraoka, Y. Hisanaga, M. Shiro, M. Shionoya, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1713–1717; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1669–1673.
- [2] a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469; b) J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710.
- [3] Ausgewählte Übersichten zu übergangsmetallkatalysierten direkten Arylierungen: a) L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253–1264; b) M. Schnürch, R. Flasiak, A. F. Khan, M. Spina, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283–3307; c) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35–41; d) L. Ackermann, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 35–60; e) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238; f) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200–205; g) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193; h) I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036–1045; i) F. Bellina, S. Caution, R. Rossi, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774–790; j) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949–957; k) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; l) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; m) L. Ackermann, R. Vicente in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 311–332; n) M. Miura, T. Satoh in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 363–399; p) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269–10310; q) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447–2464; r) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 677–685; s) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; t) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; u) J. A. Ashenhurst,

- Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 540–548; v) F. Bellina, R. Rossi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1223–1276; w) G. P. Chiusoli, M. Castellani, M. Costa, E. Motti, N. Della Ca', G. Maestri, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 456–469; x) S.-L. You, J.-B. Xia, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 165–194; y) T. Harschneck, S. F. Kirsch, *Nachr. Chem.* **2010**, 58, 544–547; z) A. Lei, W. Liu, C. Liu, M. Chen, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10352–10361.
- [4] a) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, 316, 1172–1175; b) D. R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12072–12073; c) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3137–3139; d) S. Potavathri, A. S. Dumas, T. A. Dwight, G. R. Naumiec, J. M. Hammann, B. DeBoef, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4050–4053.
- [5] C.-Y. He, S. Fan, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12850–12852.
- [6] P. Xi, F. Yang, S. Qin, D. Zhao, J. Lan, G. Gao, C. Hu, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1822–1824.
- [7] a) Y. Li, J. Jin, W. Qian, W. Bao, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 326–330; b) T. Truong, J. Alvarado, L. D. Tran, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1200–1203; c) D. Monguchi, A. Yamamura, T. Fujiwara, T. Somete, A. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 850–852.
- [8] F. Zhang, M. F. Greaney, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2828–2831; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2768–2771.
- [9] E. Riego, D. Hernández, F. Albericio, M. Álvarez, *Synthesis* **2005**, 1907–1922.
- [10] a) Y. Ando, K. Niwa, N. Yamada, T. Enomoto, T. Irie, H. Kubota, Y. Ohmiya, H. Akiyama, *Nat. Photonics* **2008**, 2, 44–47; b) P. Naumov, M. Kochunnoony, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11566–11579.
- [11] Übersicht zur Synthese von 2-substituierten Azolen: C. A. Zifcick, D. J. Hlasta, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8991–9016.
- [12] Eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von **3a** belegte die 2,2'-Verknüpfung (siehe die Hintergrundinformationen). CCDC-785105 (**3a**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [13] Ausbeuten an **3a** in verschiedenen Lösungsmitteln (Reaktionsbedingungen analog zu Tabelle 1, Nr. 6): DMF (91 %), DMSO (84 %), NMP (69 %), DMA (42 %), 1,4-Dioxan (26 %), Toluol (21 %), *tert*-Amylalkohol (19 %), Essigsäure (0 %).
- [14] Ausgewählte Beispiele für die Verwendung von Kupfer(I)-Salzen als Katalysatoren für direkte Arylierungen von 1,3-Azolen: a) H.-Q. Do, R. M. Kashif Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15185–15192; b) 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; c) J. Huang, J. Chan, Y. Chen, C. J. Borths, K. D. Baucom, R. D. Larsen, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3674–3675; d) B. Liu, X. Qin, K. Li, X. Li, Q. Guo, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11836–11839.
- [15] K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5074–5075.
- [16] T. Hosokawa, S.-I. Murahashi, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 49–54.
- [17] a) O. D. Sloan, P. Thornton, *Inorg. Chim. Acta* **1986**, 120, 173–175; b) R. W. Brandon, D. V. Claridge, *Chem. Commun. (London)* **1968**, 677–678.
- [18] a) N. S. Akhmadullina, N. V. Cherkashina, N. Y. Kozitsyna, I. P. Stolarov, E. V. Perova, A. E. Gekhman, S. E. Nefedov, M. N. Vargaftik, I. I. Moiseev, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 1943–1951; b) N. S. Akhmadullina, N. V. Cherkashina, N. Y. Kozitsyna, A. E. Gekhman, M. N. Vargaftik, *Kinet. Catal.* **2009**, 50, 396–400.
- [19] a) K. Orito, A. Horibata, T. Nakamura, H. Ushito, H. Nagasaki, M. Yuguchi, S. Yamashita, M. Tokuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14342–14343; b) X. Chen, J.-J. Li, X. S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 78–79.
- [20] a) M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754–8756; b) M. Lafrance, D. Shore, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5097–5100; c) H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1128–1129; d) Y. Nakao, N. Kasahara, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16170–16171; e) Q. Wang, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5178–5180; f) X. Zhang, S. Fan, C.-Y. He, X. Wan, Q.-Q. Min, J. Yang, Z.-X. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4506–4507.
- [21] Die Umsetzung von **1** mit **6** ohne Katalysator und Additive lieferte lediglich Spuren von **7**.
- [22] a) A. J. Canty, J. Patel, T. Rodemann, J. H. Ryan, B. W. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **2004**, 23, 3466–3473; b) N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4972–4973; c) H. Kawai, Y. Kobayashi, S. Oi, Y. Inoue, *Chem. Commun.* **2008**, 1464–1466; d) Übersicht: N. R. Deprez, M. S. Sanford, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1924–1935.
- [23] 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.
- [24] Berechnete pK_a -Werte in DMSO: K. Shen, Y. Fu, J.-N. Li, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1568–1576.