

Kupferkatalysierte aerobe oxidative C-H-Funktionalisierungen: Trends und Erkenntnisse zum Mechanismus

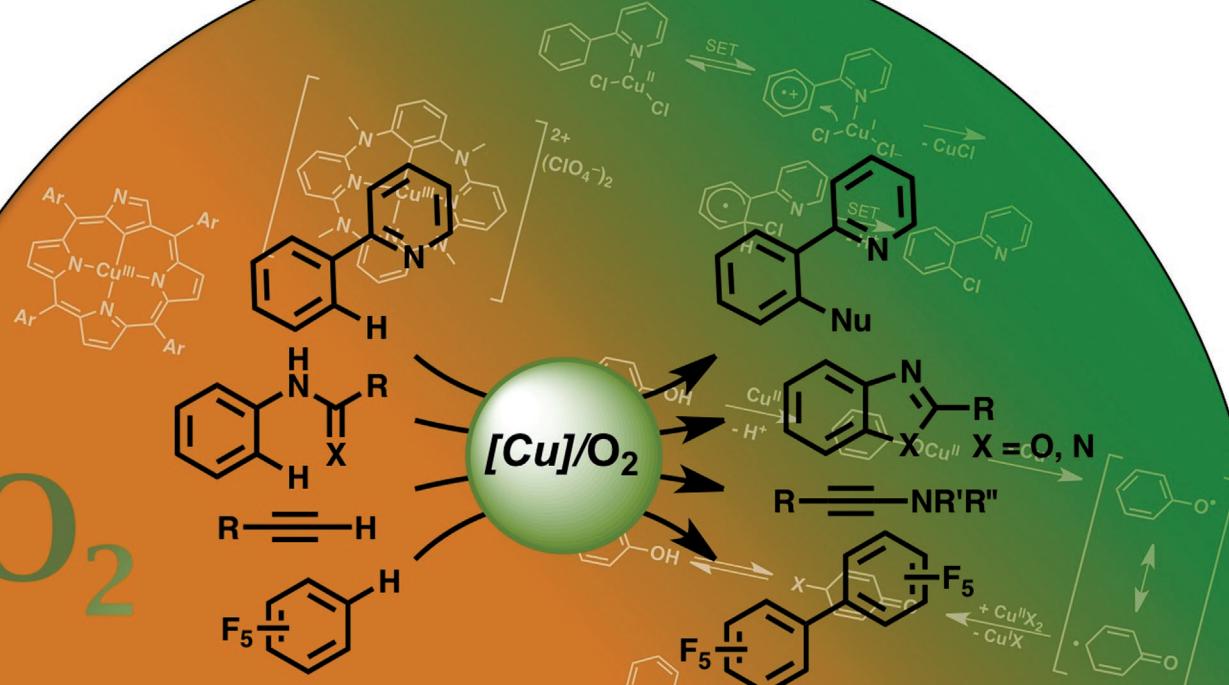
Alison E. Wendlandt, Alison M. Suess und Shannon S. Stahl*

Stichwörter:

Aerobe Oxidationen · C-H-Aktivierung ·

Kreuzkupplungen · Kupfer ·

Sauerstoff



nickel	Kupfer	Zn
28	29	
Ni	Cu	
58.693	63.546	
palladium	silver	
46	47	
	Ag	
	107.87	
		Cd
		112.41
		mercury

Die selektive Oxidation von C-H-Bindungen und der Einsatz von O_2 als stöchiometrisches Oxidationsmittel stellen zwei wesentliche Herausforderungen in der organischen Chemie dar. Kupfer(II) ist ein vielseitiges Oxidationsmittel für verschiedene oxidative Kupplungen, die durch Einelektronen-Transfer (SET) von elektronenreichen organischen Molekülen ausgelöst werden. Viele dieser Reaktionen können mit Kupfer katalytisch durchgeführt werden, wenn molekularer Sauerstoff als Oxidationsmittel eingesetzt wird, um den aktiven Kupfer(II)-Katalysator zu regenerieren. Daneben wurden auch zahlreiche neue Cu-katalysierte C-H-Oxidationen mit elektronenarmen Substraten beschrieben, von denen ein SET zum Kupfer(II) unwahrscheinlich scheint. In einigen dieser Fälle konnte die Beteiligung von Organokupfer(III)-Intermediaten im Reaktionsmechanismus nachgewiesen werden. Metallorganische C-H-Oxidationen dieser Art eröffnen neue bedeutende Möglichkeiten für das Gebiet der Cu-katalysierten aeroben Oxidationen.

1. Einleitung und historischer Kontext

Die selektive Oxidation organischer Moleküle ist für die chemische Synthese in Labor und Industrie von wesentlicher Bedeutung,^[1] und die oxidative Funktionalisierung von C-H-Bindungen stellt eine der größten Herausforderungen der Oxidationsreaktionen dar.^[2] Molekularer Sauerstoff ist das ideale Oxidationsmittel, da er reichlich vorhanden und kostengünstig ist sowie keine toxischen Nebenprodukte hervorbringt. Allerdings sind aerobe Oxidationsverfahren durch ihre geringe Selektivität und Anwendungsbreite limitiert. Radikalische Autoxidationsreaktionen werden für die Herstellung wichtiger großtechnischer organischer Verbindungen genutzt, wie beispielsweise Terephthalsäure und *tert*-Butylhydroperoxid. Solche Methoden sind aber auf Substrate beschränkt, die selektive Radikalreaktionen eingehen, und finden folglich nur begrenzt Anwendung in der Synthese komplexer organischer Verbindungen, wie beispielsweise Pharmazeutika, oder für Oxidationsreaktionen im Labormaßstab.

Auf dem Gebiet der homogenen Katalyse stellen palladiumkatalysierte Reaktionen vermutlich die vielseitigsten Verfahren für die selektive aerobe Oxidation organischer Moleküle dar,^[3] das Spektrum reicht von der Alkoholoxidation bis zur oxidativen C-C-, C-N- und C-O-Bindungsbildung. Mit der raschen Zunahme Pd-katalysierter Methoden wurden für die C-H-Oxidation weitere Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt.^[4,5] Allerdings können viele dieser Verfahren nicht O_2 als stöchiometrisches Oxidationsmittel einsetzen, sondern erfordern andere Oxidationsmittel wie $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, Benzochinon, Cu^{II} oder Ag^{I} , um eine katalytische Umsetzung zu erzielen. Mechanistische Untersuchungen belegen, dass diese Oxidationsmittel häufig für die reduktive Eliminierung des Produkts vom Pd-Zentrum – über die Bildung hochvalenter Zwischenstufen – erforderlich sind.^[6] Neue Pd-Katalysatorsysteme könnten eine solche Einschränkung überwinden^[7] – eine andere, ergänzende Lösung könnte indes die Verwen-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung und historischer Kontext	11257
2. C-H-Oxidation durch Einelektronen-Transfer	11259
3. C-H-Oxidationen nach Art metallorganischer Reaktionen	11265
4. Organokupferchemie mit Relevanz für C-H-Oxidationen	11274
5. Zusammenfassung und Ausblick	11278

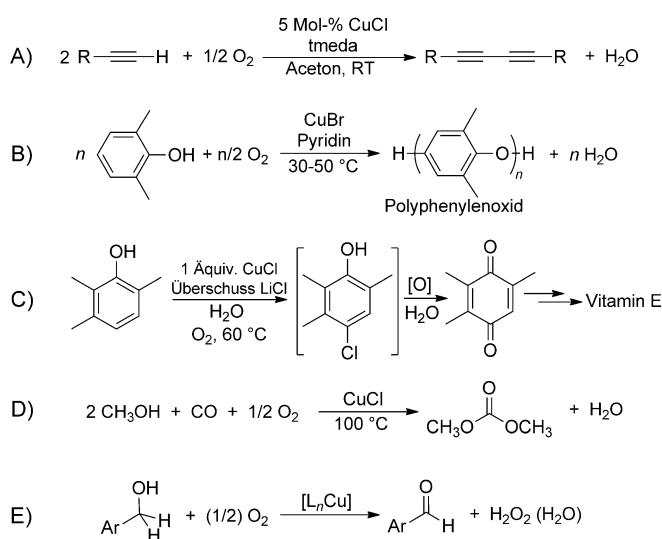
dung anderer Übergangsmetallkatalysatoren darstellen. Insbesondere zeigen neuere Fortschritte auf dem Gebiet der homogenen Kupferkatalyse Möglichkeiten zur selektiven aeroben oxidativen Funktionalisierung von C-H-Bindungen auf.

Kupfer kommt im aktiven Zentrum vieler Metalloenzyme vor, die aerobe Oxidationen katalysieren. Zu diesen Enzymen gehören die Oxygenasen, die die Übertragung eines Sauerstoffatoms auf organische Substrate vermitteln, sowie die Oxidasen, die durch Reduktion von O_2 zu H_2O (oder H_2O_2) verschiedenartige Substrate oxidieren. Die Vielfalt dieser Reaktionen reicht von Oxidationen an der äußeren Koordinationssphäre (z. B. von Lignin und Fe^{2+}) bis zur Dehydrierung von Alkoholen und Aminen. Ausführliche Untersuchungen in der mechanistischen Enzymologie und bioanorganischen Chemie lieferten wertvolle Erkenntnisse über die zugrundeliegenden Mechanismen der O_2 -Aktivierung und der Substratoxidation, die durch diese Enzyme vermittelt werden.^[8]

Neben den biologischen Reaktionen ist auch die einfache aerobe Oxidation von Cu^{I} -Ionen zu Cu^{II} weitgehend bekannt,^[9] und es wurden etliche präparativ wichtige Cu-katalysierte aerobe Oxidationsverfahren entwickelt, unter anderem auch für industrielle Anwendungen.^[10] Zu diesen Reaktionen zählen die Glaser-Hay-Kupplung terminaler Alkine (Schema 1A),^[11] die oxidative Polymerisation von 2,6-Dimethylphenol zur Bildung von Polyphenylenoxid, einem großtechnischen Hochtemperaturthermoplasten (Schema 1B),^[12] die Synthese von 2,3,5-Trimethyl-*p*-chinon, einer Zwischenverbindung in der großtechnischen Synthese von Vitamin E

[*] A. E. Wendlandt, A. M. Suess, S. S. Stahl
Department of Chemistry, University of Wisconsin-Madison
1101 University Avenue, Madison, Wisconsin 53706 (USA)
E-Mail: stahl@chem.wisc.edu

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201103945> zu finden.

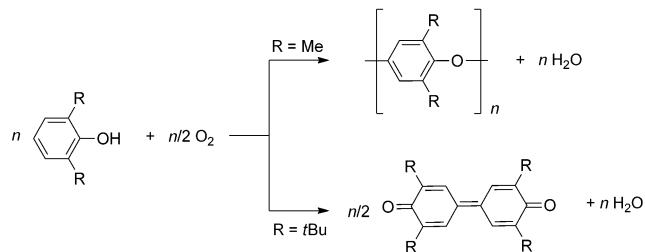


Schema 1. Synthetische Kupfer-„Oxidase“-Reaktionen.

(Schema 1 C),^[13] die oxidative Carbonylierung von Methanol zu Dimethylcarbonat (Schema 1 D)^[14] und zahlreiche Methoden zur aeroben Alkoholoxidation (Schema 1 E).^[15,16] Jedes dieser Beispiele entspricht formal einer Oxidase-Reaktion, in der die Bildung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung mit der Reduktion von O_2 verknüpft ist. Trotz dieser Gemeinsamkeit sind die Mechanismen kupferkatalysierter Oxidationsreaktionen mit verschiedenen Substraten sehr vielfältig.

Kupfer(II) ist ein effektives Einelektronen-Oxidationsmittel und wurde in zahlreichen oxidativen Kupplungen verwendet, die durch Einelektronen-Transfer (SET) von elektronenreichen organischen Molekülen ausgelöst werden.^[17] Die oxidative Dimerisierung von Phenolen und Naphtholen ist eine Reaktion, die auf die Arbeit von Pummerer 1914 zurückgeführt werden kann,^[18] in der die oxidative Kupplung von 2-Naphtholen mit Silberoxid oder Kaliumferricyanid als Einelektronen-Oxidationsmittel beschrieben wurde. Darauf folgend wurden analoge Reaktionen mit verschiedenen anderen Oxidationsmitteln entwickelt.^[19] Hay et al. berichteten 1959 über die oxidative Polymerisation von 2,6-disubstituierten Phenolen durch Spülen von O_2 durch eine Lösung aus einem Phenolderivat, 5 mol % Kupfer(I)-chlorid und Pyridin bei Raumtemperatur.^[12b,20] Sind die Substituenten klein, wie bei 2,6-Dimethylphenol, erfolgt eine Kohlenstoff-Sauerstoff-

Kupplung unter Bildung von linearem hochmolekularem Polyphenylenoxid (Schema 2, oberer Reaktionsweg).^[12] Die Gegenwart von großen Substituenten führt hingegen zu Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungsprodukten (Schema 2,



Schema 2. Aerobe oxidative Polymerisation oder Dimerisierung von 2,6-disubstituierten Phenolen.

unterer Reaktionsweg). Substrate ohne *ortho*-Substituenten bilden komplexe Mischungen aus *ortho*- und *para*-Kohlenstoff-Kohlenstoff- und -Kohlenstoff-Sauerstoff-Kupplungsprodukten sowie Chinon-artigen Produkten.^[21-23] *Ortho*-Hydroxylierung wird häufig in Phenoloxidationen, die durch Cu/ O_2 /Amin-Systeme vermittelt werden, beobachtet,^[24,25] was vermuten lässt, dass die Reaktivität vom Oxygenase-Typ mit Oxidase-Reaktionen (oxidativen Kupplungen) konkurrieren kann. Allgemein werden diese Beobachtungen durch Mechanismen erklärt, in denen die Bildung radikalischer Phenoxyl-Intermediate stattfindet, wobei die durch Einelektronen-Oxidation der Phenole gebildeten Kupfer(I)-Spezies durch molekularen Sauerstoff zu Kupfer(II) reoxidiert werden.

SET-Mechanismen, die den bereits erwähnten ähneln, können viele kupfervermittelte Oxidationen erklären, es gibt aber auch Fälle, in denen dies versagt. Die aerobe oxidative Dimerisierung terminaler Alkine (Schema 1 A) wurde zuerst 1869 von Glaser beschrieben, der durch Behandeln von Kupfer(I)-phenylacetylid mit Luft Diphenyldiacetylen erhielt.^[26] Ein ausgezeichneter Aufsatz über die Glaser-Kupplung, der die historische Entwicklung, Anwendungen und mechanistische Studien zusammenfasst, ist vor einiger Zeit erschienen.^[11] Zu den zentralen Punkten zählen die Entdeckung durch Zalkind und Aizikovich im Jahr 1937, dass Kupfer(I)-acetylde in situ erzeugt werden können,^[27] und der Bericht von Hay aus dem Jahr 1962, dass diese Reaktionen mit katalytischem Kupfer in Gegenwart von *N,N,N',N'*-Te-



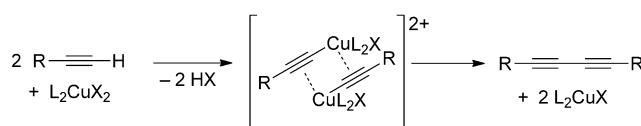
Alison E. Wendlandt studierte Chemie und Biochemie an der University of Chicago (B.S. 2007) und an der Yale University (M.S. 2009 bei Prof. David Spiegel). Nach Forschungen an der University of Kentucky bei Prof. David Watt wechselte sie 2010 an die University of Wisconsin-Madison, um in der Gruppe von Prof. Shannon Stahl ihre Doktorarbeit zu beginnen.



Alison M. Suess studierte Chemie an der University of North Carolina at Chapel Hill (B.S. 2008) bei Prof. Joseph DeSimone und absolvierte außerdem ein Forschungspraktikum bei DuPont Microcircuit Materials in Durham. 2008 begann sie ihre Doktorarbeit bei Prof. Shannon Stahl an der University of Wisconsin-Madison.

triamethylmethylethylendiamin (tmada) unter einer O_2 -Atmosphäre ablaufen.^[28]

Trotz der fast 150-jährigen Geschichte dieser Reaktion ist der Mechanismus nur unzureichend verstanden. Bis in die 60er Jahre beinhalteten die vorgeschlagenen Mechanismen normalerweise die Bildung und Kupplung von Alkinradikalen. Durch In-situ-Deprotonierung des terminalen Alkins sollten Acetylide erhalten werden, die durch Einelektronen-Oxidation mittels Cu^{II} zu den Alkinylradikalen führen. Anschließende kinetische Studien, Untersuchungen elektronischer Effekte von Alkinen und die Berücksichtigung der niedrigen Aktivierungsbarriere für diese Reaktionen^[29] widerlegten diese mechanistischen Annahmen jedoch und sprachen für Reaktionswege unter Beteiligung metallorganischer Zwischenstufen. Beispielsweise sollte die π -Komplexbildung des Alkins zu Cu^I oder Cu^{II} die Deprotonierung des Alkins und die Bildung von Kupferacetylid-Zwischenstufen erleichtern. Die Oxidationszustände von Kupfer in den verschiedenen Schritten des Mechanismus bleiben ungeklärt, und es wurden sowohl Cu^I - als auch Cu^{II} -Spezies vorgeschlagen.^[30] Ein weitgehend anerkannter Mechanismus umfasst die Bildung dimerer Kupfer(II)-acetylide, die durch Kupplung der Alkinfragmente zum Diinprodukt führen (Schema 3).^[31]



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus für die Glaser-Reaktion.

Die aerobe oxidative Kupplung von Phenolen und Alkinen erfolgt mit ähnlichen Cu-Katalysatoren unter ähnlichen Bedingungen; jedoch lässt die vorangegangene Diskussion annehmen, dass sich die Mechanismen dieser Reaktionen deutlich unterscheiden. Diese Feststellung deckt sich mit der Beobachtung, dass verschiedene Oxidationsmittel, die für SET-Reaktionen geeignet sind, die oxidative Kupplung von Phenolen vermitteln,^[21] während andere Übergangsmetalle, die die oxidative Kupplung von Alkinen katalysieren, wie beispielsweise Pd^{II} und Ni^{II} , normalerweise metallorganischen Reaktionswegen folgen.^[11] Dieser Unterschied zwischen SET- und metallorganischen Mechanismen ist bei der Betrachtung neuerer Entwicklungen in der kupferkatalysier-



Shannon S. Stahl ist Professor für Chemie an der University of Wisconsin-Madison, wo er 1999 seine unabhängige Karriere begann. Seine Forschung konzentriert sich auf die homogene Katalyse mit Schwerpunkt auf aeroben Oxidationen und deren Anwendungen in der organischen Chemie. Er studierte Chemie an der University of Illinois at Urbana-Champaign und promovierte 1997 am Caltech bei Prof. John Bercaw. Von 1997–1999 war er zudem NSF-Postdoktorand bei Prof. Stephen Lippard am MIT.

ten aeroben C-H-Oxidation von wesentlichem Interesse und bildet die Grundlage für die Gliederung dieses Aufsatzes.

Im Abschnitt 2 werden kupferbasierte SET-Reaktionen behandelt, die durch aerobe katalytische Umsetzung erzielt wurden. Schwerpunkt sind Synthesereaktionen sowie neuere Erkenntnisse zu den Mechanismen dieser Umwandlungen. Im Abschnitt 3 werden Reaktionen beschrieben, die qualitativ den durch Pd oder andere Übergangsmetalle katalysierten metallorganischen C-H-Oxidationen ähneln. Die Mechanismen für die meisten dieser Reaktionen sind noch nicht vollständig aufgeklärt, allerdings sind die Substrate normalerweise keine elektronenreichen Moleküle wie für SET-Reaktionen, sondern in vielen Fällen sehr elektronenarm. Diese Besonderheit lässt auf die Beteiligung metallorganischer Mechanismen schließen.

In Anbetracht neuerer Erkenntnisse zur Bildung und Reaktivität metallorganischer Kupfer(II)- und Kupfer(III)-Komplexe scheint das Auftreten kupferorganischer Intermediate erst recht plausibel. Die Reaktivität von Cu^{II} und Cu^{III} und deren zukünftige Bedeutung für katalytische Oxidationsreaktionen werden in Abschnitt 4 betrachtet, wobei auch mögliche mechanistische Ähnlichkeiten zwischen oxidativen und nicht-oxidativen Cu-katalysierten Kupplungen aufgezeigt werden.

Der Aufsatz berücksichtigt Veröffentlichungen bis Anfang Juni 2011 und stellt insbesondere Ergebnisse aus den vergangenen fünf Jahren heraus. Insgesamt betrachtet bieten die Fortschritte auf diesem Gebiet eine Fülle neuer Möglichkeiten für selektive aerobe oxidative Funktionalisierungen von C-H-Bindungen.

2. C-H-Oxidation durch Einelektronen-Transfer

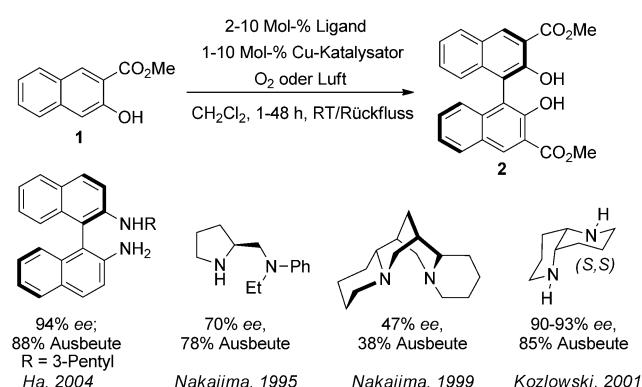
Zahlreiche elektronenreiche Substrate, insbesondere tertiäre Amine, Enolate, Phenole und elektronenreiche Arene und Heterocyclen, sind zur Einelektronen-Oxidation geeignet. Viele Oxidationsmittel, einschließlich Cu^{II} , vermitteln oxidative Kupplungen mit diesen Substraten, die durch Einelektronen-Transfer ausgelöst werden. Kupfer(II) ist als Oxidationsmittel für diese Reaktionen besonders interessant, da unter entsprechenden Bedingungen mit geeigneten Substraten kupferkatalysierte Reaktionen unter Verwendung von Umgebungsluft oder O_2 als stöchiometrischem Oxidationsmittel durchgeführt werden können. In einer neueren Arbeit wurde dieses Prinzip für oxidative Kupplungen elektronenreicher Arene, die α -Funktionalisierung tertiärer Amine und cyclischer Ether und Reaktionen stabilisierter Enolate beschrieben.

2.1. Homokupplung elektronenreicher Arene

Chirale 1,1'-Bi-2-naphthole (Binole) sind eine geeignete Klasse chiraler Liganden und Auxiliare, die durch oxidative Homo- oder Kreuzkupplung von Naphtholen zugänglich sind. Diese gut entwickelte Strategie beruht auf der leichten Einelektronen-Oxidation von Phenolen und Naphtholen, die mithilfe verschiedener Oxidationsmittel unter relativ milden

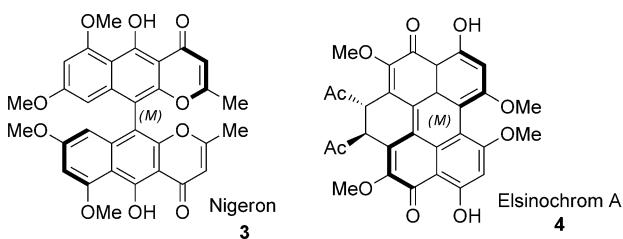
Bedingungen durchgeführt werden kann.^[21] Ein Schwerpunkt neuerer Forschungen zur oxidativen Kupplung von Naphthalolen war der Ersatz stöchiometrischer Oxidationsmittel durch katalytische Mengen von Metallen der ersten Übergangsreihe, vor allem V,^[32] Fe,^[33] Mn^[34] und Cu,^[35-41] zur Bildung enantiomerenangereicherter Produkte durch asymmetrische Katalyse.^[32c-i, 33a,c-d, 36-39, 41]

Kupferbasierte Verfahren zur oxidativen Dimerisierung von Naphtholen und Phenolen wurden ausführlich untersucht, und in vielen dieser Methoden kann O_2 als terminales Oxidationsmittel verwendet werden (Schema 4).^[36-41] Diese Reaktionen wurden bereits in mehreren Übersichtsartikeln behandelt,^[42] allerdings stellen die neueren Ergebnisse eine geeignete Überleitung zu einigen anderen hier diskutierten Resultaten dar.

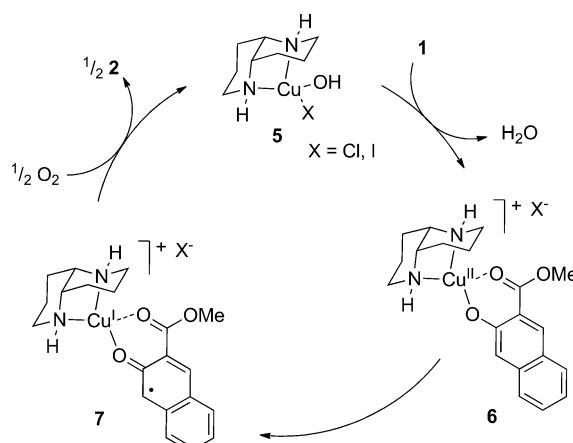


Schema 4. Aerobe kupferkatalysierte oxidative Dimerisierung von Naphtholderivaten unter Verwendung von chiralen Aminliganden.

Die Bedingungen für die aerobe kupferkatalysierte oxidative Dimerisierung von Naphtholen sind sehr mild und umfassen gewöhnlich die Verwendung von 1–10 Mol-% Cu-Katalysator, 2–10 Mol-% chiralem Aminliganden und einer O₂- oder Luftatmosphäre bei Umgebungstemperaturen (Schema 4). Es wurden generell hohe Ausbeuten und ausgezeichnete Enantiomerenüberschüsse erzielt, wobei die besten Ergebnisse mit Naphtholsubstraten mit einem Methylester-substituenten in der C3-Position erhalten wurden (z. B. **1**, Schema 4). Einige der höchsten Ausbeuten und Enantioselektivitäten wurden von Kozlowski et al. mit einem am Computer entworfenen 1,5-Diaza-*cis*-decalin-Liganden erreicht.^[38] Kürzlich wurde dieses Katalysatorsystem zur aeroben kupferkatalysierten enantioselektiven Kupplung funktionalisierter 2-Naphthole angewendet, um Binaphthyl-Polymeren^[43] und homochirale Biaryl-Naturstoffe wie Nigeron (**3**) und Elsinochrom A (**4**) zu synthetisieren.^[42f, 44]

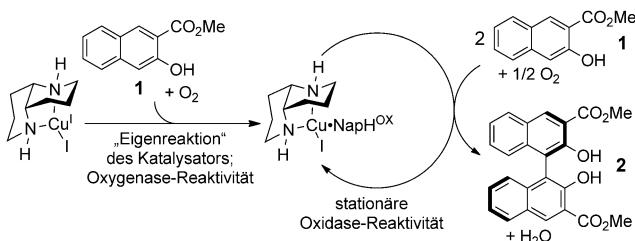


Der überwiegend akzeptierte Mechanismus für diese Reaktionen beinhaltet die Bildung einer Cu^{II}-Naphthoxid-Spezies (**6**), aus der nach intramolekularem Elektronen-transfer vom koordinierten Naphthoxid zum Cu^{II} ein Cu^I-Naphthoxyl-Radikal (**7**) entsteht.^[45] Der chirale Diaminligand ermöglicht die enantioselektive C-C-Kupplung dieser Spezies. Die Einzelheiten des C-C-Kupplungsschrittes sind nicht gut verstanden, doch wäre ein Angriff eines zweiten Naphtholsubstrats am Naphthoxylradikal oder eine bimolekulare Kupplung von zwei Cu^I-Naphthoxyl-Radikalen denkbar. Der Nachweis für zweikernige Cu-Intermediate und ihre mögliche Beteiligung am C-C-Kupplungsschritt wurde durch Untersuchungen der durch [Cu(tmeda)(OH)]Cl katalysierten Reaktion in der Gasphase erbracht.^[45b,c] Ein vereinfachter Katalysezyklus, an dem der Diaza-*cis*-decalin-Ligand beteiligt ist, ist in Schema 5 dargestellt.



Schema 5. Vorgeschlagener Mechanismus für die katalytische Dimerisierung von Naphthol.

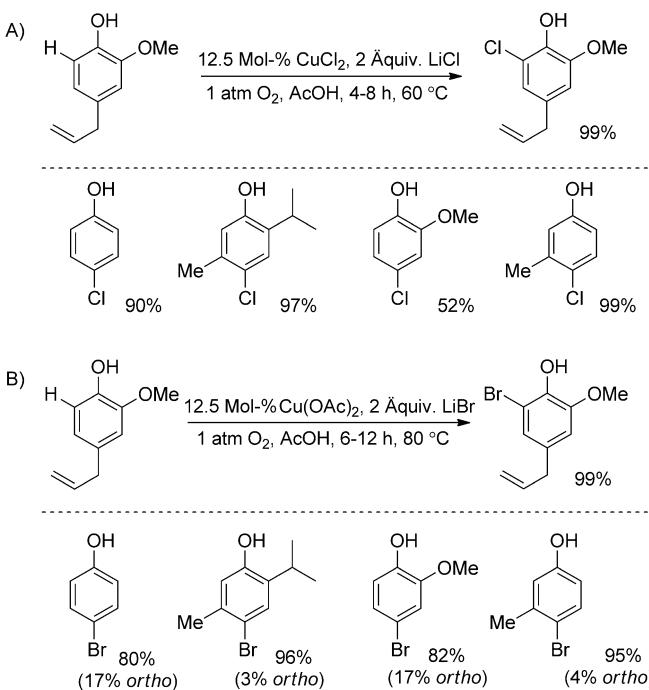
Kupfer(I)- und Kupfer(II)-1,5-Diaza-*cis*-decalin-Komplexe $[(N_2)Cu]$ sind effektive Präkatalysatoren für die aerobe oxidative Kupplung von Naphtholsubstraten, allerdings zeigten neuere mechanistische Studien von Kozlowski und Stahl, dass diese Komplexe nicht die reaktive Form des Katalysators unter stationären Bedingungen darstellen.^[46] Der aktive Katalysator bildet sich vielmehr in einem prästationären Entwicklungsschritt, in dem die Oxygenierung des Naphtholsubstrats **1** erfolgt und ein oxygenierter „Cofaktor“, NapH^{OX}, gebildet wird. Dieser Cofaktor wurde nicht sicher charakterisiert, allerdings konnten Orthochinonderivate von **1** unter Single-Turnover-Bedingungen erhalten werden. Die Bildung von NapH^{OX} korreliert mit einem plötzlichen, rapiiden Verbrauch an O₂, woraufhin der (N₂)Cu/NapH^{OX}-Katalysator eine hochselektive, stationäre Oxidase-Reaktion (d. h. die aerobe oxidative Biaryl-Kupplung) vermitteln kann (Schema 6). Diese Beobachtungen zeigen eine auffallende Ähnlichkeit zwischen dem synthetischen Katalysesystem und bestimmten biologischen Kupfer-Oxidasen wie den Kupfer-Amin-Oxidasen (CAOs)^[47] auf, die ebenfalls zunächst durch oxidative Eigenreaktion einen oxygenierten Cofaktor bilden (z. B. Topachinon),^[48] der dann die Oxidase-Oxidation katalysiert.



Schema 6. Oxygenase- und Oxidase-Reaktivitäten, die durch mechanistische Untersuchungen der Cu-katalysierten oxidativen Kupplung des Naphtholsubstrats **1** identifiziert wurden.

2.2. Oxidative Bromierung und Chlorierung elektronenreicher Arene

Die leichte Einelektronen-Oxidation von Phenolen und anderen elektronenreichen Arenen und Heteroarenen führte zur Entwicklung kupferkatalysierter Halogenierungsmethoden dieser Substrate.^[49] Gusevskaya et al. beschrieben ein hochselektives Verfahren zur oxidativen Halogenierung von Phenolen durch Kupferkatalyse unter aeroben Bedingungen.^[50] *para*-Chlorphenole wurden mithilfe von 12.5 Mol-% CuCl₂ und 2 Äquiv. LiCl in AcOH unter 1 atm O₂ mit hoher Selektivität erhalten (Schema 7A).^[51] Die Synthese *para*-

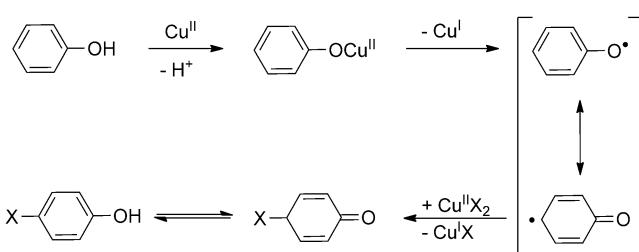


Schema 7. Aerobe oxidative Chlorierung (A) und Bromierung (B) von Phenolen.

bromierter Phenole gelang mit ausgezeichneter Selektivität und guten Ausbeuten unter ähnlichen Reaktionsbedingungen (12.5 Mol-% Cu(OAc)₂, 2 Äquiv. LiBr, AcOH, 1 atm O₂) (Schema 7B).^[52]

In beiden Reaktionen werden elektronenreichere Phenole schneller halogeniert, und sehr elektronenarme Sub-

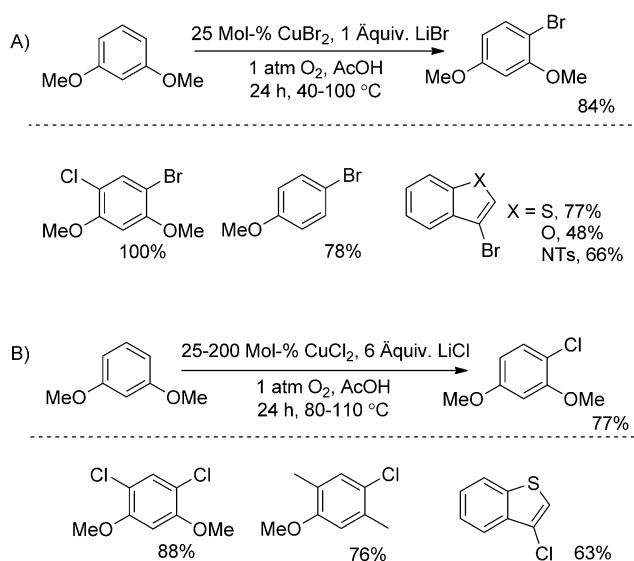
strate wie *p*-Nitrophenol und nichtphenolische Arene reagieren überhaupt nicht. In Anbetracht dieser Ergebnisse vermuten die Autoren, dass die hohe Selektivität für die Monochlorierung aus dem elektronenziehenden Effekt eines Chlorsubstituenten resultiert, der das Substrat für weitere Reaktionen deaktiviert. Von der phenolischen OH-Gruppe wird angenommen, dass sie für die Aktivierung des Substrats entscheidend ist. Der detaillierte Mechanismus dieser Reaktionen ist nicht bekannt, allerdings umfasst der vorgeschlagene Reaktionsweg die Bildung eines Cu^{II}-Phenolats und den anschließenden intramolekularen Elektronentransfer unter Entstehung eines Phenoxyradikals. Die Übertragung eines Halogenatoms durch CuCl₂ oder CuBr₂ auf die *para*-Position des Phenoxyradikals und die Tautomerisierung des Dienons führen zum *para*-halogenierten Phenol (Schema 8).



Schema 8. Vorgeschlagener Mechanismus für die oxidative Halogenierung von Phenolen.

In nachfolgenden Studien zeigten Gusevskaya et al., dass Aniline ebenfalls geeignete Substrate für die oxidative Bromierung sind.^[53] Unter ähnlichen Bedingungen wie denen der Halogenierung von Phenolen gelang die Bromierung ungeschützter Aniline mit hoher Regioselektivität. Im Unterschied zur Phenolhalogenierung konnten die monobromierten Anilinprodukte jedoch weiter bromiert werden. Obgleich Anilin selbst unter diesen Bedingungen ein ausgezeichnetes Substrat war, zeigte *N*-Methylanilin nahezu keine Reaktivität. Die Chlorierung von Anilinen erwies sich als sehr viel weniger effektiv als die Bromierung; die Bildung von *N*-acetylierten Nebenprodukten konkurriert mit der Chlorierung des Heterocyclus.

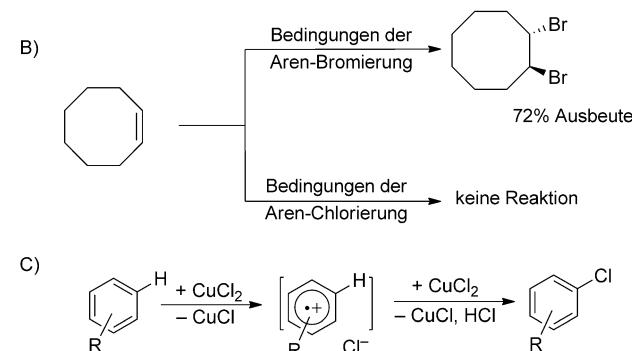
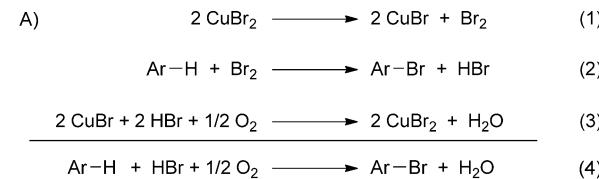
Stahl et al. berichteten über eine komplementäre kupferkatalysierte Methode für die regioselektive Chlorierung und Bromierung elektronenreicher Arene, die keine OH- oder NH-Gruppen aufweisen.^[54] Unter ähnlichen Bedingungen wie denen von Gusevskaya et al. (25 Mol-% CuBr₂, 1 Äquiv. LiBr, AcOH, O₂-Atmosphäre) gelang die regioselektive Monobromierung verschiedener elektronenreicher Arene und Heteroarene (Schema 9A).^[55] Die Chlorierung konnte ebenfalls durchgeführt werden, doch gewöhnlich waren drastischere Bedingungen erforderlich (Schema 9B). Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen gelangen selektive Mono- oder Dihalogenierungen der Arene. Li et al. berichteten über eine Methode zur aeroben oxidativen Bromierung von Arenen unter Verwendung von 1 Mol-% Cu(NO₃)₂ und 1.1 Äquiv. HBr bei 100°C in Wasser unter Luft.^[56] Für eine Reihe einfacher Arene, einschließlich Toluol, Anisol und Cresol, wurden ausgezeichnete Umsetzungen und Se-



Schema 9. Repräsentative kupferkatalysierte oxidative Bromierungs- (A) und Chlorierungsreaktionen (B) elektronenreicher Arene.

lektivitäten erzielt. Die Ergebnisse von Stahl und Li zeigen, dass die Deprotonierung des Substrats unter Bildung eines Cu^{II}-gebundenen Addukts – wie bei der Bildung eines Cu^{II}-Phenoxids oder -Anilids (vgl. Schema 8) – keine Vorbedingung für die oxidative Halogenierung von Arenen ist.

Aus ersten mechanistischen Studien zu diesen Reaktionen von Stahl et al. geht hervor, dass die Bromierung und Chlorierung über unterschiedliche Wege verlaufen (Schema 10). Die Reaktionslösung der Bromierung färbt sich rotbraun, und die Disproportionierung von CuBr₂ zu CuBr und Br₂ wurde bereits unter ähnlichen Bedingungen beschrieben.^[57] Dem-

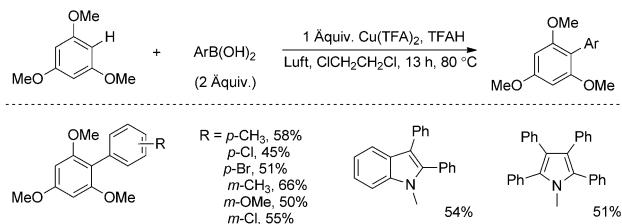


Schema 10. Vorgeschlagener Mechanismus für die elektrophile Bromierung elektronenreicher Arene (A), unterschiedliche Ergebnisse für die Reaktionen von Cycloocten unter Bromierungs- und Chlorierungsbedingungen für Arene (B) und vorgeschlagener SET-Mechanismus für die oxidative Chlorierung elektronenreicher Arene (C).

nach könnten die Bromierungen von Arenen über eine elektrophile Bromierung durch *in situ* gebildetes Br₂ ablaufen. Molekularer Sauerstoff würde CuBr zu CuBr₂ in Gegenwart von LiBr reoxidieren (Schema 10 A). Diese Annahme wird durch die Reaktion von Cycloocten unter Bedingungen der Aren-Bromierung zu *trans*-1,2-Dibromcyclooctan in 75 % Ausbeute gestützt (Schema 10 B). Die Disproportionierung von CuCl₂ zu CuCl und Cl₂ ist hingegen weniger begünstigt, und unter den Bedingungen der Aren-Chlorierung konnte keine Chlorierung von Cycloocten beobachtet werden (Schema 10 B). In Anbetracht dieser Ergebnisse wurde für die Chlorierungsreaktionen von Arenen ein SET-Mechanismus vorgeschlagen (Schema 10 C).^[17] Ein in diesem Schritt gebildetes Radikalkation könnte am Ring durch die Reaktion mit CuCl₂ und Abspaltung eines Protons chloriert werden.

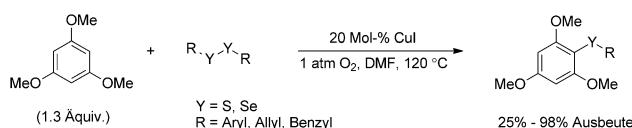
2.3. Andere oxidative C-H-Funktionalisierungsreaktionen elektronenreicher Arene

Es wurde gezeigt, dass elektronenreiche Arene und Heteroarene auch andere C-H-Funktionalisierungsreaktionen eingehen. Itami et al. berichteten über die Arylierung elektronenreicher Arene mit Boronsäuren und 1 Äquiv. Cu(TFA)₂ (TFA = Trifluoracetat) unter aeroben Bedingungen bei 80 °C.^[58] Die Reaktion lieferte selektiv die Kreuzkupplungsprodukte, während Produkte der Homokupplung von Trimethoxybenzol oder Boronsäureagentien nicht beobachtet wurden. Die Reaktionen von Stickstoffheterocyclen führten zu mehrfach CH-arylierten Produkten (Schema 11).



Schema 11. Arylierung von Trimethoxybenzol und Stickstoffheterocyclen mit Arylboronsäuren.

Von Trimethoxybenzol ist auch bekannt, dass es in Gegenwart von 20 Mol-% CuI in DMF unter O₂-Atmosphäre eine oxidative C-S-Kupplung mit Disulfiden eingehen kann (Schema 12).^[59] Substituierte Phenyl-, Allyl- und Benzyl-disulfide führten in schwankenden Ausbeuten zu den Thiolaten von 1,3,5-Trimethoxybenzol. Arylthioether wurden mit 1,2,4-Trimethoxybenzol und 1,3-Dimethoxybenzol erhalten, doch die Ausbeuten waren relativ gering. Andere elektronenreiche Arene gingen keine Reaktion ein. Beispiele von Mono- und Diselenylierungen von Trimethoxybenzol mit Diphenylselenid in 70 bzw. 30 % Ausbeute wurden ebenfalls beschrieben. Die Anwendungsbreite dieser Reaktionen in der Synthese blieb beschränkt, trotzdem stellen sie ein interessantes Beispiel für C-S- und C-Se-Kupplungen unter aeroben Bedingungen dar.

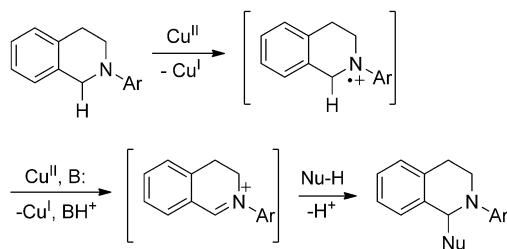


Schema 12. Oxidative Funktionalisierung von Trimethoxybenzol mit Disulfiden und Diseleniden.

2.4. α -Funktionalisierung *tertiärer* Amine

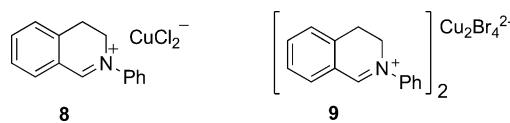
Tertiäre Amine sind elektronenreich und für eine Ein-elektronen-Oxidation geeignet, sodass diese Reaktivität zur oxidativen Funktionalisierung von C-H-Bindungen in Nachbarschaft zu tertiären Aminen unter Katalyse mit Ru,^[60] Fe^[61] und Cu^[62] und gewöhnlich mit Oxidationsmitteln wie *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) oder 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) genutzt wurde. Li et al. bereiteten den Weg für die Entwicklung vieler verschiedener Methoden in dieser Klasse der „dehydrierenden Kreuzkupplungen“ und veröffentlichten mehrere Übersichtsartikel auf dem Gebiet.^[63] Kürzlich wurde gezeigt, dass einige dieser Reaktionen für eine aerobe katalytische Umsetzung geeignet sind, und diese werden Mittelpunkt der folgenden Diskussion sein. Eine mechanistische Erklärung, wann O₂ anstelle von TBHP, DDQ oder anderen Reagentien als Oxidationsmittel eingesetzt werden kann, konnte noch nicht erbracht werden.

Es wird angenommen, dass diese Verfahren mit einem SET aus einem tertiären Amin beginnen, wobei ein Aminradikalkation entsteht (Schema 13). Die anschließende Ab-



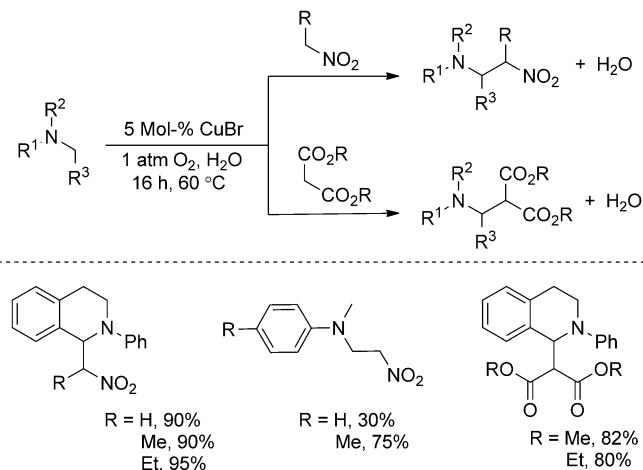
Schema 13. Vorgeschlagener Mechanismus für die α -Funktionalisierung tertiärer Amine.

spaltung eines Wasserstoffatoms (oder H⁺ und eines Elektrons) in α -Position, die häufig eine Benzylposition ist, führt zu einem Iminiumion, das von weichen Nucleophilen angegriffen werden kann. Klussmann et al. veröffentlichten kürzlich Röntgenstrukturanalysen von Tetrahydroisoquinoliniumcupraten mit Dichlorcuprat- und (Cu₂Br₄)²⁻-Gegenionen (**8** und **9**), die durch Oxidation von Tetrahydroisoquinolin mit CuCl₂ bzw. CuBr und O₂ entstanden.^[64] Beide Iminiumspezies



reagieren leicht mit den zugegebenen Nucleophilen zu den erwarteten Kreuzkupplungsprodukten. Eine ähnliche ionische Kristallstruktur wurde in vergleichbaren Studien erhalten, in denen DDQ anstelle von Cu/O₂ als Oxidationsmittel verwendet wurde.^[65]

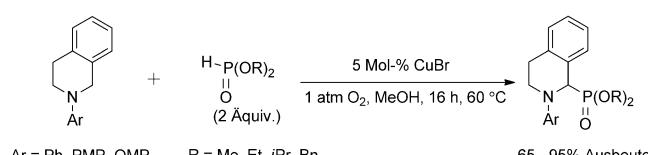
Li et al. beschrieben die Kupplung stabilisierter Kohlenstoffnucleophile mit *N*-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin.^[66] Die Reaktion verläuft unter Verwendung von 5 Mol-% CuBr in H₂O bei 60 °C unter einer Atmosphäre von Umgebungsluft (Schema 14). Verschiedene Nitroalkane wurden als geeignete Substrate eingesetzt, hingegen trat im Fall von *N,N*-



Schema 14. Aerobe Cu-katalysierte oxidative,dehydrierende Kreuzkupplung (CDC).

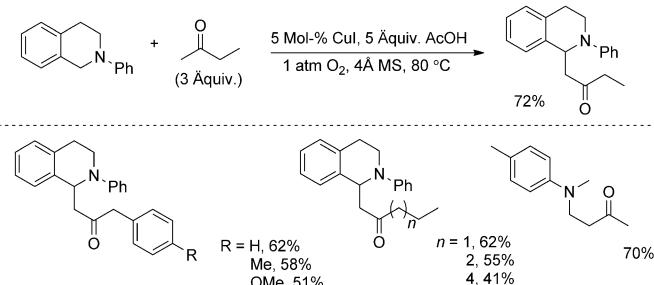
Dimethylanilinen eine Überalkylierung auf. Dialkylmalonatderivate erwiesen sich als effektive Nucleophile in Reaktionen mit *N*-Phenyltetrahydroisoquinolin sowie cyclischen Benzylethern.^[67]

Li et al. berichteten über die aerobe Phosphonierung von 2-Aryltetrahydroisoquinolinen zur Synthese von α -Amino-phosphonaten.^[68] Unter Verwendung von Diethylphosphonat und *N*-Phenyltetrahydroisoquinolin und durch Katalyse mit verschiedenen Kupfersalzen (CuBr, CuBr₂, CuOTf, CuCl, CuI) erfolgte die C-P-Bindungsbildung unter einer O₂-Atmosphäre in ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 15). Dimethyl-, Diisopropyl- und Dibenzylphosphonate waren ebenfalls effektive Kupplungspartner. Neben *N*-Phenyltetrahydroisoquinolin konnten auch *N*-*p*-Methoxyphenyl- und *N*-*o*-Methoxyphenyl-Derivate verwendet werden.



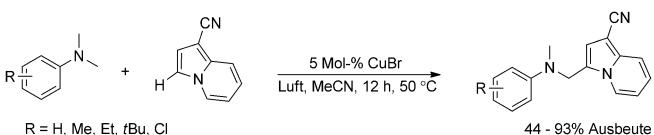
Schema 15. Oxidative Synthese von α -Aminophosphaten aus tertiären Benzylaminen.

Guo, Tan und Mitarbeiter beschrieben die Reaktion von Tetrahydroisochinolinen mit einfachen Methylketonen in Gegenwart von 5 Mol-% CuI und 4 Å Molekularsieb bei 80 °C unter einer O₂-Atmosphäre (Schema 16).^[69] Aliphatische Ketone und Arylmethylketone sind gut geeignete Substrate, doch unsymmetrische Ketone, wie 2-Butanon, können zu einem Gemisch regiosomischer Produkte führen.



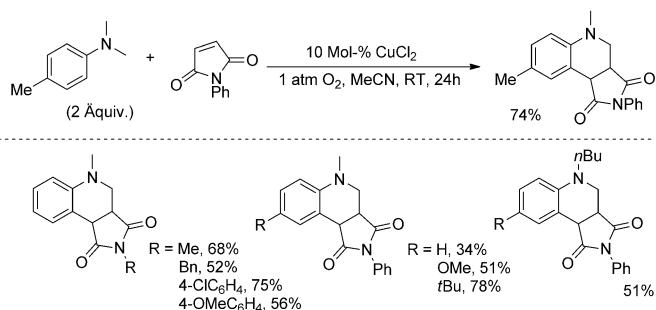
Schema 16. Oxidative Funktionalisierung von Tetrahydroisochinolinen mit Methylketonen.

Zhang et al. berichteten über die kupferkatalysierte oxidative Kupplung von *N,N*-Dimethylanilinen mit Heteroarenen unter Verwendung von 5 Mol-% CuBr in MeCN bei 50 °C unter Luft (Schema 17).^[70] Mit einer Reihe von Methoxy- und Nitril-substituierten Indolizinen konnte unter diesen Bedingungen eine Kreuzkupplung durchgeführt werden. Indole waren auch geeignete Substrate, obwohl Gemische aus einfacher und zweifach heteroarylierten Produkten von *N,N*-Dimethylanilin erhalten wurden. Es wurden nur wenige einfache *N,N*-Dimethylaniline untersucht, allerdings scheint die Gegenwart von Substituenten am Anilin für die Reaktionsausbeute ausschlaggebend zu sein.



Schema 17. CDC-Reaktion zwischen *N,N*-Dimethylanilin und substituierten Indolizinen.

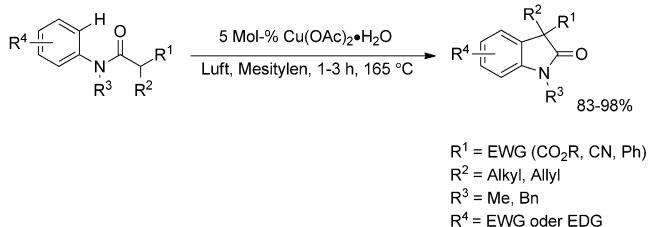
Schließlich beschrieben Miura et al. eine Oxidation/Cycloaddition mit *N,N*-Dimethylanilinen und *N*-substituierten Maleimiden.^[71] Die Behandlung des Maleimids und 2.0 Äquiv. *N,N*-Dimethylanilin mit 10 Mol-% CuCl₂ in MeCN bei Raumtemperatur unter einem O₂-Ballon führte nach 24 h in mittlerer Ausbeute zum entsprechenden Tetrahydrochinolin (Schema 18). Malonitril war ebenfalls ein effektiver Kupplungspartner.



Schema 18. Tandem-Oxidation/Cycloaddition von *N,N*-Dimethylanilinen mit Maleimiden.

2.5. Reaktionen von Amidenolaten

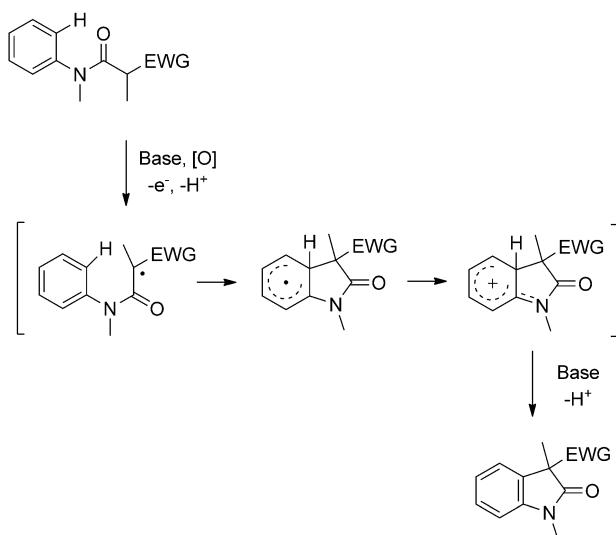
Einige bedeutende Beispiele stöchiometrischer oxidativer Kupplungsreaktionen von Enolaten mit stöchiometrischen Cu^{II}-Salzen wurden bereits beschrieben,^[72,73] allerdings können diese Umsetzungen normalerweise nicht als aerobe katalytische Reaktionen durchgeführt werden. Zwei Forschungsgruppen berichteten kürzlich über kupfervermittelte C-H-Oxidationsmethoden für die Synthese von Oxindolen aus Aniliden.^[74] Taylor et al. beschrieben die Cu-katalysierte Cyclisierung von Aniliden zu 3,3-disubstituierten Oxindolen unter Verwendung von 5 Mol-% Cu(OAc)₂·H₂O in Mesitylen bei Rückflusstemperatur und unter einer Luftatmosphäre (Schema 19).^[74a] Die besten Ausbeuten wurden mit R¹ als elektronenziehender Gruppe erzielt.



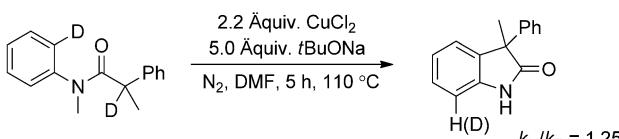
Schema 19. Cyclisierung von Aniliden zur Bildung von Oxindolen.

Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit einer Einelektronen-Oxidation der Amidenolat-Einheit durch Cu^{II} und setzt sich mit Cyclisierung, Oxidation und Aromatisierung fort (Schema 20). Dieser Annahme entspricht auch eine frühere stöchiometrische Studie von Kündig et al., die einen sekundären Isotopeneffekt von 1.25 nachwiesen und damit vermuteten, dass C-H-Bindungsspaltung nicht im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt stattfindet (Schema 21).^[74b]

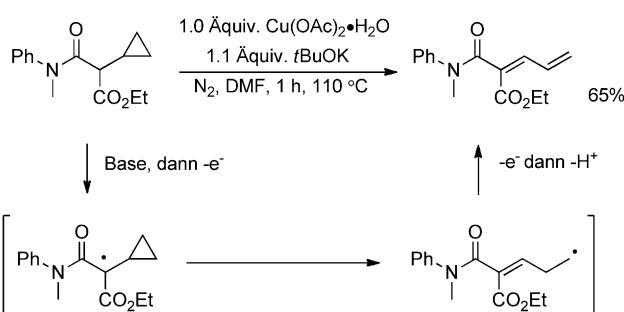
In einer späteren stöchiometrischen Studie von Taylor et al. enthielt das Anilid-Substrat eine Cyclopropyl-Radikalsonde (Schema 22).^[74c] In diesem Fall wurden keine Oxindol-Produkte nachgewiesen. Stattdessen wurde durch radikalische Fragmentierung des Cyclopropylsubstituenten das Dienylanilid gebildet, was das mögliche Auftreten einer radikalischen Amidenolat-Zwischenstufe ebenfalls bestätigt.



Schema 20. Vorgeschlagener Mechanismus unter Beteiligung eines radikalischen Amidenolats.



Schema 21. Intramolekulares Konkurrenzexperiment, das einen sekundären Isotopeneffekt aufzeigt.



Schema 22. Ein Experiment mit Radikalsonde, das einen SET-initiierten Mechanismus aufzeigt.

2.6. Zusammenfassung von SET-initiierten, Cu-katalysierten C-H-Oxidationen

Jede der im Abschnitt 2 beschriebenen Reaktionen folgt einem Mechanismus, in dem ein Cu^{II}-Katalysator die Ein-elektronen-Oxidation eines elektronenreichen Substrats (Naphthole, Phenole, Methoxyarene, tertiäre Amine, Enolate) vermittelt und das oxidierte Intermediat mit einem geeigneten Nucleophil reagiert bevor oder nachdem ein weiteres Elektron abgegeben wird. In vielen dieser Umwandlungen ist Kupfer nur eines von mehreren denkbaren Oxidationsmitteln, jedoch sind Kupferreagentien aufgrund ihrer geringen Kosten und niedrigen Toxizität besonders interessant,

insbesondere weil das Cu^I-Nebenprodukt dieser SET-Schritte in Gegenwart von O₂ effizient zu Cu^{II} oxidiert werden kann. Allerdings bedarf es noch großer Anstrengungen, um den Mechanismus dieser Reaktionen zu verstehen. Von besonderem Interesse ist es, die Faktoren zu verstehen, die letztlich den Ausschlag geben, ob weniger bevorzugte stöchiometrische Oxidationsmittel, wie Cu^{II} oder DDQ, gegen katalytisches Cu zusammen mit O₂ ersetzt werden können.

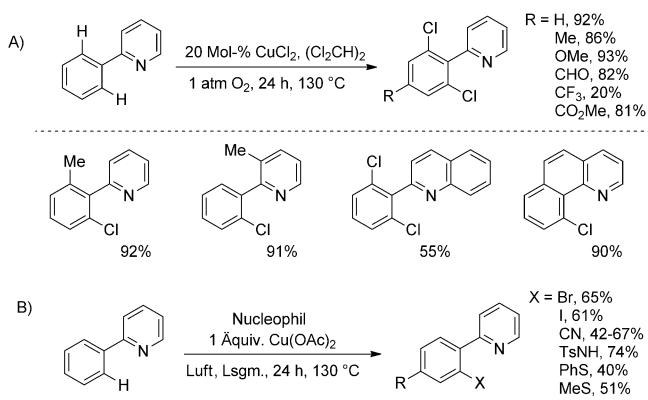
3. C-H-Oxidationen nach Art metallorganischer Reaktionen

In den letzten fünf Jahren wurden etliche kupferkatalysierte aerobe Oxidationsreaktionen entwickelt, die metallorganischen, mit Übergangsmetallen der 2. und 3. Reihe katalysierten C-H-Oxidationsreaktionen ähneln. Obgleich in den meisten Fällen noch kein Mechanismus bekannt ist, erfolgen die Reaktionen mit Substraten, die elektronisch neutral oder elektronenarm sind und sich daher von klassischen Substraten für SET-initiierte Reaktionen unterscheiden. Mehrere frühe Studien lieferten die Grundlage für die damit verbundenen Entwicklungen auf diesem Gebiet: Yu et al. berichteten über chelatgesteuerte oxidative C-H-Funktionalisierungen von 2-Phenylpyridin,^[75] die Gruppen von Buchwald und Nagasawa entwickelten oxidative Anellierungen von N-Arylamidinen und -amiden für die Synthese von 2-substituierten Benzimidazolen bzw. Benzoxazolen;^[76,77] Stahl und Mitarbeiter beschrieben die oxidative Amidierung terminaler Alkine;^[78] und Daugulis berichtete über aromatische Glaser-Hay-Reaktionen für die Homokupplung elektronenarmer Arene und Heteroarene.^[79] Diese Ergebnisse führten zur Einteilung in vier allgemeine Reaktionsklassen: 1) chelatgesteuerte C-H-Oxidationen, 2) oxidative Anellierungen, (3) Heterofunktionalisierungen von Alkinen und elektronenarmen (Hetero)Arenen und 4) Homo- und Kreuzkupplungen elektronenarmer Arene.

3.1. Chelatgesteuerte C-H-Oxidationen

Yu et al. berichteten 2006 über eine Cu^{II}-katalysierte chelatgesteuerte oxidative Funktionalisierung von 2-Phenylpyridinderivaten.^[75] Die Studie umfasste hauptsächlich *ortho*-Chlorierungen und ergab, dass verschiedene 2-Arylpyridine in Gegenwart von 20 Mol-% CuCl₂ in Cl₂CHCHCl₂ unter 1 atm O₂ bei 130 °C chloriert werden können (Schema 23 A). Das Lösungsmittel dient als In-situ-Quelle für das Chlorid-Nucleophil. Es wurden hohe Ausbeuten an monochlorierten Produkten erhalten, wenn die dirigierende Pyridylgruppe *ortho*-substituiert war; zudem konnte die Monosubstitution durch Absenken der Reaktionstemperatur und -zeit begünstigt werden.

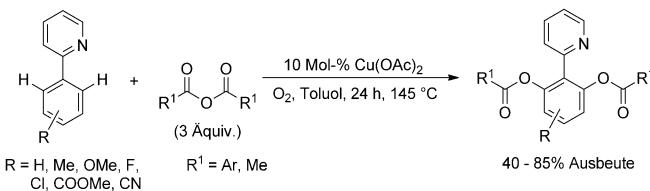
Die Bromierung des Arenrings gelang durch Verwendung von Br₂CHCHBr₂ anstelle von Tetrachlorethan als Lösungsmittel und Cu(OAc)₂ als Kupferquelle. Mit 1 Äquiv. Cu(OAc)₂ und verschiedenen Nucleophilen gelang es, unterschiedlichste funktionelle Gruppen in den Arylring einzuführen (Schema 23 B). Die Hydroxylierungsreaktion erfolgte



Schema 23. Cu-katalysierte Chlorierung von 2-Phenylpyridinderivaten (A) und Cu^{II}-vermittelte Funktionalisierung von 2-Phenylpyridin mit verschiedenen Nucleophilen (B).

unter anaeroben Bedingungen mit H₂¹⁸O, und aufgrund fehlender Markierung des Produkts vermuteten die Autoren, dass die Reaktion über eine Cu(OAc)₂-vermittelte Acetoxylierung des Arens abläuft. Die anschließende In-situ-Hydrolyse des Acetats führt zum Phenol. Die Reaktion konnte mit katalytischen Mengen an Cu(OAc)₂ (10 Mol-%) in einer Mischung aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid durchgeführt werden und führt zur Bildung des Arylacetatprodukts.

Cheng et al. nutzten diese Ergebnisse daraufhin bei der Acyloxylierung von 2-Arylpyridinen mit einer Reihe von Alkyl- und Arylanhydriden.^[80] Unter den Reaktionsbedingungen (10 Mol-% Cu(OAc)₂ in Toluol unter O₂ bei 145 °C) wurden verschiedene mono- und diacetoxylierte 2-Arylpyridine erhalten (Schema 24). In einer späteren Untersuchung

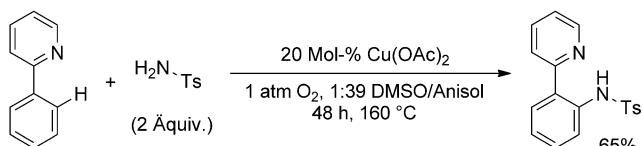


Schema 24. Pyridyl-gesteuerte Acyloxylierung von 2-Phenylpyridin.

gelang die Acyloxylierung von 2-Phenylpyridin unter Verwendung von Acylchloriden, die in situ Anhydride bilden können.^[81] Die Methode ähnelt der für Anhydride, läuft aber mit 2 Äquiv. Acylchlorid, 20 mol % Cu(OAc)₂ und 2 Äquiv. KOtBu in Toluol unter O₂ bei 145 °C für 48 h ab. Dieses Verfahren ermöglicht aufgrund der großen Auswahl an verfügbaren Acylchloridreagentien einen erweiterten Zugang zu acyloxylierten Arylprodukten.

Gleichzeitig zur ursprünglichen Untersuchung von Yu et al. berichteten Chatani et al. über eine chelatgesteuerte Aminierung von 2-Phenylpyridinderivaten mit Anilin und stöchiometrischem Cu(OAc)₂.^[82,83] Später beschrieben Ohno et al. die Verwendung von Tetrahydropyrimidin anstelle von Pyridin als dirigierende Gruppe zur *ortho*-Hydroxylierung

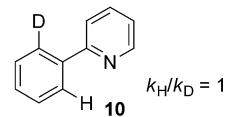
und Amidierung (mit BocNH₂ und TsNH₂) unter Einsatz von stöchiometrischem Cu(OAc)₂.^[84] Nicholas et al. beschrieben kürzlich die katalytische Amidierung von 2-Phenylpyridin mit 20 Mol-% Cu(OAc)₂ unter 1 atm O₂ in DMSO/Anisol (1:39) bei 160 °C für 48 h (Schema 25).^[85] Für die Amidierung/Aminierung von 2-Phenylpyridin mit mehreren Sulfonamiden, Carboxamiden und *p*-Nitroanilin wurden mäßige Umsatzzahlen beobachtet (1.2 bis 3.3 Turnover; Ausbeuten von 26–65 %).

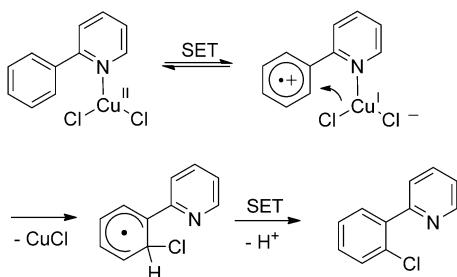


Schema 25. Katalytische Amidierung von 2-Phenylpyridin.

Es wurden ähnliche Reaktionen beschrieben, in denen andere Oxidationsmittel anstelle von O₂ eingesetzt wurden, unter anderem die Amidierung von 2-Phenylpyridin- und Indolderivaten mit Di-*tert*-butylperoxid und die Methylthiierung von 2-Phenylpyridinen mit Dimethylsulfoxid als Quelle für Methylthiolat und K₂S₂O₈ als Oxidationsmittel.^[86] Yao et al. berichteten über eine oxidative C-H-Halogenierung von Pyrazol-3,5-dicarbonsäure unter Verwendung von stöchiometrischem CuCl₂, KOH und Halogenidsalzen.^[87] Nach 3 Tagen bei 160 °C wurden die halogenierten Pyrazole als Cu^{II}-Koordinationskomplexe isoliert. Es wird angenommen, dass die Halogenierung durch einen dirigierenden Effekt der anhängenden Carboxylate begünstigt wird.^[88]

Diese Reaktionen ähneln qualitativ Pd-katalysierten chelatgesteuerten C-H-Funktionalisierungen,^[4c] doch erste mechanistische Erkenntnisse deuten an, dass sie einem anderen Mechanismus folgen. Yu et al. beobachteten, dass die Cu-katalysierten Chlorierungen in Schema 23 A eine Abhängigkeit nach erster Ordnung bezüglich der Substrat- und CuCl₂-Konzentration zeigen und dass elektronenziehende Gruppen die Reaktionsgeschwindigkeit verringern. In einem intramolekularen Konkurrenzexperiment mit dem Substrat **10** wurde kein kinetischer Isotopeneffekt von Deuterium ermittelt. Die Beobachtung, dass Isotope nicht im C-H-Spaltungs-schritt eingebaut werden, steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen aus Pd-katalysierten Reaktionen. Aufbauend auf diesen Ergebnissen schlagen Yu et al. vor, dass die Reaktionen durch einen SET-Schritt initiiert werden (Schema 26), ähnlich denen im Abschnitt 2 dieses Aufsatzes (vgl. Schema 10 C). Es wird angenommen, dass ein intramolekularer Transfer von Chlorid zu einem Radikalkationintermediat erfolgt, dann ein weiterer SET stattfindet, ein Proton abgespalten und schließlich das Chlorarenenprodukt erhalten wird. Der Cu^{II}-Katalysator kann durch Oxidation von Cu^I durch O₂ zurückgewonnen werden. Ein Mechanismus, der durch eine elektrophile Aktivierung des Arens in-



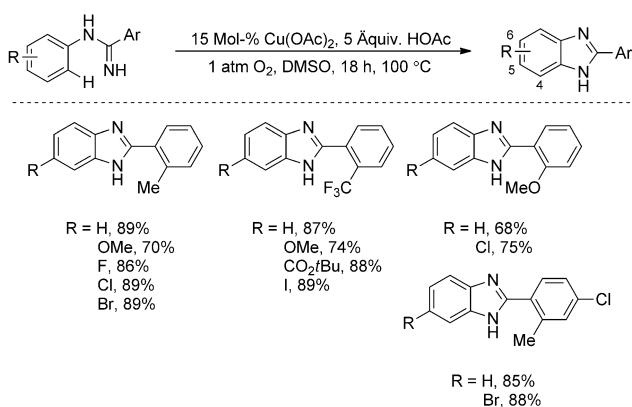


Schema 26. Vorgeschlagener Mechanismus für die Pyridyl-gesteuerte Monochlorierung von 2-Phenylpyridin.

itiiert wird, wurde in dieser Arbeit nicht in Betracht gezogen, könnte die bisherigen Ergebnisse aber ebenfalls erklären.

3.2. Oxidative Anellierungen

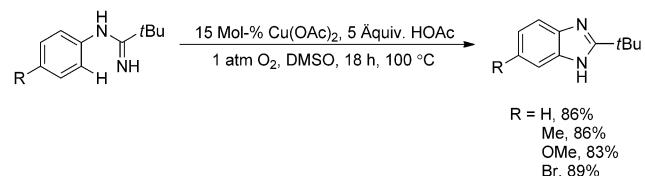
Buchwald et al. beschrieben die aerobe oxidative Cyclisierung von Amidinen zur Synthese von Benzimidazolen unter Verwendung von 15 Mol-% Cu(OAc)₂ und 5 Äquiv. AcOH bei 100 °C in DMSO unter einer Sauerstoffatmosphäre (Schema 27).^[76] Die Cyclisierung tolerierte sowohl elektronegative als auch elektronenziehende Substituenten,



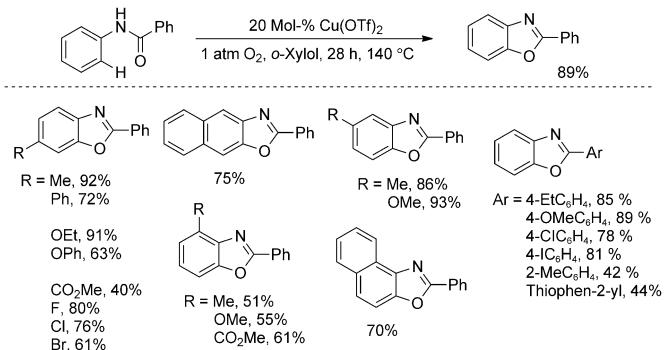
Schema 27. Synthese von 2-arylierten Benzimidazolen.

einschließlich Halogenen. Die besten Ausbeuten wurden mit Substraten erzielt, die 5- und 6-substituierte Benzimidazole bildeten. Geringe Umsetzungen wurden bei Reaktionen beobachtet, die zu 4-substituierten und 4,6-disubstituierten Produkten führten. Aus noch unbekannten Gründen wurde mit Amidinen ohne *ortho*-Substituent an den Arylgruppen nur eine sehr geringe Umsetzung zu den gewünschten Benzimidazolen beobachtet. *N*-Methyl-2-phenylbenzimidazole konnten durch leichte Abwandlung der Reaktionsbedingungen synthetisiert werden; 2-*tert*-Butylbenzimidazole wurden ebenfalls zugänglich (Schema 28).

Nagasawa et al. berichteten über eine ähnliche Methode zur Synthese von Benzoxazolen.^[77] Verschiedene Benzanilide cyclisierten unter Verwendung von 20 Mol-% Cu(OTf)₂ bei 140 °C in *o*-Xylol unter einer Sauerstoffatmosphäre zu den



Schema 28. Synthese von 2-*tert*-Butylbenzimidazolen.

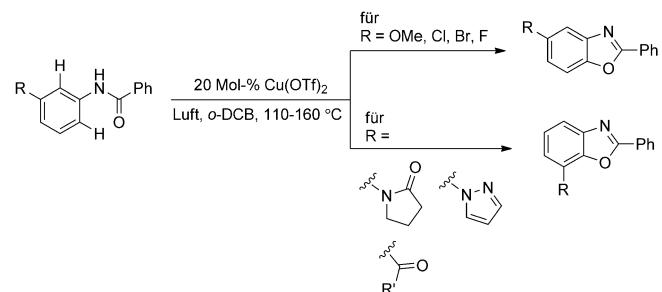


Schema 29. Synthese von 2-arylierten Benzoxazolen aus Aniliden.

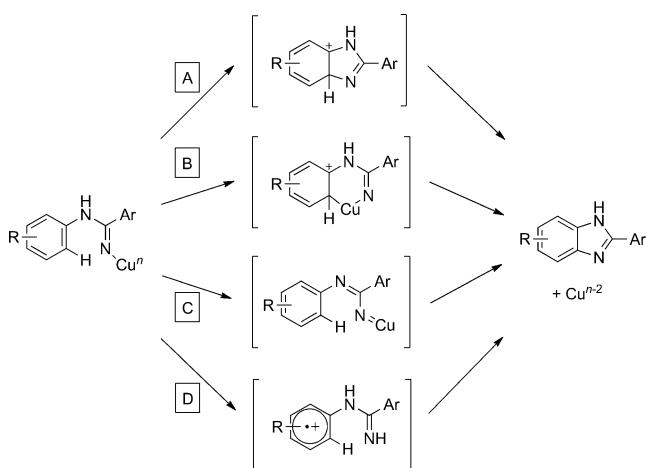
gewünschten Benzoxazolprodukten in hohen Ausbeuten (Schema 29).

Die höchsten Ausbeuten wurden für *meta*- oder *para*-substituierte Benzanilide ermittelt, während *ortho*-substituierte Substrate zu geringeren Ausbeuten führten. Mit elektronenziehenden Substituenten wurden geringere Umsetzungen beobachtet, wobei in einigen Fällen der Ausgangsstoff zurückgewonnen wurde. Die Regioselektivität von *meta*-substituierten Benzaniliden begünstigt ausschließlich die am wenigsten sterisch gehinderte Position und damit die Bildung von 2,5-disubstituierten Benzoxazolen. Ist der *meta*-Substituent hingegen eine Pyrrolidinon-, Benzoyl-, Acetyl- oder andere dirigierende Gruppe, bildet die Reaktion ausschließlich die stärker sterisch eingeschränkten, 2,7-disubstituierten Benzoxazole (Schema 30).^[89]

Der Mechanismus für die Bildung von Benzoxazolen und Benzimidazolen ist noch unbekannt. Buchwald postulierte drei mögliche Mechanismen für die oxidative Anellierung, die alle auf der Koordination des anhängenden Amidins zum Cu-Zentrum beruhen (Schema 31). Weg A beschreibt einen



Schema 30. Einfluss einer dirigierenden Gruppe auf die Regioselektivität von Cyclisierungen zu Benzoxazolen.

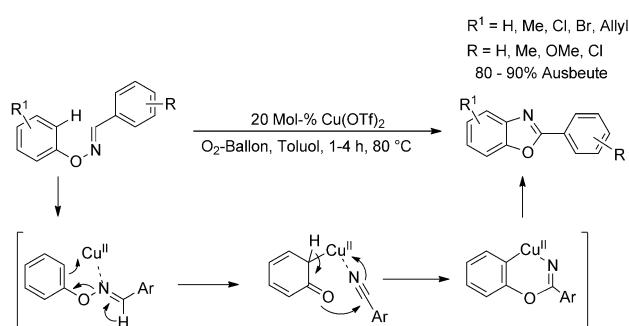


Schema 31. Vorgeschlagene Mechanismen für die Bildung von Benzoxazol/Benzimidazol.

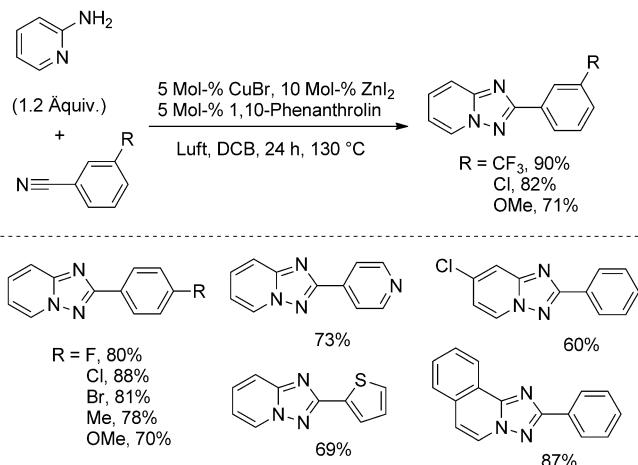
Angriff des Aren- π -Systems am Cu-koordinierten Amidinatliganden und die anschließende Rearomatisierung zur Bildung des Benzimidazols. Über Weg B erfolgt eine Addition des Aren- π -Systems an das Cu-Zentrum, und das gebildete Organokupfer-Intermediat geht dann eine Aromatisierung und reduktive Eliminierung zum gewünschten Produkt ein. Auf dem Weg C wird eine Cu-Nitren-Spezies gebildet, die in die Aren-C-H-Bindung inseriert. Der Oxidationszustand des Cu wird als +2 oder +3 angenommen, doch zu den einzelnen Redoxschritten wurden keine Informationen angegeben. Sowohl Buchwald als auch Nagasawa bemerkten, dass die Reaktionen mit elektronenreichen Substraten schneller ablaufen. Nagasawa berichtete auch über einen fehlenden Isotopeneffekt von Deuterium in einer intramolekularen Konkurrenzstudie mit einem mono-*ortho*-deuterierten Substrat. Aufgrund dieser Beobachtungen schlägt Nagasawa vor, dass der elektrophile Metallierungsweg nach Buchwald (Weg B, Schema 31) den wahrscheinlichsten Mechanismus für die Reaktion beschreibt. Ein SET-Mechanismus (vgl. Schema 26) wäre mit den erhaltenen Daten ebenfalls denkbar; doch dieser Mechanismus wurde in diesen ersten Berichten nicht in Betracht gezogen (Weg D, Schema 31).

Punniyamurthy et al. berichteten kürzlich über eine alternative Strategie für die Synthese von Benzoxazolen durch Umlagerung von Bisaryloximethern in Gegenwart von 20 Mol-% Cu(OTf)₂ unter O₂ in Toluol bei nur 80 °C (Schema 32).^[90] Die Substratbreite ist im Vergleich zur Methode von Nagasawa eingeschränkt, dafür sind die Reaktionsbedingungen viel milder. Punniyamurthy schlägt einen Mechanismus vor, der mit einer N-O-Bindungsspaltung beginnt, an die sich eine Umlagerung zu einem Cupracyclus und eine reduktive Eliminierung, möglicherweise über ein Cu^{III}-Intermediat, anschließen.

Nagasawa und Ueda beschrieben eine kupferkatalysierte Tandemreaktion aus Addition und oxidativer Cyclisierung, die zur Bildung von 1,2,4-Triazolen führt. Arylnitrile wurden mit 5 Mol-% CuBr, 5 Mol-% 1,10-Phenanthrolin und 10 Mol-% ZnI₂ in Dichlorbenzol bei 130 °C unter einer O₂-Atmosphäre zu substituierten 2-Aminopyridinen gekuppelt (Schema 33).^[91]



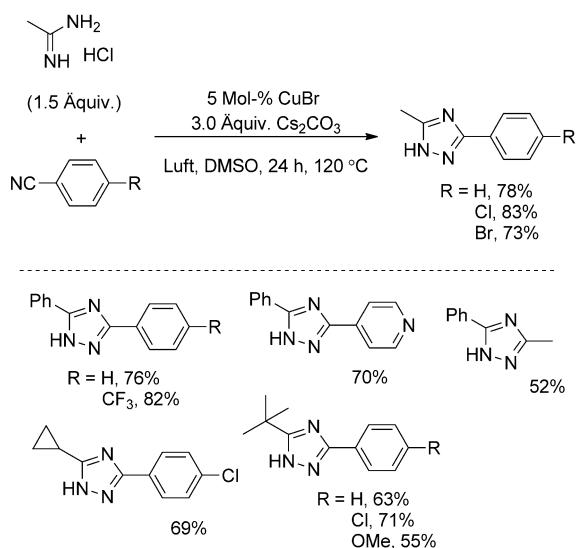
Schema 32. Umlagerung von Aryloximen zu 2-Arylbenzoxazolen.



Schema 33. Tandemreaktion aus Addition und oxidativer Kupplung von Aminopyridinen mit Arylnitrilen.

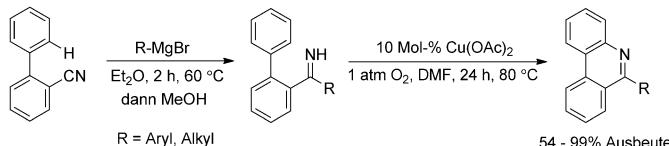
Aus mechanistischer Sicht wird angenommen, dass die Reaktion über die Addition der 2-Aminogruppe an das Nitril verläuft und ein N-2-Pyridylamidin bildet, das dann eine kupferkatalysierte oxidative N-N-Kupplung eingeht. Die oxidative Cyclisierung eines vorab gebildeten Amidins verläuft ohne Zink problemlos, was andeutet, dass ZnI₂ lediglich an der Bildung des Amidins beteiligt ist. Die Cyclisierung kann auch unter Verwendung von stöchiometrischem Cu(OAc)₂ unter einer Argonatmosphäre erfolgen, was bedeutet, dass molekularer Sauerstoff nur für die Reoxidation von Cu^I am Ende des Katalysezyklus notwendig ist. Der Mechanismus der Bildung einer N-N-Bindung wird von den Autoren nicht diskutiert.

Durch eine abgewandelte Methode, unter Einsatz von 5 Mol-% CuBr, 3 Äquiv. Cs₂CO₃ in DMSO in Luftumgebung bei 120 °C, gelang die Addition und oxidative Cyclisierung von Arylnitrilen mit Amidinen zur Bildung von 1*H*-1,2,4-Triazolen. Die besten Ergebnisse wurden in allen Fällen mit elektronenarmen Benzonitrilen erhalten (Schema 34). Bao et al. entwickelten eine ähnliche Strategie für die Synthese von Benzimidazolen und Chinazolinen. Ihre Kaskadenstrategie beginnt mit einer C-N-Bindungsbildung zwischen Carbodiimiden und verschiedenen Aminen und setzt sich mit der Cu(OAc)₂/O₂-katalysierten oxidativen Anellierung zum gewünschten Produkt fort.^[92]



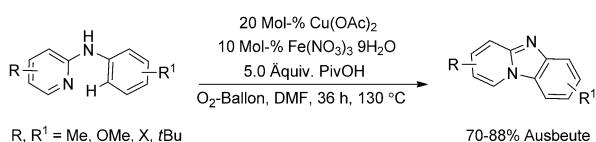
Schema 34. Oxidative Kupplung und Cyclisierung von Arylnitriilen mit Amidinen.

Eine andere Tandemstrategie wurde von Chiba et al. entwickelt, die damit in einem Eintopfverfahren Phenanthridinderivate aus Biaryl-2-carbonitriilen in zwei Stufen synthetisierten.^[93] Zu Beginn führt die Grignard-Addition an Biaryl-nitrilsubstrate (und anschließende Addition von MeOH) zu NH-Imin-Intermediaten, die nach Behandlung mit 10 Mol-% Cu(OAc)₂ in DMF unter O₂ eine intramolekulare CH-Aminierung eingehen und zu den anellierten Produkten in hohen Ausbeuten führen (Schema 35).



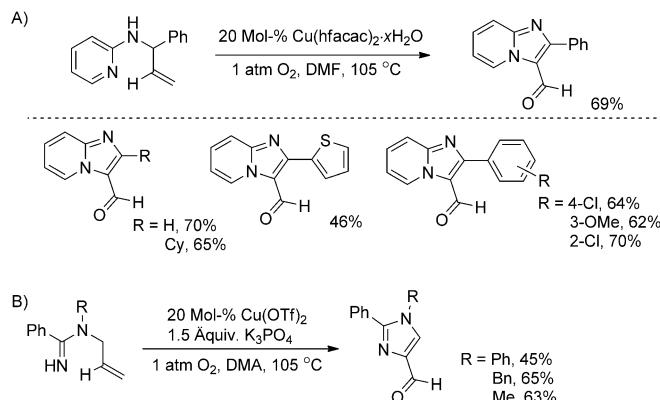
Schema 35. Eintopfsynthese von Phenanthridinen aus Biaryl-2-nitrilen.

Zhu et al. berichteten über die oxidative Anellierung von N-Aryl-2-aminopyridinen mit 20 Mol-% Cu(OAc)₂, 10 Mol-% Fe(NO₃)₃·9H₂O und 5 Äquiv. PivOH in DMF unter O₂ bei 130 °C (Schema 36).^[94] Ohne Zugabe von Fe^{III} sinkt die Produktausbeute von 88 % auf 58 %, selbst bei erhöhter Cu-Beladung von 2 Äquiv.^[95] Die Autoren übertrugen später diese Methode von C-H-Arenbindungen auf C-H-Vinylbindungen, erhielten jedoch statt der erwarteten Produkte einer oxidativen Aminierung Produkte einer Aminoxygenierung.^[96] Mithilfe von 20 Mol-% Kupfer(II)-hexafluoracetyleketonat



Schema 36. Oxidative Anellierung von N-Aryl-2-aminopyridinen.

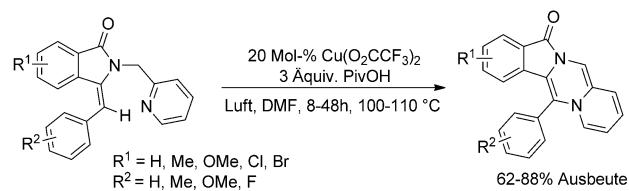
(hfacac) in DMF unter O₂ bei 105 °C wurde eine Reihe von Imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbaldehyden aus einfachen acyclischen Vorstufen gebildet (Schema 37A). Die Zugabe von Eisennitrat, das in der vorangegangenen Untersuchung ent-



Schema 37. Aminoxygenierung zur Synthese von Imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbaldehyden und Imidazolcarbaldehyden.

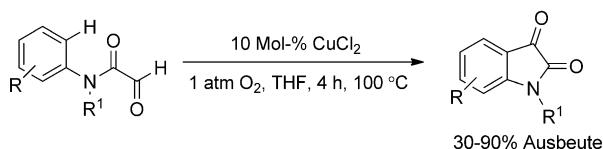
scheidend war, hatte in diesem Fall keinen positiven Effekt auf die Produktausbeute. Durch leichte Abwandlung der Reaktionsbedingungen konnten auf ähnliche Weise 1,2-disubstituierte Imidazol-4-carbaldehyde erhalten werden (Schema 37B).

Fu et al. entwickelten eine ähnliche Strategie für die intramolekulare oxidative Aminierung von vinylischen C-H-Bindungen.^[97] Die Behandlung von substituierten 3-Benzyliden-2-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydroisoindol-1-onen mit 20 Mol-% Cu(O₂CCF₃)₂ und 3 Äquiv. PivOH in DMF bei 100–110 °C unter Luft für 8–48 h führte in guten Ausbeuten zu ringgeschlossenen N-Heterocyclen (Schema 38). Substrate, die elektronenschiebende Gruppen enthielten, führten zu etwas höheren Ausbeuten als Substrate, die elektronenziehende Substituenten aufwiesen, und C-Cl/Br-Bindungen blieben in der Reaktion unbeeinflusst.



Schema 38. Intramolekulare oxidative Aminierung von vinylischen C-H-Bindungen.

Schließlich berichteten Li et al. über eine aerobe kupferkatalysierte oxidative C-H-Acylierungsmethode zur Synthese von Indolin-2,3-dionen.^[98] Unter Einsatz von 20 Mol-% CuCl₂ und 1 atm O₂ in THF bei 100 °C gelang die Cyclisierung von N-Methyl-2-oxo-N-phenylacetamid mit 90 % Ausbeute (Schema 39). Es konnte eine Reihe von N- und Aryl-substituierten Substraten cyclisiert werden, wobei mit elektronen-

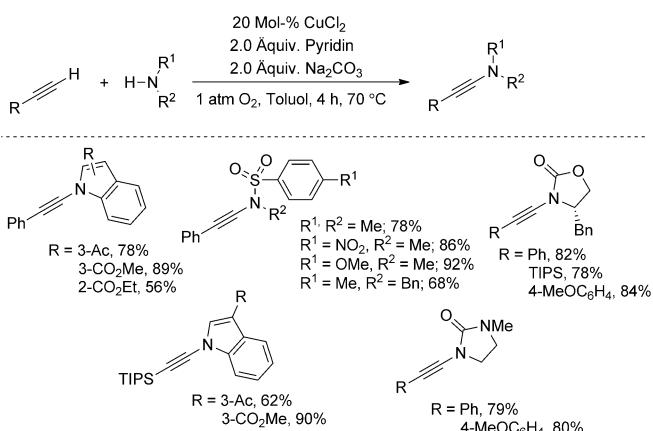


Schema 39. Aerobe kupferkatalysierte Synthese von Indolin-2,3-dionen.

reichen Substraten höhere Ausbeuten erzielt wurden als mit elektronenarmen Verbindungen.

3.3. Heterofunktionalisierung terminaler Alkine und elektronenarmer Heteroarene

Stahl et al. berichteten 2008 über die oxidative Kupplung terminaler Alkine mit einer breiten Auswahl von Stickstoff-nucleophilen in Gegenwart von 20 Mol-% CuCl₂, 2 Äquiv. Na₂CO₃ und 2 Äquiv. Pyridin in Toluol unter einer O₂-Atmosphäre (Schema 40).^[78] Ein Überschuss des Amin-Nuc-



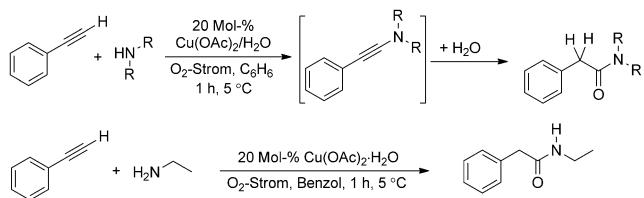
Schema 40. Aerobe kupferkatalysierte Synthese von Inamiden aus terminalen Alkinen.

leophils (5 Äquiv.) drängte die Bildung des Nebenprodukts der Glaser-Homokupplung von Alkinen zurück. Studien zeigten, dass Cu(OAc)₂ auch ein effektiver Katalysator ist und mit dem Alkin und Amin in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 unter katalytischen Bedingungen eine beachtliche Ausbeute an Inamid (69 %) erhalten werden kann. Cyclische Carbamat-, Amid- und Harnstoff-Nucleophile sowie substituierte Indole und N-Alkylbenzolsulfonamide waren gute Kupplungspartner. Alle effektiven Substrate zeigten einen *pK_a*-Wert zwischen 15–23 (DMSO), obwohl nicht alle Stickstoffnucleophile in diesem *pK_a*-Bereich effektiv waren. Beispielsweise zeigten acyclische Nucleophile, die keine Sulfonamide waren, eine schlechte Reaktivität. Aryl-, Alkyl- und Silyl-substituiert terminale Alkine waren sehr reaktiv, wobei elektronenreiche Alkine die reaktivsten Reaktionspartner darstellten.

Es wurden Alkinylchlorid-Nebenprodukte aus der Reaktionsmischung isoliert, was andeutet, dass die C-N-Bin-

dungsbildung über ein Alkinylchlorid-Intermediat verläuft. Setzte man jedoch Alkinylchloride diesen Reaktionsbedingungen aus, konnte nur wenig Umsetzung zu den Inamiden beobachtet werden. Die Autoren berufen sich auf einen vereinfachten Mechanismus, der die aufeinander folgende Aktivierung von CH-Alkin- und nucleophilen NH-Gruppen an einem Cu^{II}-Zentrum und die anschließende C-N-Bindungsbildung und Entstehung des Inamidprodukts beschreibt. Details zum C-N-Kupplungsprozess und der aeroben Reoxidation des Katalysators wurden nicht diskutiert.

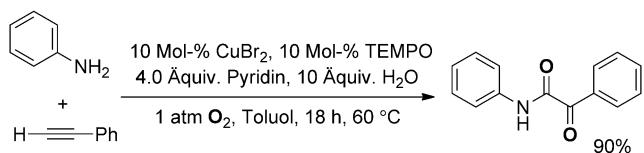
Diese Reaktionsfähigkeit stellt eine Erweiterung eines früheren Berichts von Peterson 1968 dar, der die oxidative Kupplung von Phenylacetylen mit einfachen sekundären Aminen beschrieb.^[99] Dimethylamin, Diethylamin und Piperidin reagierten mit Phenylacetylen in Gegenwart von 20 Mol-% Cu(OAc)₂/H₂O in Benzol unter einem gleichmäßigen Sauerstoffstrom (Schema 41). Die Produktisolierung wird durch mögliche Hydrolyse erschwert, die zur Bildung



Schema 41. Inamidierung von Phenylacetylen mit einfachen sekundären und primären Aminen.

der entsprechenden *N,N*-Dialkylamide führt. Bei Verwendung primärer Amine wie Ethylamin als Stickstoffnucleophil wurde *N*-Ethyl-2-phenylacetamid anstelle des Inamids erhalten. In einigen Fällen kann das Amidprodukt erwünscht sein,^[100] allerdings erweitert die Möglichkeit des Reaktionsabbruchs auf der Stufe des intermediären Inamids die Vielseitigkeit der Methode.

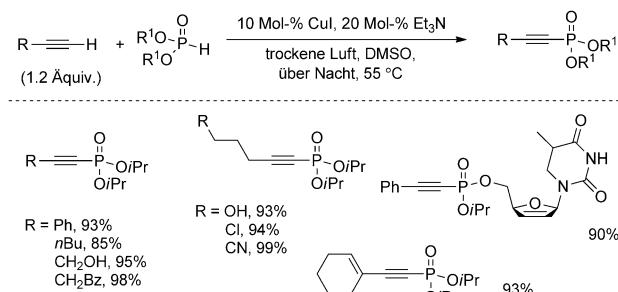
Jiao et al. berichteten über eine aerobe kupferkatalysierte Inaminierung unter gleichzeitiger Dioxygenierung des Alkins (Schema 42).^[101] Diese Tandemreaktion aus Aminierung und Diketonierung war unter den Reaktionsbedingungen (10 Mol-% CuBr₂, 10 Mol-% TEMPO und 4 Äquiv. Pyridin in Toluol und Wasser unter einer O₂-Atmosphäre) sowohl mit elektronenreichen als auch elektronenarmen Alkinen und sehr verschiedenen Anilinen erfolgreich. Elektronenarme Aniline waren effizienter, und auch halogensubstituierte Aniline waren unter den Reaktionsbedingungen teilweise reaktiv und bildeten die Produkte in niedrigen Ausbeuten. Die Reaktion wird mit 10 Äquiv. H₂O durchgeführt, allerdings zeigten ¹⁸O-Markierungsexperimente, dass beide Sau-



Schema 42. Tandemreaktion aus Inamidierung und Diketonierung.

erststoffatome im Diketon aus O_2 und nicht aus H_2O stammen. Unter den Reaktionsbedingungen wurde auch eine oxidative Kupplung der Aniline beobachtet, durch die ein *trans*-1,2-Diphenyldiazien entsteht; diese Reaktion stand im Mittelpunkt eines späteren unabhängigen Berichts.^[102]

Es wurden auch andere Heterofunktionalisierungen von Alkinen entwickelt. Han et al. berichteten über die oxidative Phosphonierung terminaler Alkine unter aeroben Bedingungen.^[103] Mit 10 Mol-% CuI oder Cu(OAc)₂, 2 Äquiv. Et₃N oder Et₂NH in Dimethylsulfoxid (DMSO) unter trockener Luft gelang die Kupplung von *H*-Phosphonaten mit terminalen Alkinen unter Bildung der Alkinylphosphonate in ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 43). Verschiedene ter-

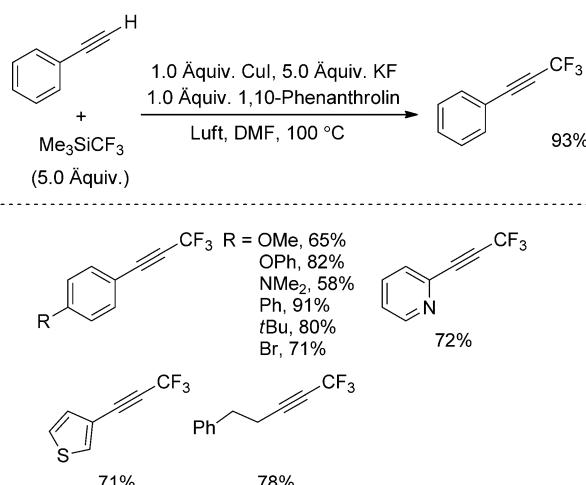


Schema 43. Synthese von Alkinylphosphonaten.

minale Alkine konnten als Kupplungspartner eingesetzt werden, einschließlich aliphatischer, Aryl- und hochfunktionalisierter Alkine, und hohe Ausbeuten der gewünschten Alkinylphosphonatdiethyl-, -diisopropyl-, -dibutyl- und -dibenzylester wurden erhalten. Interessanterweise wurden unter diesen Reaktionsbedingungen nur sehr kleine Mengen (10%) an Dimerisierungsprodukten der Glaser-Kupplung gebildet. Bei Ausschluss von Sauerstoff aus der Reaktionsmischung erfolgte eine Hydrophosphorylierung zu den Alkenylphosphorverbindungen.^[104] Die Autoren berichteten, dass zu Beginn der Reaktion ein Kupferacetylid ausfällt, das dann im Laufe der Reaktion wieder verschwindet. Durch Behandlung des Cu-Acetylids unter diesen Reaktionsbedingungen wurden sowohl das Alkinylphosphonat als auch das Glaser-Kupplungsprodukt erhalten. Ist die Koordination des *H*-Phosphonats zum Kupferacetylid schnell im Vergleich zur Reaktion von Kupferacetylid mit Sauerstoff, kann die Bildung von Glaser-Kupplungsprodukten minimiert werden.

Qing et al. berichteten über die oxidative Trifluormethylierung von Alkinen unter Verwendung von 1 Äquiv. Cu¹, 1 Äquiv. Phenanthrolin und 5 Äquiv. Me₃SiCF₃ in DMF unter Luftatmosphäre.^[105] Mithilfe dieser Methode erfolgte die Trifluormethylierung einer Reihe von Arylalkinen und einiger aliphatischer Alkine in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 44). Bei Verwendung von O₂ anstelle von Luft waren die Alkindimere der Glaser-Kupplung die einzigen Reaktionsprodukte. Die Autoren vermuteten, dass dieses Ergebnis auf das Abreagieren einer CuCF₃-Spezies in Gegenwart hoher Konzentrationen von O₂ zurückzuführen ist.

Alkine, Heteroarene und elektronenarme Arene zeigen eine sehr ähnliche Acidität der C-H-Bindungen. Beispiels-

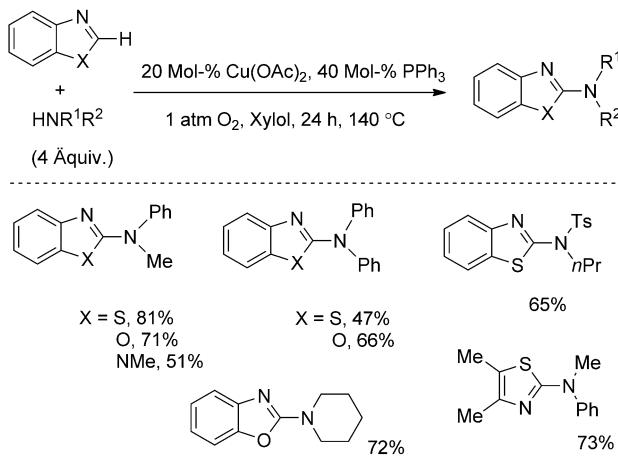


Schema 44. Aerobe kupfervermittelte Trifluormethylierung von Alkinen.

weise betragen die pK_a -Werte von Pentafluorbenzol, Benzoxazol, Benzothiazol und Phenylacetylen 21, 24, 27 bzw. 28.8. Reaktionen dieser Verbindungsklassen weisen bemerkenswerte Ähnlichkeiten auf, und es wurden auch einige oxidative Heterofunktionalisierungen für elektronenarme Heteroarene und Arene entsprechend den für Alkine beschriebenen entwickelt.^[106]

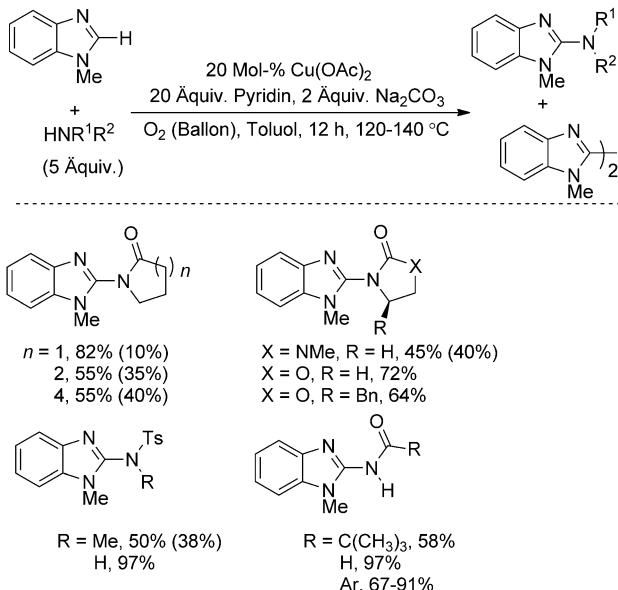
Mori et al. beschrieben 2009 die oxidative intermolekulare Kupplung von Benzothiazol mit *N*-Methylanilin mithilfe von 20 Mol-% Cu(OAc)₂, 40 Mol-% PPh₃ und 4 Äquiv. NaOAc bei 140 °C in Xylool unter einer O₂-Atmosphäre (Schema 45).^[107] Die Substratbreite umfasste Benzoxazole und Benzimidazole; aromatische und einige aliphatische Amine waren in den Aminierungen reaktiv.

Kurz nach dem Bericht von Mori veröffentlichten Schreiber et al. eine ähnliche Methode zur Synthese von 2-Aminobenzimidazolen, in der 20 Mol-% Cu(OAc)₂ und 2 Äquiv. Na₂CO₃ sowie Pyridin als Additiv in Toluol verwendet werden.^[108] Die Homokupplung des Heteroarens führte zu einem Nebenprodukt, allerdings konnte diese Konkurrenzreaktion durch Verwendung von 5 Äquiv. des



Schema 45. Synthese von 2-Aminobenzimidazolen, -oxazolen und -thiazolen.

Stickstoffnucleophils unterdrückt werden. Unter diesen Bedingungen wurden mit verschiedenen cyclischen Amiden, Harnstoffen und Carbamaten als Nucleophilen die gewünschten Aminobenzimidazole erhalten (Schema 46). *N*-Methylbenzolsulfonamid war ebenfalls ein effektives Nuc-

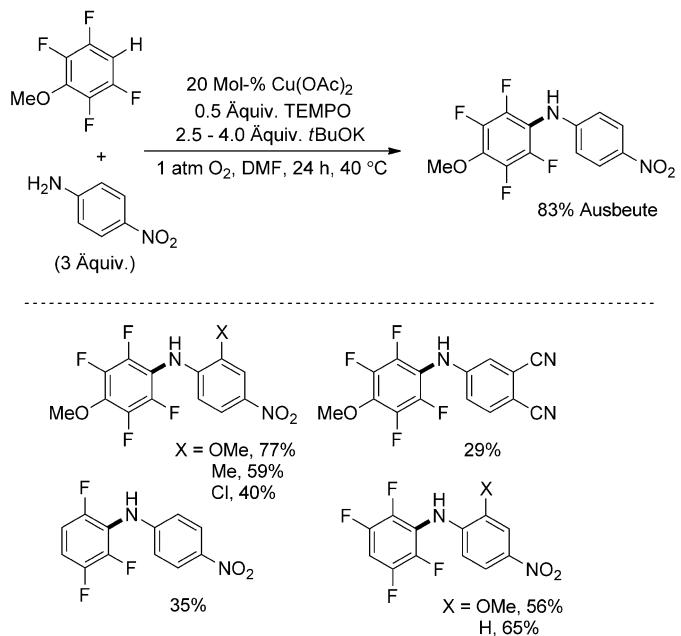


Schema 46. Synthese von 2-Aminobenzimidazolen.

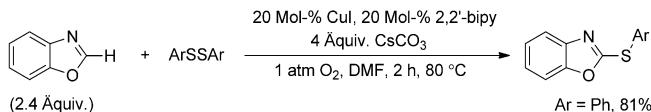
leophil. Andere acyclische sekundäre Amidderivate waren unreaktiv, während die Reaktionen mit einigen primären Amiden erfolgreich abliefen. Benzothiazol, Oxazolderivate und 1,2,4,5-Tetrafluorbenzolderivate waren ebenfalls geeignete Substrate.

Anschließend beschrieben Su et al. die C-H-Aminierung perfluorierter Arene und Heteroarene mit einfachen Nitroanilinen unter Verwendung von 20 Mol-% Cu(OAc)_2 , 2-3 Äquiv. $t\text{BuOK}$ und 50 Mol-% TEMPO unter O_2 in DMF.^[109] In Reaktionen mit elektronenarmen Arenen (Schema 47) kuppelten einige Tetra- und Pentafluorarene zu verschiedenen elektronenarmen Anilinen. Ohne Cu-Katalysator wurde eine nucleophile aromatische Substitution einer Fluorgruppe durch das Aminnucleophil beobachtet. Die C-H-Aminierung von Benzoxazolen und Benzothiazolen kann unter den gleichen Bedingungen, doch bei etwas höherer Temperatur, durchgeführt werden. Die Aminierung ist zwar auf einfache Nitroanilinsubstrate beschränkt, läuft aber unter milder Bedingungen ab als die früheren Methoden von Mori und Schreiber.

Es wurde auch über andere Heterokupplungen elektronenarmer Arene und Alkine berichtet. Beispielsweise gelingt eine Sulfoximierung von Polyfluorarenen und elektronenarmen Arenen durch aerobe kupferkatalysierte Reaktion.^[110] Fukuzawa et al. zeigten, dass Benzoxazole auch mit Aryldisulfiden mithilfe von 20 Mol-% CuI , 20 Mol-% 2,2'-Bipyridin und 4 Äquiv. Cs_2CO_3 in DMF unter einer O_2 -Atmosphäre thioliert werden können (Schema 48).^[111] Huang et al. nutzten tertiäre Amine zur Aminierung von Benzoxazol

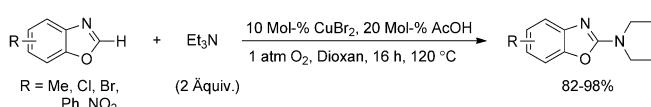


Schema 47. C-H-Aminierung elektronenarmer Arene.



Schema 48. Thiolierung von Benzoxazol.

in Gegenwart von 20 Mol-% CuBr_2 und 10 Mol-% AcOH unter O_2 zur Bildung von *N,N*-Dialkyl-2-aminobenzoxazolen (Schema 49).^[112] In diesen Reaktionen erfolgt vermutlich ein

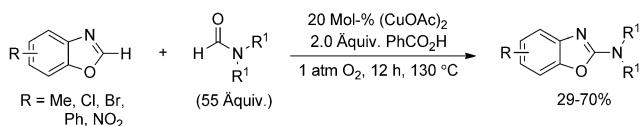


Schema 49. Oxidative Aminierung von Benzoxazol mit tertiären Aminen.

oxidativer Abbau des tertiären Amins zu einem sekundären Amin, das dann zu Benzoxazol oxidativ kuppelt. Schließlich zeigten Li, Duan et al., dass die Aminierung von Benzoxazolen mit *N,N*-Dialkylformamiden über eine Decarbonylierung des Formamids und Kupplung mit dem entstehenden sekundären Amin erzielt werden kann (Schema 50).^[113]

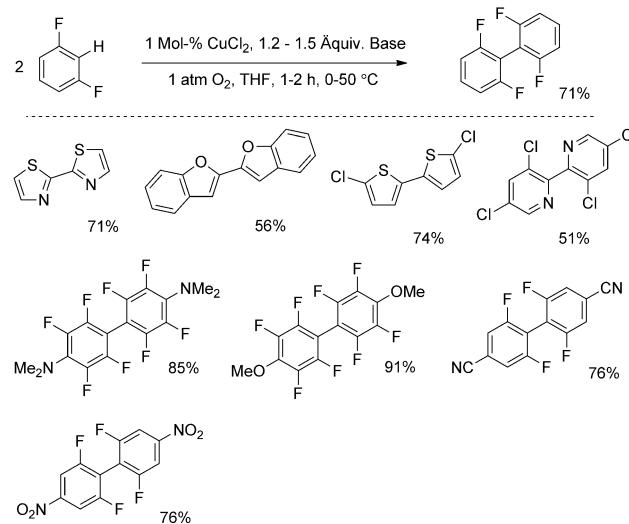
3.4. Homo- und Kreuzkupplungen terminaler Alkine und elektronenarmer Arene

Die ähnlichen Aciditäten der C-H-Bindungen von Alkinen und elektronenarmen Arenen sind offenbar der Grund für einige oxidative Kupplungen, die der Glaser-Hay-Reak-



Schema 50. Oxidative Aminierung von Benzoxazol mit Formamiden.

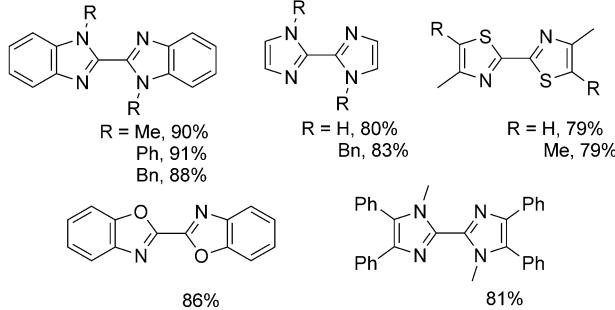
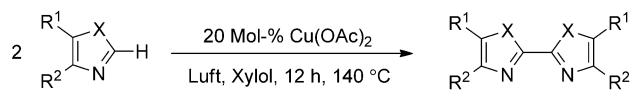
tion ähneln. Daugulis et al. berichteten über eine aerobe kupferkatalysierte Methode zur Homokupplung elektronenarmer Arene und Heteroarene in aromatischen Glaser-Hay-Reaktionen.^[79] Durch Verwendung von nur 1–3 Mol-% CuCl₂ und einer Zn/Mg-Amidbase in THF bei Raumtemperatur unter einer O₂-Atmosphäre konnten gute Ausbeuten der aromatischen Homodimere erhalten werden (Schema 51). Die Reaktion zeigt eine gute Toleranz gegenüber funktionalen Gruppen. Kreuzkupplungen wurden in diesem Bericht nicht untersucht.^[114]



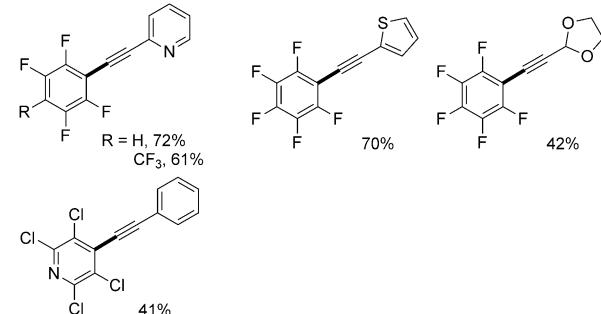
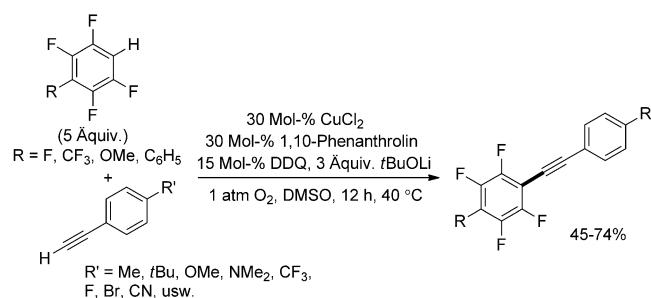
Schema 51. Aerobe oxidative kupferkatalysierte Homodimerisierung funktionalisierter Arene.

Bao et al. berichteten kürzlich über aerobe $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -vermittelte Homo- und Kreuzkupplungen an der 2-Position verschiedener Azole.^[115] Die Homokupplungen wurden mit 20 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in Xylolen bei 140°C unter Luft oder einer O_2 -Atmosphäre durchgeführt. Die Methode wurde auch zur oxidativen Homokupplung von Imidazolen, Benzimidazolen, Thiazolen, Oxadiazolen und Benzoxazolen angewendet (Schema 52). Es wurden mittlere Ausbeuten der Kreuzkupplungsprodukte erhalten, doch die Selektivität war gering. Allgemein wurden für die Kreuzkupplungsprodukte nicht mehr als 50–60% Ausbeute erzielt.

Su, Hong et al. beschrieben oxidative Kreuzkupplungen terminaler Alkine mit elektronenarmen Arenen und Heteroarenen (Schema 53).^[116] Die Reaktionen wurden mit 3 Äquiv. *t*BuOLi, 30 Mol-% CuCl₂, 30 Mol-% 1,10-Phenanthrolin und 15 Mol-% DDQ in DMSO mit O₂ als Oxidationsmittel bei 40 °C durchgeführt. Ein Überschuss an Fluoraren (5 Äquiv.) sollte die Selektivität der Kreuzkupplung



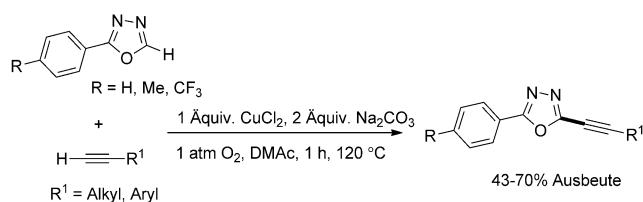
Schema 52. Aerobe oxidative kupferkatalysierte Dimerisierung von Azolen, Oxazolen und Thiazolen.



Schema 53. Sonagashira-Kupplung von Aryl- und Alkinylverbindungen.

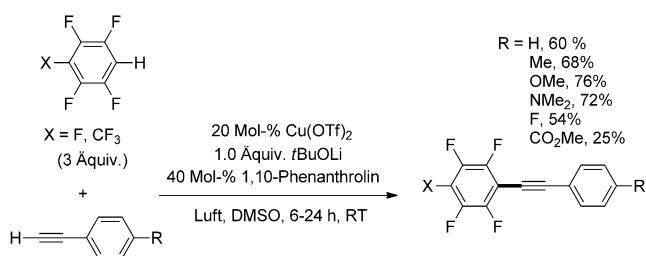
erhöhen. Bei Verwendung von Brønsted-Basen, die schwächer als t BuO⁻ sind, wie NaHCO₃ und K₃PO₄, wurden mehrheitlich die Produkte der Glaser-Dimerisierung erhalten. Die Zugabe katalytischer Mengen an DDQ verbesserte ebenfalls die Reaktion durch Unterdrückung der Diinbildung. Die mechanistische Ursache für diesen Effekt ist noch nicht verstanden, und andere Chinone konnten keinen ähnlichen Effekt bewirken. Unter diesen Bedingungen konnte Pentafluorbenzol zu verschiedenen einfachen Arylalkinen gekuppelt werden; dabei waren sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Alkine reaktiv. Andere polyfluorierte Arene konnten ebenfalls mit terminalen Alkinen gekuppelt werden. Di- und Trifluorarene waren nicht reaktiv, was vermutlich auf die unterschiedlichen Aciditäten der C-H-Arylbindungen und von Phenylacetylen zurückgeführt werden kann.

In einer parallelen Studie berichteten Miura et al. über die aerobe Kreuzkupplung terminaler Alkine mit Heteroarenen.^[117] Die 2-Position von 1,3,4-Oxadiazolen konnte mit einer Reihe terminaler Alkine unter Verwendung von 1 Äquiv. CuCl₂ und 2 Äquiv. Na₂CO₃ in *N,N*-Dimethylacetamid unter 1 atm O₂ funktionalisiert werden. Unter Luft lief die Reaktion nur zögerlich ab; unter N₂ wurde keine Reaktion beobachtet. Auch Oxazole konnten zu terminalen Alkinen in etwas geringeren Ausbeuten durch eine ähnliche Methode, in der höhere Temperaturen und DMSO als Lösungsmittel angewendet wurden, gekuppelt werden. Elektronenreiche Alkine waren bessere Reaktionspartner als elektronenarme Alkine, da die Alkindimerisierung elektronenärmer Alkine mit erhöhter Geschwindigkeit abläuft. Aliphatische Alkine und Alkine mit heterocyclischen Substituenten waren in jeder dieser Reaktionen ebenfalls gute Kupplungspartner (Schema 54).



Schema 54. Aerobe kupfervermittelte oxidative Kupplung von Alkinen und Azolen.

Unmittelbar danach entwickelten Miura et al. Methoden zur oxidativen Kupplung von Polyfluorbenzolen mit Arylalkinen, in denen 20 Mol-% Cu(OTf)₂, 40 Mol-% 1,10-Phenanthrolin und 1 Äquiv. LiOtBu in DMSO bei Raumtemperatur unter Luft eingesetzt wurden (Schema 55).^[118] Wieder führten elektronenreiche Arylalkine zu höheren Ausbeuten als elektronenarme Derivate, die hingegen wesentlich zur Bildung von Diin-Nebenprodukten führten. In dieser Arbeit wurde auch eine Ni-katalysierte Methode zur aeroben oxidativen Kupplung von Alkinen und Azolen beschrieben.



Schema 55. Cu-katalysierte oxidative Kupplung polyfluorierter Arene zu Arylalkinen.

3.5. Zusammenfassung der C-H-Oxidationen nach Art metallorganischer Reaktionen

In diesem Abschnitt wurden etliche oxidative C-H-Funktionalisierungen betrachtet, deren Substrate elektrisch neutral oder elektronenarm sind und normalerweise

nicht mit Cu^{II}-vermittelten SET-Reaktionen in Zusammenhang gebracht werden. Die Ähnlichkeit zwischen einigen dieser Reaktionen und Pd- und Rh-katalysierten Umsetzungen (z.B. chelatgesteuerten C-H-Funktionalisierungen und Anellierungen in den Abschnitten 3.1 und 3.2) lassen einen elektrophilen C-H-Aktivierungsweg durch das Cu-Zentrum und eine anschließende metallorganische Funktionalisierung einer Cu-C-Bindung vermuten. Erste Erkenntnisse zum Mechanismus stützen einen solchen Reaktionsweg jedoch nicht unbedingt. Beispielsweise kann aufgrund des fehlenden Deuterium-Isotopeneffekts in intramolekularen Konkurrenzversuchen eher eine elektrophile Aktivierung des Aren- π -Systems oder eine SET-initiierte C-H-Funktionalisierung angenommen werden. Zur Aufklärung des Mechanismus dieser Reaktionen werden noch weitere Untersuchungen notwendig sein. In den Abschnitten 3.3 und 3.4 wurde eine Fülle neuer C-H-Oxidationen mit Substraten mit sauren C-H-Bindungen behandelt. Diese Reaktionen ähneln stark den Glaser-Hay-Kupplungen, allerdings wurden solche Substrate eingesetzt und Umwandlungen durchgeführt, die für die Glaser-Hay-Reaktion bisher unbekannt waren. Obwohl die Mechanismen dieser Reaktionen nicht gut verstanden sind, ist es nahezu sicher, dass sie über metallorganische Intermediate verlaufen, vermutlich unter Beteiligung von Cu in den Oxidationszuständen +2 oder +3. Einige Erkenntnisse können aus neueren Grundlagenstudien der Organokupferchemie gewonnen werden.

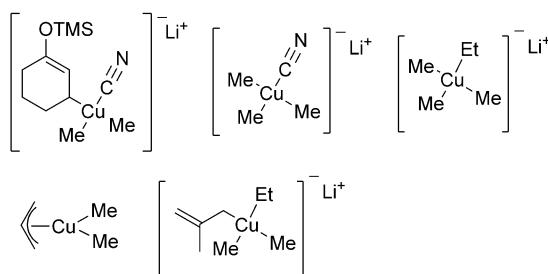
4. Organokupferchemie mit Relevanz für C-H-Oxidationen

Die Organometallchemie von Cu^{II} und Cu^{III} befindet sich noch im frühen Entwicklungsstadium, doch einige Fortschritte der letzten Jahre haben wesentliche Auswirkungen für die bereits beschriebenen chemischen Reaktionen. Organokupfer(III)-Intermediate wurden in nicht-oxidativen Cu-vermittelten Reaktionen häufig angenommen, bekannte Beispiele sind konjugierte Additionen und nucleophile Substitutionsreaktionen mithilfe von Cu^I-Organocupraten^[119] und Ullmann-Kupplungen von Arylhalogeniden.^[120] Der Rolle von Organokupfer-Spezies in Cu-katalysierten oxidativen Kupplungen wurde hingegen viel weniger Beachtung geschenkt.

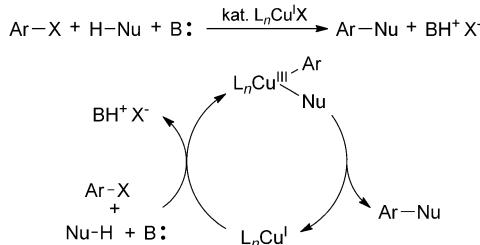
4.1. Hochvalente Organokupfer-Komplexe in nicht-oxidativen Reaktionen

Die experimentelle Charakterisierung von Organokupfer(III)-Intermediaten in Reaktionen von Cupraten gelang zuerst 2007 den Arbeitsgruppen von Bertz und Ogle^[121,122] sowie Gschwind^[123] durch Tieftemperatur-NMR-Techniken. Nachfolgende Arbeiten führten zur spektroskopischen Charakterisierung einiger ähnlicher reaktiver Intermediate (Schema 56).^[124]

Von Ullmann-Kreuzkupplungen von Arylhalogeniden wird gewöhnlich angenommen, dass sie über einen Cu^I/Cu^{III}-Katalyzyzyklus ablaufen (Schema 57),^[120,125] entsprechend



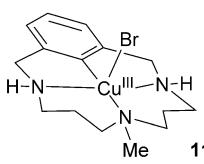
Schema 56. Beispiele von Organokupfer(III)-Spezies, die mithilfe von Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie beobachtet wurden.



Schema 57. Vorgeschlagener vereinfachter Mechanismus für Ullmann-Kreuzkupplungen.

dem akzeptierten Pd^0/Pd^{II} -Zyklus für Pd -katalysierte Kreuzkupplungen. Die Beteiligung von Arylkupfer(III)-Intermediaten an diesen Reaktionen wurde kürzlich infrage gestellt^[126] und auf der Grundlage von DFT-Rechnungen bestätigt.^[127] Zudem wurde der erste direkte experimentelle Nachweis für die Beteiligung eines Cu^{III} -Intermediats an einer Ullmann-Kupplung 2010 von Ribas und Stahl durch Verwendung eines makrocyclischen Arylhalogenid-Substrats erbracht.^[128] Aryl- Cu^{III} -Halogenid-Spezies wurden unabhängig synthetisiert und durch Röntgenkristallographie charakterisiert, und es wurde gezeigt, dass eine reversible reduktive

Eliminierung/oxidative Addition des Arylhalogenids am Cu-Zentrum erfolgt. Die Aryl- Cu^{III} -Br-Spezies **11** wurde direkt durch NMR- und UV/Vis-Spektroskopie als Intermediat in einer Ullmann-Kupplung mit Pyridon als Stickstoffnucleophil nachgewiesen.

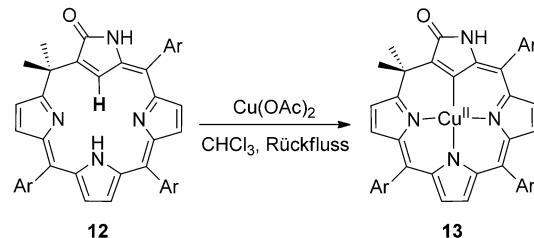


4.2. Bildung von Organokupfer(II)- und Organokupfer(III)-Komplexen durch Cu^{II} -vermittelte C-H-Aktivierung

Viele der hier beschriebenen Cu -katalysierten aeroben Oxidationen können mit Cu^{II} in stöchiometrischen Mengen unter anaeroben Bedingungen durchgeführt werden. Diese Beobachtung sowie die thermodynamische Stabilität des Oxidationszustands +2 von Kupfer in Gegenwart von molekularem Sauerstoff deuten darauf hin, dass die C-H-Aktivierungsschritte in den katalytischen Reaktionen durch Cu^{II} eingeleitet werden. Folglich wird sich die anschließende Diskussion mit der Bildung von Organokupfer-Spezies aus

Cu^{II} beschäftigen. Metallorganische, Cu^I - und Cu^{III} -vermittelte C-H-Aktivierungen, die für andere (nicht-aerobe) katalytische Reaktionen bedeutend sind, wurden an anderer Stelle diskutiert.^[129–133]

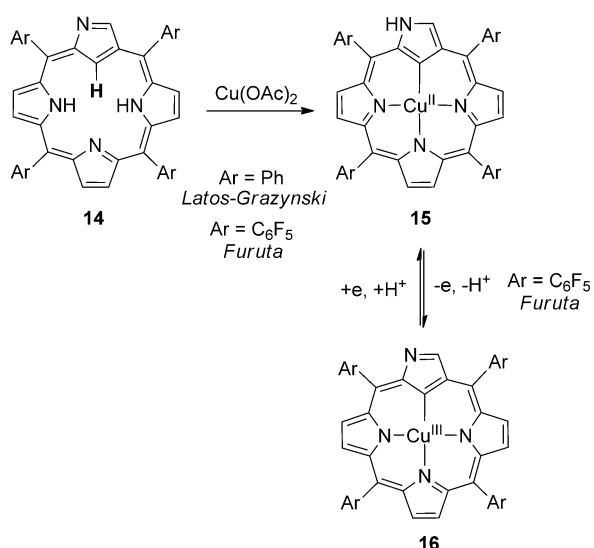
In den letzten Jahren wurden einige Kupfer(II)- und Kupfer(III)-Komplexe synthetisiert und kristallographisch charakterisiert,^[134–140] und die erhaltenen Ergebnisse dienen als wichtige Grundlage bei der Betrachtung derartiger Intermediate in Cu -katalysierten Oxidationen. Mehrere dieser Komplexe wurden über Cu^{II} -vermittelte Aktivierung einer C-H-Bindung eines Makrocyclus hergestellt. Ab 2000 berichteten die Gruppen von Latos-Grażyński^[136] und Otsuka und Furuta^[137] über einige Kupfer(II)- und Kupfer(III)-Komplexe mit N- und O-invertierten Porphyrinen. Furuta et al. beschrieben 2001 das erste kristallographisch charakterisierte Beispiel eines Organokupfer(II)-Komplexes,^[137b] der durch direkte Metallierung des Liganden durch $Cu(OAc)_2$ erhalten wurde (**13**, Schema 58).^[141] Auf ähnliche Weise wurden N-invertierte Porphyrine, **14**, mit *meso*-Arylgruppen (Aryl = Ph,



Schema 58. Erste kristallographisch charakterisierte Organokupfer(II)-Verbindung und deren Synthese über C-H-Metallierung.

C_6F_5) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2$ zu den entsprechenden makrocyclischen Organokupfer(II)-Komplexen **15** metalliert.^[136a,137d,e] Später wurde gezeigt, dass das Pentafluorphenylderivat von **15** durch ein chemisches Oxidationsmittel (DDQ) unter Abspaltung des NH-Protons zum Organokupfer(III)-Derivat **16** oxidiert werden kann (Schema 59).^[137c] Die Umkehrreaktion gelang durch die Reaktion von **16** mit einem Reduktionsmittel (*p*-Toluolsulfonylhydrazid).

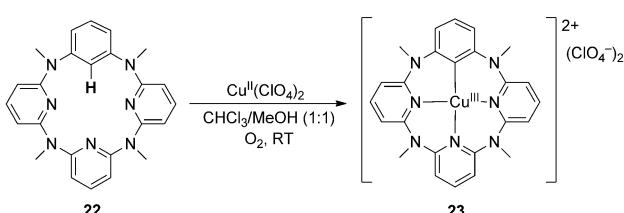
Ribas, Llobet, Stack et al. berichteten 2002 über einen anderen Cu^{II} -vermittelten C-H-Aktivierungsmechanismus.^[138a] Die Reaktion des makrocyclischen Arens **17** mit 1 Äquiv. $Cu^{II}(ClO_4)_2$ in Acetonitril bei Raumtemperatur führte zur Bildung von 0.5 Äquiv. der Aryl- Cu^{III} -Spezies **18** und 0.5 Äquiv. eines ligierten Cu^I -Produkts **19** (Schema 60). Es konnte die Bildung eines C-H-agostischen Arenkomplexes **20** vor der C-H-Aktivierung nachgewiesen werden, und kürzlich wurden Erkenntnisse über die $CH \cdots Cu^{II}$ -Wechselwirkung durch gepulste EPR-spektroskopische Messungen und DFT-Rechnungen gewonnen.^[142] Es wurde zunächst vermutet, dass der C-H-Aktivierungsschritt über eine basische elektrophile Aktivierung der C-H-Arenbindung durch Cu^{II} verläuft (**20** → **21**). Eine anschließende Disproportionierung von Cu^{II} durch Reaktion der Aryl- Cu^{II} -Spezies **21** mit einem weiteren Äquivalent der ligierten Cu^{II} -Spezies **20** würde zu einem Produktgemisch aus **18** und **19** im Verhältnis von 1:1 führen (Schema 60). Jedoch wurde kürzlich durch



Schema 59. C-H-Metallierung N-invertierter Porphyrine zur Herstellung von Organokupfer(II)-Spezies, und die reversible Bildung eines Organokupfer(III)-Derivats ($Ar = C_6F_5$).

genaue kinetische und mechanistische Untersuchungen festgestellt, dass die Bildung des Aryl-Cu^{III}-Komplexes **18** über einen konzertierten protonengekoppelten Elektronentransfer (PCET) direkt aus **20** erfolgt. Zusätzlich wurde dieser Mechanismus, der einen neuartigen Weg zu reaktiven Aryl-Cu^{III}-Spezies darstellt, durch die Reaktion von **20** mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) gestützt.^[143]

Wang et al. beschrieben die Umsetzung eines weiteren makrocyclischen Arensubstrats mit Cu^{II}.^[140] Das Azacalix[1]aren[3]pyridin **22** führt durch Reaktion mit Cu^{II}(ClO₄)₂ zum Aryl-Cu^{III}-Komplex **23** (Schema 61). Ein wesentliches



Schema 61. Synthese eines makrocyclischen Aryl-Cu^{III}-Komplexes unter aeroben Bedingungen.

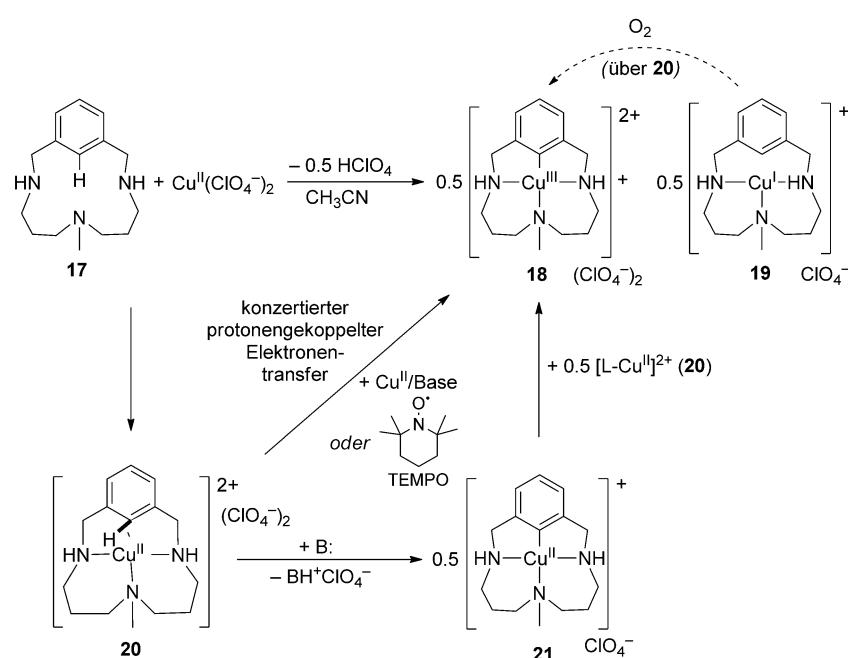
Ergebnis dieser Untersuchung war die verbesserte Ausbeute des Komplexes **23**, der unter aeroben Bedingungen synthetisiert werden konnte. Stahl und Ribas machten ähnliche Beobachtungen bei der aeroben Synthese des Aryl-Cu^{III}-Komplexes **18**. Der positive Effekt von O₂ in diesen Reaktionen kann durch die begünstigende Wirkung von O₂ auf die Oxidation von Cu^I, das durch Disproportionierung aus Cu^{II} gebildet wird, erklärt werden (Schema 60, **19** → **20** → **18**).

4.3. Reaktivität von Organokupfer(III)-Komplexen und Cu-katalysierte C-H-Oxidationen

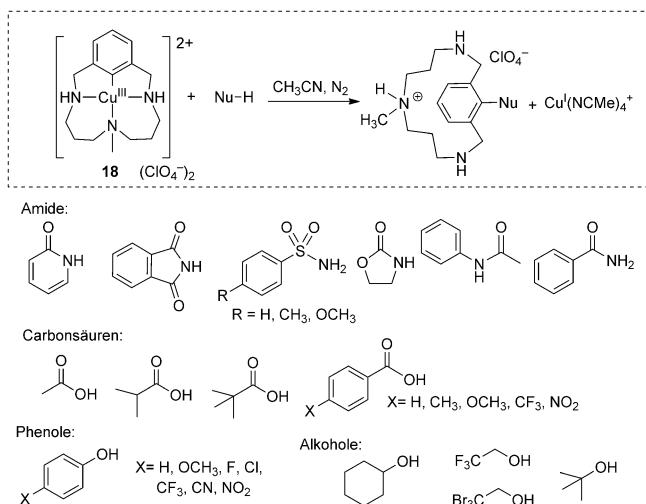
Die grundlegenden Erkenntnisse über die beschriebenen Cu^{II}-vermittelten C-H-Aktivierungsreaktionen wurden kürzlich durch systematische Reaktivitätsstudien an metallorganischen Kupfer(III)-Komplexen vervollständigt.^[130, 140, 143–145] In dieser Arbeit wurde der erste direkte Nachweis für die Beteiligung eines Aryl-Cu^{III}-Intermediats an einer Cu-katalysierten C-H-Oxidation erbracht.^[146]

Huffman und Stahl berichteten 2008 über die Reaktion einiger verschiedener Stickstoffnucleophile mit dem triazamacrocyclischen Aryl-Cu^{III}-Komplex **18**, der den hochvalenten Cu-Intermediaten der oxidativen^[147] und nicht-oxidativen^[120] Cu-katalysierten

Kupplungen sehr ähnelt. Die Reaktionen verlaufen bei Raumtemperatur bis 50 °C problemlos, selbst ohne Base und trotz des stabilisierenden Effekts des macrocyclischen Liganden. Diese Beobachtungen verdeutlichen die spezifische Reaktivität von Organokupfer(III)-Spezies im Vergleich zu isoelektronischen Pd^{II}-Komplexen. Die Umsetzung folgt der Kinetik einer bimolekularen Reaktion, und es wurde während der Reaktion kein Zwischenprodukt beobachtet. Die Reaktionen verliefen mit starker sauren Nucleophilen schneller, was andeutet, dass die Abspaltung des Protons ein entscheidender Schritt vor der C-N-Bindungsbildung ist (Schema 62). In einer gemeinsamen späteren Studie der Gruppen von Stahl und Ribas^[144] wurden analoge Reaktionen mit Sauerstoffnucleophilen untersucht. Carbonsäuren und Phenole reagierten wesentlich schneller als die Stickstoffnucleophile, und die Bildung von

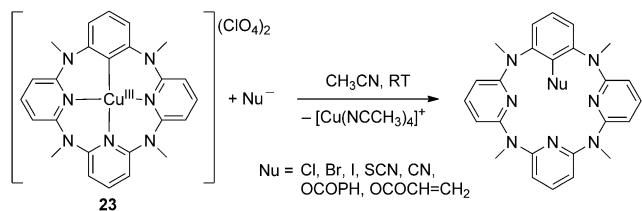


Schema 60. Mögliche Mechanismen für die Disproportionierung des Cu^{II}-Makrocyclus **20** zum Aryl-Cu^{III}-Makrocyclus **18** und Aryl-Cu^{II}-Makrocyclus **19**.



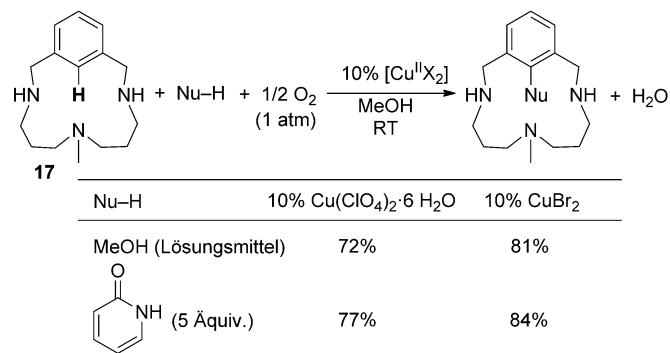
Schema 62. Reduktive Eliminierung aus dem makrocyclischen Aryl-Cu^{III}-Komplex **18** unter Bildung neuer C-Nu-Bindungen (NuH = Amid, Carbonsäure, Phenol, Alkohol).

Addukten aus dem Nucleophil und Aryl-Cu^{III}, die der C-O-Bindungsbildung vorausgeht, wurde spektroskopisch nachgewiesen. Wang et al. führten ähnliche Reaktionen mit dem makrocyclischen Aryl-Cu^{III}-Komplex **23** durch. Verschiedene anionische Nucleophile reagierten in effizienter Weise unter Bildung der C_{aryl}-Nu-Kupplungsprodukte (Schema 63).^[140]

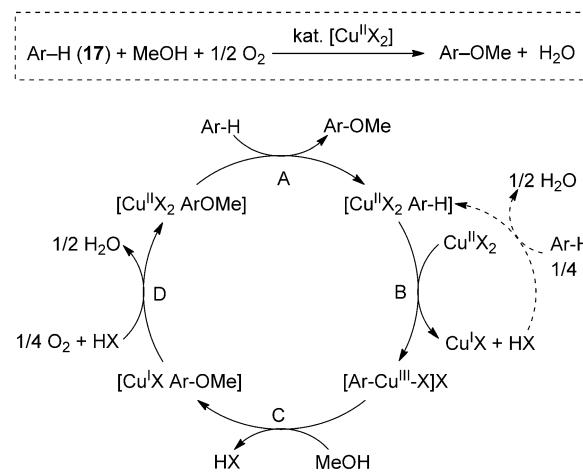


Schema 63. Reduktive Eliminierung aus dem makrocyclischen Aryl-Cu^{III}-Komplex **23**.

Stahl und Ribas führten kürzlich mit dem makrocyclischen Aren **17** eine katalytische C-H-Oxidation unter 1 atm O₂ mit 10 Mol-% Cu(ClO₄)₂ oder CuBr₂ durch (Schema 64).^[146] Die spektroskopische und kinetische Analyse der Methoxylierung durch UV/Vis-Spektroskopie und gleichzeitiges Messen der O₂-Aufnahme lieferte den direkten Nachweis für die Bildung und das Abreagieren eines Aryl-Cu^{III}-Br-Intermediats während der Reaktion. Diese und ähnliche Beobachtungen aus den katalytischen Reaktionen sowie unabhängige Untersuchungen zur Bildung und Reaktion des Aryl-Cu^{III}-Intermediats geben bisher die deutlichsten Einblicke in den Mechanismus einer Cu-katalysierten aeroben C-H-Oxidation. Der vorgeschlagene Mechanismus (Schema 65) beginnt mit der Komplexierung des makrocyclischen Arens zu Cu^{II} (Schritt A), worauf sich die C-H-Aktivierung über die Disproportionierung von Cu^{II} zum Aryl-Cu^{III}-Intermediat anschließt (Schritt B; vgl. Schema 60). Die anschließende Reaktion von Aryl-Cu^{III} mit Methanol führt



Schema 64. Cu-katalysierte aerobe oxidative C-H-Funktionalisierung des Arens **17**.



Schema 65. Vorgeschlagener Katalyzyklus für die Cu-katalysierte aerobe oxidative Methoxylierung des Arens **17**.

zur Bildung des methoxylierten Arens und von Cu^I (Schritt C; vgl. Schema 62). Der Katalyzyklus endet mit der schnellen Reoxidation von Cu^I zu Cu^{II} durch O₂ (Schritt D); diese aerobe Reoxidation von Cu^I ist Bestandteil der stöchiometrischen Synthese des Aryl-Cu^{III}-Komplexes (gestrichelte Pfeile).

Der Katalyzyklus im Schema 65 weist deutliche Gemeinsamkeiten mit dem häufig angenommenen Cu^I/Cu^{III}-Katalyzyklus der Ullmann-Kupplung auf. (vgl. Schema 57). In der Ullmann-Reaktion erfolgt die Bildung der Aryl-Cu^{III}-Spezies über eine oxidative Addition von Arylhalogeniden an Cu^I, während das analoge Aryl-Cu^{III}-Intermediat hier durch einen Prozess aus Cu^{II}-Disproportionierung und C-H-Aktivierung entsteht (vgl. Schema 60). Die anschließende reduktive Eliminierung aus dem Aryl-Cu^{III}-Intermediat erklärt die Produktbildung für oxidative und nicht-oxidative Reaktionen.

Dieser metallorganische Mechanismus für die C-H-Oxidation eines Arens ist eine interessante Alternative zu SET-Mechanismen, die häufig für Cu-katalysierte oxidative Kupplungsreaktionen angeführt werden. In den Schritten B und C des Mechanismus im Schema 65 erfolgt die Abspaltung eines Protons aus den Kupplungspartnern ArH und MeOH.

Diese Teilschritte könnten die Erklärung dafür liefern, dass viele Cu-katalysierte oxidative Kupplungen, wie die in den Abschnitten 3.3 und 3.4 beschriebenen, mit Substraten ablaufen, die acide C-H-Bindungen enthalten (Alkine, Fluorarene, elektronenarme Heterocyclen). Trotz der langen Geschichte der Glaser-Hay-Reaktionen von Alkinen wurden unseres Wissens nie Alkinyl-Cu^{III}-Intermediate in Betracht gezogen – die hier zusammengefassten Ergebnisse lassen jedoch einen solchen Reaktionsweg denkbar erscheinen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Aufsatz wurde ein breites Spektrum an Cu-katalysierten aeroben C-H-Oxidationen betrachtet, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, und die noch bestehenden Herausforderungen aufgezeigt. Die schwerpunktmaßige Beschreibung von Synthesen spiegelt das relativ schlechte Verständnis der Reaktionsmechanismen wider. Beispielsweise sind viele SET-initiierte oxidative Kupplungen noch nicht befähigt, O₂ als Oxidationsmittel einzusetzen, und die Faktoren, die den Erfolg oder Misserfolg verschiedener Oxidationsmittel in diesen Reaktionen bestimmen, sind noch unbekannt. Die allermeisten der hier diskutierten Reaktionen sind „Oxidase“-ähnlich, obwohl auch Sauerstoffatomtransferreaktionen („Oxygenase“-ähnlich) beobachtet wurden (siehe Schema 6, 37 und 42). Neuere Untersuchungen zur Cu/O₂-Reaktivität konzentrierten sich hauptsächlich auf die Gebiete der enzymatischen und bioanorganischen Chemie. Die Aufklärung des Mechanismus der Cu/O₂-Reaktivität in wichtigen präparativen Umwandlungen ist eine wesentliche Voraussetzung für die Erweiterung der Anwendungsbreite aerober Oxidationen.

Der Aufsatz wurde unterteilt in Cu-katalysierte aerobe Oxidationen, die durch SET aus dem Substrat zu Cu^{II} initiiert werden, und Reaktionen nach Art metallorganischer C-H-Oxidationen. Jedoch kann zwischen beiden Reaktionsklassen keine scharfe Grenze gezogen werden, und die Bedeutung der Organokupferchemie in aeroben Oxidationen bleibt unklärt. Diejenigen Reaktionen, die einen direkten Nachweis für einen metallorganischen Mechanismus liefern, verwenden im Allgemeinen makrocyclische Substrate, was für den Reaktionsweg eine ziemlich erhebliche Einschränkung darstellt. Mit Blick auf die Erweiterung des Gebiets wird man beginnen müssen, die Lücke zwischen experimentellen Modellstudien, wie den im Abschnitt 4 beschriebenen, und präparativ nützlichen katalytischen Oxidationen zu schließen. Trotz der bestehenden Unklarheiten stellen die durch neuere Untersuchungen bestätigten, metallorganischen aeroben Oxidationswege hochinteressante Mechanismen dar, da sie sich von den klassischen Cu-katalysierten oxidativen Kupplungsmechanismen wesentlich unterscheiden und neue Reaktionsmodelle liefern, die neue präparative Umwandlungen ermöglichen. Wenn das Tempo der erzielten Fortschritte der letzten fünf Jahre auf diesem Gebiet weiter anhält, kann erwartet werden, dass diese Herausforderungen bewältigt und viele neue Anwendungen für Cu-katalysierte aerobe C-H-Oxidationen möglich sein werden.

Dank gilt dem US Department of Energy (DE-FG02-05ER15690) für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit über kupferkatalysierte aerobe Oxidationen. S.S.S. dankt Amanda E. King und Lauren M. Huffman für ihre Mitarbeit in der Gruppe zu Beginn dieses Projekts und Xavi Ribas und Alicia Casitas (Universitat de Girona, Spanien) für die angenehme und fruchtbare Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren.

Eingegangen am 9. Juni 2011

Online veröffentlicht am 27. Oktober 2011

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [1] a) J.-E. Bäckvall, *Modern Oxidation Methods*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2011; b) F. Cavani, J. H. Teles, *ChemSusChem* **2009**, 2, 508–534; c) S. Caron, R. W. Dugger, S. G. Ruggeri, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2943–2989.
- [2] a) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2439–2463; b) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, 417, 507–514; c) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, 451, 417–424.
- [3] a) S. S. Stahl, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3480–3501; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3400–3420; b) T. Punniyamurthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2329–2364; c) K. M. Gligorich, M. S. Sigman, *Chem. Commun.* **2009**, 3854–3867; d) S. S. Stahl, *Science* **2005**, 309, 1824–1826; e) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijksman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 774–781; f) B. M. Stoltz, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 362–367; g) T. Nishimura, S. Uemura, *Synlett* **2004**, 0201–0216; h) M. Toyota, M. Ihara, *Synlett* **2002**, 1211–1222.
- [4] Führende Übersichtsartikel zur Pd-katalysierten C-H-Oxidation: a) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1215–1292; b) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315–1345; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169; d) 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; e) T. Jensen, P. Fristrup, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9632–9636; f) V. Ritteng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731–1770; g) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 633–639.
- [5] Auswahl an Übersichtsartikeln der letzten drei Jahre zu C-H-Funktionalisierungsreaktionen, die durch andere Metalle katalysiert werden: a) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4740–4761; b) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1293–1314; c) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1780–1824; d) B. J. Stokes, T. G. Driver, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4071–4088; e) D. Zhao, J. You, C. Hu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5466–5492; f) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3422–3435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3362–3374; g) I. I. F. Boogaerts, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3021–3024; h) H. L. M. Davies, D. Morton, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1857–1869; i) A. S. Borovik, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1870–1874; j) M. Zhou, R. H. Crabtree, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1875–1884; k) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1885–1898; l) H. Lu, X. P. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1899–1909; m) T. C. Boorman, I. Larrosa, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1910–1925; n) F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1926–1936; o) S.-Y. Zhang, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1937–1949; p) C.-M. Che, V. K.-Y. Lo, C.-Y. Zhou, J.-S. Huang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1950–1975; q) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1976–1991; r) J. Hartwig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1992–2002; s) J. C. Lewis, P. S. Coelho, F. H. Arnold, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2003–2021; t) P. Herrmann, T. Bach, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2022–2038; u) D. A. Colby,

- R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; v) M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704–724; w) M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725–748; x) M. Pitié, G. Pratviel, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1018–1059; y) I. A. I. Mkhaldid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931; z) A. Gunay, K. H. Theopold, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1060–1081; aa) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082–1146; ab) S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495–6516; ac) C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 686–718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676–707; ad) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; ae) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086; af) T. Kitamura, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1111–1125; ag) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; ah) R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242–3272; ai) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447–2464.
- [6] Übersichtsartikel zur Chemie von hochvalentem Pd: a) K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9576–9588; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412–9423; b) L.-M. Xu, B.-J. Li, Z. Yang, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 712–733; c) P. Sehnal, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824–889.
- [7] Neuere Fortschritte auf diesem Gebiet sind beschrieben in: a) Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14654–14655; b) J. Zhang, E. Khaskin, N. P. Anderson, P. Y. Zavalij, A. N. Vedernikov, *Chem. Commun.* **2008**, 3625–3627; c) A. N. Campbell, P. B. White, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15116–15119; d) G. Brasche, J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207–2210.
- [8] Repräsentative Übersichtsartikel: a) R. A. Himes, K. D. Karlin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 119–131; b) L. Que, W. B. Tolman, *Nature* **2008**, *455*, 333–340; c) E. E. Chufán, S. C. Puiu, K. D. Karlin, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 563–572; d) A. C. Rosenzweig, M. H. Sazinsky, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2006**, *16*, 729–735; e) L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013–1046; f) E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047–1076; g) E. I. Solomon, P. Chen, M. Metz, S. K. Lee, A. E. Palmer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4702–4724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4570–4590; h) V. Mahadevan, R. J. M. K. Gebbink, T. D. P. Stack, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 228–234; i) J. P. Klinman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2541–2562; j) E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563–2606.
- [9] „Interaction of Cu¹ complexes with Dioxygen“: A. D. Zuberbühler in *Metal Ions in Biological Systems*, Bd. 5 (Hrsg.: H. Sigel), Marcel Dekker, New York, **1976**, S. 325–368.
- [10] a) H. Gampp, A. D. Zuberbühler in *Metal Ions in Biological Systems*, Bd. 12 (Hrsg.: H. Sigel, A. Sigel), Marcel Dekker, New York, **1981**, S. 133; b) P. Gamez, P. G. Aubel, W. L. Driessens, J. Reedijk, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 376–385; c) J. I. van der Vlugt, F. Meyer, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *22*, 191–240.
- [11] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740–2767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657.
- [12] a) „Poly(Phenylene Oxides)“: J. Bussink, H. T. van de Grampel in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5. Aufl. (Hrsg.: W. Gerhartz, Y. S. Yamamoto, F. T. Campbell, R. Pfefferkorn, J. F. Rounsville), VCH, Weinheim, **1985**; b) A. S. Hay, H. S. Blanchard, G. F. Endres, J. W. Eustance, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6335–6336; c) A. S. Hay (General Electric Co.), US 3 306 875, **1967**.
- [13] a) „Vitamins“: M. Eggersdorfer et al. in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5. Aufl. (Hrsg.: W. Gerhartz, Y. S. Yamamoto, F. T. Campbell, R. Pfefferkorn, J. F. Rounsville),
- VCH, Weinheim, **1985**; b) M. Shimizu, Y. Watanabe, H. Orita, T. Hayakawa, K. Takehira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1522–1526; c) W. Brenner (Hoffmann-La Roche), DE 2 221 624, **1972**.
- [14] a) P. Tundo, M. Selva, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 706–716; b) U. Romano, R. Tesel, M. M. Mauri, P. Rebora, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1980**, *19*, 396–403; c) U. Romano, F. Rivetti, N. Di Muzio, U.S. 4,318,862, **1979**.
- [15] a) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, S. M. Brown, C. J. Urch, *Science* **1996**, *274*, 2044–2046; b) I. E. Markó, A. Gauzier, I. Chellé-Regnaut, P. R. Giles, M. Tsukazaki, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7576–7577; c) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, I. Chellé-Regnaut, A. Gauzier, S. M. Brown, C. J. Urch, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2433–2439.
- [16] Ausgewählte Methoden unter Verwendung von Cu-TEMPO: a) P. Gamez, I. W. C. E. Arends, J. Reedijk, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2003**, 2414–2415; b) A. Dijksman, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3232–3237; c) M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortés, C. S. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374–3376.
- [17] M. Schmittel, A. Burghart, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2658–2699; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2550–2589.
- [18] a) R. Pummerer, F. Frankfurter, *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 1472–1493; siehe auch b) R. Pummerer, F. Frankfurter, *Chem. Ber.* **1919**, *52*, 1416–1420; c) R. Pummerer, E. Prell, A. Rieche, *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 2159–2161; R. Pummerer, A. Rieche, *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 2161–2175.
- [19] A. I. Scott, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1965**, *19*, 1–35.
- [20] a) A. S. Hay, *J. Polym. Sci.* **1962**, *58*, 581–591; b) G. F. Endres, J. Kwiatak, *J. Polym. Sci.* **1962**, *58*, 593–609; c) G. F. Endres, A. S. Hay, J. W. Eustance, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1300–1305; d) H. Finkbeiner, A. S. Hay, H. S. Blanchard, G. F. Endres, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 549–555.
- [21] „Oxidative Coupling of Phenols and Phenol Ethers“: D. A. Whiting in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 659–703.
- [22] a) D. R. Armstrong, C. Cameron, D. C. Nonhebel, P. G. Perkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 581–585; b) D. R. Armstrong, C. Cameron, D. C. Nonhebel, P. G. Perkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 587–589.
- [23] Die oxidative Funktionalisierung von *ortho*- und *para*-substituierten Phenolen ist möglich. Beispielsweise wird angenommen, dass die Oxidation von 2,4,6-Trimethylphenol mit stöchiometrischen Mengen an Cu^{II}-Reagentien über ein Chinonmethid-Intermediat verläuft: a) C. Boldron, P. Gamez, D. M. Tooke, A. L. Spek, J. Reedijk, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3651–3653; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3585–3587; b) C. Boldron, S. Özalp-Yaman, P. Gamez, D. M. Tooke, A. L. Spek, J. Reedijk, *Dalton Trans.* **2005**, 3535–3541.
- [24] G. Engelsma, E. Havinga, *Tetrahedron* **1958**, *2*, 289–295.
- [25] W. Brackman, E. Havinga, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1955**, *74*, 937–955.
- [26] C. Glaser, *Chem. Ber.* **1869**, *2*, 422–424.
- [27] Y. S. Zalkind, M. A. Aizikovich, *J. Gen. Chem. USSR* **1937**, *7*, 227–233.
- [28] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320–3321.
- [29] a) L. G. Fedenok, V. M. Berdnikov, M. S. Shvartsberg, *J. Org. Chem. USSR* **1974**, *10*, 934–936; b) L. G. Fedenok, V. M. Berdnikov, M. S. Shvartsberg, *J. Org. Chem. USSR* **1973**, *9*, 1806–1809.
- [30] Einige Beispiele für die Beteiligung von Cu^{II}-Spezies sind beschrieben in: a) G. Challa, H. C. Meinders, *J. Mol. Catal.* **1977**, *3*, 185–190; b) H. J. Kevelam, K. P. de Jong, H. C. Meinders, G. Challa, *Makromol. Chem.* **1975**, *176*, 1369–1381; c) E. G. Derouane, J. N. Braham, R. Hubin, *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *25*,

- 243–246. d) Ein Beispiel für die Beteiligung von Cu¹ ist beschrieben in: A. A. Clifford, W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* **1963**, 3056–3062.
- [31] F. Bohlmann, H. Schönowsky, E. Inhoffen, G. Grau, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 794–800.
- [32] Einige Beispiele sind beschrieben in: a) D.-R. Hwang, C.-P. Chen, B.-J. Uang, *Chem. Commun.* **1999**, 1207–1208; b) M. A. Schwartz, R. A. Holton, S. W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2800–2800; c) S.-W. Hon, C.-H. Li, J.-H. Kuo, N. B. Barhate, Y.-H. Liu, Y. Wang, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2001**, 3, 869–872; d) N. B. Barhate, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2529–2532; e) Q. X. Guo, Z.-J. Wu, Z.-B. Luo, Q.-Z. Liu, J.-L. Ye, S.-W. Luo, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13927–13938; f) C.-Y. Chu, D.-R. Hwang, S.-K. Wang, B.-J. Uang, *Chem. Commun.* **2001**, 980–981; g) M. Tada, T. Taniike, L. M. Kantam, Y. Iwasawa, *Chem. Commun.* **2004**, 2542–2543; h) S. Takizawa, T. Katayama, H. Sasai, *Chem. Commun.* **2008**, 4113–4122.
- [33] a) H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6082–6083; b) F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3007–3009; c) K. Wang, M. Lü, A. Yu, X. Zhu, Q. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 935–938; d) H. Egami, K. Matsumoto, T. Oguma, T. Kunisu, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13633–13635; e) K. Ding, Y. Wang, L. Zhang, Y. Wu, T. Matsuura, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1005–1010.
- [34] a) K. Yamamoto, H. Fukushima, Y. Okamoto, K. Hatada, M. Nakazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1111–1112; b) H. Nishino, N. Itoh, M. Nagashima, K. Kurosawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 620–622; c) M. J. S. Dewar, T. Nakaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 7134–7135.
- [35] Einige Beispiele für nicht-aerobe, kupferbasierte oxidative Biaryl-Kupplungsstrategien sind beschrieben in: a) B. Feringa, H. Wynberg, *Bioorg. Chem.* **1978**, 7, 397–408; b) J. Brussee, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3261–3262; c) J. Brussee, J. L. G. Groenendijk, J. M. te Koppele, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3313–3319; d) K. Yamamoto, H. Fukushima, M. Nakazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1490–1491; e) M. Smrčina, M. Lorenc, V. Hanuš, P. Sedmera, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1917–1920; f) M. Smrčina, J. Poláková, S. Vyskočil, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4534–4538; g) M. Hovorka, R. Ščigel, J. Gunterová, M. Tichý, J. Závada, *Tetrahedron* **1992**, 48, 9503–9516; h) M. Hovorka, J. Gunterová, J. Závada, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 413–416.
- [36] a) M. Nakajima, K. Kanayama, I. Miyoshi, S.-I. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9519–9520; b) M. Nakajima, I. Miyoshi, K. Kanayama, S.-I. Hashimoto, M. Noji, K. Koga, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2264–2271; c) M. Noji, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7983–7984.
- [37] K. H. Kim, D.-W. Lee, Y.-S. Lee, D.-H. Ko, D.-C. Ha, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9037–9042.
- [38] X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1137–1140.
- [39] A. Caselli, G. B. Giovenzana, G. Palmisano, M. Sisti, T. Pilati, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1451–1454.
- [40] a) T. Sakamoto, H. Yonehara, C. Pac, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3194–3199; b) T. Sakamoto, H. Yonehara, C. Pac, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6859–6861.
- [41] J. Gao, J. H. Reibenspies, A. E. Martell, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6190–6194; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 6008–6012.
- [42] a) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857–898; b) M. Sainsbury, *Tetrahedron* **1980**, 36, 3327–3359; c) J. A. Ashenhurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 540–548; d) P. Kočovský, Š. Vyskočil, M. Smrčina, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3213–3246; e) C. Rosini, L. Franzini, A. Raffaelli, P. Salvadori, *Synthesis* **1992**, 503–517; f) M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3193–3207; g) H. Wang, *Chirality* **2010**, 22, 827–837.
- [43] Zum Beispiel: B. J. Morgan, X. Xie, P.-W. Phuan, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6171–6182.
- [44] Zum Beispiel: C. A. Mulrooney, X. Li, E. S. DiVirgilio, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6856–6857; b) B. J. Morgan, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 30–43; c) E. M. O'Brien, B. J. Morgan, C. A. Mulrooney, P. J. Carroll, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 57–68.
- [45] a) X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5500–5511; genauere Untersuchungen zum Mechanismus sind beschrieben in: b) J. Roithová, D. Schröder, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2180–2188; c) J. Roithová, P. Milkov, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 281–288.
- [46] B. Hewgley, S. S. Stahl, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12232–12233.
- [47] a) H. M. Kagan, W. Li, *J. Cell. Biochem.* **2003**, 88, 660–672; b) N. M. Okeley, W. A. van der Donk, *Chem. Biol.* **2000**, 7, R159–R171.
- [48] a) S. X. Wang, M. Mure, K. F. Medzihradzky, A. L. Burlingame, D. E. Brown, D. M. Dooley, A. J. Smith, H. M. Kagan, J. P. Klinman, *Science* **1996**, 273, 1078–1084; b) J. P. Klinman, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 27189–27192; c) M. Mure, S. A. Mills, J. P. Klinman, *Biochemistry* **2002**, 41, 9269–9278; d) M. Mure, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 131–139.
- [49] Die stöchiometrische Kupfer(II)-vermittelte Chlorierung von Phenol wurde auch beobachtet: Y.-F. Song, G. A. van Albada, J. Tang, I. Mutikainen, U. Turpeinen, C. Massera, O. Roubeau, J. S. Costa, P. Gamez, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 4944–4950.
- [50] a) L. Menini, E. V. Gusevskaya, *Chem. Commun.* **2006**, 209–211; b) L. Menini, E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A* **2006**, 309, 122–128.
- [51] Die *para*-Isomere wurden mit allen untersuchten Substraten erhalten, mit Ausnahme von Eugenol, das einen *para*-Allylsubstituenten enthält. Im Fall von Eugenol wurde das *ortho*-Isomer synthetisiert. Bemerkenswerterweise wurde selbst bei längeren Reaktionszeiten keine Überchlorierung beobachtet.
- [52] L. Menini, L. A. Parreira, E. V. Gusevskaya, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6401–6404.
- [53] L. Menini, J. C. da Cruz Santos, E. V. Gusevskaya, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2052–2058.
- [54] L. Yang, Z. Lu, S. S. Stahl, *Chem. Commun.* **2009**, 6460–6462.
- [55] Bei Verwendung von 2 Äquiv. LiBr wurde als einziges Produkt dibromiertes Aren isoliert.
- [56] J. Wang, W. Wang, J.-H. Li, *Green Chem.* **2010**, 12, 2124–2126.
- [57] a) J. C. Barnes, D. N. Hume, *Inorg. Chem.* **1963**, 2, 444–448; b) C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 587–592.
- [58] I. Ban, T. Sudo, T. Taniguchi, K. Itami, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3607–3609.
- [59] S. Zhang, P. Qian, M. Zhang, M. Hu, J. Cheng, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6732–6735.
- [60] Zum Beispiel: a) S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, T. Nakae, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15312–15313; b) S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7091–7093; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6931–6933; c) S.-I. Murahashi, T. Naota, K. Yonemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8256–8258; d) I. Jovel, S. Prateepthongkum, R. Jackstell, N. Vogl, C. Weckbecker, M. Beller, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1956–1958; e) M. North, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4218–4220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4126–4128.
- [61] Zum Beispiel: a) B. Chiavarino, R. Cipollini, M. E. Crestoni, S. Fornarini, F. Lanucara, A. Lapi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3208–3217; b) E. Shirakawa, N. Uchiyama, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 25–34; c) C. M. R. Volla, P. Vogel, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1701–1704; d) S. Murata, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4700–4702; e) W. Han, A. R. Ofial, *Chem. Commun.* **2009**, 6023–6025; f) P. Liu, C.-Y. Zhou, S. Xiang, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2739–2741; g) N.

- Chatani, T. Asaumi, S. Yorimitsu, T. Ikeda, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10935–10941.
- [62] Zum Beispiel: a) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11810–11811; b) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6968–6969; c) F. Yang, J. Li, J. Xie, Z.-Z. Huang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5214–5217; d) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3672–3673; e) Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4997–4999; f) O. Baslé, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3661–3663; g) Z. Li, C.-J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3173–3176; h) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 56–57.
- [63] a) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335–344; b) C.-J. Li, Z. Li, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 935–945; c) Z. Li, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 8928–8933.
- [64] E. Boess, D. Sureshkumar, A. Sud, C. Wirtz, C. Farès, M. Klussmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8106–8109.
- [65] A. S.-K. Tsang, P. Jensen, J. M. Hook, A. S. K. Hashmi, M. H. Todd, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 655–665.
- [66] O. Baslé, C.-J. Li, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1047–1050.
- [67] W.-J. Yoo, C. A. Correia, Y. Zhang, C.-J. Li, *Synlett* **2009**, 138–142.
- [68] O. Baslé, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2009**, 4124–4126.
- [69] Y. Shen, M. Li, S. Wang, T. Zhan, Z. Tan, C.-C. Guo, *Chem. Commun.* **2009**, 953–955.
- [70] L. Huang, T. Niu, J. Wu, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1759–1766.
- [71] M. Nishino, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6447–6451.
- [72] Einige Beispiele für kupfervermittelte oxidative Homo- und Heterokupplungen mit Enolaten sind beschrieben in: a) M. W. Rathke, A. Lindert, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4605–4606; b) Y. Ito, T. Konoike, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2912–2914; c) Y. Ito, T. Konoike, T. Harada, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1487–1493; d) P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7450–7451; e) P. S. Baran, M. P. DeMartino, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7241–7244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083–7086.
- [73] Einige gute Übersichten über oxidative Homo- und Kreuzkupplungen mit Enolaten sind folgende sowie darin zit. Lit.: a) A. G. Csáký, J. Plumet, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 313–320; b) M. P. DeMartino, K. Chen, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11546–11560; c) J. M. Richter, B. W. Whitefield, T. J. Maimone, D. W. Lin, M. P. Castroviejo, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12857–12869.
- [74] a) J. E. M. N. Klein, A. Perry, D. S. Pugh, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3446–3449; b) Y.-X. Jia, E. P. Kündig, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1664–1667; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1636–1639; c) A. Perry, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **2009**, 3249–3251; d) D. S. Pugh, J. E. M. N. Klein, A. Perry, R. J. K. Taylor, *Synlett* **2010**, 934–938.
- [75] X. Chen, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790–6791.
- [76] G. Brasche, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1958–1960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1932–1934.
- [77] S. Ueda, H. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6511–6513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6411–6413.
- [78] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835.
- [79] H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17052–17053.
- [80] W. Wang, F. Luo, S. Zhang, J. Cheng, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2415–2418.
- [81] W. Wang, C. Pan, F. Chen, J. Cheng, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3978–3980.
- [82] T. Uemura, S. Imoto, N. Chatani, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 842–843.
- [83] Q. Shuai, G. Deng, Z. Chua, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 632–636.
- [84] T. Mizuhara, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Chem. Commun.* **2009**, 3413–3415.
- [85] A. John, K. M. Nicholas, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4158–4162.
- [86] L. Chu, X. Yue, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1644–1647.
- [87] L.-F. Chen, X.-Y. Cao, Z.-J. Li, J.-K. Cheng, Q.-P. Lin, Y.-G. Yao, *Inorg. Chem. Commun.* **2008**, *11*, 961–964.
- [88] Yao et al. schlagen einen ähnlichen Mechanismus zu dem von Yu et al. vor; demnach folgt einem Einelektronen-Transfer vom Pyrazolcarboxylatring zum Carboxylat-koordinierten Cu^{II} ein nucleophiler Angriff am intermediären Radikalkation durch Halogenid und daraufhin eine H-Abstraktion, die schließlich zum halogenierten Produkt führt. Mechanistische Studien wurden an diesem System nicht durchgeführt.
- [89] S. Ueda, H. Nagasawa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4272–4277.
- [90] a) M. M. Guru, M. A. Ali, T. Punniyamurthy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1194–1197; siehe auch: b) M. M. Guru, M. A. Ali, T. Punniyamurthy, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5295–5308.
- [91] S. Ueda, H. Nagasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15080–15081.
- [92] H.-F. He, Z.-J. Wang, W. Bao, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2905–2912.
- [93] L. Zhang, G. Y. Ang, S. Chiba, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3682–3685.
- [94] H. Wang, Y. Wang, C. Peng, J. Zhang, Q. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13217–13219.
- [95] Die Autoren schlagen vor, dass der Reaktionsmechanismus unter diesen eisenfreien Bedingungen eine elektrophile aromatische Substitution umfasst. Mechanistische Studien ergeben einen primären kinetischen H/D-Isotopeneffekt von 2.4 in Gegenwart von Fe^{III}, was andeutet, dass die C–H-Bindungsspaltung unter diesen Bedingungen geschwindigkeitsbestimmend ist. Die Autoren vermuten, dass die Gegenwart von Fe^{III} für die Bildung der reaktiven elektrophilen Cu^{III}-Spezies erforderlich ist, von der angenommen wird, dass sie einen elektrophilen Aktivierungsmechanismus durch Kupfer begünstigt, anstelle eines Elektronentransfer-Mechanismus.
- [96] H. Wang, Y. Wang, D. Liang, L. Liu, J. Zhang, Q. Zhu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5796–5799; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5678–5681.
- [97] J. Lu, Y. Jin, H. Liu, Y. Jiang, H. Fu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3694–3697.
- [98] B.-X. Tang, R.-J. Song, C.-Y. Wu, Y. Liu, M.-B. Zhou, W.-T. Wei, G.-B. Deng, D.-L. Yin, J.-H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8900–8902.
- [99] L. I. Peterson, E. C. Britton, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5357–5360.
- [100] Beispielsweise gelang die Bildung von Amiden durch Cu-katalysierte Amidierung terminaler Alkine mit Tosylazid und anschließender In-situ-Hydrolyse des Produkts: S. H. Cho, E. J. Yoo, I. Bae, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046–16047.
- [101] C. Zhang, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 28–29.
- [102] Ein umfassender Bericht über die kupferkatalysierte, aerobe oxidative Kupplung von Anilinen zur Bildung von Diazenen wurde veröffentlicht: C. Zhang, N. Jiao, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6310–6313; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6174–6177.
- [103] Y. Gao, G. Wang, L. Chen, P. Xu, Y. Zhao, Y. Zhou, L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7956–7957.
- [104] a) M. Niu, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Chem. Commun.* **2007**, 272–274. Siehe auch: b) L.-B. Han, M. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1571–1572; c) L.-B. Han, Y. Ono, S. Shimada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2752–2753.
- [105] L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7262–7263.
- [106] Diese Reaktivität wurde in zwei neueren Highlights beschrieben: a) A. Armstrong, J. C. Collins, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2332–2335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2282–2285; b) C. A. de Parrodi, P. J. Walsh, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4773–4776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4679–4682.

- [107] D. Monguchi, T. Fujiwara, H. Furukawa, A. Mori, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1607–1610.
- [108] Q. Wang, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178–5180.
- [109] H. Zhao, M. Wang, W. Su, M. Hong, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1301–1306.
- [110] M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, R. Kowalczyk, C. Bolm, M. Miura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 359–361.
- [111] S.-I. Fukuzawa, E. Shimizu, Y. Atsuumi, M. Haga, K. Ogata, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2374–2376.
- [112] S. Guo, B. Qian, Y. Xie, C. Xia, H. Huang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 522–525.
- [113] Y. Li, Y. Xie, R. Zhang, K. Jin, X. Wang, C. Duan, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5444–5449.
- [114] Ein Bericht über die kupfervermittelte decarboxylierende Kreuzkupplung perfluorierter Benzoate mit Aryliodiden, die zu heterogekuppelten Biarylen führt: R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, H.-Z. Yu, L. Liu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9514–9518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9350–9354.
- [115] Y. Li, J. Jin, W. Qian, W. Bao, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 326–330.
- [116] Y. Wei, H. Zhao, J. Kan, W. Su, M. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2522–2523.
- [117] M. Kitahara, K. Hirano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1772–1775.
- [118] N. Matsuyama, M. Kitahara, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2358–2361.
- [119] E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902–3924; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750–3771.
- [120] a) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558–5607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449; b) I. P. Bel'tskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337–2364; c) F. Monnier, M. Taillefer *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7088–7105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971; d) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13–31.
- [121] a) S. H. Bertz, S. Cope, M. Murphy, C. A. Ogle, B. J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7208–7209; b) S. H. Bertz, S. Cope, D. Dorton, M. Murphy, C. A. Ogle, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7212–7215; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7082–7085.
- [122] Siehe auch: H. P. Hu, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7210–7211.
- [123] T. Gärtner, W. Henze, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11362–11363.
- [124] a) E. R. Bartholomew, S. H. Bertz, S. Cope, D. C. Dorton, M. Murphy, C. A. Ogle, *Chem. Commun.* **2008**, 1176–1177; b) E. R. Bartholomew, S. H. Bertz, S. Cope, M. Murphy, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11244–11245; c) E. R. Bartholomew, S. H. Bertz, S. K. Cope, M. D. Murphy, C. A. Ogle, A. A. Thomas, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1253–1254; d) S. H. Bertz, M. D. Murphy, C. A. Ogle, A. A. Thomas, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1255–1256.
- [125] Weitere wesentliche Veröffentlichungen sind: a) T. Cohen, J. Wood, A. G. Dietz, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3555–3558; b) A. J. Paine, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496–1502; c) E. R. Strieter, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78–88; d) J. W. Tye, Z. Weng, A. M. Johns, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9971–9983.
- [126] G. O. Jones, P. Liu, K. N. Houk, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205–6213.
- [127] H.-Z. Yu, Y.-Y. Jiang, Y. Fu, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18078–18091.
- [128] A. Casitas, A. E. King, T. Parella, M. Costas, S. S. Stahl, X. Ribas, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 326–330.
- [129] M. Zhang, *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, *24*, 269–284.
- [130] X. Ribas, R. Xifra, T. Parella, A. Poater, M. Solà, A. Llobet, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3007–3010; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2941–2944.
- [131] a) T. B. Gunnoe, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1185–1203; b) S. Usui, Y. Hashimoto, J. V. Morey, A. E. H. Wheatley, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15102–15103.
- [132] Beispielsweise wird angenommen, dass die direkte Arylierung von C-H-Bindungen mit Arylhalogeniden durch Metallierung der C-H-Bindung mit Cu¹ initiiert wird: a) I. Popov, S. Lindeman, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9286–9289; b) H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128–1129; c) H.-Q. Do, R. M. K. Kahn, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185–15192; d) H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404–12405.
- [133] In Gegenwart von hypervalenten Iod-Reagentien wurde die C-H-Aktivierung durch Cu^{III} angenommen. Siehe beispielsweise: a) R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172–8174; b) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *323*, 1593–1597; c) S. H. Cho, J. Yoon, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5996–6005; d) B. Chen, X.-L. Hou, Y.-X. Li, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7668–7671.
- [134] M. A. Willert-Porada, D. J. Burton, N. C. Baenziger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1633–1634.
- [135] D. Naumann, T. Roy, K.-F. Tebbe, W. Crump, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1555–1556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1482–1483.
- [136] a) P. J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, I. Schmidt, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5475–5482; b) M. Pawlicki, I. Kańska, L. Latos-Grażyński, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6575–6584; c) N. Grzegorzek, M. Pawlicki, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7224–7225.
- [137] a) H. Furuta, H. Maeda, A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 803–807; b) H. Furuta, T. Ishizuka, A. Osuka, Y. Uwamoto, Y. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2385–2387; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2323–2325; c) H. Furuta, H. Maeda, A. Osuka, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 181–184; d) H. Maeda, A. Osuka, Y. Ishikawa, I. Aritome, Y. Hisaeda, H. Furuta, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1293–1296; e) H. Maeda, Y. Ishikawa, T. Matsuda, A. Osuka, H. Furuta, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11822–11823; f) H. Maeda, A. Osuka, H. Furuta, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15690–15691.
- [138] a) X. Ribas, D. A. Jackson, B. Donnadieu, J. Mahía, T. Parella, R. Xifra, B. Hedman, K. O. Hodgson, A. Llobet, T. D. P. Stack, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3117–3120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2991–2994; b) R. Xifra, X. Ribas, A. Llobet, A. Poater, M. Duran, M. Solà, T. D. P. Stack, J. Benet-Buchholz, B. Donnadieu, J. Mahía, T. Parella, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5146–5156.
- [139] a) I. Kinoshita, L. J. Wright, S. Kubo, K. Kimura, A. Sakata, T. Yano, R. Miyamoto, T. Nishioka, K. Isobe, *Dalton Trans.* **2003**, 1993–2003; b) R. Santo, R. Miyamoto, R. Tanaka, T. Nishioka, K. Sato, K. Toyota, M. Obata, S. Yano, I. Kinoshita, A. Ichimura, T. Takui, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7773–7776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7611–7614.
- [140] B. Yao, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 2899–2901.
- [141] Eine ähnliche Reaktivität wurde ein Jahr zuvor von Latos-Grażyński et al. beschrieben, obwohl der entstehende Organokupfer(II)-Komplex nicht kristallographisch charakterisiert wurde. Siehe Lit. [136a].
- [142] X. Ribas, C. Calle, A. Poater, A. Casitas, L. Gómez, R. Xifra, T. Parella, J. Benet-Buchholz, A. Schweiger, G. Mitrakas, M. Solà, A. Llobet, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12299–12306.
- [143] L. M. Huffman, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9196–9197.

- [144] L. M. Huffman, A. Casitas, M. Font, M. Canta, M. Costas, X. Ribas, S. S. Stahl, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10643–10650.
- [145] a) L. M. Huffman, S. S. Stahl, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8959–8963; b) A. Casitas, N. Ioannidis, G. Mitrikas, M. Costas, X. Ribas, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8796–8799.
- [146] A. E. King, L. M. Huffman, A. Casitas, M. Costas, X. Ribas, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12068–12073.
- [147] Zusätzlich zu den hier vorgeschlagenen C-H-Oxidationen wurden Aryl-Cu^{III}-Intermediate in Cu^{II}-katalysierten oxidativen Kupplungen von Boronsäuren und Heteroatom-Nucleophilen (Chan-Lam-Reaktion) angenommen. Eine neuere Übersicht und mechanistische Studie dieser Reaktionen bieten: a) J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis* **2011**, 829–856; b) A. E. King, T. C. Brunold, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5044–5045.