

# Ohne dirigierende Gruppen: übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierung einfacher Arene

Nadine Kuhl, Matthew N. Hopkinson, Joanna Wencel-Delord und Frank Glorius\*

**Stichwörter:**

Einfache Arene · Nicht-chelatvermittelte  
C-H-Aktivierung · Reaktivität ·  
Selektivität

Professor Shinji Murai gewidmet

NEULAND DER  
C-H-AKTIVIERUNG

JENSEITS DIRIGIERENDER GRUPPEN

**Der Einsatz von koordinierenden Gruppen als dirigierende Gruppen ist eine zuverlässige Methode zur Kontrolle von Reaktivität und Selektivität bei der Aktivierung von Aryl-C-H-Bindungen. Im Hinblick auf die Anwendbarkeit von C-H-Aktivierungen in der Synthese besteht derzeit ein großes Interesse daran, Reaktionen zu entwickeln, in denen völlig auf dirigierende Gruppen verzichtet werden kann und somit die Funktionalisierung einfacher Benzolderivate möglich wird. Dieser Ansatz erfordert jedoch neue Strategien zur Reaktivitäts- und Selektivitätskontrolle. In diesem Kurzaufsatz werden aktuelle Fortschritte in dem noch jungen Gebiet der nicht-chelatvermittelten C-H-Aktivierung diskutiert, wobei einige inspirierende Beispiele zur Reaktivitäts- und Selektivitätsinduktion hervorgehoben werden.**

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	10383
<b>2. C-C-Bindungsbildung</b>	10384
<b>3. C-Heteroatom-Bindungsbildung</b>	10391
<b>4. Fazit</b>	10396

## 1. Einleitung

Die Entwicklung neuer Reaktivitäten und Transformationen, die entweder die Schritt- und Atom-Bilanz bereits existierender Umsetzungen verbessern, oder aber innovative Wege zur Synthese komplexer Moleküle eröffnen, ist seit langem das Ziel von Synthesechemikern. In dieser Hinsicht ist das rasant wachsende Gebiet der C-H-Aktivierung einer der vielversprechendsten Ansätze, die in den letzten Jahren verfolgt wurden.<sup>[1]</sup> Im Vergleich zu herkömmlichen Kreuzkupplungsreaktionen ist dies eine umweltverträglichere und ökonomischere Strategie, da durch die direkte Umwandlung von C-H-Bindungen in C-C- oder C-Heteroatom-Bindungen die häufig sehr umständliche Präfunktionalisierung von Startmaterialien umgangen werden kann.<sup>[2]</sup> Zum anderen eröffnet sie neue, originellere Synthesewege zum Aufbau komplexer Molekülstrukturen.<sup>[3]</sup>

Damit eine C-H-Aktivierungsreaktion von allgemeinem Wert für Synthesen ist, muss sie die selektive Aktivierung nur einer C-H-Bindung zwischen vielen verschiedenen C-H-Bindungen, die in einem Molekül vorhanden sind, ermöglichen. Dieses Problem kann durch den Einsatz von Molekülen umgangen werden, die C-H-Bindungen von unterschiedlicher Reaktivität enthalten. Heterocyklen zum Beispiel, verfügen durch die Anwesenheit eines oder mehrerer Heteroatome zumindest über eine Position spezieller Reaktivität.<sup>[4,5]</sup>

Für Benzolderivate ist der Reaktivitätsunterschied einzelner C-H-Bindungen hingegen weniger stark ausgeprägt, sodass die Verwendung anderer Regioselektivitätskontrollierender Elemente nötig wird. In diesen Fällen hat sich der Einsatz von dirigierenden Gruppen (DG), wie Amiden, Pyridinen oder Acetaniliden, als Strategie der Wahl zur selektiven Funktionalisierung etabliert. Mit dieser Strategie wurde in den letzten Jahren eine große Zahl bedeutender Reaktionen zum Aufbau von C-C- und C-Heteroatom-Bindungen realisiert, die auch zu einem besseren Verständnis der C(sp<sup>2</sup>)-H-Aktivierung beigetragen haben.

Die DG erfüllt in diesen Reaktionen dabei generell zwei verschiedene Aufgaben. Aufgrund ihrer Koordinations-eigenschaften, durch die das Metall in die Nähe der zu aktivierenden C-H-Bindung gebracht wird, wird nicht nur hohe Regioselektivität erreicht, sondern auch die Reaktivität ver-

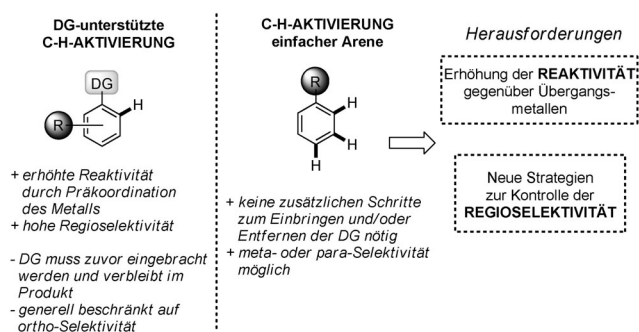
bessert, da die effektive Konzentration des Katalysators am Reaktionsort erhöht wird. Trotz der genannten Vorteile, stößt auch die Verwendung von DG an ihre Grenzen. So findet die Funktionalisierung eines Arens in den meisten Fällen ausschließlich in *ortho*-Position zur DG statt, was die Auswahl an zugänglichen Produkten einschränkt.<sup>[6]</sup> Zudem sind häufig zusätzliche Syntheseschritte nötig, um die DG in das Startmaterial einzuführen, aber auch um diese nach der Funktionalisierung wieder zu entfernen. Jedoch muss an dieser Stelle bemerkt werden, dass viele DG, besonders die Carbonsäuren und ihre Derivate, geeignete Gruppen zur weiteren Funktionalisierung darstellen.<sup>[3]</sup> In dieser Hinsicht hat sich die Aufmerksamkeit zum Teil auch auf die Entwicklung einfach zu modifizierender und entfernbare DG gerichtet, die in der Synthese komplexer Moleküle und wichtiger Struktureinheiten eingesetzt werden können.<sup>[7,8]</sup>

Deutlich attraktiver für die C-H-Aktivierungen von Benzolderivaten wäre der komplette Verzicht auf DG, auch wenn dies die Entwicklung neuer Strategien zur Reaktivitäts- und Selektivitätskontrolle erfordert. Bisher wurden nur wenige selektive übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierungen von Benzolderivaten ohne DG beschrieben.<sup>[9]</sup> Kürzlich erschienene Arbeiten bestätigen jedoch das wachsende Interesse an Transformationen dieser Art.

Dieser Aufsatz hat zum Ziel, den aktuellen Stand dieses Gebiets zusammenzufassen und dabei verschiedene Aspekte der Selektivitätskontrolle (Chemo- und Regioselektivität) bei der Funktionalisierung einfacher Arene hervorzuheben, da dies sicherlich wertvoll für die weitere Entwicklung dieses Gebiets ist (Abbildung 1). Der Ausdruck „einfache“ Arene oder Benzolderivate beschreibt dabei aromatische Verbindungen, die keine funktionelle Gruppe zur Präkoordination eines Katalysators und damit zur Kontrolle der Selektivität

[\*] N. Kuhl, Dr. M. N. Hopkinson, Dr. J. Wencel-Delord, Prof. Dr. F. Glorius  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Organisch-Chemisches Institut  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
E-Mail: glorius@uni-muenster.de  
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/index.htm>





**Abbildung 1.** Vergleich der „chelativierten“ und der „nicht-chelatvermittelten“ Aryl-C-H-Aktivierung.

tragen. Um Missverständnissen vorzubeugen, werden die C-H-Aktivierungsreaktionen dieser Verbindungen zudem als „nicht-chelatvermittelt“<sup>[10]</sup> bezeichnet, da der alternative Ausdruck „nicht-dirigiert“ den in allen substituierten Arenen wirkenden elektronischen und sterischen Effekten nicht gerecht wird.

Im Allgemeinen werden in diesem Kurzaufsatz nur homogenkatalysierte Umsetzungen beschrieben, für die ein Aryl-Metall-Intermediat vorgeschlagen wurde, mit Ausnahme der Reaktionen, die über einen Radikalmechanismus verlaufen.<sup>[11]</sup> Angesichts der Tatsache, dass Chemo- und Regioselektivität in intramolekularen Reaktionen allein durch die konformative Einschränkung kontrolliert wird, die aus der Verknüpfung beider Arene resultiert, werden im Fol-

genden nur intermolekulare Reaktionen, und dabei hauptsächlich Kreuzkupplungen zum Aufbau von Biarylen, diskutiert. Neben Reaktionen zur Bildung von Aryl-C-Bindungen werden auch ausgewählte Beispiele zum Aufbau von Aryl-Heteroatom-Bindungen vorgestellt, die interessante Wege zur Funktionalisierung von Arenen aufweisen und zudem von großem industriellen Interesse sein können.

## 2. C-C-Bindungsbildung

### 2.1. Aufbau von Biarylen

Die Biaryl-Einheit ist ein wichtiges Strukturmotiv in biologisch aktiven Verbindungen, Naturstoffen und Materialien. Ihr Aufbau durch die direkte Kreuzkupplung zweier Arene ist daher ein attraktiver Prozess, der etablierten metallkatalysierten Kreuzkupplungen zwischen Arylhalogeniden oder Triflaten und Organometallreagentien in ihrer Nachhaltigkeit und Umweltverträglichkeit deutlich überlegen ist.

Allgemein werden C-H-Arylierungen in zwei verschiedene Klassen geteilt: 1) Kupplungen einfacher Arene mit einem Arylhalogenid ( $\text{Ar-X} + \text{Ar-H}$ ) oder einer Organometallspezies ( $\text{Ar-H} + \text{Ar-M}$ ), die auch als direkte Arylierung bezeichnet werden,<sup>[12]</sup> und 2) dehydrierende Kupplungen ( $\text{Ar-H} + \text{Ar-H}$ ), in denen beide Reaktionspartner C-H-Komponenten sind (Schema 1).



Nadine Kuhl studierte Chemie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Nach einem Forschungsaufenthalt bei Prof. Jennifer A. Love an der University of British Columbia, Vancouver, kehrte sie zurück und absolvierte 2010 ihre Diplomarbeit in der Gruppe von Prof. Frank Glorius. Derzeit ist sie Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Prof. Frank Glorius mit einem Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie. Ihre Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung neuer Methoden auf dem Gebiet der oxidativen  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -katalysierten C-H-Aktivierung.



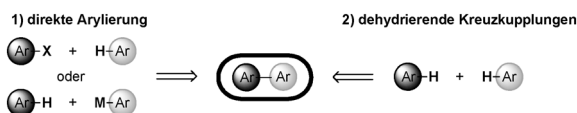
Joanna Wencel-Delord graduierte an der École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, und absolvierte ihren M.Sc. 2007 in organischer Chemie an der Université de Rennes I (Frankreich). 2012 promovierte sie an der gleichen Universität unter Anleitung von Dr. C. Crévisy und Dr. M. Mauduit mit einer Arbeit über die Entwicklung neuer chiraler Liganden zur asymmetrischen Katalyse. Als Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe von Prof. Frank Glorius an der Universität Münster untersuchte sie bis Mai 2012  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -katalysierte C-H-Aktivierungen. Derzeit lehrt sie als ATER an der Universität Straßburg (ECPM Strasbourg).



Matthew N. Hopkinson studierte Chemie an der University of Oxford, wo er unter Anleitung von Prof. Véronique Gouverneur sein Master-Projekt (Teil II) absolvierte. Für seine Promotion blieb er in der Gouverneur-Gruppe und arbeitet an Gold-katalysierten Kupplungen und neuen Fluorierungsmethoden für die Bildgebung durch Positronen-emissionstomographie (PET). Seit 2012 befasst er sich als Postdoktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. Frank Glorius an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster mit der Entwicklung neuer Übergangsmetallkatalysierter C-H-Aktivierungen.



Frank Glorius erhielt seine chemische Ausbildung an der Universität Hannover, der Stanford University (Prof. Paul A. Wender), dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung/Mülheim an der Ruhr, an der Universität Basel (Prof. Andreas Pfaltz) und an der Harvard University (Prof. David A. Evans). Seine unabhängige Forschung begann er 2001 am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung (Mentor: Prof. Alois Fürstner), gefolgt von einer C3-Professor an der Philipps-Universität Marburg ab Ende 2004. Seit 2007 ist er Lehrstuhlinhaber an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Sein Forschungsprogramm dient der Entwicklung neuer Katalysekonzepte und ihrer Implementierung in der organischen Synthese.



**Schema 1.** C-H-Aktivierungen zum Aufbau des Biarylmotivs.

### 2.1.1. Nichtoxidative direkte Arylierung (Ar-X + Ar-H)

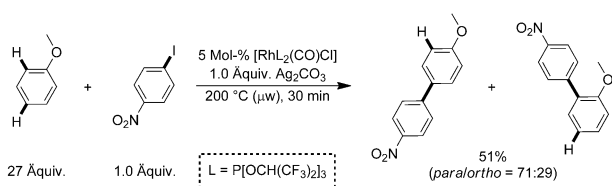
Die direkte Arylierung von Aryl-C-H-Bindungen mit Arylhalogeniden ist der wohl am intensivsten studierte Ansatz zum Aufbau von Biarylen durch C-H-Aktivierung,<sup>[13]</sup> da hierbei Organometallreagentien, die häufig schwer zugänglich und zudem schwer in der Handhabung sind, durch normale Benzolderivate ersetzt werden. Aufgrund ihrer hohen Reaktivität weisen die meisten Organometallreagentien zusätzlich nur eine geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf, während Arylhalogenide nicht nur vergleichsweise stabil, sondern auch meist kommerziell erhältlich sind. Auch deshalb stellt die direkte Arylierung einen attraktiven Zugang zu Biarylsystemen dar.

Neben der Regioselektivitätskontrolle ist es eine der größten Herausforderungen bei der direkten Arylierung von einfachen Benzolderivaten, Reaktionsbedingungen zu finden, die einerseits die C-H-Aktivierung des vergleichsweise unreaktiven Arens begünstigen und gleichzeitig die Homokupplung des reaktiveren Arylhalogenids vermeiden. Häufig erfordert dies eine gründliche Optimierung des Katalysators, des Liganden, des Lösungsmittels sowie anderer Reaktionsparameter.

Unter den vier allgemeinen Mechanismen, nach denen übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierungen ablaufen können<sup>[1,14]</sup> – a) oxidative Addition, b)  $\sigma$ -Bindungsmetathese, c) elektrophile Metallierung und d) konzertierte Metallierung-Deprotonierung (CMD) – werden die letzten beiden Mechanismen (c und d) für diese Reaktionen generell häufiger in Betracht gezogen.

In den letzten Jahren wurde bereits über verschiedene Methoden zur direkten Arylierung von Benzol und seinen Derivaten unter Verwendung von Palladium<sup>[15]</sup> und anderen Übergangsmetallen<sup>[16]</sup> als Katalysatoren berichtet.

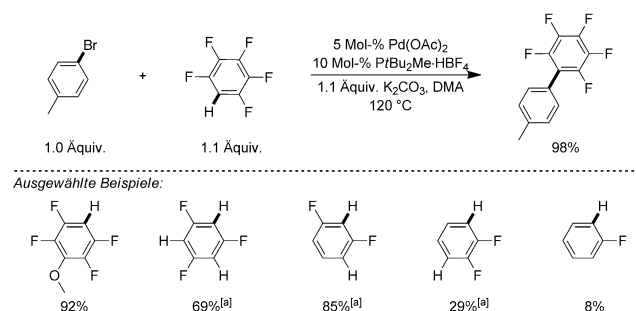
Im Zuge der Entwicklung einer direkten Arylierung verschiedener elektronenreicher Heterocyclen, gelang Itami und Mitarbeitern 2006 die Rhodium-katalysierte Kupplung von *para*-Nitrophenyliodid mit Anisol und 1,3-Dimethoxybenzol.<sup>[17]</sup> Bei 200 °C unter Mikrowellenbestrahlung konnte Anisol mit einer beeindruckenden *para/ortho*-Selektivität von 79:29 aryliert werden (Schema 2). Der Schlüssel zum Erfolg war die Entwicklung eines Rhodium(I)-Komplexes mit sperrigen  $\pi$ -Akzeptor-Phosphitliganden, der die C-H-



**Schema 2.** Direkte Arylierung von Anisol von Itami et al.<sup>[17]</sup>

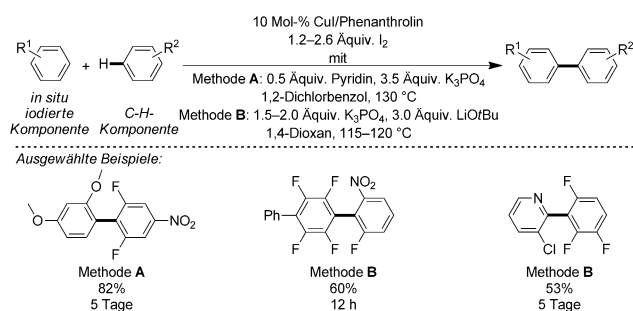
Aktivierung vermutlich durch einen elektrophilen Metallierungsmechanismus begünstigt.

Basierend auf früheren Arbeiten zur intramolekularen direkten Arylierung von Arenen entwickelten Fagnou et al. allgemein anwendbare Bedingungen zur intermolekularen Kupplung des elektronenreichen 1,3-Benzodioxols (mit Pd(OAc)<sub>2</sub>, dem elektronenreichen Phosphanligand *Pr*Bu<sub>2</sub>Me·HBF<sub>4</sub> sowie K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base).<sup>[18]</sup> Weiterhin konnten sie zeigen, dass mit dem gleichen Katalysatorsystem auch elektronenarme, fluorierte Arene eine effiziente Kupplung mit Arylhalogeniden eingehen.<sup>[19,20]</sup> Ein fast äquimolares Verhältnis der beiden Reaktionspartner (1:1.1) war in einigen Fällen sogar ausreichend, um gute Ergebnisse zu erhalten. Die dabei beobachtete Umkehr der klassischen Reaktivität wurde einem konzertierten Metallierungs-Deprotonierungs-Mechanismus (CMD) zugeschrieben, in dem die Carbonat-Base durch Koordination an das Palladiumzentrum die C-H-Aktivierung des fluorierten Arens in einem sechsgliedrigen Übergangszustand begünstigt. Reaktivität und Regioselektivität korrelierten dabei mit der Acidität der entsprechenden Fluorarene (Schema 3). Jedoch wurden für Substrate mit mehr als einer freien C-H-Bindung auch di- und triarylierte Produkte erhalten.<sup>[19a]</sup>



**Schema 3.** Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol mit Fluorarenen (1.1–3.0 Äquiv.) von Fagnou et al. [a] Zur Vereinfachung wurden die Ausbeuten di- und triarylierter Produkte nicht angegeben.<sup>[19a]</sup>

Ausgehend von der Idee, dass die Regioselektivität der C-H-Aktivierung elektronenarmer Arene durch die Acidität der C-H-Bindung kontrolliert werden kann, gelang Daugulis und Mitarbeitern die Kupfer(I)-katalysierte direkte Arylierung elektronenarmer Arene ( $pK_a < 35$ ) mit Aryliodiden.<sup>[21]</sup> Die C-H-Aktivierung verläuft in diesem Fall über einen Deprotonierungs-Metallierungs-Mechanismus, in dem das Aren zunächst an seiner acidesten Position von einer ausreichend starken Base (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> oder LiOtBu) deprotoniert und anschließend auf den Kupfer(I)-Phenanthrolin-Katalysator transmetalliert wird.<sup>[21c]</sup> Kürzlich gelang zudem die Kombination der Kupfer-katalysierten Arylierung mit einer In-situ-Iodierung und somit die Entwicklung einer allgemeinen Vorschrift zur Kreuzkupplung von elektronenarmen (Hetero)Arenen mit verschiedenen elektronenreichen Heterocyclen und Benzolderivaten. Unter den Reaktionsbedingungen wurden die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte mit exzellenter Regioselektivität sowie mit guten Selektivitäten

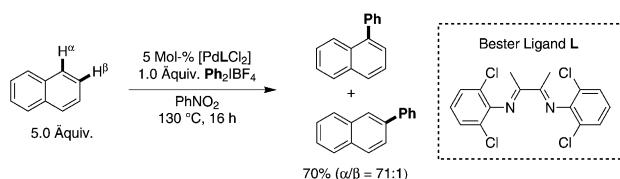


**Schema 4.** Sequenzielle Iodierung/Kreuzkupplung elektronarmer Benzol-Derivate entwickelt von Daugulis et al.<sup>[21a]</sup>

gegenüber den Homokupplungsprodukten gebildet (Schema 4).<sup>[21a]</sup>

### 2.1.2. Oxidative direkte Arylierung mit Iodoniumsalzen

In den letzten Jahren hat sich die Verwendung von Aryliodonium-Salzen (z. B.  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  oder  $[\text{Ar}_2\text{I}]^+\text{X}^-$ ) in Übergangsmetallkatalysierten C-H-Arylierungen als attraktive Alternative erwiesen, da diese Reagentien zum einen effektive Oxidationsmittel sind,<sup>[22]</sup> zum anderen aber auch die Rolle des Substrats einnehmen können.<sup>[23]</sup>



**Schema 5.** Ligandenkontrollierte regioselektive Arylierung von Naphthalin mit Diaryliodonium-Salzen von Sanford et al.<sup>[24a]</sup>

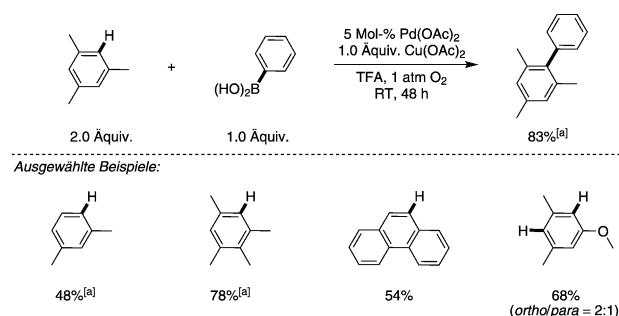
2011 verwendeten Sanford et al.  $[\text{Ar}_2\text{I}]^+$ -Reagentien in einer hoch regioselektiven direkten Arylierung von Naphthalin.<sup>[24]</sup> Die Wahl des Liganden am Palladium war dabei entscheidend für die Selektivität der Reaktion. In einem Screening verschiedener stickstoffhaltiger Liganden lieferte ein 2,6-dichlorierter Bis(aryl)diimin-Ligand hinsichtlich Reaktivität (70 % Ausbeute) und Selektivität die besten Ergebnisse. Denn in diesem Fall konnte hauptsächlich das  $\alpha$ -arylierte Isomer erhalten werden ( $\alpha/\beta = 71:1$ ) (Schema 5). Obwohl kein genauer Zusammenhang zwischen Ligandenstruktur und Regioselektivität festgestellt werden konnte, demonstriert dieses Beispiel doch auf elegante Weise das Potenzial von Liganden zur Selektivitätskontrolle in der C-H-Aktivierung.<sup>[25]</sup>

### 2.1.3. Oxidative direkte Arylierung ( $\text{Ar-H} + \text{Ar-M}$ )

Wie bereits in Abschnitt 2.1.1 erwähnt, wurde die direkte Arylierung einfacher Arene mit Organometallreagentien bisher weniger untersucht.<sup>[26]</sup> Im Verlauf der letzten Jahre wurden jedoch einige Beispiele dieses Reaktionstyps beschrieben, die unter vergleichsweise milden Bedingungen ablaufen. Da die Insertion später Übergangsmetalle in eine

Aryl-C-H-Bindung eher selten über den Mechanismus der oxidativen Addition erfolgt<sup>[1,14]</sup> (für eine Ausnahme, siehe Abschnitt 3.5), benötigen Reaktionen dieser Art generell stöchiometrische Mengen eines zusätzlichen Oxidationsmittels.

2008 gelang Shi und Mitarbeitern die Kupplung von elektronenreichen Arenen und Heteroarenen mit aromatischen Boronsäuren bei Raumtemperatur (Schema 6).<sup>[27,28]</sup>



**Schema 6.** Arylierung einfacher Arene mit Phenylboronsäure bei Raumtemperatur von Shi et al.<sup>[27]</sup> (TFA: Trifluoressigsäure). [a] Ausbeute bestimmt mithilfe von GC.

Um die ungewünschte Homokupplung der Boronsäure zu vermeiden, wurde die Reaktion unter sauren Bedingungen durchgeführt. Auf diese Weise wurde die Transmetallierung der Boronsäure auf den Katalysator verlangsamt und die Wahrscheinlichkeit der C-H-Aktivierung des nichtfunktionalisierten Benzolderivats erhöht, sodass nur ein mäßiger Überschuss (2.0 Äquiv.) des weniger reaktiven Aryl-Kupplungspartners benötigt wurde. Die höhere Effizienz der Reaktion gegenüber elektronenreichen Arenen und Heteroarenen, aber auch die beobachtete Regioselektivität, war im Einklang mit einer C-H-Aktivierung gemäß einer elektrophilen Metallierung. Bezüglich der Kupplung von elektronenarmen, fluorierten Arenen mit Boronsäuren konnten Su et al. kürzlich zeigen, dass auch bei dieser Substratkombination die Zugabe von Säure notwendig ist, um das Kreuzkuppelungsprodukt in guten Selektivitäten zu erhalten.<sup>[29]</sup>

Auf der Basis älterer Arbeiten zur Palladium-katalysierten direkten Arylierung von polycyclischen aromatischen Verbindungen<sup>[30a]</sup> demonstrierten Oi, Inoue und Mitarbeiter, dass bei Kupplungsreaktionen von Arenen mit Aryltrimehtylsilanen die Menge des Oxidationsmittels  $\text{CuCl}_2$  entscheidend ist, um die Homokupplung der Organometallspezies zu vermeiden.<sup>[30b]</sup>

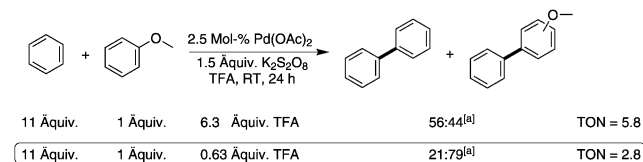
### 2.1.4. Dehydrierende Kreuzkupplungen (CDC)

Die wohl eleganteste und umweltverträglichste Methode zum Aufbau des Biarylmotivs ist die direkte Kreuzkupplung zweier Arene durch doppelte C-H-Aktivierung. Denn im Unterschied zu etablierten Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen können in diesen Reaktionen einfach verfügbare Arene als Startmaterialien eingesetzt und die Bildung stöchiometrischer Mengen halogener oder organometallhaltiger Nebenprodukte vermieden werden.

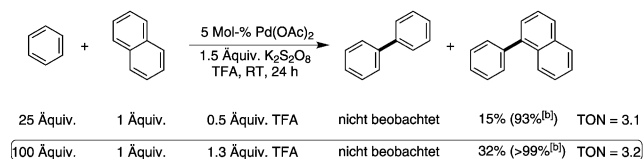
Hinsichtlich der Selektivitätskontrolle stellt die dehydrierende Kreuzkupplung (CDC) zweier Arene die größte Herausforderung dar. Während in direkten Arylierungen das Problem gelöst werden muss, wie die Reaktivität des unreaktiven Arens gegenüber der funktionalisierten Komponente erhöht werden kann, erfordert die oxidative Kupplung nun die Aktivierung von zwei unreaktiven C-H-Bindungen. Insbesondere stellt sich die Frage, wie der Katalysator die beiden C-H-Komponenten unterscheiden kann, um, abgesehen von der Problematik der Regioselektivität der einzelnen Reaktanten, eine chemoselektive Reaktion zu ermöglichen.

Basierend auf früheren Arbeiten von Fujiwara<sup>[31]</sup> und Bercaw<sup>[32]</sup> veröffentlichten Lu und Mitarbeiter 2006 eine Studie zur Palladium-katalysierten dehydrierenden Kreuzkupplung einfacher Arene.<sup>[33a,34]</sup> Ihre detaillierte Untersuchung der Reaktionsbedingungen ergab, dass zwei Faktoren die Chemoselektivität entscheidend bestimmen: 1) die Menge an Trifluoressigsäure (TFA) und 2) das Verhältnis der Kupplungspartner. Letzteres erleichterte vermutlich zunächst die Aktivierung der weniger reaktiven Komponente, da diese im Überschuss eingesetzt wurde. Die sorgfältige Optimierung der TFA-Menge hingegen diente zur Justierung der Katalysatorreaktivität, sodass die Aktivierung der elektronenreicheren Komponente im zweiten Schritt begünstigt wird (Schema 7). Durch die weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen gelang der gleichen Arbeitsgruppe kürzlich auch die Kreuzkupplung elektronenarmer Arene.<sup>[33b]</sup> Allerdings konnte unter den optimierten Bedingungen die Bildung signifikanter Mengen homgekuppelter Biaryle nicht vermieden werden.

1) Ausgewähltes Beispiel, veranschaulicht den Effekt der TFA-Menge:

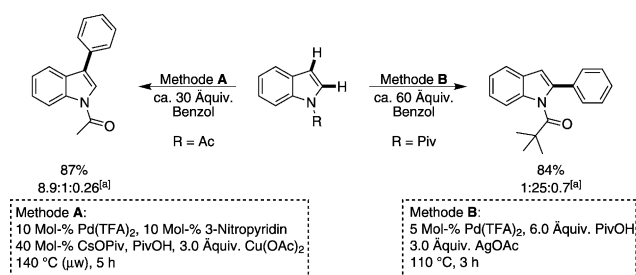


2) Ausgewähltes Beispiel, veranschaulicht den Effekt des Verhältnisses der Reaktionspartner:



**Schema 7.** Selektivitätsbestimmende Faktoren der dehydrierenden Kreuzkupplung von Lu et al. [a] *ortho/para*-Verhältnis von 29:71 bzw. 31:69. [b] Selektivität bezogen auf den Umsatz von Naphthalin.<sup>[33a]</sup>

Mit der Hypothese, dass eine chemoselektive Kupplung möglich ist, wenn zwei elektronisch verschiedene Arene verwendet werden, entwickelten Fagnou et al.<sup>[35a]</sup> die Palladium-katalysierte oxidative Kreuzkupplung von acetylgeschützten Indolen mit einfachen Arenen,<sup>[36]</sup> in der C3-arylierte Indole mit erstaunlicher Selektivität erhalten werden konnten. Der Austausch von Cu(OAc)<sub>2</sub> gegen AgOAc führte hingegen zur Umkehr der klassischen Reaktivität von Indolen. In diesem Fall erfolgte die Arylierung hauptsächlich in C2-Position (Schema 8).<sup>[35b]</sup> Unabhängig davon berichteten

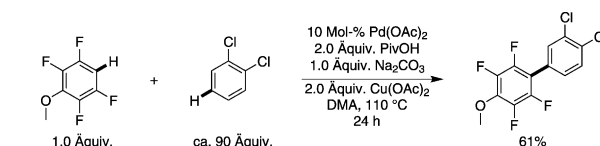


**Schema 8.** Wechsel der Regioselektivität in der oxidativen Kupplung geschützter Indole mit Benzol von Fagnou et al. [a] Verhältnis von C3/C2/doppelter Arylierung.<sup>[35]</sup>

auch DeBoef und Mitarbeiter über ähnliche Ergebnisse zur Selektivitätsumkehr mit Indolen als Kupplungspartner.<sup>[37b]</sup> Weitere mechanistische Untersuchungen der gleichen Gruppe<sup>[37a]</sup> sowie von Fagnou und anderen<sup>[38]</sup> zeigten jedoch, dass die C-H-Aktivierung beider Reaktionspartner nach einem CMD-artigen Mechanismus abläuft und widerlegten damit die anfängliche Hypothese, dass die Chemoselektivität in dieser Reaktion durch einen unterschiedlichen C-H-Aktivierungsmechanismus kontrolliert wird.

Neben Indolen und Pyrrolen,<sup>[39]</sup> wurden unter anderem die dehydrierenden Kupplungen von Benzofuranen<sup>[37c]</sup> und C-H-aciden Heteroarenen, wie den Xanthenen,<sup>[40]</sup> beschrieben.

Unabhängig voneinander, demonstrierten Su et al.<sup>[41]</sup> und Shi et al.<sup>[42]</sup> die Durchführbarkeit einer selektiven Kreuzkupplung zwischen fluorierten Arenen und einer Vielzahl einfacher Benzolderivate (Schema 9), bei der die gewünschten Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden konnten. In beiden Reaktionen wurde die Regioselektivität hauptsächlich durch den sterischen Einfluss der Aryl-Substituenten kontrolliert, sodass mit symmetrisch 1,2-, 1,3- oder 1,4-disubstituierten Arenen generell nur ein Regioisomer gebildet wurde.



**Schema 9.** Ausgewähltes Beispiel zur dehydrierenden Kreuzkupplung einfacher Arene mit fluorierten Arene von Su et al.<sup>[41]</sup>

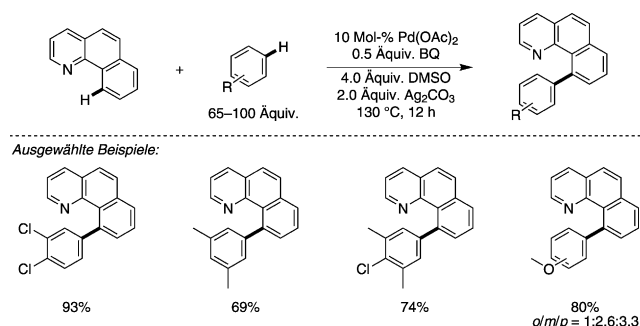
### 2.1.5. Chelatvermittelte dehydrierende Kreuzkupplung

Heteroarene wie Indole, aber auch fluorierte Arene unterscheiden sich in ihrer Reaktivität signifikant von anderen einfachen Arenen und vereinfachen daher das Chemoselektivitätsproblem in dehydrierenden Kreuzkupplungen. Zudem besteht in beiden Verbindungsklassen ein intrinsischer dirigierender Effekt – durch die Anwesenheit eines Heteroatoms im Cycclus bzw. durch elektronenziehende Substituenten am Ring – der zusätzlich die Kontrolle der Regioselektivität ermöglicht. Die Kupplung von zwei unterschiedlichen einfachen Arenen kann dagegen erleichtert werden, wenn ein



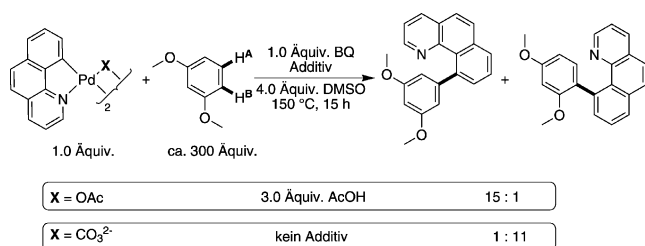
Kupplungspartner mit einer dirigierenden Gruppe ausgestattet wird. Wichtige Arbeiten auf diesem Gebiet konnten bisher zeigen, dass Heteroarene wie Pyridine<sup>[43]</sup> und Pyridin-*N*-oxide,<sup>[44]</sup> aber auch verschiedene funktionelle Gruppen wie Acetanilide,<sup>[45,46,48b]</sup> Ester,<sup>[47]</sup> Carbamate,<sup>[48a]</sup> Imine<sup>[49]</sup> und Amide,<sup>[48b,50,51]</sup> geeignete DG für diese C-H-Funktionalisierungen sind.

Sanford et al. waren die ersten, die den günstigen Effekt dirigierender Gruppen für die oxidative Kupplung von einfachen Arenen entdeckten. 2007 beschrieben sie eine hoch chemoselektive Palladium-katalysierte Arylierung von Benzo[*h*]chinolin, die durch die Zugabe halbstöchiometrischer Mengen an Benzochinon (BQ) begünstigt wurde (Schema 10).<sup>[43c]</sup>



**Schema 10.** Oxidative Kreuzkupplung von Benzo[*h*]chinolin mit einfachen Arenen unter Verwendung einer Pyridin-DG von Sanford et al.<sup>[43c]</sup>

Anhand detaillierter mechanistischer Untersuchungen der stöchiometrischen Reaktion ermittelten Sanford et al. drei verschiedene Parameter, die den Ablauf der Reaktion beeinflussen: 1) die Menge an BQ, 2) Säure als Additiv und 3) die Art des Liganden X am Metallzentrum. Viel wichtiger war jedoch, dass durch die rationale Variation dieser drei Komponenten gezeigt werden konnte, dass auf diese Weise die Kontrolle von Reaktivität und Selektivität möglich ist. Die Beeinflussung der Selektivität wurde auf elegante Weise anhand der Arylierung von Benzo[*h*]chinolin mit 1,3-Dimethoxybenzol demonstriert (Schema 11).<sup>[43a]</sup> Wurde beispielsweise nur ein Äquivalent BQ verwendet, so war die C-H-Aktivierung reversibel und die Komplexierung des BQ an die intermediäre Palladium-Aryl-Spezies der geschwindigkeits- und selektivitätsbestimmende Schritt. Unter diesen Bedingungen verlief die Arylierung daher bevorzugt an der

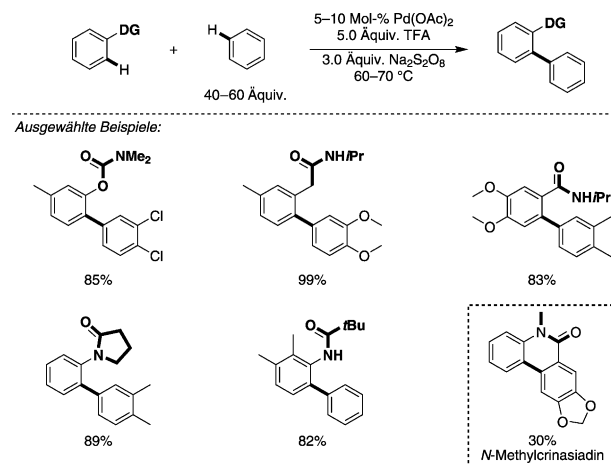


**Schema 11.** Kontrolle der Regioselektivität in dehydrierenden Kupplungen.<sup>[43a]</sup>

sterisch weniger gehinderten Position des 1,3-Dimethoxybenzols. Durch die Zugabe von Essigsäure (3 Äquiv.) war dieser Effekt noch ausgeprägter, und das **A/B**-Produktverhältnis verbesserte sich auf 15:1. Die Verwendung des Carbonat-Ions als Ligand X führte zur vollständigen Umkehr des **A/B**-Produktverhältnisses (1:11). Der Grund für diesen Effekt blieb allerdings ungeklärt. Auch wenn die Studie zu dieser Reaktion stöchiometrisch durchgeführt wurde, so ist sie doch ein außergewöhnliches Beispiel für Regioselektivitätskontrolle in der C-H-Aktivierung einfacher Arene.

2008 berichteten Shi<sup>[45]</sup> und Buchwald<sup>[46]</sup> nahezu zeitgleich über die Palladium-katalysierte Arylierung von *meta*- und *ortho*-substituierten Acetaniliden mit Benzol und verschiedenen Toluol- und Anisolderivaten unter Verwendung von O<sub>2</sub> als terminales Oxidationsmittel. Die Regioselektivität des einfachen Arens wurde in beiden Fällen hauptsächlich durch sterische Faktoren kontrolliert.

Für die oxidative Kreuzkupplung symmetrisch 1,2-disubstituierter Benzolderivate ermittelten Dong et al.<sup>[48]</sup> vielseitige Reaktionsbedingungen. So ermöglichte der Einsatz von Palladiumacetat mit einem Überschuss an TFA und 3 Äquiv. des billigen und umweltverträglichen Oxidationsmittels Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> die Durchführung der Kupplungsreaktion bei nur 70 °C sowie die Verwendung zahlreicher dirigierender Gruppen (Schema 12). Die C-H-Aktivierung der 1,2-disubstitu-



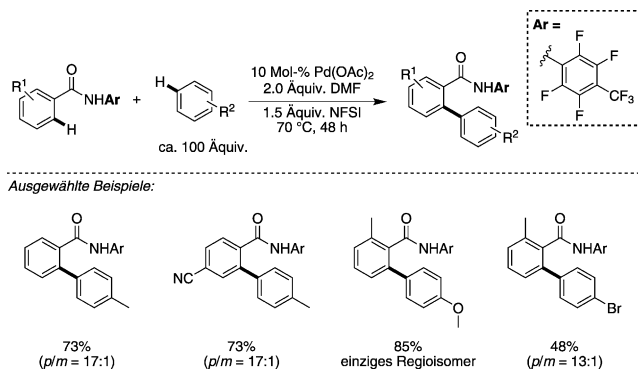
**Schema 12.** Reaktionsbedingungen für die dehydrierende Kupplung von Arenen mit verschiedenen DG von Dong et al.<sup>[48]</sup>

ierten Arene fand dabei bevorzugt an der weniger gehinderten Position statt. Interessanterweise funktionierten die Reaktionen mit *O*-Phenylcarbamaten bevorzugt mit elektronenarmen Arenen, während andere dirigierende Gruppen am besten mit elektronenreichen Arenen reagierten.<sup>[48a]</sup> Zudem zeigten stöchiometrische Experimente mit möglichen Palladium-Intermediaten, dass je nach Substrat entweder ein Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>II</sup>- (Carbamate) oder ein Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup>-Mechanismus (Acetanilid) vorliegen kann.

In diesem Zusammenhang beschrieben Cheng und Mitarbeiter die Verwendung sehr ähnlicher Reaktionsbedingungen in der Synthese von Fluorenonen aus Aryl-Oximethern

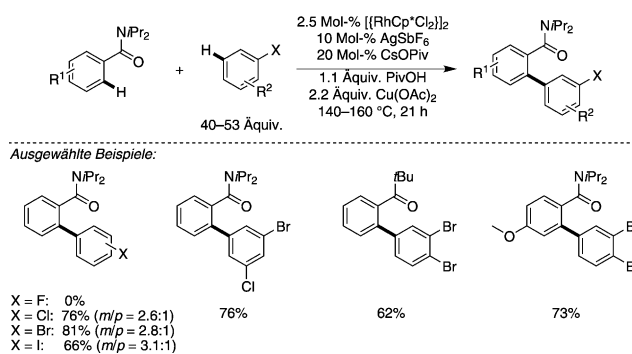
und Benzol.<sup>[49]</sup> Wurden monosubstituierte Arene in dieser Reaktion eingesetzt, konnten die Produkte interessanterweise als einzige Regioisomere erhalten werden.

2011 beschrieben Yu und Mitarbeiter eine hoch *para*-selektive Arylierung monosubstituierter Arene.<sup>[50]</sup> Entscheidend für die beobachtete Reaktivität, und auch für die Selektivität, waren  $F^+$ -Oxidationsmittel, für die erst kürzlich gezeigt werden konnte, dass sie eher schwierige reduktive Eliminierungen durch die Bildung von  $Pd^{IV}$ -Intermediaten begünstigen können.<sup>[52]</sup> Unter den getesteten  $F^+$ -Reagentien war *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSI) hinsichtlich der Reaktivität und der *para*-Selektivität am geeignetsten. In Kombination mit der vielseitigen dirigierenden Gruppe, dem 4-Tri-fluormethyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzamid, konnten somit verschiedene monosubstituierte Arene, auch halogenierte, mit exzellenter Selektivität für die *para*-Position umgesetzt werden (Schema 13). Da für die einfachen Arene ein kinetischer Isotopeneffekt (KIE) von 1.0 beobachtet werden konnte, wurde ein elektrophiler Palladierungsmechanismus vorgeschlagen. Ob jedoch eine elektrophile  $\{Ar^{DGPd^{IV}}F\}$ -Spezies am selektivitätsbestimmenden Schritt beteiligt ist, konnte nicht klar bewiesen werden.



**Schema 13.** *Para*-selektive Arylierung monosubstituierter Arene von Yu et al.<sup>[50]</sup>

Erst kürzlich berichteten Glorius et al. über die erste Rhodium(III)-katalysierte oxidative Biarylbildung.<sup>[51a]</sup> Mit dem  $[(RhCp^*Cl_2)_2]/AgSbF_6$ -Katalysatorsystem, das sich bisher als effektiver Katalysator in Reaktionen von Alkenen, Alkinen,<sup>[53]</sup> Allenen<sup>[54]</sup> sowie CO,<sup>[55]</sup> Chloraminen<sup>[56]</sup> und verschiedenen Elektrophilen<sup>[57]</sup> erwiesen hat, gelang die Arylierung von Benzamiden und einigen Acetophenonen mit Arylhalogeniden, wobei die Halogeneinheit generell intakt blieb. Bemerkenswerterweise blieb die *ortho*-Position zum Halogenid immer unberührt, sodass bei Verwendung 1,3-disubstituierter Brombenzole selektiv wertvolle *meta*-Bromsubstituierte Biarylsysteme aufgebaut werden können, welche die Möglichkeit zur weiteren Modifikation bieten (Schema 14). Obwohl nachgewiesen werden konnte, dass es sich für beide Reaktionspartner eindeutig um eine C-H-Aktivierung handelt, ist der genaue Reaktionsmechanismus noch unbekannt.

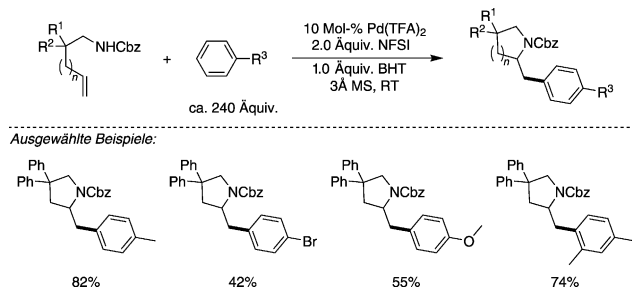


**Schema 14.**  $Rh^{III}$ -katalysierte Arylierung von Benzamiden mit Brombenzolderivaten von Glorius et al.<sup>[51a]</sup>

## 2.2. Alkylierung einfacher Arene

Die klassische Friedel-Crafts-Alkylierung ist eine der ältesten Methoden zur C-H-Funktionalisierung einfacher Arene.<sup>[58]</sup> Ihre wohlbekannten Nachteile haben jedoch die Entwicklung alternativer, übergangsmetallkatalysierter C-H-Alkylierungsmethoden, wie direkten Alkylierungen,<sup>[59,60]</sup> dehydrierenden Kupplungen<sup>[61]</sup> oder Olefin-Hydroarylierungen,<sup>[62]</sup> bewirkt.

Ein wertvolles Beispiel, das in diesem Zusammenhang hervorgehoben werden soll, ist die von Michael et al. entwickelte Carboaminierung. Mit  $Pd(TFA)_2$  als Katalysator und dem  $F^+$ -Oxidationsmittel NFSI konnten elektronenreiche Arene erfolgreich alkyliert werden,<sup>[63]</sup> wobei die Reaktion monosubstituierter Arene ausschließlich *para*-selektiv verlief (Schema 15).



**Schema 15.** Carboaminierung von Olefinen durch *para*-selektive C-H-Aktivierung von Arenen beschrieben von Michael et al.<sup>[63]</sup> NFSI: *N*-Fluorbenzolsulfonimid, BHT: *tert*-Butylhydroxytoluol.

## 2.3. Alkenylierung einfacher Arene

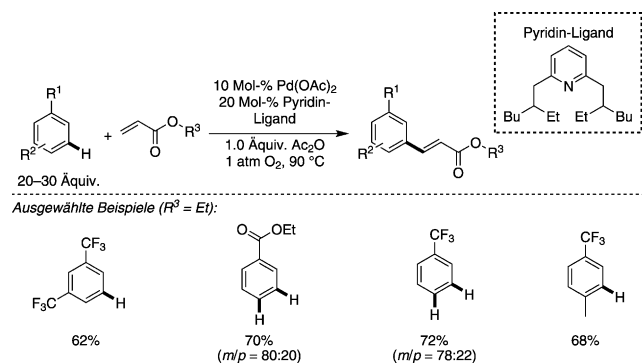
Zur Einführung der Olefin-Einheit in einfache Arene wurden zwei wichtige C-H-Funktionalisierungsklassen beschrieben:<sup>[64]</sup> 1) die Hydroarylierung von Alkinen durch späte Übergangsmetalle wie Palladium,<sup>[65a,b]</sup> Nickel,<sup>[65c]</sup> Rhodium, Eisen<sup>[65e,f]</sup> oder Gold<sup>[66]</sup> und 2) das C-H-Analogon der Heck-Reaktion, die Fujiwara-Moritani- oder auch die oxidative Heck-Reaktion.<sup>[67]</sup>

Was die Heck-Reaktion an einfachen Arenen betrifft, wurden grundlegende Arbeiten zur Verbesserung der Effizi-



enz und der Reaktivität von Ishii,<sup>[68]</sup> Jacobs,<sup>[69]</sup> Matsumoto und anderen<sup>[70]</sup> durchgeführt. Zuverlässige Regioselektivitäten am aromatischen Reaktionspartner erfordern in den meisten Fällen immer noch eine dirigierende Gruppe.<sup>[53,71]</sup> Es gibt bisher nur wenige Beispiele zur Kontrolle der Regioselektivität in oxidativen Heck-Reaktionen einfacher Arene.<sup>[72]</sup>

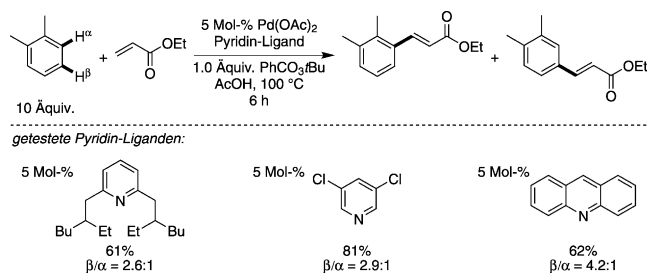
2009 waren Yu et al. die ersten, die eine attraktive Methode zur regioselektiven Kupplung von einfachen Arenen mit Acrylaten beschrieben. Verschiedene monosubstituierte Arene konnten effizient und mit Selektivitäten von 77:23 bis 84:16 für die *meta*-Position funktionalisiert werden, wenn ein sperriger Pyridinligand eingesetzt wurde (Schema 16).<sup>[73]</sup> Der



**Schema 16.** *Meta*-selektive Olefinierung elektronenarmer Arene entwickelt von Yu et al.<sup>[73]</sup>

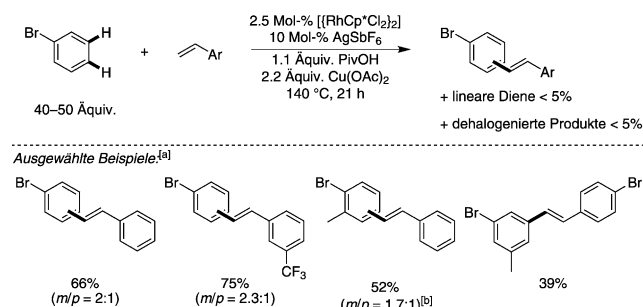
Ligand war dabei ausschlaggebend für ausreichende Reaktivität (nur ein Ligand ist an den Palladium-Katalysator gebunden, sodass eine freie Koordinationsstelle für das Substrat erhalten bleibt) und Selektivität. Denn vermutlich rufen nicht nur die elektronischen Eigenschaften der Substrate, sondern auch der Raumbedarf des Liganden die beobachtete Regioselektivität hervor.<sup>[74]</sup>

In ähnlicher Weise berichteten auch Sanford und Mitarbeiter kürzlich über den positiven Effekt von Pyridinliganden auf Geschwindigkeit und Selektivität oxidativer Kupplungen zwischen einfachen Arenen und Acrylaten.<sup>[75]</sup> Anhand von *o*-Xylol als Modells substrat wurde dabei der Einfluss der Ligandeneigenschaften auf die Regioselektivität der Reaktion gezeigt (Schema 17). Dies demonstriert einmal mehr, wie ein entsprechendes Katalysatordesign nahezu selektive C-H-Aktivierungen ermöglicht.



**Schema 17.** Einfluss von Pyridinliganden auf die Regioselektivität der Olefinierung von *o*-Xylol.<sup>[75]</sup>

Aufbauend auf früheren Arbeiten auf dem Gebiet der Rh<sup>III</sup>-katalysierten Heck-Reaktionen<sup>[53]</sup> zeigten Glorius et al., dass  $[\{\text{RhCp}^*\text{Cl}_2\}_2]$  auch ein geeigneter Katalysator für die oxidative Heck-Reaktion zwischen verschiedenen Styrol- und einfachen Brombenzol-Derivaten ist (Schema 18).<sup>[76]</sup> Die C-Br-Bindungen der Produkte bleiben während der Reaktion



**Schema 18.** Olefinierung von Brombenzolderivaten von Glorius et al. [a] Zur Vereinfachung sind die Ausbeuten der Nebenprodukte nicht angegeben. [b] *meta/para*-Selektivität bezogen auf den Bromsubstituenten.<sup>[76]</sup>

dabei wahrscheinlich nahezu unberührt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Bromarene nicht nur als Substrat fungieren, sondern vermutlich auch eine wichtige Rolle im Katalysezyklus einnehmen. Darüber hinaus führte die Reaktion bevorzugt zur *meta*- und *para*-Funktionalisierung der Arene, sodass im Fall der 1,3-disubstituierten Brombenzole nur ein Regioisomer gebildet wurde.

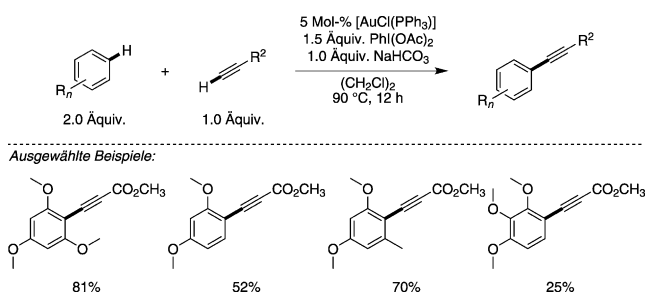
## 2.4. Alkinylierung einfacher Arene

Im Vergleich zu den zuvor diskutierten Umsetzungen wurde die Alkinylierung von einfachen Arenen bisher nur spärlich untersucht.<sup>[77]</sup> In einer wegweisenden Arbeit von Nevado et al.<sup>[78]</sup> wurde die erste Gold(I)-katalysierte oxidative Kupplung von elektronenarmen terminalen Alkinen mit elektronenreichen Arenen und Heteroarenen beschrieben.

Die Regioselektivität der Alkinylierung wurde durch die mesomeren und induktiven Effekte der Substituenten kontrolliert und führte hauptsächlich zur *ortho*- und *para*-Alkinylierung der elektronenreichen Substrate (Schema 19). Dies ist in Übereinstimmung mit einem Elektrophil-artigen C-H-Aktivierungsmechanismus, der entweder einen nukleophilen Angriff des Arens an eine durch Gold aktivierte Alkinspezies oder einen nukleophilen Angriff an Gold(III) selbst beinhaltet.<sup>[79]</sup> Eine elektrophile Aurylierung dieser Art wurde erstmals 1931 von Kharasch und Isbell beschrieben und verläuft unter erstaunlich milden Bedingungen.<sup>[1d,80]</sup>

## 2.5. Carboxylierung einfacher Arene

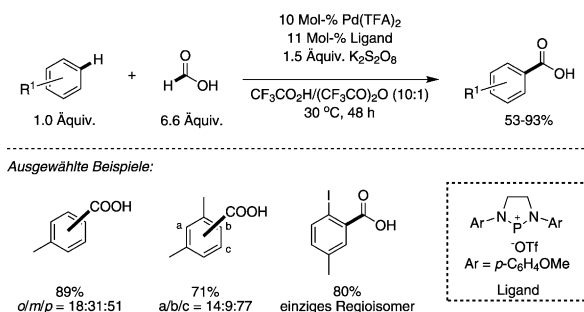
Verschiedene Ansätze zur übergangsmetallkatalysierten Synthese von Benzoesäuren aus einfachen Arenen wurden bereits entwickelt, etwa in den wegweisenden Arbeiten von



**Schema 19.** Gold-katalysierte Alkinylierung elektronreicher Arene von Nevado et al.<sup>[78]</sup>

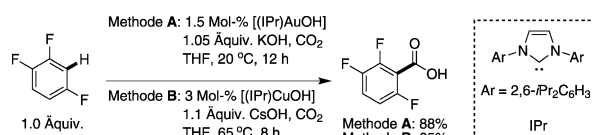
Fujiwara und anderen seit den 1980ern, die sich hauptsächlich auf die Palladium(II)-vermittelten Carbonylierungen von Benzolderivaten in der Gegenwart von CO-Gas konzentrieren.<sup>[81,82]</sup> Ähnliche Reaktivität wurde auch für die Verwendung von Rhodium-Katalysatoren beschrieben, wobei die Substratbreite zurzeit noch gering ist.<sup>[83]</sup>

Einen alternativen Weg repräsentiert die dehydrierende Kupplung von Arenen mit Ameisensäure.<sup>[84,85]</sup> Die Kombination der Palladium(II)-Quelle Pd(TFA)<sub>2</sub> und einem Phosphonium-Liganden lieferte ein effektives Katalysatorsystem für diese Umsetzung, mit der Benzoesäuren in bis zu 93 % Ausbeute unter erstaunlich milden Bedingungen hergestellt werden konnten (30 °C, 48 h).<sup>[85]</sup> Für eine Reihe alkylierter Benzole waren die Regioselektivitäten der Carboxylierung generell moderat, wobei die Reaktion bevorzugt an der sterisch weniger gehinderten Stelle stattfand (Schema 20).



**Schema 20.** Palladium-katalysierte Carboxylierung von Arenen mit Ameisensäure von Nozaki et al.<sup>[85]</sup>

Die direkte Carboxylierung von fluorierten Benzolen mit CO<sub>2</sub> unter Verwendung von Gold(I)-<sup>[86]</sup> oder Kupfer(I)-Katalysatoren,<sup>[87]</sup> die durch den N-heterocyclischen Carben-Liganden IPr stabilisiert werden, wurde kürzlich von Nolan et al. beschrieben.<sup>[88]</sup> Die C-H-Aktivierung dieses Systems verläuft vermutlich durch Deprotonierung der acidesten Aryl-C-H-Bindung mit dem stark basischen Hydroxyliganden unter Bildung einer Aryl-Metall-Spezies, die über eine CO<sub>2</sub>-Insertion und anschließende Hydrolyse weiterreagiert. Die Bildung des 3-carboxy-substituierten Arens ausgehend von 1,2,4-Trifluorbenzol als einziges Regioisomer ist in Einklang mit dieser Interpretation (Schema 21).



**Schema 21.** Gold- oder Kupfer-katalysierte Carboxylierung fluorierter Benzole mit CO<sub>2</sub> von Nolan et al.<sup>[86,87]</sup>

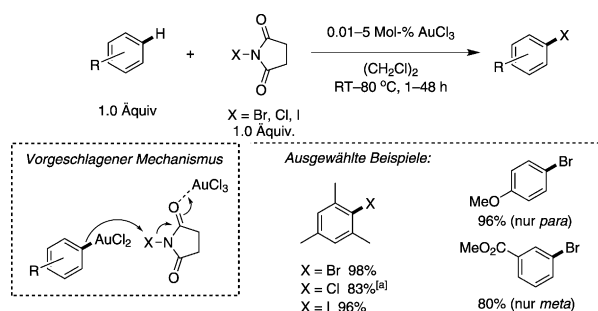
### 3. C-Heteroatom-Bindungsbildung

Der Aufbau von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen ausgehend von nichtaktivierten C-H-Bindungen einfacher Arene ist eine der attraktivsten Methoden, um funktionalisierte aromatische Verbindungen zu synthetisieren. Während Übergangsmetalle lange Zeit als Lewis-Säure-Additive in klassischen Aryl-Funktionalisierungen verwendet wurden,<sup>[89]</sup> sind in den letzten Jahren eine Vielzahl von Umsetzungen zur Bildung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen beschrieben worden, in denen die direkte Aktivierung einer Aryl-C-H-Bindung durch das Metall vorgeschlagen wurde. Dieser Abschnitt konzentriert sich auf den aktuellen Stand zum Übergangsmetallkatalysierten Aufbau von C-Halogen-, C-O-, C-N-, C-Si- und C-B-Bindungen an Arenen, für deren Bildung ein Aryl-Metall-Komplex als Intermediat vorgeschlagen wurde.

#### 3.1. C-Halogen-Bindungsbildung

Monohalogenierte Arene sind eine der vielfältigsten Quellen des Arylmotivs, die Syntheschemikern zur Verfügung stehen. Als solches ist die Herstellung dieser Substrate ausgehend von einfachen Benzolderivaten ein attraktiver Prozess, und nicht umsonst haben Methoden zur elektrophilen aromatischen Halogenierung mit N-Halogensuccinimiden (NXS, X = Cl, Br, I) als „X<sup>+</sup>“-Quelle große Aufmerksamkeit erhalten.<sup>[90,91]</sup> Selektive Halogenierungen nichtaktivierter Substrate mit diesen Methoden laufen allerdings nur in Gegenwart von Brønsted- oder Lewis-Säure-Katalysatoren ab und erfordern typischerweise hohe Temperaturen und große Katalysatormengen.

2010 präsentierten Wang und Mitarbeiter attraktive Reaktionsbedingungen für die Halogenierung einer großen Zahl einfacher Benzolderivate mit Gold(III)-chlorid als Katalysator.<sup>[92,93]</sup> Mit nur 0.01–1 Mol-% AuCl<sub>3</sub> konnten Arene mit elektronenschiebenden Substituenten bromiert, iodiert oder chloriert werden, wobei die Produkte in exzellenten Ausbeuten bis 98 % isoliert wurden. Die Halogenierung aromatischer Substrate mit Alkylsubstituenten verlief selektiv an Aryl-C-H-Bindungen ohne die konkurrierende Bildung von Benzylhalogeniden, die allgemein beim Einsatz von Brønsted- oder Lewis-Säure-Katalysatoren entstehen. Die Regioselektivitäten korrelierten in den entsprechenden Fällen mit dem vorgeschlagenen Mechanismus einer elektrophilen Metallierung, da *ortho/para*- und *meta*-Selektivität bevorzugt für die elektronenreichen bzw. elektronenarmen Substrate erhalten wurde (Schema 22). In einer späteren Arbeit konnte die Anwendbarkeit dieser Methode in der Halogenierung von



**Schema 22.** Halogenierung einfacher Arene mit Gold(III)-chlorid von Wang et al.<sup>[92]</sup> [a] Ausbeute bestimmt mithilfe von GC.

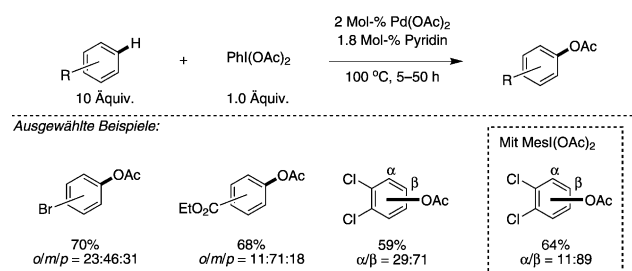
Arenboronsäureestern demonstriert werden, durch die vielseitige halogenierte Arylborreagentien für die sequenzielle Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung hergestellt werden konnten.<sup>[94]</sup> Die Effizienz der Reaktion wurde dabei einer Doppelrolle des Golds zugeschrieben, das beide Komponenten aktiviert: das Succinimid in der Manier einer herkömmlichen Lewis-Säure und das Arens durch die Bildung eines Arylgold(III)-Komplexes.

### 3.2. C-O-Bindungsbildung

Eine Reihe verschiedener Übergangsmetalle wurde bereits als Katalysatoren für die direkte Hydroxylierung aromatischer Verbindungen getestet, einem der attraktivsten Prozesse zur Synthese von Phenolderivaten, die als Struktureinheiten vielfache Anwendungen in der pharmazeutischen und agrochemischen Industrie finden. Während verschiedene *ortho*-selektive Reaktionen zur C-O-Bindungsbildung an Arenen unter Verwendung von dirigierenden Gruppen bereits beschrieben wurden, bleibt die Entwicklung einer effizienten und selektiven C-H-Oxidation aromatischer Substrate ohne koordinierende Einheit eine große Herausforderung.<sup>[18,95]</sup> Bisher hat sich eine Vielzahl von Übergangsmetallen, einschließlich Eisen<sup>[96]</sup> und Palladium,<sup>[84,97]</sup> als geeignete Katalysatoren für die direkte Hydroxylierung von Benzolderivaten erwiesen, allerdings lieferten diese nur geringe Umsätze und Regioselektivitäten.<sup>[98]</sup> Palladium(II)-acetat wurde zudem erfolgreich als Katalysator zur direkten Acetoxylierung von einfachen Arenen eingesetzt. Basierend auf früheren Arbeiten mit Dichromaten<sup>[99]</sup> und Peroxodisulfaten als Oxidationsmittel<sup>[100]</sup> beschrieben Yoneyama und Crabtree 1996 einen einfach durchführbaren Prozess zur aromatischen Acetoxylierung unter Verwendung von Diacetoxyiodbenzol (PIDA).<sup>[101]</sup>

Sanford und Mitarbeiter fanden kürzlich mit dem Einsatz eines Pd(OAc)<sub>2</sub>/Pyridin-Katalysatorsystems deutlich bessere Reaktionsbedingungen für diese Reaktion.<sup>[102,103]</sup> Das Metall/Ligand-Verhältnis hatte einen starken Einfluss auf die Effizienz der Reaktion, die mit 0.9 Äquivalenten Pyridin pro Pd(OAc)<sub>2</sub>-Äquivalent die höchsten Ausbeuten der acetoxylierten Produkte lieferte. Die Reaktivität wurde in diesem Fall auf die In-situ-Erzeugung eines aktiven Pd<sup>II</sup>-Katalysators der Form [(py)Pd<sup>II</sup>(OAc)<sub>2</sub>] zurückgeführt, der über eine freie Koordinationsstelle zur C-H-Aktivierung verfügt. Unter

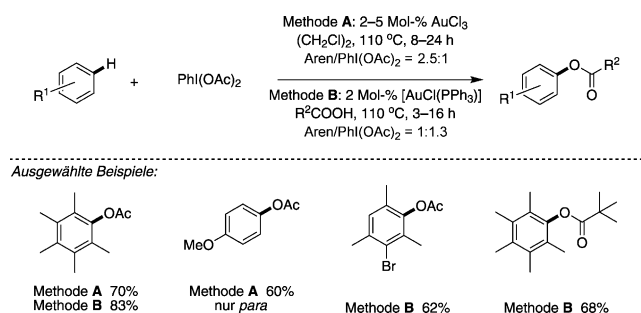
diesen Bedingungen (2 Mol-% Pd, 1.8 Mol-% py) konnten vergleichsweise elektronenarme Arene mit Ausbeuten bis 70 % oxidiert werden, während in analogen Reaktionen mit Pd(OAc)<sub>2</sub> allein, oder mit einem Pd(OAc)<sub>2</sub>/Pyridin im Verhältnis 1:2.1, die acetoxylierten Produkte in weniger als 8 % Ausbeute erhalten werden konnten. Der Zusatz von Pyridin als Additiv führte zudem zur Verbesserung der Regioselektivität, wobei generell eine erhöhte *meta*-Selektivität für elektronenarme Substrate beobachtet wurde. Erstaunlicherweise führte auch der Wechsel des Oxidationsmittels zu dem sperrigeren Diacetoxyiodmesitylen zu einer leichten Verbesserung der Regioselektivität, was darauf hinweist, dass auch die Eigenschaften des hypervalenten Iodreagenzes die Produktverteilung beeinflusst (Schema 23).



**Schema 23.** Palladiumacetat/Pyridin-katalysierte Acetoxylierung von Arenen mit PIDA von Sanford et al.<sup>[102]</sup>

Unabhängige Arbeiten der Gruppen von Wang<sup>[104]</sup> und Michelet<sup>[105]</sup> zeigten, dass auch Gold-Salze die direkte Bildung acetoxylierter Arene aus einfachen Benzolderivaten in der Anwesenheit von PIDA katalysieren können. Aus mechanistischer Sicht beinhaltet dieser Prozess vermutlich einen intermediären Arylgold(III)-Komplex, der in einem nukleophilen Angriff des Arens an Gold(III) gebildet wird. Nukleophile Substitution der Aryleinheit an ein Gold-aktiviertes PIDA oder reduktive Eliminierung von einer Gold(III)-Aryl-Acetat-Spezies unter Bildung einer C-O-Bindung würde dann die acetoxylierten Produkte liefern. Im letzteren Szenario würde die Reoxidation des Gold(I) durch PIDA den Katalysezyklus schließen und eine Gold(III)-Acetat-Spezies regenerieren. Die Acetoxylierung konnte allgemein für eine Reihe elektronenreicher aromatischer Substrate in moderaten bis guten Ausbeuten (bis 83 %) bei 110 °C in Gegenwart von 2–5 Mol-% einer Gold(I)- oder einer Gold(III)-Katalysatorvorstufe durchgeführt werden. Elektronisch neutrale oder elektronenarme Arene wie Toluol waren hingegen keine geeigneten Substrate, während in Reaktionen von Verbindungen mit zwei benachbarten nichtsubstituierbaren C-H-Kohlenstoffatomen die ungewünschte oxidative Aryl-Homokupplung stattfand.<sup>[106]</sup> Andere Alkylcarboxylate konnten ebenfalls erfolgreich gekuppelt werden, in dem die Reaktion (mit [AuCl(PPh<sub>3</sub>)]) in den verschiedenen Carbonsäuren als Lösungsmittel durchgeführt wurde. Die Regioselektivitäten waren zudem in Übereinstimmung mit einem Friedel-Crafts-ähnlichen elektrophilen Aktivierungsmechanismus. So bestimmten beispielsweise stark *ortho/para*-dirigierende Sub-

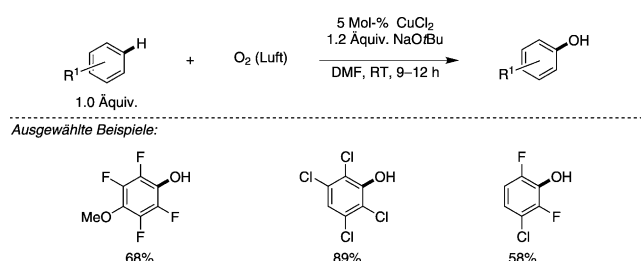




**Schema 24.** Gold-katalysierte Acetoxylierung von Arenen mit PIDA von Wang et al.<sup>[104]</sup> und Michelet et al.<sup>[105]</sup>

stituenten wie Methoxy die Selektivität der Acetoxylierung (Schema 24).

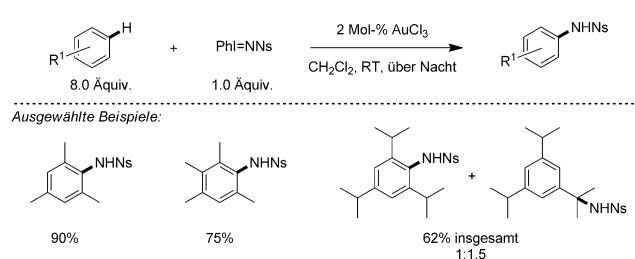
Erst kürzlich berichteten Lei und Mitarbeiter über eine Kupfer-katalysierte Hydroxylierung fluorierter und chlorierter Arene mit Luft als Sauerstoffquelle.<sup>[107]</sup> Die Verwendung von NaOtBu als basisches Additiv war dabei essenziell zur Produktbildung, da die C-H-Aktivierung wahrscheinlich unter Bildung einer Aryl-Kupfer(I)-Spezies durch Deprotonierung der relativ aciden Halogenarene mit einer externen Base verläuft.<sup>[21c]</sup> Die Oxidation zu den entsprechenden Phenolen gelang mit CuCl<sub>2</sub> als Katalysator (5 Mol-%) unter erstaunlich milden Bedingungen und mit vollständigem Umsatz. Moderate bis gute Ausbeuten bis 89 % konnten mit aromatischen Substraten erreicht werden, und die Umsetzung konnte auch erfolgreich auf heteroaromatische Benzothiazole, Benzoxazole, Purine und Oxadiazole angewendet werden (Schema 25).<sup>[4h]</sup>



**Schema 25.** Kupfer-katalysierte Hydroxylierung halogener Arene mit Luft von Lei et al.<sup>[107]</sup>

### 3.3. C-N-Bindungsbildung

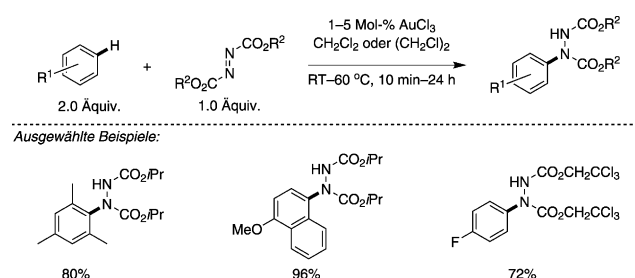
Die elektrophile Aktivierung von C-H-Bindungen durch Gold(III)-Salze wurde von He und Mitarbeitern genutzt, um Aniline aus einfachen Arenen herzustellen.<sup>[108,109]</sup> In Gegenwart der Nitrenvorstufe PhI=NNs (Ns = *para*-Nitrosulfonyl) und 2 Mol-% AuCl<sub>3</sub> konnten aromatische Substrate mit drei oder mehr Alkylsubstituenten in bis zu 90 % Ausbeute zu den entsprechenden Anilinen umgesetzt werden (Schema 26). Im Vergleich zu verwandten Kupfer-katalysierten Reaktionen<sup>[110]</sup> wurden die meisten Substrate hierbei mit guten Selektivitäten an ihren Aryl-C-H-Bindungen funktionalisiert. Eine Ausnahme stellten Substrate mit sehr schwachen Benzyl-C-H-Bindungen dar, für die auch die konkurrierende benzyliche



**Schema 26.** Gold-katalysierte Aminierung von Arenen mit PhI=NNs von He et al.<sup>[108]</sup>

Aminierung gefunden wurde. Diese Reaktivität wird jedoch durch die Anwesenheit eines Arylgold(III)-Intermediats abgeschwächt, das durch direkte elektrophile Aurierung der jeweiligen Arene gebildet wird.

Eine verwandte Gold-katalysierte aromatische Aminierung mit Azodicarboxylaten als elektrophile Stickstoffquelle wurde kürzlich von Zhang und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[111,34]</sup> Während analoge Brønsted- oder Lewis-Säure-katalysierte Umsetzungen harsche Bedingungen erfordern, können AuCl<sub>3</sub>-katalysierte Reaktionen bei Raumtemperatur und mit verbesserter Substratbreite an elektronenarmen und elektronenreichen Arylsubstraten durchgeführt werden (Schema 27). Die Regioselektivitäten waren, in den entsprechenden Fällen, sehr hoch. So erfolgte die Reaktion von

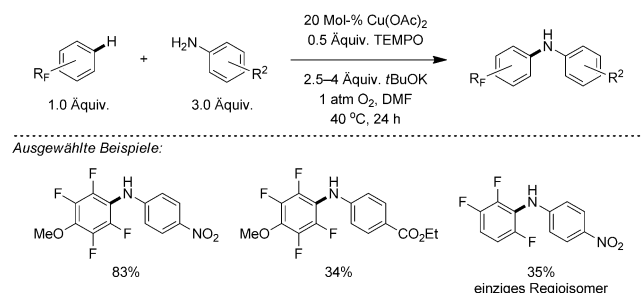


**Schema 27.** Gold-katalysierte Aminierung von Arenen mit Azodicarboxylaten von Zhang et al.<sup>[111]</sup>

Arenen mit elektronenreichen Substituenten beispielsweise bevorzugt in *para*-Position. Die Ergebnisse stimmen daher mit dem vorgeschlagenen „dualen“ Aktivierungsmechanismus überein, in dem Gold(III) zum einen zusammen mit dem jeweiligen Aren einen Arylgold(III)-Komplex bildet, und zum anderen das Azodicarboxylat als Lewis-Säure aktiviert.

Verschiedene beeindruckende Veröffentlichungen haben sich schon auf die Kupfer-katalysierte direkte Aminierung von fluorierten Benzolen mit einfachen Aminen als Stickstoffquelle konzentriert. Die Aryl-C-H-Aktivierung dieser Reaktionen soll über die Deprotonierung der vergleichsweise aciden Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung durch ein basisches Additiv unter Bildung eines Aryl-Kupfer-Intermediats verlaufen. 2009 konnten Schreiber und Mitarbeiter zeigen, dass Kupfer(II)-acetat die oxidative Kupplung zwischen fluorierten Arenen und Pyrrolidinon vermittelt, wenn diese bei 120–140 °C in Toluol durchgeführt wird.<sup>[112]</sup>

Die Bandbreite der Stickstoff-Kupplungspartner wurde später von der Gruppe um Su auf elektronenarme Aniline erweitert, indem *t*BuOK als Base und das TEMPO/O<sub>2</sub>-System als Oxidationsmittel eingesetzt wurden.<sup>[113]</sup> Die Reaktionstemperatur konnte unter diesen Bedingungen bis auf 40 °C gesenkt werden und ermöglichte dennoch die Bildung der Diarylamin-Produkte in Ausbeuten von 29–83 %. Arylkupplungspartner mit vergleichsweise wenigen Fluor-Substituenten und damit auch geringerer Azidität der C-H-Bindungen, zum Beispiel 1,3,5-Trifluorbenzol, waren nicht reaktiv, wohingegen 1,2,4-Trifluorbenzol ausschließlich an der acidesten C-H-Bindung reagierte (Schema 28).<sup>[114,115]</sup>

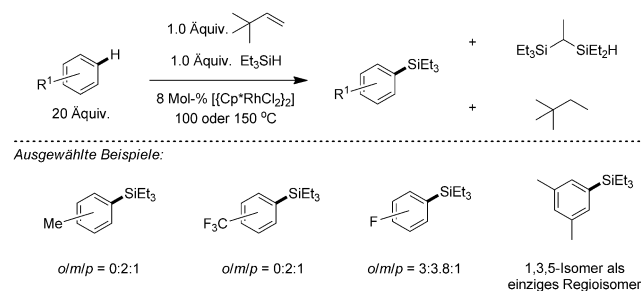


**Schema 28.** Kupfer-katalysierte Aminierung fluorierter Arene mit Anilinen von Su et al.<sup>[113]</sup>

### 3.4. C-Si-Bindungsbildung

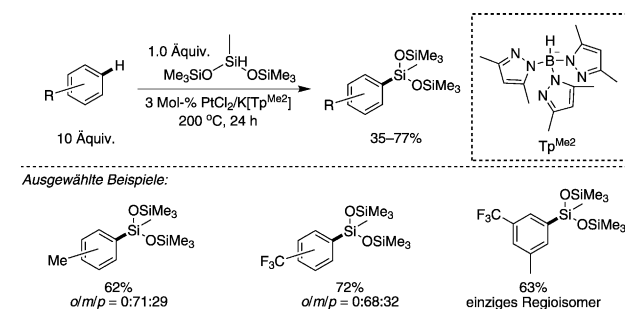
Einige späte Übergangsmetalle zeigten bereits Aktivität als Katalysatoren für die C-H-Aktivierung/Silylierung aromatischer Verbindungen.<sup>[116]</sup> Curtis und Mitarbeiter beschrieben bereits 1982 eine Iridium-katalysierte Bildung von Phenylsiloxanen aus Benzol und Hydridosiloxanen,<sup>[117]</sup> gefolgt von ähnlichen Arbeiten mit Nickel-, Platin- oder Rhodium-Komplexen von den Gruppen um Tanaka<sup>[118]</sup> und Ishikawa.<sup>[119]</sup> Nachteile dieser wegweisenden Arbeiten sind allerdings die geringen Ausbeuten, die geringe Substratbreite sowie die Notwendigkeit spezieller Silan-Kupplungspartner. 1998 berichteten Berry und Mitarbeiter über eine Rhodium-katalysierte dehydrierende Transferkupplung von Benzolderivaten mit Triethylsilan.<sup>[120]</sup> Der Zusatz von einem Äquivalent *tert*-Butylethylen als Wasserstoffakzeptor war dabei essenziell für die Durchführung der Reaktion, die Temperaturen zwischen 100 °C oder 150 °C erforderte. Gleichzeitig wurde auch die Bildung des ungewünschten Carbosilan-Dimers beobachtet. Studien zum Reaktionsverlauf zeigten jedoch, dass auch diese Spezies nach längeren Reaktionszeiten zum gewünschten Arylsilan und einem Äquivalent Triethylsilan umgesetzt wird. Durch den Wechsel zu einer Ruthenium(II)-Vorstufe konnte die Selektivität der Arylsilylierung erhöht werden. Diese Reaktionen waren allerdings 20mal langsamer als die Rhodium-vermittelten Prozesse. Die elektronischen Eigenschaften der Arylsubstituenten hatten überraschenderweise nur einen geringen Effekt auf die Regioselektivität der Silylierung. Sowohl das vergleichsweise elektronenreiche Toluol als auch das elektronenarme Tri-

fluortoluol lieferten eine statistische Mischung der *meta*- und *para*-substituierten Produkte von 2:1. Die Bildung einer Kohlenstoff-Silyl-Bindung in *ortho*-Stellung zu den größeren Methyl- und Trifluormethyl-Substituenten wurde dagegen nicht beobachtet (Schema 29).



**Schema 29.** Rhodium-katalysierte Silylierung von Arenen mit Triethylsilan von Berry et al.<sup>[120]</sup> Es wurden keine Ausbeuten angegeben.

2005 entwickelten Tsukada und Hartwig eine Platin-katalysierte Benzolsilylierung, die keine stöchiometrischen Mengen eines Wasserstoffakzeptors benötigt.<sup>[121]</sup> Die Auswahl geeigneter Arylsubstrate für diesen Prozess konnte später von Murata und Mitarbeitern erweitert werden, indem 1,1,1,3,5,5,5-Heptamethyltrisiloxan als Silicium-Kupplungspartner verwendet wurde (Schema 30).<sup>[122]</sup> Analog zu dem

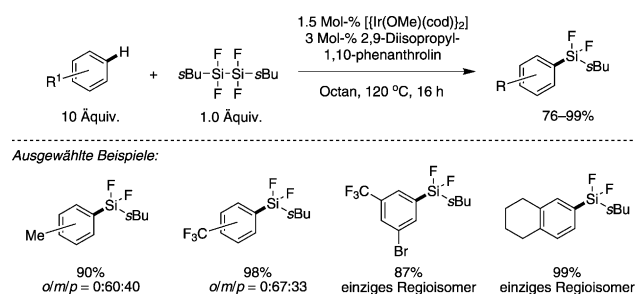


**Schema 30.** Platin-katalysierte Silylierung von Arenen mit 1,1,1,3,5,5,5-Heptamethyltrisiloxan von Murata et al.<sup>[122]</sup>

zuvor diskutierten Rhodium-katalysierten Prozess wurde auch in dieser Transformation eine durch sterische Faktoren kontrollierte Regioselektivität beobachtet, in der sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Substrate zu statistischen Mischungen von *meta*- und *para*-substituierten Produkten führten.

Eine effiziente Iridium-katalysierte Silylierung einfacher Benzol-Derivate, in der 1,2-Di-*tert*-butyl- oder 1,2-Di-*sec*-butyl-1,1,2,2-tetrafluordisilan als Siliciumquellen eingesetzt wurden, wurde von Miyaura und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[123]</sup> Eine ganze Reihe substituierter Arene (10.0 Äquiv.) konnte zu den entsprechenden Arylhalogensilanen in guten bis exzellenten Ausbeuten umgesetzt werden. Ebenso wie in den vorherigen Beispielen bestimmten auch hier sterische Faktoren die Regioselektivität der Reaktion: Monosubstitu-

ierte Substrate ergaben statistische Mischungen der *meta*- und *para*-Produkte, während mit 1,3-disubstituierten Arenen ausschließlich die 1,3,5-trisubstituierten Produkte erhalten wurden. Gleichzeitig hatten die elektronischen Eigenschaften der Arene nur einen minimalen Effekt auf ihre Reaktivität. In der Umsetzung einer äquimolaren Mischung von Toluol und Trifluortoluol reagierten beide Substrate im Grunde mit gleicher Effizienz (Schema 31).

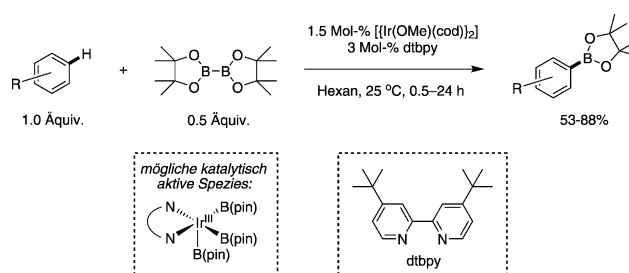


**Schema 31.** Iridium-katalysierte Silylierung von Arenen mit 1,2-Di-*sec*-butyl-1,1,2,2-tetrafluordisilan von Miyaura et al.<sup>[123b]</sup>

### 3.5. C-B-Bindungsbildung

Die selektive Borylierung von Aryl-C-H-Bindungen ist eine wertvolle Transformation zur Bildung vielseitiger Arylborreagentien, die wiederum durch eine Vielzahl von Reaktionen modifiziert werden können. Während auch Rhodium-Verbindungen diese Umsetzung katalysieren,<sup>[124]</sup> haben sich Iridium-Komplexe für die meisten Anwendungen mit HB(pin) oder B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> (pin = Pinacol) als Borylierungsreagentien als Katalysatoren der Wahl erwiesen. Da zu diesem Thema erst kürzlich eine exzellente Übersicht erschienen ist,<sup>[116a,125]</sup> geben wir im Folgenden nur einen kurzen Überblick mit Schwerpunkt auf einigen wichtigen Merkmalen dieser Reaktionen.

Nachdem in ersten Arbeiten zu Iridium-katalysierten C-H-Borylierungen Cp\*Ir-Komplexe verwendet worden waren,<sup>[124b,126]</sup> ermittelte eine Serie von Studien durch die Gruppen um Hartwig, Ishiyama und Miyaura den dimeren Iridium(I)-Komplex [(Ir(OMe)(cod))<sub>2</sub>] (cod: 1,5-Cyclooctadien) zusammen mit dem Liganden 4,4'-Di-*tert*-butylbipyridin (dtbpy) als optimales Katalysatorsystem für diese Reaktionen.<sup>[127]</sup> Mit 3 Mol-% [Ir]/dtbpy konnte eine große Zahl elektronenreicher, -neutraler und -armer Arene in hohen Ausbeuten boryliert werden (Schema 32). Des Weiteren war es möglich, die Reaktionen bei Raumtemperatur und ohne großen Überschuss des jeweiligen Arens im Vergleich zum Borreagens durchzuführen (z.B. 2.0 Äquiv. des Arens pro 1.0 Äquiv. B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>). Detaillierte mechanistische Untersuchungen<sup>[127a,d,128]</sup> identifizierten den triborylierten Ir<sup>III</sup>-Komplex als die katalytisch aktive Spezies dieser Reaktion, welche entweder durch oxidative Addition zur Ir<sup>V</sup>-Spezies oder durch  $\sigma$ -Bindungsmetathese mit einem Boronat-Liganden Aryl-C-H-Bindungen aktivieren kann. Theoretische Rechnungen von Sakaki et al.<sup>[128a]</sup> an einem vereinfachten System stützen den

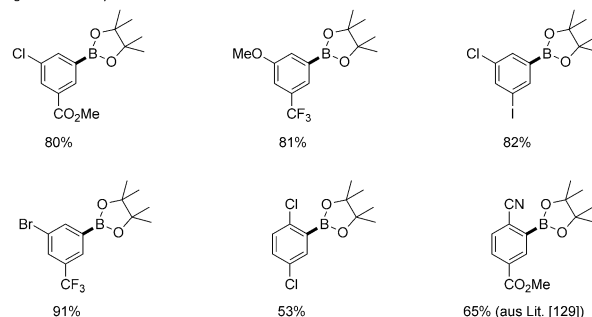


**Schema 32.** Iridium-katalysierte Borylierung von Arenen mit B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> von Hartwig, Ishiyama und Miyaura.<sup>[127a]</sup>

über eine oxidative Addition der C-H-Bindung des Arens an Ir<sup>III</sup> verlaufenden Mechanismus.<sup>[128c]</sup>

Die elektronischen Eigenschaften der Substituenten am Aren übten nur einen geringen Einfluss auf die Regioselektivität dieses Prozesses aus. Stattdessen wurde die Selektivität der Borylierung im Wesentlichen durch sterische Faktoren bestimmt.<sup>[125c]</sup> Monosubstituierte oder unsymmetrisch 1,2-disubstituierte Arene lieferten typischerweise statistische Mischungen der *meta*- und *para*-borylierten Produkte, wohingegen 1,3-disubstituierte und symmetrisch 1,2-disubstituierte Substrate ausschließlich zu einem Regioisomer mit der Borfunktion an der sterisch wenigsten gehinderten Stelle reagierten (Abbildung 2).<sup>[129]</sup>

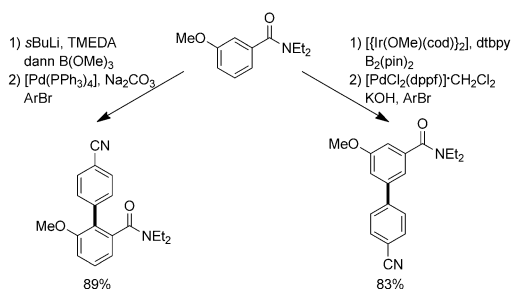
Ausgewählte Beispiele:



**Abbildung 2.** Ausgewählte Beispiele der sterisch kontrollierten Iridium-katalysierten Borylierung von Arenen.<sup>[127b,129]</sup>

Die durch sterische Faktoren kontrollierte Regioselektivität unterscheidet sich von der gängigen *ortho*-Selektivität, die in DG-unterstützten Übergangsmetallkatalysierten C-H-Funktionalisierungen oder stöchiometrischen *ortho*-Lithierungen beobachtet wird. Der Nutzen dieser komplementären Methode wurde 2012 auf elegante Weise von Snieckus und Mitarbeitern in der Synthese von amidsubstituierten Biarylen demonstriert.<sup>[130]</sup> Während das 1,2,3-trisubstituierte Biaryl durch *ortho*-Lithierung erhalten werden konnte, ermöglichte eine Iridium-katalysierte Borylierung gefolgt von einer Palladium-katalysierten Suzuki-Miyaura-Arylierung die Bildung des 1,3,5-trisubstituierten Biaryls als einziges Regioisomer in 83 % Ausbeute (Schema 33). Über ähnliche Anwendungen dieser Methode zur Nutzung der vielseitigen Arylborreagentien in Synthesen wurde ebenfalls berichtet.<sup>[125]</sup>





**Schema 33.** Komplementäre Methoden zur regioselektiven Arylierung von einfachen Arenen von Snieckus et al.<sup>[130]</sup>

#### 4. Fazit

Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen unter direkter Aktivierung von Aryl-C-H-Bindungen gehören zu den elegantesten, kostengünstigsten und umweltverträglichsten Methoden, um Benzolderivate zu funktionalisieren. Die doppelte Herausforderung, Reaktivität und Regioselektivität in diesen Transformationen zu erhöhen, wird häufig durch den Einsatz von Substraten mit dirigierenden Gruppen zur Präkoordinierung des Metallkatalysators beantwortet. Dagegen sind Umsetzungen einfacher Benzolderivate, die keine Einführung dirigierender Gruppen im Vorfeld erfordern, sehr viel weniger untersucht. Sowohl die Effizienz als auch die Selektivität der C-H-Aktivierungen wird in diesen Fällen durch die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Arene bestimmt und ist somit komplementär zu *ortho*-selektiven DG-unterstützten Prozessen. So folgt die Regioselektivität der Funktionalisierung bei einem Mechanismus mit elektrophiler Metallierung dem klassischen Friedel-Crafts-artigen Muster, während die Iridium-katalysierte Borylierung 1,3-disubstituierter Benzole bevorzugt an der am wenigsten sterisch gehinderten 5-Position erfolgt. Zudem konnte in einigen Arbeiten bereits gezeigt werden, dass die Selektivität auch durch eine passende Kombination von Katalysator und Ligand verbessert werden kann. Auch wenn dieses Gebiet noch am Anfang steht, so werden, aufbauend auf den hier vorgestellten Beispielen, sicherlich weitere Arbeiten die Entwicklung aktiverer Katalysatorsysteme vorantreiben, um eine vergleichbare Zuverlässigkeit und Robustheit wie in DG-unterstützten Reaktionen zu erreichen.

Wir danken C. Nimphius und N. Schröder für hilfreiches Korrekturlesen des Manuskripts und D. Tang und J. Wysocki für Hilfe bei der Erstellung des Frontispieces. Dem Europäischen Forschungsrat innerhalb des siebten Rahmenprogramms der europäischen Gemeinschaft (FP7 2007-2013)/ERC Grant agreement no 25936, der Alfred Krupp von Bohlen und Halbach Stiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie (N.K.) danken wir für die großzügige finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 28. April 2012

Online veröffentlicht am 20. September 2012

- [1] Aktuelle Übersichtsartikel zur C-H-Funktionalisierung: a) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; b) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293–1314; c) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761; d) T. C. Boorman, I. Larrosa, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1910–1925; e) M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248–8262; f) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; g) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; h) J. Bouffard, K. Itami, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 231–280; i) G. P. Chiusoli, M. Catellani, M. Costa, E. Motti, N. Della Ca', G. Maestri, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 456–469; j) R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242–3272; k) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447–2464; l) P. Thansandote, M. Lautens, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5874–5883.
- [2] a) E.-i. Negishi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870–6897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764; b) A. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854–6869; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722–6737; *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [3] Übersichtsartikel zur C-H-Funktionalisierungen in der Totalsynthese: a) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814–825; b) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3422–3435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362–3374; c) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885–1898; d) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67–72.
- [4] Ausgewählte Übersichtsartikel und Highlights zur C-H-Funktionalisierung von Heterocyclen: a) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068–5083; b) K. Hirano, M. Miura, *Synlett* **2011**, 294–307; c) D. Zhao, J. You, C. Hu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466–5492; d) K. Fagnou, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 35–56; e) E. M. Beck, M. J. Gaunt, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 85–121; f) L. Joucla, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673–714; g) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193; h) X. Bugaut, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7618–7620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7479–7481; i) A. Armstrong, J. C. Collins, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2332–2335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2282–2285.
- [5] Aktuelle Berichte zur selektiven C-H-Aktivierung: a) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946; b) T. Brückel, R. D. Baxter, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826–839; c) G. B. Shul'pin, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4217–4228.
- [6] Beispiele zur *meta*-selektiven C-H-Funktionalisierung: a) H. A. Duong, R. E. Gilligan, M. L. Cooke, R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 483–486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 463–466; b) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *323*, 1593–1597. Diese Reaktion verläuft wahrscheinlich über einen Friedel-Crafts-ähnlichen Mechanismus ohne intermediäre Arylmethylspezies; ein aktuelles Beispiel für eine dirigierte *para*-selektive C-H-Aktivierung: c) D. Leow, G. Li, T. S. Mei, J.-Q. Yu, *Nature* **2012**, *486*, 518–522.
- [7] Ein Übersichtsartikel zum Konzept entfernbaren dirigierender Gruppen: a) G. Rousseau, B. Breit, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2498–2543; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2450–2494; aktuelle Beispiele: b) C. Wang, H. Chen, Z. Wang, J. Chen, Y. Huang, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7354–7357; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7242–7245; c) J. Cornella, M. Righi, I. Larrosa, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9601–9604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9429–9432; d) A. García-Rubia, M. Á. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567–3570; e) H. Richter, S. Beckendorf, O. García-

- Mancheño, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 295–302; f) M. Yu, Z. Liang, Y. Wang, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4987–4994; g) N. Chernyak, A. S. Dudnik, C. Huang, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8270–8272.
- [8] Highlight über dirigierende Gruppen als Oxidationsmittel: a) F. W. Patureau, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2021–2023; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1977–1979; wegweisende Arbeiten auf diesem Gebiet: b) K.-H. Ng, A. S. C. Chan, W.-Y. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12862–12864; c) Y. Tan, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3676–3677; d) N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6908–6909; e) J. Wu, X. Cui, L. Chen, G. Jiang, Y. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13888–13889.
- [9] Aktuelle Übersichtsartikel über Kreuzkupplungen von nicht-funktionalisierten Arenen: a) J. A. Ashenurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 540–548; b) A. Lei, W. Liu, C. Liu, M. Chen, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10352–10361; c) S.-L. You, J.-B. Xia, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 165–194; d) B.-J. Li, S.-Y. Dong, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949–957.
- [10] Der Ausdruck „nicht-chelatvermittelt“ wurde bereits früher verwendet, um C-H-Aktivierungen von einfachen Arenen zu beschreiben: V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731–1769.
- [11] Ausgewählte Beispiele für übergangsmetallkatalysierte Biarylkupplungen, die über einen Radikalmechanismus verlaufen: mit Nickel: a) G. Xie, T. Li, X. Qu, J. Mao, *J. Mol. Catal. A* **2011**, 340, 48–52; Cobalt: b) W. Liu, H. Cao, J. Xin, L. Jin, A. Lei, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3588–3592; mit Eisen: c) W. Liu, H. Cao, A. Lei, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2048–2052; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2004–2008; d) F. Valée, J. J. Mousseau, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1514–1516; mit Rhodium: e) S. Proch, R. Kempe, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3196–3199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3135–3138; mit Iridium: f) K.-i. Fujita, M. Nonogawa, R. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2004**, 1926–1927; mit anderen Metallen: g) H. Li, C.-L. Sun, M. Yu, D.-G. Yu, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3593–3597.
- [12] Der Ausdruck „katalytische direkte Arylierung“ wurde von Fagnou et al. definiert: L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253–1264.
- [13] Ausgewählte Übersichtsartikel zur direkten Arylierung: a) L. Ackermann, R. Vicente, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 211–229; b) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9976–10011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9792–9826; c) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 35–41; d) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174–238; e) M. Miura, M. Nomura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 211–241.
- [14] Ausgewählte Berichte, die mechanistische Aspekte der C-H-Aktivierung zusammenfassen: a) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315–1345; b) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, 446, 391–393; c) *Handbook of C-H Transformations. Applications in Organic Synthesis* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; d) S. Sakaki, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, 12, 31–78; e) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, 417, 507–514; f) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879–2932.
- [15] a) W. Hong, Y. Qui, Z. Yao, Z. Wang, S. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4916–4919; b) Y. Tan, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3308–3311; c) J. J. Mousseau, F. Vallée, M. M. Lorion, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14412–14414; d) C. Qin, W. Lu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7424–7427; e) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496–16497; f) M. Miura, S. Pivsa-Art, G. Dyker, J. Heiermann, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Commun.* **1998**, 1889–1890; g) G. Dyker, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 234–238.
- [16] a) O. Kobayashi, D. Uruguchi, T. Yamakawa, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2679–2682; b) B. Pieber, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 5047–5055.
- [17] a) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6073–6081; b) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11748–11749.
- [18] L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581–590.
- [19] a) M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754–8756; zur Entwicklung milder Reaktionsbedingungen: b) M. Lafrance, D. Shore, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5097–5100; c) O. René, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2116–2119; ein weiteres Beispiel für die direkte Arylierung von Fluorbenzolen: d) F. Chen, Q.-Q. Min, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2992–2998.
- [20] Direkte Arylierung von Nitrobenzol: L. Caron, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4533–4536. Da die Nitro-Gruppe auch als dirigierende Gruppe betrachtet werden kann, wird dieses Beispiel nicht diskutiert.
- [21] a) H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13577–13586; b) H.-Q. Do, O. Daugulis, *Chem. Commun.* **2009**, 6433–6435; c) H.-Q. Do, R. M. Kashif Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15185–15192, zit. Lit.
- [22] Ausgewählte Beispiele für Arylierungen mit  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  als Oxidationsmittel: a) J. A. Jordan-Hore, C. C. C. Johansson, M. Gulias, E. M. Beck, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16184–16186; b) R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8172–8174; c) L. Wang, Z. Hou, R. Fan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3230–3234.
- [23] Ausgewählte Beispiele: a) D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7330–7331; b) N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4972–4973; c) N. R. Deprez, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11234–11241; d) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4114–4116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4046–4048; e) H.-Y. Niu, C. Xia, G.-R. Qu, Q. Zhang, Y. Jiang, R.-Z. Mao, D.-Y. Li, H.-M. Guo, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5039–5042; f) A. M. Wagner, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, 13, 288–291; siehe auch Lit. [6].
- [24] a) A. J. Hickman, M. S. Sanford, *ACS Catal.* **2011**, 1, 170–174; b) T.-H. Park, A. J. Hickman, K. Koh, S. Martin, A. G. Wong-Foy, M. S. Sanford, A. J. Matzger, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20138–20141.
- [25] Ein beeindruckendes Beispiel für die direkte Arylierung von Anisol und Anilin in *para*-Position: C.-L. Ciana, R. J. Phipps, J. R. Brandt, F.-M. Meyer, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 478–482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 458–462. Es ist jedoch nicht eindeutig, ob der Kupfer-Katalysator direkt am C-H-Aktivierungsprozess beteiligt ist.
- [26] C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677–685.
- [27] S.-D. Yang, C.-L. Sun, Z. Fang, B.-J. Li, Y.-Z. Li, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1495–1498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1473–1476.
- [28] Ein Beispiel für eine Eisen-katalysierte Arylierung von Benzol mit Boronsäuren: J. Wen, J. Zhang, S.-Y. Chen, J. Li, X.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9029–9032; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8897–8900.
- [29] Y. Wei, J. Kan, M. Wang, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3346–3349.
- [30] a) H. Kawai, Y. Kobayashi, S. Oi, Y. Inoue, *Chem. Commun.* **2008**, 1464–1466; b) K. Funaki, H. Kawai, T. Sato, S. Oi, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 1050–1052.
- [31] Eine wegweisende Arbeit unter Verwendung stöchiometrischer Palladiummengen: Y. Fujiwara, I. Moritani, K. Ikegami, R. Tanaka, S. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 863–867.

- [32] L. J. Ackerman, J. P. Sadighi, D. M. Kurtz, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Organometallics* **2003**, 22, 3884–3890.
- [33] a) R. Li, L. Jiang, W. Lu, *Organometallics* **2006**, 25, 5973–5975; b) L. Zhou, W. Lu, *Organometallics* **2012**, 31, 2124–2127.
- [34] Eine Gold-katalysierte Reaktion: A. Kar, N. Mangu, H. M. Kaiser, M. K. Tse, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 524–537.
- [35] a) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, 316, 1172–1175; b) D. R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12072–12073.
- [36] Ein früheres Beispiel unter Verwendung stöchiometrischer Palladiummengen: T. Itahara, *Chem. Commun.* **1981**, 254–255.
- [37] a) S. Potavathri, K. C. Pereira, S. I. Gorelsky, A. Pike, A. P. LeBris, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14676–14681; b) S. Potavathri, A. S. Dumas, T. A. Dwight, G. R. Naumiec, J. M. Hammann, B. DeBoef, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4050–4053; c) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3137–3139.
- [38] a) R. Meir, S. Kozuch, A. Uhe, S. Shaik, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7623–7631; b) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848–10849.
- [39] Ein aktuelles Beispiel: A. N. Campbell, E. B. Meyer, S. S. Stahl, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10257–10259.
- [40] C. C. Malakar, D. Schmidt, J. Conrad, U. Beifuss, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1378–1381.
- [41] Y. Wei, W. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16377–16379.
- [42] H. Li, C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 276–279.
- [43] a) T. W. Lyons, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4455–4464; b) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9651–9653; c) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11904–11905.
- [44] S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9254–9256.
- [45] B.-J. Li, S.-L. Tian, Z. Fang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1131–1134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1115–1118.
- [46] G. Brasche, J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2207–2210.
- [47] Z. Li, L. Ma, J. Xu, L. Kong, X. Wu, H. Yao, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3763–3765.
- [48] a) X. Zhao, C. S. Yeung, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5837–5844; b) C. S. Yeung, X. Zhao, N. Borduas, V. M. Dong, *Chem. Sci.* **2010**, 1, 331–336.
- [49] V. S. Thirunavukkarasu, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14723–14726.
- [50] X. Wang, D. Leow, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13864–13867.
- [51] a) J. Wencel-Delord, C. Nimphius, F. W. Patureau, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2290–2294; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2247–2251; b) J. Wencel-Delord, C. Nimphius, F. W. Patureau, F. Glorius, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1208–1212.
- [52] K. M. Engle, T.-S. Mei, X. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1514–1528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1478–1491.
- [53] Übersichtsartikel zu Rh<sup>III</sup>-katalysierten C-H-Funktionalisierungen: a) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 41, 3651–3678; b) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2012**, 16, 11212–11222; c) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, 45, 31–41.
- [54] H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 7430–7434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7318–7322.
- [55] Y. Du, T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12074–12076.
- [56] a) C. Grohmann, H. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2012**, 14, 656–659; b) K.-H. Ng, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *Org. Lett.* **2012**, 14, 272–275.
- [57] Ausgewählte Rh<sup>III</sup>-katalysierte Additionen von Elektrophilen: a) N. Schröder, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8298–8301; b) Y. Li, X.-S. Zhang, H. Li, W.-H. Wang, K. Chen, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1634–1639; c) M. E. Tauchert, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1482–1485; d) K. D. Hesp, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11430–11433.
- [58] a) R. M. Roberts, A. A. Khalaf, *Friedel–Crafts Alkylation Chemistry. A Discovery*, Marcel Dekker, New York, **1984**; ein aktueller Übersichtsartikel über moderne Friedel–Crafts-Reaktionen: b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, no.6; eine Übersicht über asymmetrische Friedel–Crafts-Reaktionen: c) *Catalytic Asymmetric Friedel–Crafts Reactions* (Hrsg.: M. Bandini, A. Umani-Ronchi), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; d) S.-L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2190–2201.
- [59] Ausgewählte Übersichtsartikel zur direkten Alkylierung von (Hetero)Arenen: mit Alkylhalogeniden: a) L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866–4877; b) S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495–6516; mit Organometallreagentien: c) W. Shi, C. Liu, A. Lei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2761–2776.
- [60] Ausgewähltes Beispiel für die direkte Alkylierung einfacher Arene: Z.-J. Shi, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13596–13597.
- [61] Ausgewählte Beispiele zur dehydrierenden Alkylierung einfacher Arene über einen Radikalmechanismus: a) S. J. Park, J. R. Price, M. H. Todd, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 949–955; b) X. Guo, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4977–4979; c) Y.-Z. Li, B.-J. Li, X.-Y. Lu, S. Lin, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3875–3878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3817–3820.
- [62] Erste Arbeiten zur übergangsmetallkatalysierten Hydroarylierung von Olefinen mit einfachen Arenen: a) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, 366, 529–531; b) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 826–834; c) T. Matsumoto, D. J. Taube, R. A. Periana, H. Taube, H. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7414–7415; ausgewählte Übersichtsartikel und Berichte zu diesem Thema: d) J. R. Andreatta, B. A. McKeown, T. B. Gunnoe, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 305–315; e) N. A. Foley, J. P. Lee, Z. Ke, T. B. Gunnoe, T. R. Cundari, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 585–597; siehe auch Lit. [65].
- [63] C. F. Rosewall, P. A. Sibbald, D. V. Liskin, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9488–9489.
- [64] Ausgewählte Beispiele zur direkten Alkenylierung von (Hetero)Arenen: mit Vinylhalogeniden: a) F. Chen, X. Zhang, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 978–979; b) J. J. Mousseau, J. A. Bull, A. B. Charette, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1133–1136; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1115–1118; c) J. J. Mousseau, A. Fortier, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2010**, 12, 516–519; d) S. Sahnoun, S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6097–6102; mit Vinylacetat: e) Y. Matsuura, M. Tamura, T. Kochi, M. Sato, N. Chatani, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9858–9859; für einen Übersichtsartikel, siehe Lit. [59b].
- [65] Wegweisende Arbeiten zur Hydroarylierung von Alkinen mit einfachen Arenen: a) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, 287, 1992–1995; b) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 633–639; ausgewählte Übersichtsartikel zu diesem Thema: mit Nickel: c) N. Yoshikai, *Synlett* **2011**, 1047–1051; mit Cobalt: d) Y. Nakao, *Chem. Rec.* **2011**, 11, 242–251; mit anderen Metallen: e) X. Wang, L. Zhou, W. Lu, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 289–307; f) T. Kitamura, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1111–1125.
- [66] Ausgewählte Arbeiten zu Gold-katalysierten Hydroarylierung mit einfachen Arenen: a) Z. Shi, C. He, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3669–3671; b) M. T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485–3496; ausgewählte Übersichtsartikel: c) M. Bandini, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1358–1367; d) P. de Mendoza,



- A. M. Echavarren, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 801–820; e) C. Nevado, A. M. Echavarren, *Synthesis* **2004**, 167–182.
- [67] Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166–7169.
- [68] a) Y. Obora, Y. Ishii, *Molecules* **2010**, *15*, 1487–1500; b) Y. Obora, Y. Okabe, Y. Ishii, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4071–4073; c) M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1221–1226; d) T. Yokota, M. Tani, S. Skaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1476–1477.
- [69] M. Dams, D. E. De Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3636–3639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3512–3515.
- [70] a) T. Matsumoto, R. A. Periana, D. J. Taube, H. Yoshida, *J. Catal.* **2002**, *206*, 272–280; b) T. Matsumoto, H. Yoshida, *Chem. Lett.* **2000**, 29, 1064–1065; c) H. Weissman, X. Song, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 337–338.
- [71] Ein aktueller Übersichtsartikel: J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170–1214.
- [72] Beispiele für oxidative Heck-Reaktionen mit fluorierten Arenen: a) X. Zhang, S. Fan, C.-Y. He, X. Wan, Q.-Q. Min, J. Yang, Z.-X. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4506–4507; b) Z.-M. Sun, J. Zhang, R. S. Manan, P. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6935–6937; c) Z. Li, Y. Zhang, Z.-Q. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 74–77.
- [73] a) Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072–5074; die gleiche Gruppe beschrieb auch den günstigen Effekt von 1,10-Phenanthrolin in der C3-Olefinierung und -Arylierung von Pyridinen: b) M. Ye, G.-L. Gao, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6964–6967; c) M. Ye, G.-L. Gao, A. J. F. Edmunds, P. A. Worthington, J. A. Morris, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19090–19093.
- [74] Theoretische Berechnung dieser Reaktion: S. Zhang, L. Shi, Y. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20218–20229.
- [75] A. Kubota, M. H. Emmert, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1760–1763.
- [76] F. W. Patureau, C. Nimphius, F. Glorius, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6346–6349.
- [77] Beispiele zur oxidativen Alkinylierung mit terminalen Alkinen: mit Heteroarenen: a) M. Kitahara, K. Hirano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1772–1775; b) L. Yang, L. Zhao, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4184–4186; c) N. Matsuyama, M. Kitahara, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2358–2361; d) S. H. Kim, J. Yoon, S. Chang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1474–1477; mit mit fluorierten Arenen: e) Y. Wei, H. Zhao, J. Kan, W. Su, M. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2522–2523; mit Arenen mit dirigierender Gruppe: f) S. H. Kim, S. H. Park, S. Chang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5162–5166.
- [78] T. de Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512–1513.
- [79] Eine ähnliche Gold(I)-katalysierte Alkinylierung unter Verwendung von Alkynylod(III)-Reagentien mit einfachen Anilinen: a) J. P. Brand, J. Waser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 744–747; ein Übersichtsartikel über direkte Alkinylierung von Arenen und Heteroarenen mit halogenierten Alkinen: b) A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2140–2142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2096–2098.
- [80] M. S. Kharasch, H. S. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053–3059.
- [81] Ausgewählte Beispiele: a) Y. Fujiwara, T. Kawauchi, H. Taniguchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 220–221; b) Y. Fujiwara, I. Kawata, H. Sugimoto, H. Taniguchi, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *256*, c35–c36; c) R. Ugo, A. Chiesa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2625–2629; d) T. Jintoku, H. Taniguchi, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1987**, 1159–1162; e) T. Jintoku, Y. Fujiwara, I. Kawata, T. Kawauchi, H. Taniguchi, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *385*, 297–306; f) Y. Taniguchi, Y. Yamaoka, K. Nakata, K. Takaki, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 345–346; g) Y. Fujiwara, K. Takaki, Y. Taniguchi, *Synlett* **1996**, 591–599; h) W. J. Lu, Y. Yamaoka, Y. Taniguchi, T. Kitamura, K. Takaki, Y. Fujiwara, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *580*, 290–294; i) S. Ohashi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2005**, 486–488; j) S. Yamada, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *262*, 48–51; k) S. Yamada, S. Ohashi, Y. Obora, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Mol. Catal. A* **2008**, *282*, 22–27; l) A. Behn, J. Zakzeski, M. Head-Gordon, A. T. Bell, *J. Mol. Catal. A* **2012**, *361*–362, 91–97.
- [82] Ein aktueller Übersichtsartikel zur Carbonylierung von Arenen: Q. Liu, H. Zhang, A. Lei, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10978–10989; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10788–10799.
- [83] a) I. O. Kalinovskii, V. V. Pogorelov, A. I. Gel'shtein, N. G. Akhmetov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, *71*, 1457–1462; b) I. O. Kalinovskii, A. I. Gel'shtein, V. V. Pogorelov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, *71*, 1463–1466; c) V. V. Grushin, W. J. Marshall, D. L. Thorn, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 161–165; d) J. J. Zakzeski, A. T. Bell, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *276*, 8–16; e) X. Zheng, A. T. Bell, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 2129–2136; f) J. Zakzeski, A. T. Bell, *J. Mol. Catal. A* **2009**, *302*, 59–67; g) J. Zakzeski, A. Behn, M. Head-Gordon, A. T. Bell, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11098–11105; h) J. Zakzeski, S. Burton, A. Behn, M. Head-Gordon, A. T. Bell, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 9903–9911.
- [84] F. Shibahara, S. Kinoshita, K. Nozaki, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2437–2439.
- [85] K. Sakakibara, M. Yamashita, K. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 959–962.
- [86] I. I. F. Boogaerts, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858–8859.
- [87] a) I. I. F. Boogaerts, G. C. Fortman, M. R. L. Furst, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8856–8859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8674–8677; eine verwandte Reaktion mit Benzoxazolen: b) L. Zhang, J. Cheng, T. Ohishi, Z. Hou, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8852–8855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8670–8673.
- [88] Aktuelle Übersichtsartikel zur Carboxylierung von Arenen mit CO<sub>2</sub>: a) L. Ackermann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3926–3928; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3842–3844; b) M. Cokoja, C. Bruckmeier, B. Rieger, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8662–8690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8510–8537; ein frühes Beispiel für die Palladium-katalysierte Carboxylierung von Arenen mit CO<sub>2</sub>: c) H. Sugimoto, I. Kawata, H. Taniguchi, Y. Fujiwara, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *266*, c44–c46; ein Beispiel für die Carboxylierung von Arenen mit dirigierenden Gruppen: d) H. Mizuno, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1251–1253; eine theoretische Studie: e) A. Uhe, M. Hölscher, W. Leitner, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 170–177.
- [89] R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, New York, **1990**.
- [90] Ausgewählte aktuelle Beispiele: a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. S. R. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 77–82; b) G. K. S. Prakash, T. Mathew, D. Hoole, P. M. Esteves, Q. Wang, G. Rasul, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15770–15776; c) Y. Zhang, K. Shibatomi, H. Yamamoto, *Synlett* **2005**, 2837–2842; d) M. Bagheri, N. Azizi, M. R. Saidi, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 146–149; e) N. C. Ganguly, P. De, S. Dutta, *Synthesis* **2005**, 1103–1108; f) E. Zysman-Colman, K. Arias, J. S. Siegel, *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 440–447; g) R. M. Al-Zoubi, D. G. Hall, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2480–2483.
- [91] Ausgewählte Beispiele für übergangsmetallkatalysierte Halogenierungen von Arenen mit dirigierender Gruppe: a) D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11483–11498; b) D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2523–2526; c) S. R. Whitfield, M. S.

- Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15142–15143; d) T.-S. Mei, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3140–3143; e) J.-J. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6552–6555; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6452–6455; f) T.-S. Mei, R. Giri, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5293–5297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5215–5219; g) R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2150–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112–2115; h) R. B. Bedford, J. U. Engelhart, M. F. Haddow, C. J. Mitchell, R. L. Webster, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10464–10472; i) R. B. Bedford, M. F. Haddow, C. J. Mitchell, R. L. Webster, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5638–5641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5524–5527; j) X. Wan, Z. Ma, B. Li, K. Zhang, S. Cao, S. Zhang, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7416–7417; k) E. Dubost, C. Fossey, T. Cailly, S. Rault, F. Fabis, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6414–6420; l) B. Song, X. Zhang, J. Mo, B. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 329–335; m) X. Zhao, E. Dimitrijević, V. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3466–3467; n) W. Wang, C. Pan, F. Chen, J. Cheng, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3978–3980; siehe auch Lit. [57a].
- [92] F. Mo, J. M. Yan, D. Qiu, F. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2072–2076; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2028–2032.
- [93] Ein aktuelles Beispiel für die Bromierung von Arenen mit heterogenisiertem Silber(I)-Katalysator: R. Zhang, L. Huang, Y. Zhang, X. Chen, W. Xing, J. Huang, *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 378–383.
- [94] D. Qiu, F. Mo, Z. Zheng, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5474–5477.
- [95] Aktuelle Beispiele: a) T. Punniyamurthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329–2364; b) D. A. Alonso, C. Nájera, I. M. Pastor, M. Yus, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5274–5284; c) P. Sehnal, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824–889; d) S. Enthaler, A. Company, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4912–4924.
- [96] Ausgewählte Beispiele: a) D. Bianchi, R. Bortolo, R. Tassinari, M. Ricci, R. Vignola, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4491–4493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4321–4323; b) D. Mathieu, J. F. Bartoli, P. Battioni, D. Mansuy, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3855–3862; c) E. V. Kudrik, A. B. Sorokin, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7123–7126; d) X. Chen, J. Zhang, X. Fu, M. Antonietti, X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11658–11659; e) H. Xin, A. Koekkoek, Q. Yang, R. van Santen, C. Li, E. J. M. Hensen, *Chem. Commun.* **2009**, 7590–7592.
- [97] Ausgewählte Beispiele: a) T. Jintoku, H. Taniguchi, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1987**, 1865–1868; b) T. Jintoku, K. Takai, Y. Fujiwara, Y. Fuchita, K. Hiraki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 438–441; c) H. A. Burton, I. V. Kozhevnikov, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *185*, 285–290; d) Y. Liu, K. Murata, M. Inaba, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *256*, 247–255.
- [98] Ausgewählte Beispiele für die Oxidation von Benzol, katalysiert durch andere Übergangsmetalle: a) Y. Liu, K. Murata, M. Inaba, *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 679–683; mit heterogenisiertem Titan: b) L. Balducci, D. Bianchi, R. Bortolo, R. D'Aloisio, M. Ricci, R. Tassinari, R. Ungarelli, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5087–5090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4937–4940; mit Ruthenium-Clustern: c) R. Bal, M. Tada, T. Sasaki, Y. Iwasawa, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 462–466; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 448–452; mit Kupfer(II)-Komplexen: d) M. C. Esmeilindro, E. G. Oestreicher, M. Caovilla, J. A. Lessa, C. Fernandes, C. Dariva, S. M. Egues, A. J. Bortoluzzi, O. A. C. Antunes, *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1551–1557; e) C. Detoni, N. M. F. Carvalho, R. O. M. A. Souza, D. A. D. Aranda, O. A. C. Antunes, *Catal. Lett.* **2008**, *129*, 79–84; f) M. Goto, Y. Kajita, H. Masuda, *Indian J. Chem. Sect. A* **2011**, *50*, 459–464; mit Vanadium-substituierten Molybdän-Heteropolysäuren: g) M. Tani, T. Sakamoto, S. Mita, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2642–2644; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2586–2588; h) Y. Tang, J. Zhang, *Transition Met. Chem.* **2006**, *31*, 299–305; i) Y. Tang, J. Zhang, *J. Serb. Chem. Soc.* **2006**, *71*, 111–120.
- [99] P. M. Henry, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1886–1890.
- [100] Ausgewählte Beispiele: a) L. Eberson, L. Jönsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 885–886; b) L. Eberson, L. Jönsson, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1974**, *28*, 771–776; c) L. Eberson, L. Jönsson, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1976**, *30*, 361–364; d) L. Eberson, L. Jönsson, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 233–241; e) L. M. Stock, H. Tse, L. J. Vorvick, S. A. Walstrum, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1757–1759.
- [101] T. Yoneyama, R. H. Crabtree, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *108*, 35–40.
- [102] M. H. Emmert, A. K. Cook, Y. J. Xie, M. S. Sanford, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9581–9584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9409–9412.
- [103] Eine frühere Arbeit der gleichen Gruppe: M. H. Emmert, J. B. Gary, J. M. Villalobos, M. S. Sanford, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6020–6022; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5884–5886.
- [104] D. Qiu, Z. Zheng, F. Mo, Q. Xiao, Y. Tian, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4988–4991.
- [105] A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6086–6089.
- [106] A. Kar, N. Mangu, H. M. Kaiser, M. Beller, M. K. Tse, *Chem. Commun.* **2008**, 386–388.
- [107] Q. Liu, P. Wu, Y. Yang, Z. Zeng, J. Liu, H. Yi, A. Lei, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4744–4748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4666–4670.
- [108] Z. Li, D. A. Capretto, R. O. Rahaman, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12058–12059.
- [109] Aktuelle Übersichtsartikel zu übergangsmetallkatalysierten Aminierungen von Arenen: a) F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Chem. Commun.* **2009**, 5061–5074; b) M. Zhang, A. Zhang, *Synthesis* **2012**, 1–14.
- [110] a) M. R. Frutos, S. Trofimenko, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784–11791; ein Übersichtsartikel zu übergangsmetallkatalysierten Aminierungen von C-H-Bindungen durch Nitren-Insertion: b) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417–424.
- [111] L. Gu, B. S. Neo, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1872–1874.
- [112] Q. Wang, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178–5180.
- [113] H. Zhao, M. Wang, W. Su, M. Hong, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1301–1306.
- [114] Eine verwandte Kupfer-katalysierte Aminierung von Fluorbenzol mit *S*-Methyl-*S*-phenylsulfoximin: M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, R. Kowalczyk, C. Bolm, M. Miura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 359–361.
- [115] Eine verwandte Kupfer-katalysierte Aminierung von Fluorbenzol mit *O*-Benzoylhydroxylaminen: a) N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2860–2863; b) N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Synthesis* **2012**, 1792–1797.
- [116] Aktuelle Übersichtsartikel: a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864–873; ausgewählte Beispiele zur *ortho*-Silylierung von Arenen mit dirigierenden Gruppen: b) N. A. Williams, Y. Uchimar, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1129–1130; c) F. Kakiuchi, K. Igi, M. Matsumoto, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **2001**, 422–423; d) F. Kakiuchi, K. Igi, M. Matsumoto, T. Hayamizu, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **2002**, 396–397; e) F. Kakiuchi, M. Matsumoto, K. Tsuchiya, K. Igi, T. Hayamizu, N. Chatani, S. Murai, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *686*, 134–144; f) M. Tobisu, Y. Ano, N. Chatani, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1585–1591; g) H. Ihara, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7502–7503; h) E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17092–17095; i) J. Oyamada, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10908–10911; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10720–10723.

- [117] W. A. Gustavson, P. S. Epstein, M. D. Curtis, *Organometallics* **1982**, *1*, 884–885.
- [118] a) T. Sakakura, Y. Tokunaga, T. Sodeyama, M. Tanaka, *Chem. Lett.* **1987**, 2375–2378; b) Y. Uchimaru, A. M. M. El Sayed, M. Tanaka, *Organometallics* **1993**, *12*, 2065–2069.
- [119] a) M. Ishikawa, S. Okazaki, A. Naka, H. Sakamoto, *Organometallics* **1992**, *11*, 4135–4140; b) M. Ishikawa, A. Naka, J. Ohshita, *Organometallics* **1993**, *12*, 4987–4992.
- [120] K. Ezbiensky, P. I. Djurovich, M. LaForest, D. J. Sinning, R. Zayes, D. H. Berry, *Organometallics* **1998**, *17*, 1455–1458.
- [121] N. Tsukada, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5022–5023.
- [122] M. Murata, N. Fukuyama, J. Wada, S. Watanabe, Y. Masuda, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 910–911.
- [123] a) T. Ishiyama, K. Sato, Y. Nishio, N. Miyaura, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5504–5506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5346–5348; b) T. Saiki, Y. Nishio, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Organometallics* **2006**, *25*, 6068–6073.
- [124] Ausgewählte Beispiele: a) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995–1997; b) J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868–12869; c) M. K. Tse, J.-Y. Cho, M. R. Smith III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2831–2833.
- [125] Aktuelle Übersichtsartikel: a) N. Miyaura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535–1553; b) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931; c) J. F. Hartwig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992–2002; ausgewählte Beispiele zur *ortho*-selektiven Borylierung von Arenen mit dirigierender Gruppe: d) T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534–7535; e) S. Kawamorita, H. Ohmiya, K. Hara, A. Fukuoka, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5058–5059; f) D. W. Robbins, T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068–4069; g) K. Yamazaki, S. Kawamorita, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3978–3981; h) T. Ishiyama, H. Isou, T. Kikuchi, N. Miyaura, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 159–161; i) S. Kawamorita, T. Miyazaki, H. Ohmiya, T. Iwai, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19310–19313; j) A. Ros, B. Estepa, R. López-Rodríguez, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11928–11932; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11724–11728; k) H. Itoh, T. Kikuchi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1007–1008; l) G. Battagliarin, C. Li, V. Enkelmann, K. Müllen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3012–3015; m) A. Ros, R. López-Rodríguez, B. Estepa, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4573–4576; n) H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134–137; o) B. Xiao, Y.-M. Li, Z.-J. Liu, H.-Y. Yang, Y. Fu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4854–4856.
- [126] Ausgewählte Beispiele: a) C. N. Iverson, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696–7697; b) J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Melecza, Jr., M. R. Smith III, *Science* **2002**, *295*, 305–308.
- [127] Ausgewählte Beispiele: a) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390–391; b) T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3182–3184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056–3058; c) T. M. Boller, J. M. Murphy, M. Hapke, T. Ishiyama, N. Miyaura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263–14278.
- [128] Ausgewählte Beispiele: a) H. Tamura, H. Yamazaki, H. Sato, S. Sakaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16114–16123; b) C. W. Liskey, C. S. Wei, D. R. Pahls, J. F. Hartwig, *Chem. Commun.* **2009**, 5603–5605; c) G. Chotana, B. A. Vanchura II, M. K. Tse, R. J. Staples, R. E. Melecza, Jr., M. R. Smith III, *Chem. Commun.* **2009**, 5731–5733.
- [129] G. A. Chotana, M. A. Rak, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10539–10544.
- [130] T. E. Hurst, T. K. Macklin, M. Becker, E. Hartmann, W. Kügel, J.-C. Parisienne-La Salle, A. S. Batsanov, T. B. Marder, V. Snieckus, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8155–8161.