

## Doppelte C-H-Aktivierung

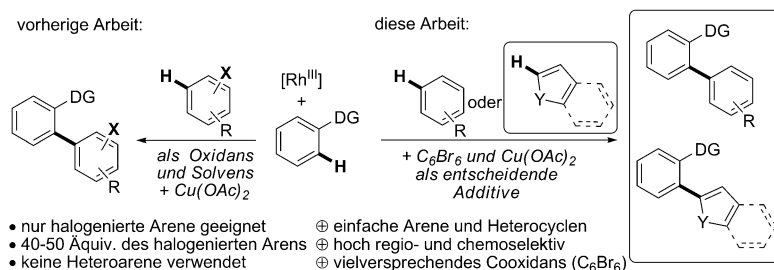
## Rhodium(III) und Hexabrombenzol – ein Katalysatorsystem zur gekreuzten dehydrierenden Kupplung einfacher Arene und Heterocyclen mit Arenen mit dirigierenden Gruppen\*\*

Joanna Wencel-Delord, Corinna Nimphius, Honggen Wang und Frank Glorius\*

Die Biarylstruktur ist auf vielen Gebieten, z. B. für biologisch aktive Moleküle und Materialien, von großer Bedeutung, und ihre Synthese wurde durch die Einführung von Kreuzkupplungsreaktionen erheblich erleichtert. Dennoch bleibt es erstrebenswert, zu schritt- und atomökonomischeren Transformationen zu gelangen. Die Entwicklung direkter Arylierungsreaktionen (Kupplung eines präaktivierten Partners mit einem Benzolderivat) war die erste Annäherung an dieses Ziel.<sup>[1]</sup> Allerdings gibt es seit kurzer Zeit vielversprechende Katalysatorsysteme, die eine oxidative gekreuzte dehydrierende Kupplung (CDC) zweier nicht präfunktionalisierter Arene ermöglichen.<sup>[2]</sup> Erste Studien auf diesem anspruchsvollen Gebiet zeigten, dass Palladiumkatalysatoren besonders für diese Transformation geeignet sind.<sup>[3,4]</sup> Erst kürzlich wurden  $[\text{Rh}^{\text{III}}\text{Cp}^*]$ -katalysierte ( $\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$ ) Biarylbildungen mithilfe zweifacher C-H-Aktivierung entwickelt.<sup>[5–8]</sup> Der Schlüssel zum Erfolg war der Einsatz von Arylhalogeniden als C-H-Kupplungspartner.<sup>[9]</sup> Allerdings ist zu vermuten, dass diese halogenierten Substrate nicht nur als Kupplungspartner fungieren, sondern auch als Cooxidans und/oder Katalysatormodifikator (Schema 1).<sup>[10]</sup> Diese interessante und multiple Rolle des Arylhalogenids war jedoch eine Limitierung des katalytischen Systems, da nur halogenierte Benzolderivate umgesetzt werden konnten. Hier berichten wir über eine beispiellose Anwendung von Hexabrombenzol ( $\text{C}_6\text{Br}_6$ ) als

Schlüsseladditiv, das eine hoch chemo- und regioselektive dehydrierende Kreuzkupplung von Benzamiden mit einer Reihe von einfachen Benzolderivaten ermöglicht. Des Weiteren öffnet dieses Additiv die Tür für die Anwendung dieser modernen Strategie zur direkten Funktionalisierung von präparativ nützlichen Heterocyclen. Der Einsatz dieser halogenierten Spezies erweitert nicht nur die Substratbreite dieser CDC, sondern ermöglicht es auch, die Menge des Kupplungspartners zu verringern (in manchen Fällen herunter bis auf 3 Äquiv.).

Vor dem Hintergrund des rasch wachsenden Interesses an CDC-Reaktionen auf der einen Seite und ihrem Potenzial für industrielle Anwendungen auf der anderen Seite ist die Entwicklung allgemeingültiger CDCs, die eine undirigierte C-H-Aktivierung einfacher Aryle umfassen, ein wichtiges Ziel. Folglich begannen wir unsere Studie, ausgehend von unserer



**Schema 1.** DG = dirigierende Gruppe. Die neu gebildeten Bindungen sowie die an der Kupplung beteiligten H-Atome sind halbfett hervorgehoben.

[\*] Dr. J. Wencel-Delord,<sup>[†]</sup> C. Nimphius,<sup>[†]</sup> Dr. H. Wang, Prof. Dr. F. Glorius  
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.html>

[†] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[\*\*] Wir danken Nadine Kuhl und Prof. Frederic W. Patureau für hilfreiche Diskussionen, Cornelia Weitkamp für wertvolle Hilfe und Dr. Klaus Bergander für spezielle NMR-Experimente. Diese Arbeit wurde vom Europäischen Forschungsrat unter dem European Community's Seventh Framework Program (FP7 2007–2013)/ERC Grant agreement no 25936 und dem Land NRW im Rahmen des Forschungsnetzwerks SusChemSys unterstützt. Die Forschung von F.G. wird unterstützt durch den Alfred-Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer der Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201205734> zu finden.

vorherigen Arbeit, mit der Untersuchung verschiedener Arylhalogenide und hypervalenter Iodspezies als Additive/Oxidantien in der  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -katalysierten Kreuzkupplung von Benzamid **1a** mit Toluol.<sup>[11]</sup> Eine umfangreiche Optimierungsstudie ermöglichte es, polybromierte Benzolderivate als optimale, kaum toxische und günstige Additive/Cooxidantien (eingesetzt zusammen mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ) zu identifizieren, die für die effiziente Bildung der gewünschten Biarylstrukturen erforderlich sind.<sup>[12]</sup> Bemerkenswerterweise war die Zugabe von nur zwei Äquivalenten  $\text{C}_6\text{Br}_6$  ausreichend, um einen vollständigen Umsatz von **1a** zum gewünschten Biarylmotiv zu erreichen. Des Weiteren ermöglichte der Einsatz eines zusätzlichen aromatischen Lösungsmittels, wie 2-Chlor-*p*-xylol, die Verwendung eines geringeren Überschusses des einfachen Arenkupplungspartners. Ebenso sorgte der Einsatz eines Cosolvens für eine robustere Reaktion und eröffnete die Möglichkeit, feste, hochschmelzende Arene als Kupp-

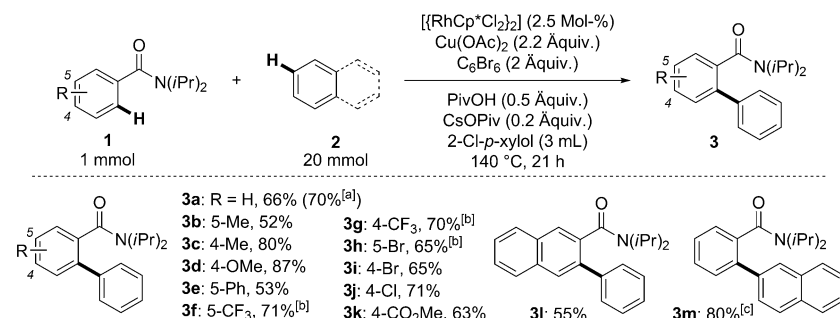
lungspartner zu verwenden. Unter den optimierten Bedingungen führte die Kreuzkupplung von Benzamid **1a** mit Benzol zur Bildung des Biaryls **3a** in einer Ausbeute von 70%. Kontrollreaktionen in Abwesenheit einer Rhodiumquelle oder von Cu(OAc)<sub>2</sub> zeigten eine vollständige Inaktivität des katalytischen Systems. Darüber hinaus konnten nur Spuren von Produkt detektiert werden, wenn das Additiv C<sub>6</sub>Br<sub>6</sub> in der Reaktionsmischung fehlte. Im Unterschied dazu führte das Weglassen des Silbersalzes zur Bildung des gewünschten Produkts in nur geringfügig niedrigerer Ausbeute (66%). Angesichts des hohen Preises von Ag wurde der Rest der Studie unter silberfreien Bedingungen durchgeführt. Schlussendlich wurde gefunden, dass die Gegenwart von sowohl Pivalinsäure (PivOH) als auch von Caesiumpivalat (CsOPiv) nicht essenziell für die Reaktion ist, aber die Steigerung der Effizienz der gesamten Transformation ermöglicht. (In Abwesenheit von Pivalinsäure oder Caesiumpivalat wurde **3a** in einer Ausbeute von 58 bzw. 62% erhalten.)

Unter diesen optimierten Bedingungen wurde die Kreuzkupplung einer Reihe von präparativ nützlichen Benzamiden mit Benzol untersucht (Schema 2; **3a–k**). Viel-

keine dehalogenierten Produkte detektiert wurden. Die Anwendung von Benzamiden, die eine potenzielle zweite dirigierende Gruppe (z.B. einen Estersubstituenten) trugen, führte zu einer selektiven Kupplung in der *ortho*-Position in Bezug auf die Amideinheit (**3k**). Eine Ausweitung der Substratbreite vom Phenyl- zum Naphthylsystem wurde ebenfalls toleriert; das Naphthyl-Benzol-Biaryl **3l** konnte als einziges Isomer in einer Ausbeute von 55% generiert werden. Wurde der Benzolkupplungspartner durch einen Naphthylrest ersetzt, bildete sich das gewünschte Produkt **3m** mit guter Selektivität (isoliertes Produkt enthielt 7% eines anderen Isomers).

Ermutigt durch die gute Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen wurde auch die Substratbreite der einfachen Benzolderivate als Kupplungspartner evaluiert (Schema 3). Wenig überraschend war, dass die CDC des Standardbenzamids **1a** in Gegenwart monosubstituierter Benzolderivate ohne Probleme ablief und die erwarteten Biarylprodukte **4a–4e** in zufriedenstellenden Ausbeuten, aber unabhängig von der Natur der Substituenten als Mischungen von *meta*- und *para*-Produkten erhalten wurden.

Allerdings ermöglichte die Anwendung von *o*- und *m*-Xylol als Kupplungspartner die regioselektive Bildung der Biarylprodukte **4f** und **4g**.<sup>[13]</sup> Im Unterschied dazu wurde ein zweites Nebenisomer detektiert, wenn 3-Fluortoluol als Kupplungspartner eingesetzt wurde (**4h** und **4h'** wurden in einem Verhältnis von 5.0:1 isoliert). Dies ist vermutlich auf die geringere sterische Hinderung der *ortho*-Position durch den Fluorsubstituenten zurückzuführen. Die vollständige Selektivität konnte wieder zurückgewonnen werden, wenn 3-Brom- und 3-Chlortoluol eingesetzt wurden. Sogar ein Iodsubstituent am Arenkupplungspartner wurde toleriert.<sup>[14]</sup> Anders als bei der Mehrzahl der Pd-katalysierten CDC-Transformationen war auch die Anwendung weniger elektronenreicher Toluolderivate möglich; die Kupplung von 3-(Trifluormethyl)toluol war bei einer Reaktionstemperatur von

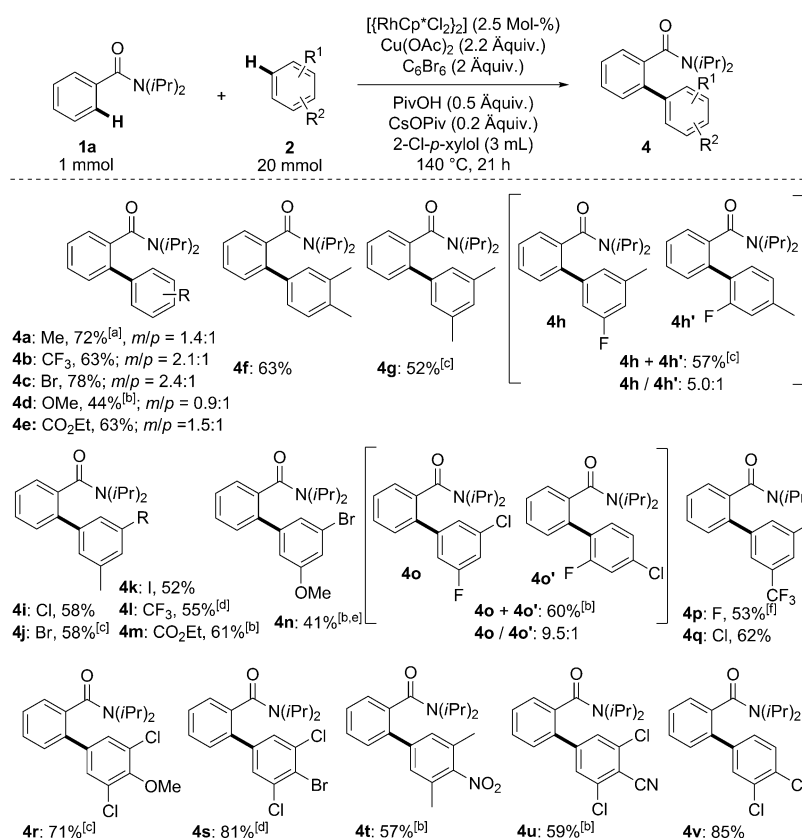


**Scheme 2.** Reaktion von Benzamiden mit Benzol und Naphthalin. Allgemeine Reaktionsbedingungen: Benzamid **1** (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.), **2** (20.0 mmol, 20 Äquiv.), [RhCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0.025 mol, 0.025 Äquiv.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (2.2 mmol, 2.2 Äquiv.), C<sub>6</sub>Br<sub>6</sub> (2.0 mmol, 2.0 Äquiv.), PivOH (0.5 mmol, 0.5 Äquiv.), CsOPiv (0.2 mmol, 0.2 Äquiv.), 2-Cl-*p*-xylol (3 mL), 140 °C, 21 h; Ausbeute an isoliertem Produkt; [a] 2 mL (22 mmol) Benzol und 0.1 mmol AgSbF<sub>6</sub> wurden eingesetzt; [b] bei 160 °C; [c] Produkt zusammen mit 7% eines anderen Isomers isoliert (Verhältnis bestimmt mithilfe von <sup>1</sup>H-NMR).

fältige Substituenten in der *meta*- oder *para*-Position des aromatischen Rings wurden gut toleriert. Elektronenschiebende Gruppen wie Me oder OMe in *para*-Position führten zur Bildung der gewünschten Kupplungsprodukte in guten Ausbeuten. Bedeutsam ist, dass auch ein Phenylsubstituent am aromatischen Ring des Benzamids gut toleriert wurde und dass diese zusätzlichen sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatome die Selektivität der Reaktion nicht störten – das erwartete Biarylprodukt **3e** wurde als einziges Regioisomer erhalten. Die Arylierung von Benzamiden, die stark elektronenziehende CF<sub>3</sub>-Gruppen enthielten, verlief etwas schleppender, wodurch eine erhöhte Reaktionstemperatur (160 °C) notwendig war, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Wurden bromierte oder chlorierte Benzamide unter den Standardreaktionsbedingungen umgesetzt, konnten die erwarteten Biarylverbindungen **3h–j** in präparativ nützlichen Ausbeuten erhalten werden, wobei

140 °C effizient. Beachtenswert ist, dass Toluolderivate mit einem Estersubstituenten eine nicht-Chelat-assistierte C-H-Aktivierung eingingen, was zu einer *meta*-selektiven Kupplung mit **1a** führte. Die Kupplungsreaktion des Benzamids **1a** mit 3-Bromanisol verlief schleppend, und das erwartete Produkt **4n** wurde in moderaten Ausbeuten gebildet; allerdings konnte eine gute Reaktivität wiederhergestellt werden, indem zwei Chlorsubstituenten in 2- und 6-Position des Anisols eingeführt wurden (**4r** wurde in einer Ausbeute von 71% isoliert). Dies spricht dafür, dass die Koordinationsfähigkeit der OMe-Gruppe zumindest teilweise für die geringere Reaktivität von Anisolderivaten verantwortlich ist. In gleicher Weise verlief auch die Arylierung von 2,6-substituiertem Nitrobenzol und Cyanbenzol problemlos.

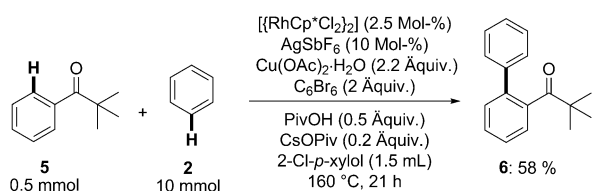
Die Effizienz dieses Katalysatorsystems blieb auch erhalten, als die Amid-dirigierende Gruppe durch ein Keton



**Scheme 3.** CDC von Benzamid **1a** mit Benzolderivaten. Allgemeine Reaktionsbedingungen siehe Schema 2; Ausbeute an isoliertem Produkt; [a] 0.5-mmol-Maßstab, 1 mL Toluol wurde verwendet; [b] bei 160 °C; [c] bei 150 °C; [d] Reaktion im 0.5-mmol-Maßstab durchgeführt; [e] Produkt isoliert zusammen mit 10% einer anderen Isomers (Verhältnis mithilfe von  $^1\text{H}$ -NMR bestimmt); [f] Produkt isoliert zusammen mit 7% eines anderen Isomers (Verhältnis mithilfe von  $^1\text{H}$ -NMR bestimmt).

tenzial dieser Reaktion für die atom- und schrittökonomische industrielle Anwendung der zweifachen C-H-Aktivierung.

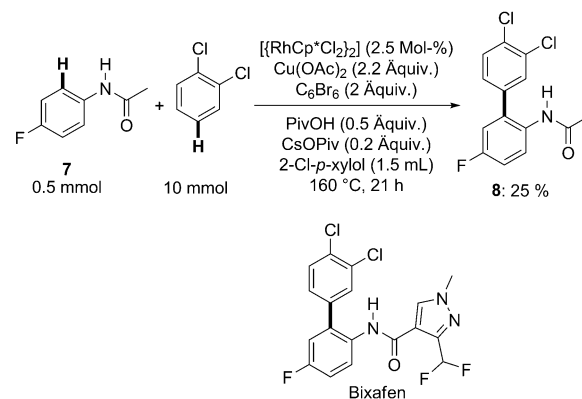
Anschließend wendeten wir Heterocyclen als Kupplungspartner für diese CDC-Reaktion an. Aufgrund der Präsenz von Heterocyclen in Pharmazeutika, biologisch aktiven Verbindungen und Materialien ist die direkte Transformation dieser Verbindungsklasse von besonderer Bedeutung. Trotz intensiver Forschungen auf diesem Gebiet in den letzten Jahren bleiben diese Reaktionen selten. Besonders die Entwicklung hocheffizienter und selektiver Methoden für die direkte Arylierung von Heterocyclen ist immer noch ein anspruchsvolles Ziel.<sup>[2c]</sup> Überdies war Palladium bis jetzt das meistgenutzte Metall für die direkte C-H-Aktivierung von Heterocyclen, während das Potenzial von  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -Katalysatoren für diese Transformation erst kürzlich hervorgehoben wurde.<sup>[15]</sup> Die Kupplung von **1a** mit Benzothiophen stellte sich als hocheffizient und selektiv heraus, auch wenn nur fünf Äquivalente des Heterocyclus verwendet wurden. Das entsprechende Produkt **10a** konnte als einziges Isomer in einer Ausbeute von 79% isoliert werden (Schema 6). Die entscheidende Rolle des Additivs  $\text{C}_6\text{Br}_6$  wurde auch bei dieser Reaktion bestätigt, denn nur Spuren des gewünschten Produkts wurden in Abwesenheit dieses Cooxidans gebildet. Benzofuran erwies sich ebenfalls



**Scheme 4.** CDC von Keton **5** mit Benzol.

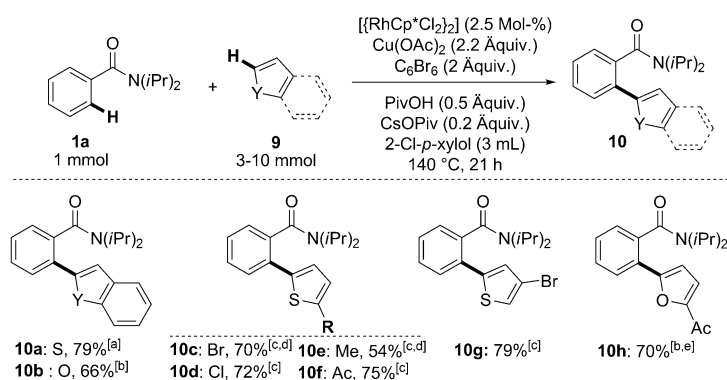
ersetzt wurde. Tatsächlich verlief die Monoarylierung des Carbonylsubstrats **5** problemlos und lieferte das erwartete Biphenylketon **6** in einer präparativ nützlichen Ausbeute (Schema 4).

Das Potenzial dieser Strategie konnte weiter durch ihre Anwendung für die Synthese des Biaryls **8** illustriert werden – des Schlüsselintermediats des Fungizidmoleküls Bixafen. Unter nichtoptimierten Bedingungen konnte dieses wertvolle Produkt ausgehend vom kommerziell erhältlichen und günstigen 4-Fluoracetanilid (**7**) und 1,2-Dichlorbenzol in einem Schritt hergestellt werden (Schema 5). Diese Transformation ist zwar noch nicht sehr effizient, zeigt aber deutlich das Po-



**Scheme 5.** Anwendung der  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -katalysierten direkten Arylierung für die Synthese von **8**, dem Schlüsselintermediat von Bixafen. 7% des diarylierten Produkts wurden isoliert.

als geeigneter Kupplungspartner, jedoch war eine erhöhte Menge (10 Äquiv.) für die Isolierung von **10b** in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 66% erforderlich. Dieses Katalysatorsystem konnte auch eingesetzt werden, um selektiv und effizient den aromatischen Ring an der 2-Position



**Schema 6.** CDC von Benzamid **1a** mit Heterocyclen. Allgemeine Reaktionsbedingungen: siehe Schema 2; Ausbeute an isoliertem Produkt; [a] 5 mmol des Heteroarens wurden verwendet; [b] 10 mmol des Heteroarens wurden verwendet; [c] 3 mmol des Heteroarens wurden verwendet; [d] Produkt isoliert zusammen mit 5–7% einer anderen Isomers (Verhältnis mithilfe von  $^1\text{H}$ -NMR bestimmt); [e] 30 h Reaktionszeit.

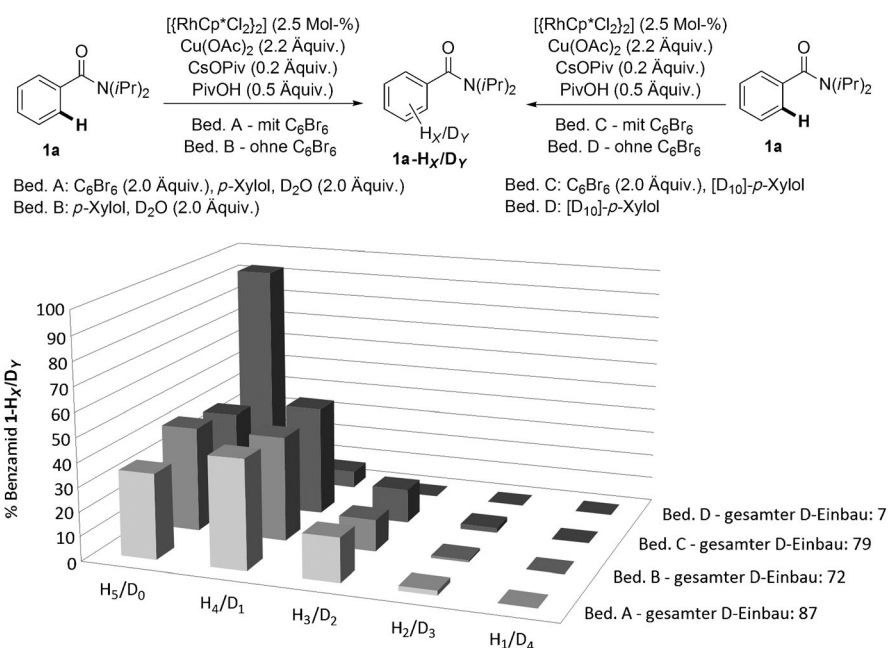
einer Reihe von 2- und 3-substituierten Thiophenen, anspruchsvollen Substraten für die CDC, zu installieren. In diesem Fall war eine weitere Verringerung der Menge der heterocyclischen Verbindung (herunter bis auf 3 Äquiv.) möglich. Auch Brom- und Chlorsubstituenten am Thiophenring wurden gut toleriert und führten zu der Bildung von **10c**, **10d** und **10g** – sehr nützlichen Bausteinen für eine weitere Funktionalisierung. Abschließend wurde auch ein elektronenarmes Furan effizient mit **1a** gekuppelt (**10h**).

Zur Untersuchung des Mechanismus wurde eine Serie von Deuterierungsexperimenten durchgeführt. Es wurden signifikante kinetische Isotopeneffekte (KIEs) für beide Kupplungspartner beobachtet, was darauf schließen lässt, dass die Reaktion über einen echten zweifachen C-H-Aktivierungsmechanismus verläuft.<sup>[16,17]</sup> Des Weiteren spricht der Vergleich der Anfangsgeschwindigkeiten der Reaktion (unter Verwendung von Standard- und deuterierten Kupplungspartnern) für die Beteiligung der nicht-Chelat-assistierten C-H-Aktivierung am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.<sup>[17]</sup>

Um mehr Informationen über den Einfluss der elektronischen Eigenschaften der Kupplungspartner auf die gesamte Reaktion zu erlangen, wurden Konkurrenzexperimente durchgeführt.<sup>[17]</sup> Zuerst wurden 1:1-Mischungen von unterschiedlich substituierten Benzamiden mit Benzol umgesetzt. Unsere Studie zeigte deutlich, dass diese CDC für elektronenreiche Benzamide besser verläuft; dagegen ist der elektronische Einfluss auf den undirigierten C-H-Aktivierungsschritt deutlich geringer ausge-

prägt. Als *m*-Xylol und das elektronenarme 3-(Trifluormethyl)toluol (als Substrat **2**) gemeinsam den Reaktionsbedingungen ausgesetzt wurden, bildeten sich beide erwarteten Produkte in nahezu gleichen Mengen. Dieser Befund lässt darauf schließen, dass weder ein Ar-H-Deprotonierungsweg noch ein  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ -Mechanismus für diesen Schritt plausibel ist. Daher kann – auch im Hinblick auf den signifikanten KIE für diesen Kupplungspartner – der  $\sigma$ -Bindungsmetathese-Mechanismus postuliert werden.<sup>[18]</sup> Weitere Konkurrenzexperimente unter Einsatz von 3-Bromtoluol als anderem Konkurrenzpartner zeigten eine zweifache Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit für dieses halogenierte Aren. Während der Grund für diese Differenz noch immer unklar ist, kann der Einfluss von schwachen, nichtbindenden C-Br $\cdots\pi$ -Wechselwirkungen zwischen diesem Arylhalogenid und dem Katalysator und/oder dem Benzamid nicht ausgeschlossen werden.<sup>[19]</sup>

Zu erwähnen ist zudem, dass die Produktbildung immer mit der Bildung von  $\text{C}_6\text{HBr}_5$  durch Protodehalogenierung von  $\text{C}_6\text{Br}_6$  einherging, was auf eine Rolle von  $\text{C}_6\text{Br}_6$  als Oxidans schließen lässt. Zur Aufklärung der Eigenschaften von  $\text{C}_6\text{Br}_6$  und  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  wurden weitere mechanistische Untersuchungen unternommen.<sup>[17]</sup> Zunächst zeigte eine Serie von stöchiometrischen Reaktionen (Verwendung von nur 5 Mol-% von **1a**), dass das Weglassen von entweder  $\text{C}_6\text{Br}_6$  oder  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  zu einem erheblichen Abfall der Effizienz der Reaktion führt (36 bzw. 21% Ausbeute gegenüber einer Ausbeute von 78% für die stöchiometrische Reaktion unter sonst identischen Bedingungen). In Abwesenheit von Kupfersalz wie auch  $\text{C}_6\text{Br}_6$  wurde überhaupt keine Reaktivität mehr beobachtet. Diese Befunde lassen darauf schließen, dass die Rolle beider Reagentien nicht auf



**Abbildung 1.** Auswirkungen von  $\text{C}_6\text{Br}_6$  auf die Geschwindigkeit der C-H-Aktivierung.



die Reoxidation des Rhodiumkatalysators nach der reduktiven Eliminierung des Produktes limitiert ist. Des Weiteren wurde die Aktivität des katalytischen Systems komplett ausgeschaltet, wenn  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  durch  $\text{CuBr}_2$  ersetzt wurde, was darauf hindeutet, dass  $\text{CuBr}_2$  nicht die aktive Spezies ist.

Zum Schluss wurden die Auswirkungen der Gegenwart von  $\text{C}_6\text{Br}_6$  auf die C-H-Aktivierung untersucht (Abbildung 1). In der Abwesenheit von Substrat **2** zeigte eine Reihe von Reaktionen, in denen  $\text{D}_2\text{O}$  als Deuteriumquelle eingesetzt wurde, dass der H/D-Austausch in der Gegenwart von  $\text{C}_6\text{Br}_6$  leicht erhöht war (Abbildung 1; Bedingungen A gegenüber B). Wenn  $[\text{D}_{10}]$ -*p*-Xylol<sup>[13]</sup> als Kupplungspartner und einzige Deuteriumquelle eingesetzt wurde, konnte ein Deuteriumtransfer von  $[\text{D}_{10}]$ -*p*-Xylol auf **1a** beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass die C-H-Aktivierung am  $[\text{D}_{10}]$ -*p*-Xylol stattfand, es jedoch nicht zur reduktiven Eliminierung kam. Allerdings wurde die Geschwindigkeit der undirigierten C-H-Aktivierung drastisch minimiert, wenn das polybromierte Reagens weggelassen wurde (Abbildung 1; Bedingungen C gegenüber D). Diese Beobachtungen können als indirekter Beleg dafür gelten, dass  $\text{C}_6\text{Br}_6$  eine Schlüsselrolle bei der „Aktivierung“ des Rhodiumkatalysators für die undirigierte C-H-Aktivierung spielt.

Hier wurde eine neue  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -katalysierte dehydrierende Kreuzkupplung vielfältiger einfacher Benzolderivate mit Arenen, die eine dirigierende Gruppe tragen, beschrieben. Die Schlüsseleigenschaft dieses katalytischen Systems ist die Anwendung von  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  zusammen mit  $\text{C}_6\text{Br}_6$  als komplexer Katalysatormodifikator. Die Entdeckung des letzteren, wenig verbreiteten Additivs eröffnet die Möglichkeit, diese CDC-Transformation in Richtung einer regio- und chemoselektiven Aren-Heteroaren-Kreuzkupplung zu erweitern. Des Weiteren ermöglicht die Anwendung heteroaromatischer Reagentien, die Menge der Kupplungspartner bis auf drei Äquivalente zu verringern, was diese Reaktion präparativ nützlich macht.

Eingegangen am 18. Juli 2012,

veränderte Fassung am 29. September 2012

Online veröffentlicht am 19. Oktober 2012

**Stichwörter:** Biaryle · C-C-Kupplungen · C-H-Aktivierung · Dehydrierungen · Kreuzkupplungen

- [1] Aktuelle Übersichtsartikel über direkte Arylierung: a) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; b) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; c) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949–957; d) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- [2] Aktuelle Übersichtsartikel zur Aryl-Aryl-Bindungsknüpfung: a) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; b) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447–2464; c) S.-L. You, J.-B. Xia, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 165–194; d) J. A. Ashenurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 540–548; aktueller Übersichtsartikel über CDCs von Heteroarenen: e) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068–5083; f) X. Bugaut, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7618–7620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7479–7481. Aktueller Übersichtsartikel über nicht-Chelat-assistierte C-H-

- Aktivierung einfacher Arene: g) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382–10401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236–10254.
- [3] Aktuelle Beispiele von Pd-katalysierten CDCs zweier Arene: a) R. Li, L. Jiang, W. Lu, *Organometallics* **2006**, *25*, 5973–5975; b) J.-B. Xia, S.-L. You, *Organometallics* **2007**, *26*, 4869–4871; c) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904–11905; d) T. W. Lyons, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4455–4464; e) 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; f) H. Li, J. Liu, C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 276–279; g) G. Brasche, J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207–2210; h) Y. Wei, W. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16377–16379; i) X. Zhao, C. S. Yeung, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837–5844; j) C. S. Yeung, X. Zhao, N. Borduas, V. M. Dong, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 331–336; k) X. Wang, D. Leow, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13864–13867; l) L. Zhou, W. Lu, *Organometallics* **2012**, *31*, 2124–2127.
- [4] Grundlegender Bericht über Pd-katalysierte CDCs unter anderem mit Heteroarenen: 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. Aktuelle Beispiele dehydrierender Kreuzkupplungen von Arenen mit Heteroarenen: c) Z. Li, L. Ma, J. Xu, L. Kong, X. Wu, H. Yao, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3763–3765; d) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137–3139; e) S. Potavathi, A. S. Dumas, T. A. Dwight, G. R. Naumiec, J. M. Hammann, B. DeBoef, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4050–4053; f) S. Potavathi, K. C. Pereira, S. I. Gorelsky, A. Pike, A. P. LeBris, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14676–14681; g) S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254–9256; h) C.-Y. He, S. Fan, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12850–12852; i) M. Kitahara, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2160–2162.
- [5] J. Wencel-Delord, C. Nimphius, F. W. Patureau, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2290–2294; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2247–2251. Verwandte Alken-Aren-CDC: J. Wencel-Delord, C. Nimphius, F. W. Patureau, F. Glorius, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1208–1212.
- [6]  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -katalysierte intramolekulare Aren-Aren-Kupplung mithilfe zweifacher C-H-Aktivierung: K. Morimoto, M. Itoh, K. Hirano, T. Satoh, Y. Shibata, K. Tanaka, M. Miura, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5455–5458; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5359–5362.
- [7] Ausgewählte Übersichtsartikel über Rh-katalysierte C-H-Aktivierungen: a) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Al-drichimica Acta* **2012**, *45*, 31–41; b) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678; c) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814–825; d) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; e) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; f) J. Bouffard, K. Itami, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 231–280.
- [8] Ausgewählte aktuelle Publikationen über  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -katalysierte C-H-Aktivierungen: 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; c) H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7430–7434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318–7322; d) N. Schröder, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8298–8301; e) Z. Shi, N. Schröder, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8216–8220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8092–8096; f) C. Wang, H. Chen, Z. Wang, J. Chen, Y. Huang, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7354–7357; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7242–7245; g) B.-J. Li, H.-Y. Wang, Q.-L. Zhu, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4014–4018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3948–3952; h) M. E. Tauchert, C. D. Incavito,

- A. L. Rheingold, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1482–1485; i) L. Zheng, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9699–9704; j) Y. Du, T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12074–12076; siehe auch Lit. [6].
- [9] Ein erster Bericht: F. W. Patureau, C. Nimphius, F. Glorius, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6346–6349.
- [10] A. G. M. Barrett, T. Itoh, E. M. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2233–2234.
- [11] Details siehe Hintergrundinformationen.
- [12] Zum Vergleich Preise von verschiedenen häufig verwendeten Oxidantien für die C-H-Aktivierung: anorganische Reagentien:  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$  5.20 €/mol;  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  12.20 €/mol;  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  573 €/mol; organische Reagentien:  $\text{C}_6\text{Br}_6$  84.60 €/mol;  $t\text{BuOOH}$  212 €/mol (0.5–0.6 M Lösung in Decan);  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  385 €/mol;  $\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_4$  529.50 €/mol; NFSI 955.30 €/mol.
- [13] Keine Reaktion wurde beobachtet, wenn 1,4-disubstituierte Benzolderivate (*p*-Xylol) eingesetzt wurden. Dies ist vermutlich auf sterische Hinderung zurückzuführen.
- [14] Der Einsatz eines *p*-Iod-substituierten Benzamids führte zur Bildung einer Mischung des gewünschten Produkts und eines Brom-substituierten Biarylprodukts, dessen Bildung vermutlich über eine Finkelstein-Reaktion verläuft.
- [15] Bericht über die  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -katalysierte C-H-Aktivierung von Indolen: a) D. J. Schipper, M. Hutchinson, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6910–6911; b) B. Zhou, Y. Yang, Y. Li, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5163–5165. Aktueller Bericht über die  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -katalysierte Kreuzkupplung von Heterocyclen: c) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8354–8358; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8230–8234.
- [16] Die Deuterierungsexperimente und ihre Interpretation wurden durch eine aktuelle Arbeit von Hartwig und Simmons inspiriert: E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3120–3126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066–3072.
- [17] Details dieser Studie siehe Hintergrundinformationen.
- [18] K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9651–9653.
- [19] Aufsatz über Halogenbindung: P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 386–395.