

A Sonogashira-Hagihara keresztkapcsolási reakció

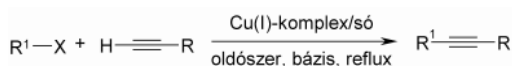
MOLNÁR Katalin* és HERMECZ István

BME Kihelyezett Gyógyszeripari Tanszék, Sanofi-aventis/Chinoin K+F, Tó utca 1-5, 1045 Budapest.

A modern szintetikus szerves kémiai reakciók között kiemelkedő jelentőségük a C-C kötés kialakítására az átmenetifém katalizálta keresztkapcsolási reakciók.¹ Ipari alkalmazásuk többek között biológiailag fontos molekulák és funkcionizált polimerek monomerjeinek szintézisének igen gyakori.² Napjainkban a széles körben elterjedt Suzuki-Miyaura és Heck reakciók mellett egyre több figyelem irányul a C(sp²)-C(sp) kötés kialakítást megvalósító Sonogashira-Hagihara kapcsolásra³ is, amelyről 3 kitűnő összefoglaló jelent meg a közelmúltban angol nyelven.⁴ Gyógyszerjelöltek előállításánál a Sonogashira-Hagihara reakciót 18,4%-ban alkalmazzák a Suzuki-Miyaura reakció 40,2%-os felhasználása mellett a C-C kötések 11,5%-os kialakításán belül.⁵ Magyar nyelven egy áttekintő közlemény enged némi bepillantást a Sonogashira-Hagihara reakció területére.⁶ Közleményünkben e területen elért újabb eredményeket kívánjuk röviden áttekinteni.

1. Bevezetés

Stephens és Castro 1963-ban sikeresen reagáltattak aril-jodidokat fenil- és propil-acetilénnel CuI jelenlétében (1. ábra).⁷ Eljárásukban az izolált 1-fenil- és 1-propilacetilén réz(I)-sójából 120 °C-on piridinben N₂ atmoszférában aril-jodidokkal jó termeléssel diszubsztituált (diaryl vagy arilal-kil) acetilénekhez jutottak 10 órás reakcióidővel. Ha az aril-jodid orto-helyzetben nukleofil szubsztituenst (hidroxil-, amino- vagy karboxilcsoportot) tartalmazott, akkor a kapcsolást követő gyűrűzárás eredményeként a megfelelő heterociklusos vegyületekhez jutottak.^{4c} Eljárásuk szélesebb körű elterjedését nehezítette, hogy a reakció magas hőmérsékletet igényel és a legtöbb réz(I)-só oldhatatlan szerves oldószerekben, ezért a reakció gyakran heterogén. A reakcióban képződő réz(I)-acetilid instabil és gyakran robbanásveszélyes. Emellett a reakció érzékeny az aril-jodid funkciós csoportjaira, és a termelés gyakran reprodukálhatatlan.



1. Ábra. A Stephens-Castro keresztkapcsolási reakció.

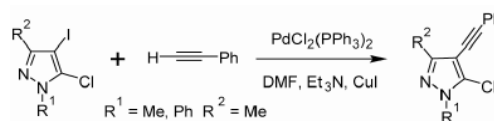
A reakció elterjedésében áttörést jelentettek Cassar⁸, továbbá Dieck és Heck⁹ 1975-ben a *J. Organomet. Chem.* lapjain megjelent egymást követő cikkei, amelyben a fenti reakciót Pd katalizátor [Pd(PPh₃)₄ komplex, illetve (Ph₃P)₂Pd(OAc)₂] jelenlétében valósították meg. Még ugyanebben az évben Sonogashira, Tohda és Hagihara publikálták azokat az eredményeiket, amely szerint katalitikus mennyiségű CuI jelenlétében Et₃NH oldatában a reakció már szobahőmérséklet körül is megvalósítható.¹⁰

A Sonogashira-Hagihara reakció főbb jellemzői:³

* email: kati_molnar_88@yahoo.com

- 1) A kapcsolás jodidokkal általában szobahőmérséklet körül végrehajtható.
- 2) A robbanásveszélyes réz-acetilidek in situ előállíthatók katalitikus mennyiségben réz(I)-sókkal.
- 3) A halogenidhez és az alkinhez viszonyítva általában elegendő 0,5-5 mól% réz(I)-sót [CuI, CuBr] alkalmazni.
- 4) Legtöbbször 1-10 mól% Pd(PPh₃)₂Cl₂ és Pd(PPh₃)₄ katalizátorral végzik a reakciót.
- 5) Az oldószernek és a reagenseknek nem kell vízmentesnek lenniük, de deoxigenezésük sokszor nélkülözhetetlen a Pd-katalizátor aktivitásának fenntartásához.
- 6) Az acetilén oxidatív homokapcsolásának (Glaser reakció) háttérbe szorítására gyakran bázis szolgál oldószerként, de alkalmanként társoldószer is használják.
- 7) A reakció mérete könnyen növelhető (>100g).
- 8) A kapcsolás sztereoszelektív, és a szubsztrát sztereokémiája megőrződik a termékben. (Számos közleményben található példát a kapcsolás ezen sajátosságára. Ezek közül néhányat sorolunk fel az irodalomjegyzékben.¹¹)
- 9) A szubsztrátok általános reaktivitási sorrendje a következő: vinil-jodid ≥ vinil-triflát > vinil-bromid > vinil-klorid > aril-jodid > aril-triflát ≥ aril-bromid >> aril-klorid.^{4c} A jodidok és bromidok reakciósebessége közti különbség lehetővé teszi a szelektív kapcsolást jodiddal bromid jelenlétében.
- 10) A reakció a funkciós csoportok széles körét elviseli az aromás- és vinil-halogenid szubsztráton. A kivételes funkciós csoport tolerancia megengedi e kapcsolás alkalmazását komplex molekulák totálszintézisének befejező fázisaiban is.
- 11) A kevésbé reaktív aril-halogenidek (bromidok, kloridok) és nagy térigényű szubsztrátok reakciója magasabb hőmérsékletet igényel.
- 12) Magas hőmérsékleten a terminális alkinnek mellékreakciókban vehetnek részt.

A Sonogashira-Hagihara kapcsolás a drágább és instabil aril- és vinil-jodidokkal valósítható meg könnyedén. Ha a szerves halogén rendszer aktivált, azaz elektronszegény, akkor a helyzet kedvezőbb. Az előbbiekhöz képest deaktivált aril-bromidok nehezebben vihetők kapcsolási reakciókba, míg a legolcsóbb, könnyebben elérhető aril-kloridok igazi kihívást jelentenek bármely keresztkapcsolási technológiában.^{4c} Az aril-kloridok kapcsolásának ezen kívül egy érdekes tulajdonsága, hogy a reakció során a réz inhibitorként viselkedik.



2. Ábra.

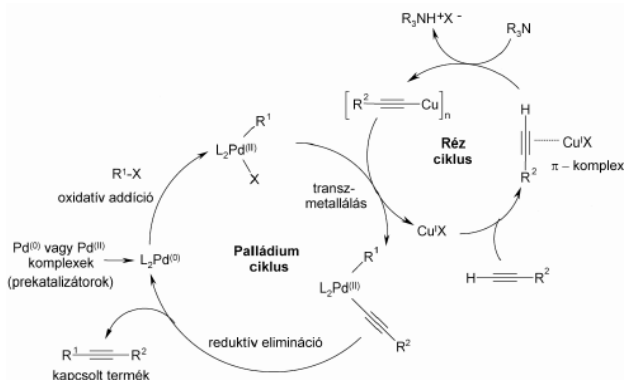
A halogének reaktivitási különbségét kihasználva szelektíven kapcsolunk 1,3-diszubsztituált-5-klor-4-jódpirazolatokat

fenil-acetilénnel a tipikus Sonogashira-Hagihara reakciókörülmények között (2. ábra).¹²

2. Reakciómechanizmus

A homogén réz katalizálta Sonogashira-Hagihara reakció pontos mechanizmusa nem ismert. Valószínű, hogy két független katalitikus körből, a palládium- és a réz-ciklusból áll (3. ábra).

A keresztkapcsolási reakciók palládium-ciklus működésének általánosan elfogadott mechanizmusa szerint az első lépésben a szubsztrát R^1-X ($R^1 =$ (het)aril, vinil; $X = I, Br, Cl, OTf$) rendszerint gyors oxidatív addíciója történik a koordinatívan telítetlen, 14-elektronos $Pd^{(0)}L_2$ komplexre, amely az alkalmazott reakciókörülmények között keletkezik a kiindulási palládium forrásból. Jól ismert, hogy a ligandumként és oldószerként alkalmazott n-elektronodonorok mint a foszfánok, aminok és éterek redukálják a $Pd^{(II)}$ -vegyületeket, σ -típusú komplexképzés – dehidropalladálás – redukatív elimináció útján a reakcióban résztvevő 0 oxidációs állapotú $Pd^{(0)}L_2$ katalizátorra.^{4c}



3. Ábra. A Sonogashira-Hagihara reakció mechanizmusa.

A rendszerint sebességhatározó oxidatív addíciós lépésben az R^1-X szubsztrát tulajdonságai döntőek: alacsony elektronsűrűségű C-X kötés [(C-I, C-OTs), pl. elektronszívó szubsztituens jelenléte] megkönnyíti a lépés lejátszódását.¹³ A következő lépésben kapcsolódik össze a két katalitikus kör. Ennek során a réz(I)-acetilid és az $RPdXL_2$ komplex transzmetallálásával kialakul a $R^1Pd(C\equiv CR^2)L_2$ komplex, amelyből *trans/cis* izomerizáció (melyet a jobb áttekinthetőség érdekében a 3. ábrán nem tüntettünk fel), majd redukatív elimináció után keletkezik a helyettesített alkin. Ezzel egy időben regenerálódik a katalizátor.

Ugyan a homogén réz-kör pontos mechanizmusa nem ismert, nagy valószínűséggel első lépésben egy alkin – $Cu(I)X$ π -komplex jön létre, amelyben az alkin protonja savasabbá válik. Így az alkalmazott amin már könnyen deprotonálja, majd a képződött anion réz(I)-acetiliddé alakul, amely részt vesz a palládium-kör transzmetallálási lépésében.^{14a} Azonban a keletkező réz(I)-acetilid polimer struktúrát is felvehet, amely jelentősen befolyásolhatja a reakciót.^{14b}

3. Reakciókörülmények

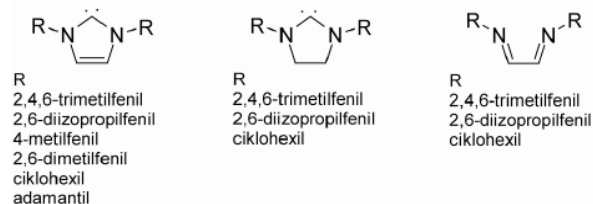
A leggyakrabban a $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ és $Pd(PPh_3)_4$ katalizátorokat alkalmazzák. Ezekon kívül még a $Pd(OAc)_2$, a $Pd(dba)_2$,

a $Pd_2(dba)_3$, a $Pd(dppe)Cl_2$, a $Pd(dppp)Cl_2$, és a $Pd(dppf)Cl_2$ katalizátorok is sokszor előfordulnak. A $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ előnye a $Pd(PPh_3)_4$ katalizátorral szemben, hogy stabilabb és jobban oldódódik. A katalizátort általában 5 mól%-ig alkalmazzák. A $Pd^{(II)}$ -sók mint a $Pd(OAc)_2$, a $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ vagy a $PdCl_2(PhCN)_2$ alternatív megoldások, amelyek előzetes aktiválást igényelnek, hogy aktív $Pd^{(0)}$ vegyületté alakuljanak.¹⁵ A redukáló ágens ebben az esetben amin vagy foszfán. Kapcsolásokat sikeresen végeztek egyéb Pd katalizátorokkal^{4b} és hordozókra felvitt Pd részecskével is, amelyek egyes képviselőjét több ciklusban is alkalmazták.¹⁶

A PPh_3 helyettesítése elektronban gazdagabb ligandummal [$P(t-Bu)_3$, $P(o-Tol)_3$ vagy $P(Cy)_3$] megkönnyíti az aril-halogenidekre történő oxidatív beékelődést, és így a deaktivált aril-bromidok vagy kisebb reakciókészségű aril-kloridok is reakcióba vihetők. Ezen felül a nagyobb térigényű ligandum eltolja a $Pd^{(0)}L_2$ disszociációját az oxidatív addícióban aktív $Pd^{(0)}L$ komplex felé.

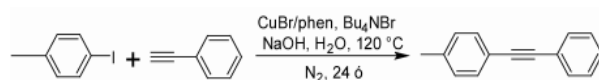
Kokatalizátorként 0,5-5 mól% réz(I)-sót [CuI vagy $CuBr$] használnak a halogenidhez vagy az alkinhez képest. (A rézmentes keresztkapcsolást a 4. fejezet tárgyalja).

A fentiekben említett, oxidációra érzékeny foszfánok mellett a nukleofil karakterű, N-heterociklikus karbének (NHC) ugyancsak alkalmasak alternatív ligandumnak (4. ábra).¹⁷



4. Ábra. Nukleofil karbének, kapcsolódó diazabutadiének.

Oldószerként gyakran alkalmaznak amint egyedül (pl. dietilamin¹⁰) vagy más oldószerekkel (pl. MeOH, CH_2Cl_2 , MeCN, THF, EtOAc, DMF, DMA, dioxán, PhMe) együtt. Újabban sikeresen alkalmaznak ionos oldószereket [$bmim(PF_6)$, $bmim(BF_4)$, $emim(SO_4Et)$, C_4PyNO_3] is.¹⁸ Kapcsolási reakciókat megvalósítottak vízben is. A vízben történő szintézisnél figyelembe kell venni a katalizátor/ligandum rendszer víztoleranciáját és a szubsztrát oldhatóságát és reaktivitását. Yang és mtsai 1-jód-4-metilbenzol és fenilacetilén vízben történő kapcsolásakor a legjobb eredményt 10 mól% $CuBr$, 20 mól% phen, 20 mól% Bu_4NBr (mint PTC) és 2 ekv. NaOH alkalmazásakor érték el (5. ábra).^{19a} Ismert vizes közegben végrehajtott rézmentes változat is.^{19b}



5. Ábra.

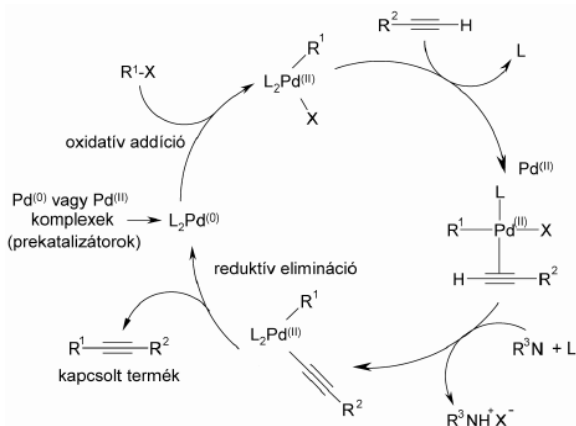
Mikrohullám²⁰ és ultrahang²¹ besugárzással a kapcsolási reakciók gyorsíthatók.

Az acetilén komponens homokapcsolását redukatív körülmények kialakításával (kb. 2% H_2 gázt tartalmazó N_2 vagy Ar atmoszféra,^{22a} vagy 2-6 mól% aszkorbinsav adagolása a reakcióelegybe^{22b}) vissza lehet szorítani.

4. Rézmentes Sonogashira-Hagihara kapcsolás (Heck-féle alkinilezési reakció)

A katalitikus rendszer reaktivitásának növelésével a Sonogashira-Hagihara keresztkapcsolási reakció végrehajtható rézmentes körülmények között is. A rézmentes körülmények között megvalósított eljárásokat a Sonogashira-Hagihara reakció Heck típusú változatának is nevezik.

Figyelembe kell venni azonban, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható egyszerű palládium sók mint a PdCl_2 vagy a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, amelyek számos palládium komplex kiindulási anyagai, kis mennyiségű rézet is tartalmazhatnak. Ezen kívül réz és egyéb szennyezőket minden olyan eszköz és komponens is bevihet a rendszerbe, amely érintkezésbe kerül a reakcióeleggyel. Ez pedig kétségeket ébreszt néhány „rézmentes” Sonogashira-Hagihara reakcióval szemben.^{4b}



6. Ábra. A rézmentes Sonogashira-Hagihara reakció mechanizmusa.

A rézmentes Sonogashira-Hagihara reakció mechanizmusa sem ismert pontosan (6. ábra).²³ Az első lépés az $\text{R}^1\text{-X}$ oxidatív addíciója a Pd^0L_2 komplexre. A második lépésről vita folyik. A reakcióban alkalmazott aminok általában nem elég bázikusak ahhoz, hogy deprotonálják az alkint a $\text{transz-R}^1\text{PdXL}_2$ komplexszel való reakcióhoz. Az oxidatív addíció bekövetkezése előtt az alkin hármas kötése koordinálódhat a Pd^0 komplexhez $\eta^2\text{-R}^2\text{C}\equiv\text{CH}\text{PdXL}_2$ átmeneti komplexet képezve, amelyet az amin ezután már könnyen deprotonál. A kialakult új komplexből $[\text{R}^1\text{Pd}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{L}_2]$ redukzív eliminációval képződik a kapcsolt termék, a $\text{R}^1\text{-C}\equiv\text{C-R}^2$.

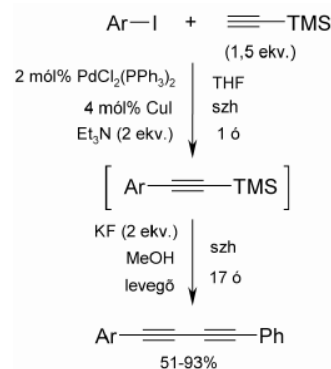
Ezen kapcsolási reakciókban a bázis szerepe kritikus. Az amint általában feleslegben adják a reakcióhoz, vagy mint oldószert alkalmazzák. Szekunder aminok mint piperidin, morfolin, $(i\text{Pr})_2\text{NH}$, bizonyítottan hatásosak. Az amin a $\text{transz-R}^1\text{-PdX}(\text{PPh}_3)_2$ komplex egyik Ph_3P ligandumát reverzibilisen helyettesítve alakítja ki a $\text{R}^1\text{PdX}(\text{PPh}_3)(\text{amin})$ komplexet, melynek egyensúlyi állandója az R^1 -től, X-től, a bázicitástól és az amin sztérikus tulajdonságától függ. Az amin és az alkin versenyzik a $\text{R}^1\text{-PdX}(\text{PPh}_3)_2$ komplex egyik foszfán ligandumjának szubsztitúciójáért. A gyakran nagy feleslegben vagy oldószerként használt amin elősegíti a foszfán szubsztitúcióját az aminnal. Ezek a komplexek jelentős hatással lehetnek a rézmentes Sonogashira-Hagihara reakciók reakciómechanizmusára.^{4c}

Rézmentes Sonogashira-Hagihara kapcsolással jó hozammal sztereoselektíven, a konfiguráció megtartásával

állítottak elő alkinil-ciklopropánokat $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, Xphos ligandum és Cs_2CO_3 bázis jelenlétében *cisz*-2-jód-ciklopropán-metanolok és fenil-acetilén reakciójával MeCN-ben.²⁴ Kevésbé poláris oldószerben, THF-ben és toluolban is jó termeléssel keletkeztek a várt termékek. Az aril-alkinek mellett triizopropil-szilil-acetilén és alifás csoportot tartalmazó alkinek is hasonlóan reagáltak. A *transz*-2-jód-ciklopropán-metanolnál is jó termelést lehetett elérni. 2-Jód-ciklopropán-karboxamidokat csak magasabb hőmérsékleten, toluolban sikerült reakcióba vinni.

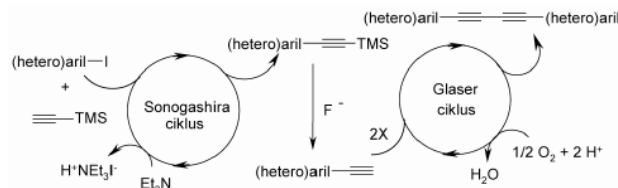
5. Sonogashira – Glaser kapcsolás

Bár számos hatásos stratégiát alakítottak ki a Glaser-típusú acetilén dimerizációra, a fő kihívást a terminális alkinek polimerizációs hajlama, továbbá egyes alkinek instabilitása jelenti. Célszerű olyan reakcióutat kidolgozni, ahol a vegyületeket nem kell izolálni. Mind a Sonogashira-Hagihara, mind a Glaser kapcsolást a Pd-Cu komplex katalizálja, így a két reakció összekapcsolható egy konsekutív Pd/Cu katalizálta „egy üst” eljárásban. Merkul és mtsai egy pszeudo négy komponensű szintézist dolgoztak ki szimmetrikus 1,4-bisz(het)aril-1,3-butadiinek előállítására (7. ábra).²⁵ Először a jód vegyületet levegő (oxigén) kizárásával reagáltatják trimetil-szilil-acetilénnel standard Sonogashira-Hagihara reakciókörülmények között, majd KF hozzáadással in situ eltávolítják a TMS védőcsoportot, és a keletkezett trimetil(ariletinil)szilánt levegő oxigénjével oxidálva hajtják végre a Glaser-típusú kapcsolást.



7. Ábra. A Sonogashira-Glaser kapcsolás.

Figyelemreméltó a reakció funkciós csoport toleranciája, továbbá, hogy elektronhiányos és -dús hat- és öttagú heterociklusos jodidok is könnyen reakcióba vihetők. A reakciók előfeltétele a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI és Et_3N jelenléte, hiszen bármelyik komponens hiányakor a hozam drámaian csökkent. A prekursor (het)aril-jodid elektronban gazdag, szegény vagy akár semleges is lehet. A reakció tolerálja az *orto*, *para*, és *meta* helyzetű szubsztituenseket,



8. Ábra. A konsekutív, „egy üst” Sonogashira-Glaser kapcsolási reakció mechanizmusa.

megvalósítható nitro-, ciano-, észter-, amid-, karbamát-, karbamid-csoportot tartalmazó aril-jodidokkal, és nem szükséges a hidroxil- és az aminocsoport védelme sem.

A konszekutív Sonogashira-Glaser kapcsolás javasolt mechanizmusát a 8. ábra szemlélteti.

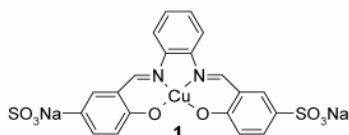
6. Kapcsolás egyéb fémekkel

A Sonogashira-Hagihara reakciót nemcsak Pd és Cu származékok, hanem egyéb fémkomplexek (Cu, Au, Fe, Ru, Co, Ni, In, Ag és Sm) is katalizálhatják megfelelő ligandumokkal kombinálva. E reakciókat is a Sonogashira-Hagihara reakció változatainak tekintik.²⁶ A kapott eredményeket azonban kellően körültekintően kell értékelni, mert Novák és mtsai, továbbá Buchwald és Bolm is felhívták a figyelmet arra, hogy az esetleg jelenlévő egyéb fém-szenyvezések, akár 10-100 ppb mennyiségben is (!) (pl. Pd), drámaian befolyásolhatják a keresztkecsolási reakciót.²⁷

6.1. Réz katalizálta kapcsolás

Számos közlemény számol be csak rézion és bázis jelenlétében, Pd forrás nélkül megvalósított Sonogashira-Hagihara kapcsolásról. E megoldás előnye, hogy nem alkalmaz igen drága Pd forrást, és lényegesen magasabb rézszennyezés (250 ppm) engedhető meg orális gyógyszerkészítmények hatóanyagában, mint Pd esetén (10 ppm). Az eljárások hátránya, hogy jelentős mennyiségű (5-10%) katalizátort és ligandumot (15-20%), továbbá magas reakcióhőmérsékletet (90-145 °C) igényelnek.

Vízben valósították meg acetilének és aril-jodidok kapcsolását CuI és PPh₃ (15-20%) jelenlétében mikrohullám besugárzás mellett K₂CO₃ és TBAB,²⁸ illetve nyomástartó edényben KOH alkalmazásával.²⁹ Újabban beszámoltak CuI használatáról DMF-ben 8-hidroxi-kinolin,³⁰ ismételtel felhasználható szilárd hordozóhoz rögzített prolin,³¹ továbbá L-prolin és KF/Al₂O₃ alkalmazása mellett.³² Wang és mtsai egy lépésben jutottak biciklusokhoz 2-jód-anilinekből és -fenolokból aril-acetilénekkel alkoholokban CuI katalizátor és DBU ligandum jelenlétében.³³ További vizsgálatokkal azonban kimutatták, hogy ezt a reakcióelegyben 100 ppb mennyiségben jelen levő Pd szennyezésnek köszönheték. Sikeresen alkalmaztak CuBr-ot (20 mól%), DBU-t (20 mól%) és K₂CO₃-ot (3 ekv.) együtt DMF-ben.³⁴ Monnier és mtsai aril-jodidokat alkil- és arilacetilénekkel Cu(acac)₂ katalizátor, 1,2-difenil-1,3-di-oxopropán ligandum és K₂CO₃ jelenlétében reagáltattak sikeresen DMF-ben 90-120 °C-on.³⁵ Ligandum alkalmazása nélkül fenil-acetilén Glaser-típusú homokapcsolása történt. Li és mtsai Cu(acac)₂·H₂O katalizátor jelenlétében DMSO-ban, ligandum nélkül kaptak jó hozamokkal keresztkecsolt termékeket.³⁶ Yu és mtsai vizes közegben 1 Cu^(II) komplex (9. ábra) és Bu₄NBr jelenlétében hajtottak végre keresztkecsolási reakciókat.³⁷ 2-Jód-anilinnél és aril-acetilénből 2-aril-indolokhoz jutottak.

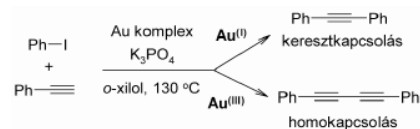


9. Ábra.

6.2. Arany katalizálta kapcsolás

Az Au^(I)-ion, mint a Pd fém és Cu^(I)-ion, 10d elektronkonfigurációval rendelkezik, ezért várhatóan helyettesítheti ezeket keresztkecsolási reakciókban.³⁸ Az izoelektronos fémcentrum azonban nem elegendő feltétel a hasonló reaktivitáshoz.³⁹ Az Au katalizálta Sonogashira-Hagihara reakciókkal kapcsolatban részben egymásnak ellentmondó közlemények is találhatók.

Corma és mtsai jód-benzol és fenil-acetilén reakciójában 9:1 arányban jutottak keresztkecsolt és homokapcsolt vegyületekhez nanokristályos CeO₂ hordozón rögzített Au jelenlétében (10. ábra).³⁸ Röntgendiffrakciós fotoelektron spektroszkópiával kimutatták, hogy Au⁽⁰⁾, Au^(I) és Au^(III) részecskék egyaránt találhatók a hordozó felületén. Véleményük szerint a keresztkecsolást az Au^(I), míg a fenil-acetilének homokapcsolását az Au^(III) katalizálja. A megszerzett ismeretek birtokában Au^(I) katalizátorokkal sikeresen hajtottak végre keresztkecsolásokat.



10. Ábra. Az Au^(I) és Au^(III) ionok által katalizált kapcsolások.

Lauterbach és mtsai szerint AuI és dppe ligandum csak Pd⁽⁰⁾ komplex jelenlétében katalizálja a keresztkecsolási reakciókat.³⁹ Corma és mtsai szerint a fenil-acetilén és jód-benzol közötti keresztkecsolást Au nanorészecskék Pd szennyezés nélkül is katalizálják.⁴⁰ Újabban részletes vizsgálatokkal igazolták,⁴¹ hogy Au nanorészecskéknel heterogén fázisban történik reakció, és a felületen lévő Au⁽⁰⁾ az aktív forma, míg az Au^(I) és Au^(III) inaktívak. Oldatban lévő Au részecskék nem fejtenek ki katalitikus aktivitást.^{41c}

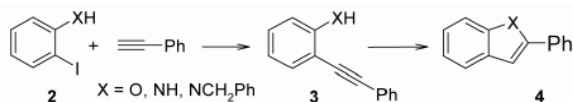
Szilíciumoxid nanorészecskékre vitt arannyal, mikrohullám besugárzás mellett de Silva és mtsai DMF-ben K₂CO₃ bázis jelenlétében közepes - jó hozamokkal reagáltattak aril-bromidokat és -jodidokat fenilacetilénnel és 1-oktinnal.⁴² Li és mtsai aril-jodidok és -bromidok reakcióját vizsgálta terminális alkinekkal AuI és ddpf jelenlétében.⁴³ Az oldószer, a ligandumok, a bázisok és az aranyforrások hatását a *p*-jód-anizol és fenil-acetilén keresztkecsolási reakcióján tanulmányozták. Legjobb oldószernek a toluol és a xilol, ligandumnak 1, illetve 2 mól%-ban a dppf, bázisnak a K₂CO₃, a Na₂CO₃ és a Cs₂CO₃, aranyforrásnak pedig 0,5, 1, illetve 2 mól%-ban az AuI, 1 mól%-ban pedig az AuCl bizonyult. Aril-jodidok és -bromidok reakcióját vizsgálva megállapították, hogy elektronsemleges, -dús és -szegény aril-jodidok kedvezően reagálnak fenil-acetilénnel. A reakció nem tolerálta az *orto*-helyettesítést, továbbá az elektronban gazdag aril-bromidokat. Pl. a *p*-bróm-anizol csak gyenge hozammal adta a kívánt termékeket.

6.3. Vas katalizálta kapcsolás

A vas-sók alkalmazását alacsony költségük és nem toxikus jellegük teszik vonzóvá.

Carril és mtsai FeCl₃-ot megfelelő ligandumokkal kombinálva sikeresen vitték aril-jodidokat keresztkecsolási

reakciókba terminális acetilénekkel.⁴⁴ Fenil-acetilén és PhI kapcsolási reakciójában különféle Fe^(III)-só, ligandum és bázis kombinációját tesztelték. A legjobb eredményt FeCl₃-dmeda rendszerben Cs₂CO₃ jelenlétében toluolban forralva 120 óra alatt érték el (95%). A reakcióidő csökkenésével a hozam drámaian csökkent. Míg aril-jodidokkal jó - kiváló eredményeket értek el, addig sem fenil-bromiddal, sem fenil-toziláttal nem sikerült nyomnyi terméknél többet izolálniuk. Aril-acetiléneket és trietil-szilil-acetiléneket is hatékonyan vittek arilezési reakcióba, ám az alkil-szubsztituált acetilének kevésbé voltak reaktívak. Érdekes, hogy alkin homokapcsolást a FeCl₃ oxidatív sajátsága ellenére sem detektáltak egyik reakciónál sem. Míg 2-jód-anilin és *N*-benzil származéka (**2**, X = NH, NCH₂Ph) szelektíven, magas hozammal a **3** (X = NH, NCH₂Ph) keresztkapcsolt termékeket adta, a 2-jód-fenolból kapott termék (**3**, X = O) továbbreagált, és intramolekuláris reakcióban 2-fenil-benzofurán képződött (**4**, X = O) (11. ábra).



11. Ábra.

Sawant és mtsai FeCl₃ (0,15 mól%) és PPh₃ (0,3 mól%) alkalmazásával K₃PO₄ (2 mmól) bázis jelenlétében 48 órás reakcióidővel refluxáló toluolban sikeresen reagáltattak (het)aril-jodidokat terminális acetilénekkel.⁴⁵ Brómfenol, orto helyettesített fenil-jodidok, 4-nitrofenil-jodid, továbbá 2-piridil-, (1-metil-2-imidazolil)-, (3-metoxifenil), és (3-amino-fenil)-acetiléneket nem tudtak reakcióba vinni. Liu és mtsai (het)aril-jodidokat Fe(acac)₃ katalizátor és 2,2-bipiridin jelenlétében reagáltattak sikeresen aril-acetilénekkel toluolban forrásponton Cs₂CO₃ bázis jelenlétében 42 óra alatt.⁴⁶ Firouzabadi és mtsai paramágneses Fe₃O₄ nanorészecskéket alkalmaztak etilén-glikol oldószerben aril-jodidok és aktivált hetaril-bromidok és acetilének kapcsolásánál.⁴⁷ A katalizátor külső mágneses tér alkalmazásával könnyen eltávolítható a reakcióelegyből, és lényeges aktivitáscsökkenés nélkül többször visszaforgatható.

Többben Cu kokatalizátort is alkalmaztak egyidejűleg. Mao és mtsai⁴⁸, továbbá Volla és Vogel⁴⁹ Fe(acac)₃ (20 mól%), CuI (20 mól%) katalizátorrendszer alkalmazott K₃PO₄ ill. Cs₂CO₃ jelenlétében 140 °C-on DMSO és NMP oldószerben. Mao és mtsai gyenge - közepes hozamokkal aril-bromidokat is reagáltatni tudtak 10 mól% jodid jelenlétében, de aril-kloridok ilyen körülmények között sem reagáltak. 2-Jód-anilinból 57%-os hozammal jutottak 2-fenil-indolhoz (**4**, X = NH).⁴⁸ A Volla és Vogel által alkalmazott reakciókörülmények között a PhBr és a PhCl nem reagált, a 4-nitrofenil-jodid pedig bomlott, többek között nitrobenzollá és anilinná.⁴⁹ Huang és mtsai⁵⁰ Fe₂O₃ (0,1 ekv.), Cu(acac)₂ (0,1 ekv.), TMDA (0,1 ekv.); Tran és mtsai⁵¹ vaspor (0,1 ekv.), CuI (0,1 ekv.), PPh₃ (0,1 ekv.) rendszereket alkalmaztak sikeresen Cs₂CO₃ bázis mellett DMF-ben 135 °C-on. Huang és mtsai 42%-os hozamot értek el bróm-fenol és fenil-acetilén reakciójában.⁵⁰

6.4. Ruténium katalizálta kapcsolás

Hordozóra vitt Ru rendszerek könnyen előállíthatók, de katalizátorként való alkalmazásukat kevésbé tanulmányozták.

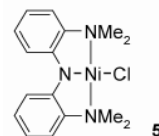
Park és mtsai 4-jódacetofenon és fenil-acetilén reakcióját különféle hordozóra vitt Ru katalizátorral vizsgálták.⁵² Megfigyelték, hogy a hordozó és szerkezete döntő szerepet játszik a katalizátoraktivásban. A legjobbnak az Al₂O₃ bizonyult 5%-os fémtartalommal, egyenletes Ru nanorészecske eloszlással a hordozón. A reakció még réz kokatalizátor jelenléte nélkül is jó termeléssel (95% helyett 85%) zajlott. Rézmentes körülmények között Ru/Al₂O₃ katalizátorral terminális alkineket aril-jodidokkal reagáltattak az optimált reakciókörülmények között. A terméket jó - kiváló hozamokkal kapták. A heterogén katalizátor visszanyerhető a kapcsolás után, és a katalitikus aktivitása sem romlik számottevően a következő reakciókörben.

6.5. Kobalt katalizálta kapcsolás

A hatalmas felületű átmenetifém nanorészecskék igen aktív katalitikus rendszerek. Bao és mtsai üreges nanoméretű Co gömböcskéket használtak aril-jodidok és -bromidok butil- és fenil-acetilénnel megvalósított kapcsolásához PPh₃ (10 mól%), CuI (2 mól%) és K₂CO₃ bázis jelenlétében NMP-ben.⁵³ A katalizátor előnye, hogy olcsó, újrafelhasználható, és a reakció lényegében érzéketlen a szubsztituens elektronos sajátságára.

6.6. Nikkel katalizálta kapcsolás

Olcsó alternatívát jelent a Pd katalizálta reakciókkal szemben a Wang és mtsai által alkalmazott ultrafinom nikkelpor tartalmazó katalitikus rendszer.⁵⁴ Aromás és alifás terminális alkineket kapcsoltak aromás, heteroaromás és vinil-jodidokkal, illetve (het)aril-bromidokkal izopropanolban CuI, PPh₃ és KOH jelenlétében kiváló - megfelelő termeléssel. A nikkelpor szemcsemérete döntő. A reakció érzéketlen a szubsztituens helyzetére és elektronos sajátságára. A katalizátor több egymást követő felhasználás során sem veszít aktivitásából. Ni(PPh₃)₂Cl₂ katalizátor és CuI kokatalizátor alkalmazásával aril-jodidok és acetilének reakcióját Bakherad és mtsai vízben Cs₂CO₃ és nátrium-laurilszulfát jelenlétében 60 °C-on,⁵⁵ Beletskaya pedig K₂CO₃-tal vizes dioxánban 100 °C-on valósította meg.⁵⁶



12. Ábra.

Hu és mtsai sikeresen vittek reakcióba alkil-halogenideket **5** nikkel tartalmú katalizátor (12. ábra) alkalmazásával dioxánban.⁵⁷ Alkil-jodidok acetilénekkel (1,3 ekv.) CuI (3 mól%) kokatalizátor és Cs₂CO₃ (1,4 ekv.) bázis jelenlétében forrásponton 16 óra alatt reagáltak. Alkil-bromidok 20 mól% NaI, míg alkil-kloridok 20 mól% Bu₄NI jelenlétében reagáltak 140 °C-on.

6.7. Indium katalizálta kapcsolás

Prajapati és mtsai 1 mól% InCl₃ katalizátorral Pd-, Cu- és foszfánligandummentes körülmények között kapcsoltak fenil-acetilént (het)aril-halogenidekkel (I, Br, Cl, F!) benzolban 3,5-4 óra alatt közel azonos termeléssel.⁵⁸ A reakciók tisztán és melléktermék keletkezése nélkül játszódtak

le, ahol az aril-halogenid szubsztituense sem befolyásolta a reakciót. Sakai és mtsai katalitikus mennyiségű InBr_3 és $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ jelenlétében piperidinben kapcsoltak acetiléneket (het)aril-jodidokkal szobahőmérsékleten.⁵⁹ 2-Jód-anilinnél kapcsolattal termékhez jutottak.

6.8. Ezüst katalizálta kapcsolás⁶⁰

Li és Wang *p*-jód-toluol és fenilacetilén közötti keresztkecsapcsolás körülményeit vizsgálták AgI katalizátorral.⁶¹ Megfelelő bázisnak a K_2CO_3 , ligandumnak a PPh_3 bizonyult. A közel azonos eredményt adó oldószerek közül (DMF, DMA, EtOH, *i*PrOH) a további vizsgálatokat DMF-ben 100 °C-on végezték. Az optimalizált körülmények között az aril-jodidok és az aktivált aril-bromidok aromás és alifás alkinokkal könnyen reagáltak, míg elektronban gazdag aril-bromidból csupán közepes eredményt sikerült elérniük.

Mori és mtsai aril-jodidokat $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátor és Ag_2O aktivátor alkalmazásával reagáltattak acetilénekkel THF-ben 60 °C-on.⁶² Hasonló reakciókörülmények között 4-metoxifenil-bromid, és -tozilát nem reagált, de β -bróm-sztiroil sikeresen reagáltattak. Zhu és mtsai hipervalens jodónium sókat ($\text{Ar}_2\text{I}^+\text{X}^-$) acetilénekkel 5 mól% PdCl_2 katalizátor, 5,1 mól% AgCl kokatalizátor és Et_3N bázis jelenlétében szobahőmérsékleten MeCN oldószerben reagáltatva 15-40 perc alatt kaptak keresztkecsapcsolt termékeket.⁶³

6.9. Szamárium, ródium és ruténium katalizálta kapcsolás

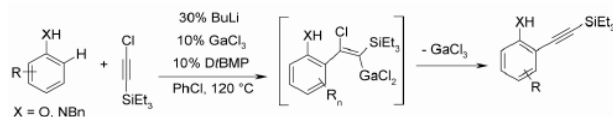
Mao, Ji és mtsai egy sor fém katalitikus aktivitását vizsgálták 130 °C-on PEG-600 oldószerben K_2CO_3 jelenlétében 24 órás reakcióidő mellett 4-jód-anizol és fenil-acetilén reakciójában.⁶⁴ ICP-MS vizsgálattal bizonyították, hogy az összes alkalmazott anyagban az esetleges Pd szennyezés biztosan 10 ppb mennyiség alatt volt. A vizsgált fémporok (Sn 0%, Te ~4%, Mg ~6%, Cd és Al ~9%, Cu ~24%, In ~35%, Fe ~37%, Ni ~61%) közül a Sm por (cc. 350 μm) adta a legjobb eredményt (84%). Hasonló reakciókörülmények között aril-jodidokat reagáltattak aril-acetilénekkel. Aril-bromidok kisebb hozammal reagáltak. Lambert és mtsai⁶⁵ fenil-acetilént jód-benzollal heterogén fázisban Rh nanorészecskék, Park és mtsai⁶⁶ pedig acetiléneket aril-jodidokkal Al_2O_3 felületére vitt Ru jelenlétében vittek keresztkecsapcsolási reakciókba.

7. Inverz Sonogashira kapcsolás

Újabb növekvő érdeklődés övezi a Sonogashira-Hagihara reakció komplementer változatát, az ún. "inverz" Sonogashira reakciót, amelyben egy C-H kötés direkt alkinilezése történik alkinil-halogeniddal.⁶⁷

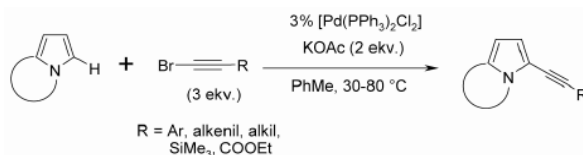
Az „inverz Sonogashira kapcsolás” kifejezés Trofimov és mtsaitól származik, akik pirrol származékokat kapcsolattak 1-bróm-alkinokkal Al_2O_3 felületén oldószer alkalmazása nélkül.⁶⁸ Aromás vegyületek katalitikus, direkt alkinilezését Yamaguchi és mtsai vizsgálták először.⁶⁹ Fenolokat ($\text{X}=\text{O}$) kapcsolattak klór-alkinnel katalitikus mennyiségű főcsoportbeli fémsó (GaCl_3), illetve BuLi és DtBMP bázis jelenlétében (13. ábra).^{69a} Különbéféle alkinil-fenolokat állítottak elő

kizárólagosan *orto* szelektivitással. Később így *N*-benzil-anilinek direkt alkinilezését is végrehajtották.^{69b}



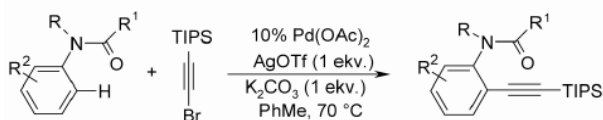
13. Ábra.

2007-ben Gevorgyan és mtsai az első átmenetifém katalizálta direkt alkinilezési reakciót publikálták elektronban gazdag, kondenzált *N*-heterociklusokon (14. ábra).⁷⁰ Pd katalizátor jelenlétében hatékonyan és regio szelektíven alkinileztek indolozin-, pirrolokinolin-, pirroloizokinolin- és pirrolooxazol-származékokat bróm-alkinnel. Felismerték, hogy az alkinil-palládium intermedier reaktivitása hasonló az aril-palládium vegyületére, amiről ismert, hogy elektrofil mechanizmussal vesz részt az indolizinek arilezésében.



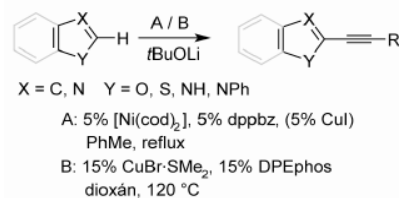
14. Ábra.

Chatani és mtsai ismerték fel az átmenetifémek használatának előnyeit az anilidek alkinilezésében.⁷¹ Anilidekből aril-alkinokat képeztek $\text{Pd}^{(II)}$ katalizálta direkt *orto* alkinilezéssel (15. ábra). A reakcióhoz Ag-sót használtak, és mivel $\text{Pd}^{(0)}$ -vegyület nem vesz részt a katalitikus ciklusban, halogén szubsztituensek is jelen lehetnek.



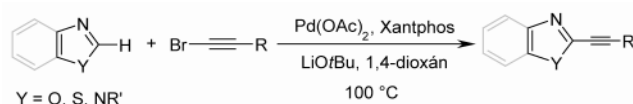
15. Ábra.

$\text{Ni}^{(0)}$ és $\text{Cu}^{(I)}$ katalizálta inverz Sonogashira reakciókban Miura és mtsai,⁷² illetve Besselièvre és Piguel⁷³ azolok reakcióját vizsgálták különféle alkinil-bromidokkal (16. ábra).



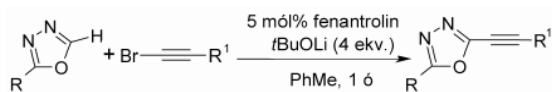
16. Ábra.

Kim és Chang vizsgálta azolok és azolinok reaktivitását fordított Sonogashira kapcsolási reakciókban 1-bróm-alkánokkal. A vizsgált bázisok (CsOAc , K_2CO_3 , LiOtBu) közül a LiOtBu biztosította a legjobb hozamot (17. ábra).⁷⁴



17. Ábra.

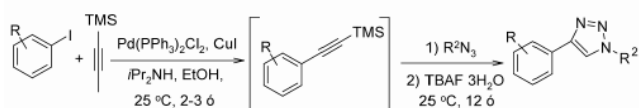
Miurák a közelmúltban számoltak be 1,3,4-oxadiazolok réz katalizálta direkt alkinilezéséről szobahőfokon. A reakcióhoz CuI/1,10-fenantrolin katalizátort és LiOtBu bázist használtak toluolban (18. ábra).⁷⁵



18. Ábra.

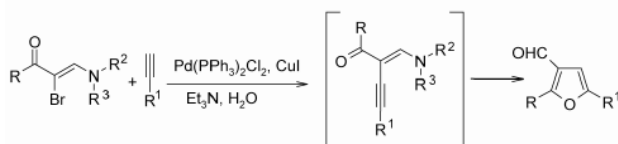
8. Sonogashira-Hagihara keresztkapcsolt termékek alkalmazása

A Sonogashira-Hagihara keresztkapcsolási reakció termékei új utakat nyitnak meg természetes⁷⁶ és heterociklusos vegyületek⁷⁷ szintézisére. Terjedelmi korlátok miatt a gyakorlati alkalmazások bemutatására nincs mód, de néhány idevágó közleményt felsorolunk az irodalomjegyzékben,⁷⁸⁻⁸² és két példát az alábbiakban mutatunk be röviden. Novák és mtsai jód-benzolokból a Sonogashira-Hagihara és a "Click"-reakciók kombinálásával "egy üst" eljárásban állítottak elő 1-szubsztituált-4-aryl-1,2,3-triazolokat (19. ábra).⁷⁸



19. Ábra.

Legújabb Li és mtsai 3-formil-furán származékokhoz jutottak kaskád reakcióban (20. ábra).⁷⁹



20. Ábra.

Alkalmazott rövidítések

acac	acetilaceton
bmim(PF ₄)	1- <i>n</i> -butil-3-metilimidazólium-tetrafluorofoszfát
bmim(PF ₆)	1- <i>n</i> -butil-3-metilimidazólium-hexafluorofoszfát
C ₄ PyNO ₃	1-butil-piridinium-nitrát
cod	1,5-ciklooktadién
Cy	ciklohexil
dba	dibenzilidén-aceton
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamid
dmeda	<i>N,N'</i> -dimetiletiléndiamin
DPEphos	bis[2-(difenilfoszfano)fenil]éter
dppbz	1,2-bisz(difenilfoszfanil)benzol
dppe	1,2-bisz(difenilfoszfano)etán
dppf	1,1'-bisz(difenilfoszfanil)ferrocén
dppp	1,3-bisz(difenilfoszfano)propán
DiBMP	2,6-di(<i>tert</i> -butil)-4-metilpiridin
emim(SO ₄ Et)	3-etil-1-metilimidazólium-etilsulfát
NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidon
<i>o</i> -Tol	<i>orto</i> -Tolil
phen	1,10-fenantrolin
PTC	fázistranszfer körülmények

TBAF tetrabutylammónium-fluorid
Xantphos 4,5-bis(difenilfoszfano)-9,9-dimetilxantén
Xphos 2-diciklohexilfoszfano-2',4',6'-triizopropilbifenil

Hivatkozások

1. a) Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047-9050. b) Negishi, E.; de Meijere, A.; Eds. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **2002**. c) de Meijere, A.; Diederich, F.; Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH:Weinheim, **2004**.
2. a) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027-3043. b) Tucker, C.E.; de Vried, J.G. *Topics in Catalysis* **2002**, *19*, 111-118.
3. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis – Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier: New York, **2005**, pp 424-425 és 681-682.
4. a) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121; DOI: 10.1039/c1cs15071e. b) Doucet, H.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 834-871. c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
5. Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451-3479.
6. Timári, G. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2005**, *111*, 177-184.
7. Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163. és *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.
8. Cassar, L. J. *Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257.
9. Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.
10. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
11. a) Uenishi, J.; Matsui, K.; Ohmiya, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 141-149. b) Hao, W. Y.; Jiang, J. W.; Cai, M. *Z. Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 773-776. c) Ganesh, M.; Namboothiri, I. N. N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11973-11983.
12. Eller, G. A.; Vilkauskaitė, G.; Arbačiauskienė, E.; Šačkus, A.; Holzer, W. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 541-547.
13. Gottardo, C.; Kraft, T. M.; Hossain, M. S.; Zawada, P. V.; Muchall, H. M. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 410-415.
14. a) Bertus, P.; Fécourt, F.; Bauder, C.; Pale, P. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 12-14. b) Zuidema, E.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4181-4185.
15. Bräse, S.; Kirchoff, J. H.; Köbberling, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 885-939.
16. Molnár, Á. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251-2320.
17. a) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* DOI: 10.1039/c1cs15088j. b) Dubbaka, S. R. *Synlett* **2005**, *4*, 709-710. c) Hillier, A. C.; Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Lee, H. M.; Yang, C.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 69-82.
18. a) Błaszczak, I.; Trzeciak, A. M.; Ziółkowski, J. *J. Catal. Lett.* **2009**, *133*, 262-266. b) Singh, R.; Sharma, M.; Mamgain, R.; Rawat, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 357-379. c) de Lima, P. G.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2506-2509.
19. a) Yang, D.; Li, B.; Yang, H.; Fu, H.; Hu, L. *Synlett* **2011**, *5*, 702-706. b) Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391-393.
20. a) Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* DOI: 10.1039/c1cs15094d. b) Pitts, M. R. *Platinum Metals Rev.*, **2008**, *52*, 64-70. b) Dawood, K. M.; Solodenco, W.; Kirschning, A. *Arkivoc* **2007**, (v), 104-124.
21. Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Pasricha, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan K. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4869-4872.
22. a) Elangovan, A.; Wang, Y.-H.; Ho, T.-I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841-1844. b) Bag, S. S.; Kundu, R.; Das, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2332-2337.
23. a) Tougerti, A.; Negri, S.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*,

- 666-676. b) Jutand, A.; Negri, S.; Principaud, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 631-635. c) Ljungdahl, T.; Bennur, T.; Dallas, A.; Emtenas, H.; Martensson, J. *Organometallics* **2008**, *27*, 2490-2498. d) Ljungdahl, T.; Pettersson, K.; Albißson, B.; Martensson, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1677-1687.
24. de Carné-Carnalet, B.; Archambeau, A.; Meyer, C.; Cossy, J.; Folléas, B.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 956-959.
25. Merkul, E.; Urselmann, D.; Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 238-242.
26. Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954-6956.
27. a) Gonda, Zs.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11822-11826. b) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586-5587.
28. Chen G.; Zhu, X.; Cai, J.; Wan, Y. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1355-1361.
29. Guan, J. T.; Yu, G.-A.; Chen, L.; Weng, T. Q.; Yuan, J. J.; Liu, S. H. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 75-77.
30. Wu, M.; Mao, J.; Guo, J.; Ji, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4050-4054.
31. Wang, Z.; Wang, L.; Li, P. *Synthesis* **2008**, 1367-1372.
32. Hosseinzadeh, R.; Mohadjerani, M.; Tavakoli, R.; Alikarami, M. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 282-288.
33. Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713-718.
34. Thakur, K. G.; Sekar, G. *Synthesis* **2009**, 2785-2789.
35. Monnier, F.; Turtaut, F.; Duroure, L.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3203-3206.
36. Li, T.; Gu, X.; Xie, G.; Mao, J. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1325-1330.
37. Yu, L.; Jiang, X.; Wang, L.; Li, Z.; Wu, D.; Zhou, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5560-5562.
38. González-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; García, H.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536-1538.
39. Lauterbach, T.; Livendahl, M.; Rosellón, A.; Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3006-3009.
40. Corma, A.; Juárez, R.; Boronat, M.; Sánchez, F.; Iglesias, M.; García, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1446-1448.
41. a) Kanuru, V. K.; Kyriakou, G.; Beaumont, S. K.; Papageorgiou, A. C.; Watson, D. J.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8081-8086. b) Beaumont, S. K.; Kyriakou, G.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12246-12248. c) Kyriakou, G.; Beaumont, S. K.; Humphrey, S. M.; Antonetti, C.; Lambert, R. M. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1444-1449.
42. de Souza, R. O. M. A.; Bittar, M. S.; Mendes, L. V. P.; da Silva, C. M. F.; da Silva, V. T.; Antunes, O. A. C. *Synlett* **2008**, 1777-1780.
43. Li, P.; Wang, L.; Wang, M.; You, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5946-5951.
44. Carril, M.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862-4865.
45. Sawant, D. N.; Tambade, P. J.; Wagh, Y. S.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2758-2761.
46. Pan, C.; Luo, F.; Wang, W.; Ye, Z.; Liu, M. *J. Chem. Res.* **2008**, 478-481.
47. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Gholinejad, M.; Hoseini, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 125-132.
48. Mao, J.; Xie, G.; Wu, M.; Guo, J.; Ji, S. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2477-2482.
49. Volla, C. M. R.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5961-5964.
50. Huang, H.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9061-9064.
51. Tran, N. T.; Cho, C. S.; Sohn, H.-S.; Shim, S. C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 1080-1082.
52. Park, S.; Kim, M.; Koo, D. H.; Chang, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1638-1640.
53. Feng, L.; Liu, F.; Sun, P.; Bao, J. *Synlett* **2008**, *9*, 1415-1417.
54. Wang, L.; Li, P.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 514-515.
55. Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Mihanparast, S. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 179-185.
56. Beletskaya, I. P.; Latyshev, G. V.; Tsvetkov, A. V.; Lukashev, N. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5011-5013.
57. Vechorkin, O.; Barmaz, D.; Proust, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12078-12079.
58. Borah, H. N.; Prajapati, D.; Boruah, R. C. *Synlett* **2005**, *18*, 2823-2825.
59. Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1527-1530.
60. Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3199-3222.
61. Li, P.; Wang, L. *Synlett* **2006**, *14*, 2261-2265.
62. a) Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2935-2937. b) Ahmed, M. S. M.; Sekiguchi, A.; Shimada, T.; Kawashima, J.; Mori, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 327-330.
63. Zhu, M.; Zhou, Z.; Chen, R. *Synthesis* **2008**, 2680-2682.
64. Mao, J.; Wu, M.; Xie, G.; Ji, S. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2101-2106.
65. Kanuru, V. K.; Humphrey, S. M.; Kyffin, J. M. W.; Jefferson, D. A.; Burton, J. W.; Armbrüster, M.; Lambert, R. M. *Dalton Trans.* **2009**, 7602-7605.
66. Park, S.; Kim, M.; Koo, D. H.; Chang, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1638-1640.
67. a) Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2096-2098. b) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495-6516.
68. Trofimov, B. A.; Stepanova, Z. V.; Sobenina, L. N.; Mikhaleva, A. I.; Ushakov, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6513-6516.
69. a) Kobayashi, K.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8528-8529. b) Amemiya, R.; Fujii, A.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4333-4335.
70. Seregin, I. V.; Ryabova, V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7742-7743.
71. Tobisu, M.; Ano, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3250-3252.
72. Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4156-4159.
73. Besselièvre, F.; Piguel, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9553-9556.
74. Kim, S. H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1868-1871.
75. Kawano, T.; Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1764-1766.
76. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
77. a) Heravi, M. M.; Sadjadi, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7761-7775. b) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Maji, P. K.; Chattopadhyay, K.; Samanta, S. *Heterocycles* **2010**, *81*, 517-584.
78. Lőrincz, K.; Kele, P.; Novák, Z. *Synthesis* **2009**, 3527-3532.
79. Yang, J.; Wang, C.; Xie, X.; Li, H.; Li, E.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1342-1346.
80. Jenny, N. M.; Mayor, M.; Eaton, T. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4965-4983.
81. Abe, N.; Harada, Y.; Imachi, Y.; Fujii, H.; Kakehi, A.; Shiro, M. *Heterocycles* **2007**, *72*, 459-468.
82. Ringenbach, C.; De Nicola, A.; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4708-4719.

Sonogashira-Hagihara cross-coupling reaction

This short survey reviews the latest achievements in the field of Sonogashira-Hagihara cross-coupling reactions. Besides the general conditions and mechanism of Pd-Cu catalyzed reactions, the Cu free, Sonogashira-Glaser type coupling and other metal-catalyzed versions are also discussed. Finally some examples of the newly developed formal inverse Sonogashira reactions are presented.