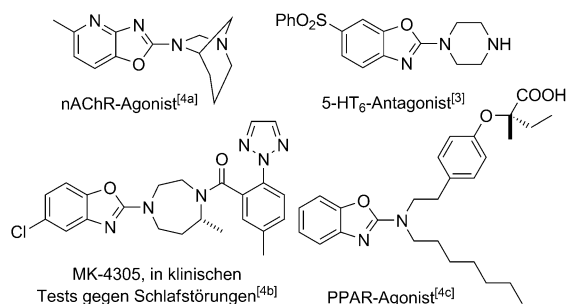


Aminierung von Benzoxazolen und 1,3,4-Oxadiazolen mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxoammonium-tetrafluoroborat als organischem Oxidationsmittel**

Sebastian Wertz, Shintaro Kodama und Armido Studer*

Funktionalisierte Azole kommen als Strukturelemente in einer Vielzahl von Naturstoffen vor^[1] und weisen großes Potenzial als Leitstrukturen für die Entwicklung neuartiger Therapeutika auf.^[2] Unter diesen zeigen 2-aminierter Benzoxazole hohe Aktivität als Antagonisten für 5-HT-Rezeptoren (5-HT = 5-Hydroxytryptamin, Serotonin). Das Blockieren dieser Rezeptoren ist vielversprechend zur Behandlung von Alzheimer und Schizophrenie.^[3] Darüber hinaus wurden zahlreiche weitere Bindungsstellen für Arzneimittel mit 2-aminierter Benzoxazole identifiziert (Schema 1).^[4]

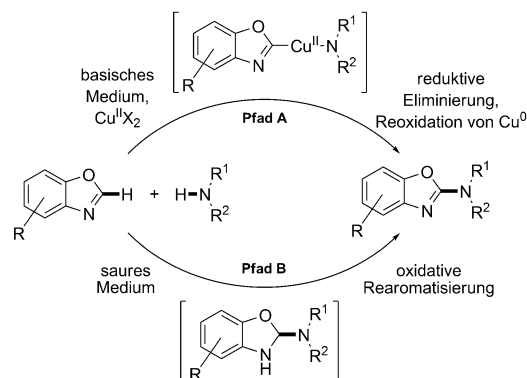


Schema 1. Einige bioaktive 2-aminierter Benzoxazole. 5-HT₆ = 5-Hydroxytryptamin-Rezeptorsubtyp, nAChR = nikotinischer Acetylcholinrezeptor, PPAR = Peroxisomproliferator-aktivierter Rezeptor.

Folglich ist die Entwicklung effizienter Methoden zur Synthese von 2-aminierter Benzoxazole von großer Bedeutung. 2-Aminophenole sind Standardsubstrate, die 2-funktionalisierte Benzoxazole über eine Reaktion mit Aldehyden nach oxidativer Cyclisierung liefern.^[5] Übergangsmetall-katalysierte, intramolekulare oxidative C-O-Kupplungen acylierter Aniline bieten einen alternativen Ansatz.^[6] Kürzlich wurde die direkte C(2)H-Oxazol-Funktionalisierung intensiv studiert.^[7] In diesem Zusammenhang wurden Arylierungen,^[8] Alkylierungen,^[9] Alkylierungen,^[10] Carboxylierungen^[11] und Carbonylierungen^[12] realisiert. Wie kürzlich in dieser Zeitschrift hervorgehoben, wurden über die letzten beiden Jahre erste Resultate zur direkten, Übergangsmetall-

vermittelten 2-Aminierung von Benzoxazolen mit nicht aktivierten Aminen publiziert.^[13] Diese geradlinige Strategie ist effizienter und atomökonomischer als die weitestverbreiteten Syntheserouten, wie die Cyclisierung von 2-Aminophenolen mit Isothiocyanaten^[14] oder Bromcyan,^[15] die Umsetzung der entsprechenden thiolierten Azole über intermediäre Chlorierung^[4a,16] oder der direkte Einsatz 2-chlorierter Heterocyclen.^[3]

Mori et al.^[17] sowie Schreiber und Wang^[18] führten unabhängig voneinander eine Methode zur Kupfer(II)-Salz-vermittelten, direkten Aminierung von Azolen mit freien Aminen unter basischen Bedingungen und in Sauerstoffatmosphäre ein. Organokupferspezies wurden dabei als Intermediate vorgeschlagen (Schema 2, Pfad A). Weitere Cu-basierte Verfahren für die direkte C-H-Aminierung von Oxazolen wurden seitdem vorgestellt.^[19]



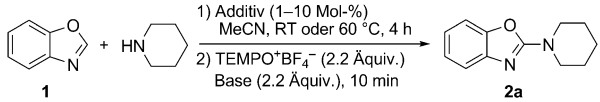
Schema 2. Strategien und Schlüsselintermediate für die direkte Aminierung von Benzoxazolen.

2009 berichteten Chang et al. über die Ag-vermittelte Aminierung von Benzoxazolen unter sauren Bedingungen.^[20] Bei diesen Reaktionen wurde die intermediäre Bildung von Amin/Benzoxazol-Addukten vorgeschlagen (Pfad B). In Kombination mit *t*BuOOH als Oxidationsmittel erwiesen sich Co(OAc)₂ oder Mn(OAc)₂ als effiziente Katalysatoren.^[21] Des Weiteren wurde über FeCl₃ als stöchiometrisches Oxidationsmittel für die direkte 2-Aminierung von Benzoxazolen berichtet.^[22] In Anlehnung an Pfad B beschreiben wir hier die metallfreie Aminierung von Benzoxazolen^[23] unter Verwendung von leicht zugänglichem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxoammonium-tetrafluoroborat (TEMPO⁺-BF₄⁻) als organischem Oxidationsmittel.

[*] S. Wertz, S. Kodama, Prof. Dr. A. Studer
Organisch-Chemisches Institut, Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: studer@uni-muenster.de

[**] S.K. dankt der JSPS für ein Austauschstipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201104735> zu finden.

Tabelle 1: Optimierungsstudien: Screening von Brønsted- und Lewis-Säuren.


Nr.	Additiv (Mol-%)	T [°C]	Base	Ausb. [%] ^[a]
1	–	RT	2,6-Lutidin	8
2	PhCO ₂ H (10)	RT	2,6-Lutidin	60
3	2-ClC ₅ H ₄ CO ₂ H (10)	RT	2,6-Lutidin	51
4	4-ClC ₅ H ₄ CO ₂ H (10)	RT	2,6-Lutidin	70
5	4-NO ₂ C ₅ H ₄ CO ₂ H (10)	RT	2,6-Lutidin	59
6	2,6-Cl ₂ C ₅ H ₃ CO ₂ H (10)	RT	2,6-Lutidin	72
7	4-MeOC ₅ H ₄ CO ₂ H (10)	RT	2,6-Lutidin	63
8	2,6-Cl ₂ C ₅ H ₃ CO ₂ H (10)	RT	TEMP	76
9	2,6-Cl ₂ C ₅ H ₃ CO ₂ H (10) ^[b]	60	TEMP	83
10	TfOH (10)	RT	2,6-Lutidin	89
11	TfOH (10) ^[b]	60	2,6-Lutidin	93
12	TfOH (10)^[b]	60	TEMP	93
13	BF ₃ ·OEt ₂ (5)	RT	2,6-Lutidin	40
14	AlMe ₃ (5) ^[c]	RT	2,6-Lutidin	< 2
15	InBr ₃ (5)	RT	2,6-Lutidin	78
16	Bi(OTf) ₃ (5)	RT	2,6-Lutidin	70
17	Yb(OTf) ₃ (5)	RT	2,6-Lutidin	79
18	Sc(OTf) ₃ (5)	RT	2,6-Lutidin	82
19	Sc(OTf) ₃ (4) ^[d]	RT	2,6-Lutidin	88
20	Sc(OTf) ₃ (1)	60	2,6-Lutidin	78
21 ^[e]	Sc(OTf)₃ (2)^[b]	60	TEMP	90
22	ScCl ₃ ·6H ₂ O (2) ^[b]	60	TEMP	84

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Für 6 h. [c] Als 2.0 M Lösung in Toluol. [d] Für 4 Tage.

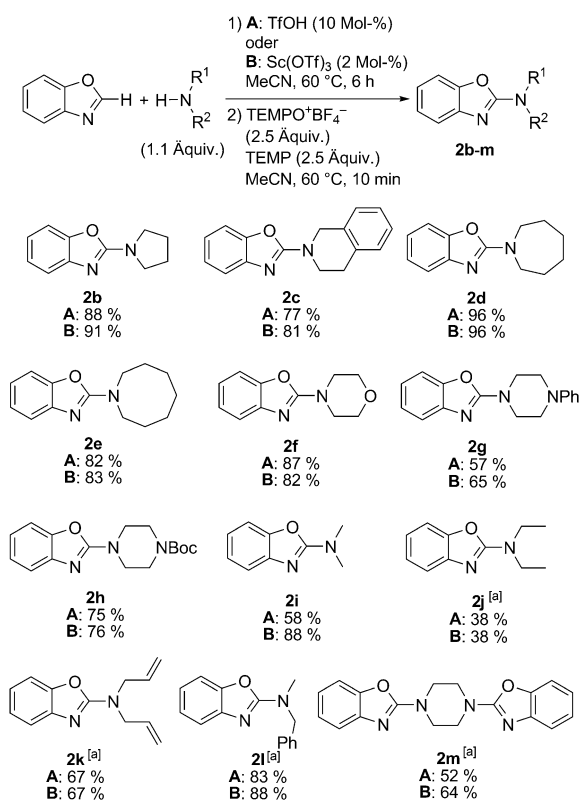
Als Modellreaktion untersuchten wir die Aminierung von Benzoxazol **1** (1 Äquiv.) mit Piperidin (1.1 Äquiv.) unter verschiedenen Bedingungen (Tabelle 1). Dabei wurden das Amin und **1** in Gegenwart verschiedener Säuren (katalytische Mengen) in MeCN 4 h lang gerührt und anschließend TEMPO⁺BF₄[–]^[24] und Base zur Pufferung des während der Oxidation als Nebenprodukt anfallenden HBF₄ zugegeben. Wie erwartet wurde in Abwesenheit eines Säure-Additivs nur eine geringe Ausbeute an aminiertem Benzoxazol **2a** erhalten (8%; Tabelle 1, Nr. 1). Die Reaktion in Gegenwart von Benzoesäure (10 Mol-%) unter Verwendung von 2,6-Lutidin als Base für den Oxidationsschritt lieferte **2a** in 60% Ausbeute an isoliertem Produkt (Tabelle 1, Nr. 2). Da Amine leicht von TEMPO⁺BF₄[–] oxidiert werden, ist die Verwendung einer sterisch gehinderten Base als Puffer notwendig. Wir testeten weitere Benzoesäurederivate und stellten nur geringfügige Effekte fest (51–72%; Tabelle 1, Nr. 3–7), wobei 2,6-Dichlorbenzoesäure, die den niedrigsten pK_a-Wert unter den getesteten Additiven dieser Art aufweist (pK_a = 1.59),^[25] das beste Ergebnis lieferte (Tabelle 1, Nr. 6). Der Oxidationsschritt verlief bei diesen Reaktionen äußerst effizient und war innerhalb von 10 min abgeschlossen. TEMPO⁺BF₄[–] wurde dabei sauber zu TEMPO reduziert, das selbst nicht als Oxidationsmittel in diesem Prozess fungierte (siehe nachfolgende mechanistische Studien). Folglich sind zwei Äquivalente an TEMPO⁺BF₄[–] für vollständigen Umsatz erforderlich. Mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TEMP) als Base wurde ein ähnliches Resultat erhalten (Tabelle 1, Nr. 8). Die

Ausbeute konnte bei Erhöhung der Temperatur auf 60 °C weiter verbessert werden (Tabelle 1, Nr. 9). Die acidere Trifluormethansulfonsäure erwies sich als exzellenter Katalysator: In Kombination mit TEMP oder 2,6-Lutidin resultierte **2a** in 93% Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 11, 12).

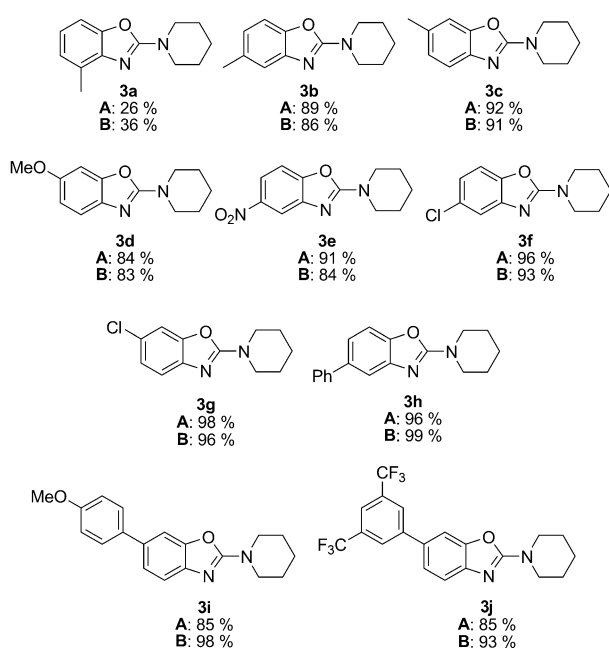
Anschließend untersuchten wir die Effizienz einiger Lewis-Säuren (5 Mol-%; Tabelle 1, Nr. 13–22) für diesen Prozess. Während BF₃·OEt₂ eine moderate Ausbeute lieferte (40%; Tabelle 1, Nr. 13), stellte sich AlMe₃ als ineffektiv heraus (Tabelle 1, Nr. 14). InBr₃ erwies sich von den getesteten Hauptgruppen-basierten Lewis-Säuren als am besten geeignet (78%; Tabelle 1, Nr. 15). Bismuth(III)- (70%; Tabelle 1, Nr. 16) und Ytterbium(III)-triflat (79%; Tabelle 1, Nr. 17) lieferten **2a** in guten Ausbeuten. Sc(OTf)₃ – bekannt für die selektive Aktivierung von Iminen in Gegenwart von Aldehyden^[26] – wurde als effektivste Lewis-Säure innerhalb dieser Serie identifiziert, und die Katalysatorbeladung konnte weiter herabgesetzt werden (Tabelle 1, Nr. 18–21). Unter optimierten Bedingungen und Verwendung von 2 Mol-% Sc(OTf)₃ wurde **2a** in 90% Ausbeute nach TEMPO⁺BF₄[–]-Oxidation isoliert (Tabelle 1, Nr. 21). Um unsere Hypothese zu bestärken, dass das Scandium(III)-Salz als Lewis-Säure bei der Aktivierung von Benzoxazol fungiert, und nicht möglicherweise freigesetzte Trifluormethansulfonsäure (TfOH), testeten wir außerdem ScCl₃-Hexahydrat und erhielten eine sehr gute Ausbeute (84%; Tabelle 1, Nr. 22). Da mit TfOH höhere Katalysatorbeladungen erforderlich waren und ScCl₃ ebenfalls exzellente Resultate lieferte, schlagen wir demnach das Sc-Salz als Katalysator für den ersten Schritt in diesen Reaktionen vor.

In der Folge richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Erfassung der Substratbreite unserer neu entwickelten Aminierung unter Verwendung von sowohl TfOH (Methode A) als auch Sc(OTf)₃ (Methode B) als Katalysatoren. Die Ergebnisse für die direkte Aminierung von Benzoxazol mit verschiedenen Aminen sind in Schema 3 dargestellt. Zusätzlich zu Piperidin wurden weitere cyclische Amine variierender Ringgröße mit beiden Methoden oxidativ an Benzoxazol gekuppelt und die jeweiligen aminierten Heterocyclen **2b–e** in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten. In den meisten Fällen lieferte die Sc(OTf)₃-Variante (Methode B) leicht höhere Ausbeuten. Die erfolgreiche Reaktion mit Morpholin- und Piperazinderivaten verdeutlicht die Verträglichkeit mit zusätzlichen Heteroatomen (**2f–h**). Mit freiem Piperazin wurde eine doppelte C-H-Aminierung realisiert (**2m**). Außerdem verlief die durch die Synthese von **2i–l** veranschaulichte Umsetzung aliphatischer, nicht cyclischer Amine mit moderaten bis guten Ausbeuten.

Wir variierten auch das Benzoxazolgerüst und verwendeten dabei 4-, 5- und 6-methylsubstituierte Benzoxazole für die Umsetzung mit Piperidin unter optimierten Bedingungen (Schema 4).^[27] Während die 5- und 6-methylsubstituierten Derivate exzellente Ausbeuten für die aminierten Produkte **3b** und **3c** ergaben, lieferte das 4-methylierte Derivat eine signifikant geringere Ausbeute, vermutlich aus sterischen Gründen (**3a**). Unter Verwendung von Benzoxazolen mit elektronenschiebenden oder -ziehenden Substituenten verlief die Aminierung äußerst effizient. Die Produkte **3e–g** fielen in exzellenten Ausbeuten an isoliertem Produkt an. Weiterfüh-



Schema 3. Substratbreite: Variation des Amins. [a] Schritt (1) für 12 h. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.



Schema 4. Substratbreite: Variation des Benzoxazolgerüsts.

rend erwiesen sich arylierte Benzoxazole als sehr gute Substrate für die direkte Aminierung (**3h–j**).

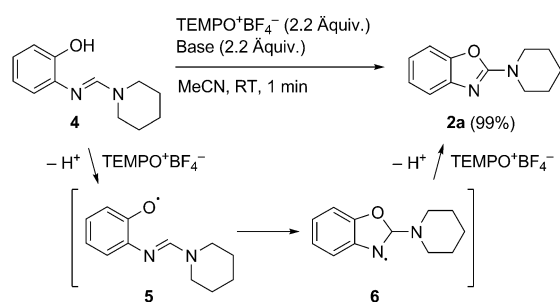
Hervorzuheben gilt, dass basierend auf wiedergewonnenem Benzoxazol-Startmaterial alle Reaktionen quantitative

Ausbeuten an aminierten Benzoxazolen lieferten. Es wurden keine Nebenprodukte gebildet, und der nicht umgesetzte Heterocyclus konnte leicht reisoliert werden. Von noch größerer Bedeutung ist die Tatsache, dass die reduzierte Form des Oxidationsmittels (das Nitroxid) in nahezu quantitativer Menge zurückgewonnen werden kann und sich das *N*-Oxoammonium-Salz leicht über eine HBF₄-induzierte Disproportionierung des Nitroxids regenerieren lässt (siehe Hintergrundinformationen). Das dabei neben dem *N*-Oxoammonium-Salz anfallende Hydroxylamin wird im basischen Medium in aerober Atmosphäre leicht zum Nitroxid reoxidiert. Daher kann Sauerstoff als terminales Oxidationsmittel bei unserer Oxidationsroute aufgefasst werden.

Um Einblicke in den Reaktionsmechanismus zu erhalten, führten wir NMR-spektroskopische Studien sowie einige Kontrollexperimente durch. Nach vierstündigem Rühren von **1**, Piperidin und TfOH (10 Mol-%) in MeCN bei Raumtemperatur, gefolgt von basischer Aufarbeitung und Chromatographie, wurde Amidin **4** in 86 % Ausbeute isoliert (siehe Hintergrundinformationen). Wir stellten fest, dass nach Zugabe von TEMPO⁺BF₄⁻ in Gegenwart von 2,6-Lutidin oder TEMP als Base bei Raumtemperatur **4** innerhalb von 1 min quantitativ zu **2a** oxidiert wurde. Ohne Zugabe von Base stoppte die Reaktion bei 50 % Umsatz. Diese Experimente zeigen, dass Amidin **4** mit großer Wahrscheinlichkeit das Intermediat unserer CH-Aminierung ist. TEMPO und 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyldiphenochinon^[28] fungierten nicht als Oxidationsmittel für die Überführung von **4** in **2a**, während 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon (DDQ; 1 Äquiv.) ebenfalls für die Oxidation von Amidin **4** zu **2a** geeignet ist (89 %; Base ist in diesem Fall nicht notwendig).

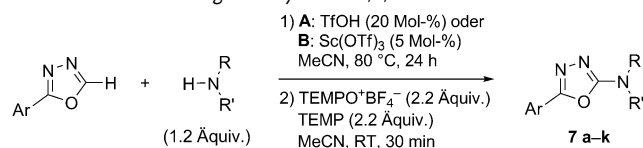
Zudem verfolgten wir die Reaktion von **1** mit Piperidin in deuteriertem MeCN in Gegenwart von 2 Mol-% Sc(OTf)₃ mit ¹H-NMR-Spektroskopie (siehe Hintergrundinformationen). In diesem Experiment stellten wir die saubere Bildung von **4** unter den gewählten Reaktionsbedingungen fest. Abgesehen von nicht umgesetztem Benzoxazol wurden dabei keine weiteren Verbindungen im Reaktionsgemisch detektiert. Basierend auf diesen Befunden schlagen wir folgenden Reaktionsmechanismus vor: Benzoxazol wird zunächst in **4** überführt. Ein-Elektronen-Transfer (single electron transfer, SET) auf TEMPO⁺BF₄⁻ mit anschließender Deprotonierung generiert das Phenoxylradikal **5**, das in einer 5-*endo*-Cyclisierung zum Aminylradikal **6** reagiert. Erneuter SET und Deprotonierung liefern schließlich das Produkt **2a** (Schema 5).

Um das Synthesepotenzial unserer Methode weiterführend zu illustrieren, setzten wir 1,3,4-Oxadiazole als Substrate ein, um Zugang zu den entsprechenden bioaktiven, 2-aminierten Heterocyclen zu erhalten.^[29] Tatsächlich konnte eine Auswahl substituierter 1,3,4-Oxadiazole in die erwarteten Produkte **7a–k** überführt werden. Im Unterschied zur Aminierung von Benzoxazol waren hier jedoch höhere Temperaturen, längere Reaktionszeiten sowie höhere Katalysatorbeladungen notwendig (Tabelle 2). Piperidin als cyclisches Amin (Tabelle 2, Nr. 1, 4, 6, 9), Morpholin als Heteroatomhaltiges cyclisches Amin (Tabelle 2, Nr. 2, 7, 10) sowie das aliphatische *N*-Methylbenzylamin (Tabelle 2, Nr. 3, 5, 8, 11)



Schema 5. Mechanistische Studien.

Tabelle 2: 2-Aminierung von arylierten 1,3,4-Oxadiazolen.



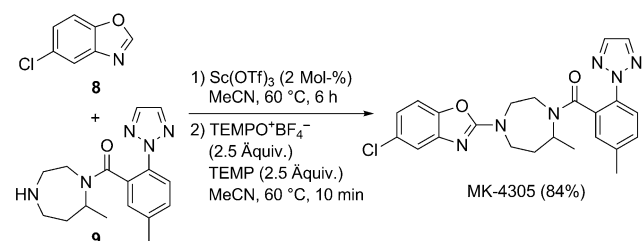
Nr.	Ar	Amin	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1	Ph	Piperidin	7a	A: 75 B: 68
2	Ph	Morpholin	7b	A: 64 B: 60
3	Ph	CH ₃ NHBn	7c	A: 71 B: 68
4	4-MeOC ₆ H ₄	Piperidin	7d	A: 63
5	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₃ NHBn	7e	A: 60
6	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Piperidin	7f	A: 78
7	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Morpholin	7g	A: 70
8	4-CF ₃ C ₆ H ₄	CH ₃ NHBn	7h	A: 67
9	2-Furanyl	Piperidin	7i	A: 69
10	2-Furanyl	Morpholin	7j	A: 63
11	2-Furanyl	CH ₃ NHBn	7k	A: 60

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

ließen sich in moderaten bis guten Ausbeuten an verschiedene arylierte 1,3,4-Oxadiazole kuppeln.

Abschließend wendeten wir unsere Methode zur Synthese von racemischem MK-4305 an. Amin **9** wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift hergestellt,^[4b] und die Schlüsselaminierung von kommerziell erhältlichem Chlorbenzoxazol **8** verlief in 84% Ausbeute nach der Sc(OTf)₃-Variante (Schema 6). Dieses Beispiel verdeutlicht das große Potenzial unserer neuen Methode für die Aminierung von Benzoxazolen in späten Stufen einer Synthesesequenz.

Zusammenfassend haben wir ein neues, metallfreies Verfahren für die hocheffiziente, direkte Aminierung von



Schema 6. Synthese von racemischem MK-4305.

nichtaktivierten Benzoxazolen und 1,3,4-Oxadiazolen mit sekundären Aminen unter Verwendung katalytischer Mengen an Trifluormethansulfonsäure und eines leicht rezyklierbaren *N*-Oxoammonium-Salzes als organisches Oxidationsmittel entwickelt. Generell wurden gute bis sehr gute Ausbeuten für eine breite Auswahl an Substraten erhalten. Sc(OTf)₃ ist ebenfalls ein exzellenter Katalysator. Das stöchiometrische Oxidationsmittel kann mit HBF₄ und O₂ leicht regeneriert werden. Als ein erstes Anwendungsbeispiel wurde die Methode zur Synthese von racemischem MK-4305 eingesetzt.

Eingegangen am 8. Juli 2011,

veränderte Fassung am 6. September 2011

Online veröffentlicht am 11. Oktober 2011

Stichwörter: Aminierungen · Heterocyclen · Homogene Katalyse · Metallfreie Reaktionen · Trifluormethansulfonsäure

- [1] Ausgewählte Literatur: a) M. A. P. Martins, C. P. Frizzo, D. N. Moreira, L. Buriol, P. Machado, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140; b) D. Davyt, G. Serra, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2755; c) V. S. C. Veh, R. Iyengar in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 4 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor), Pergamon, Oxford, **2008**, S. 487–542.
- [2] Aktuelle Literatur: a) V. Klimešová, J. Koci, K. Waissner, J. Kaustová, U. Möllmann, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2286; b) C. Sheng, H. Xu, W. Wang, Y. Cao, G. Dong, S. Wang, X. Che, H. Ji, Z. Miao, J. Yao, W. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3531.
- [3] Aktuelle Literatur: K. G. Liu, J. R. Lo, T. A. Comery, G. M. Zhang, J. Y. Zhang, D. M. Kowal, D. L. Smith, L. Di, E. H. Kerns, L. E. Schechter, A. J. Robichaud, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1115.
- [4] Aktuelle Literatur: a) C. J. O'Donnell, B. N. Rogers, B. S. Bronk, D. K. Bryce, J. W. Coe, K. K. Cook, A. J. Duplantier, E. Evrard, M. Hajós, W. E. Hoffmann, R. S. Hurst, N. Maklad, R. J. Mather, S. McLean, F. M. Nedza, B. T. O'Neill, L. Peng, W. Qian, M. M. Rottas, S. B. Sands, A. W. Schmidt, A. V. Shrikhande, D. K. Spracklin, D. F. Wong, A. Zhang, L. Zhang, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1222; b) C. D. Cox, M. J. Breslin, D. B. Whitman, J. D. Schreier, G. B. McGaughey, M. J. Bogusky, A. J. Roecker, S. P. Mercer, R. A. Bednar, W. Lemaire, J. G. Bruno, D. R. Reiss, C. M. Harrell, K. L. Murphy, S. L. Garson, S. M. Doran, T. Prueksaranont, W. B. Anderson, C. Tang, S. Roller, T. D. Cabalu, D. Cui, G. D. Hartman, S. D. Young, K. S. Koblan, C. J. Winrow, J. J. Renger, P. J. Coleman, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5320; c) G. Pochetti, N. Mitro, A. Lavecchia, F. Gilardi, N. Besker, E. Scotti, M. Aschi, N. Re, G. Fracchiolla, A. Laghezza, P. Tortorella, R. Montanari, E. Novellino, F. Mazza, M. Crestani, F. Loidice, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4354.
- [5] a) G. V. Boyd in *Science of Synthesis. Category 2, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Vol. 11 (Hrsg.: E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **2002**, Kap. 11.13; b) R. S. Pottorf, N. K. Chadha, M. Katkevics, V. Ozola, E. Suna, H. Ghane, T. Regberg, M. R. Player, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *44*, 175; c) Y. Kawashita, N. Nakamichi, H. Kawabata, M. Hayashi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3713; d) Y.-X. Chen, L.-F. Qian, W. Zhang, B. Han, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9330.
- [6] a) G. Altenhoff, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1661; b) J. Bonnamour, C. Bolm, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2665; c) S. Ueda, H. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6411; d) S. Ueda, H. Nagasawa, *J. Org. Chem.* **2009**,

- 74, 4272; e) P. Saha, M. A. Ali, P. Ghosh, T. Punniyamurthy, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5692; siehe auch: f) M. M. Guru, M. A. Ali, T. Punniyamurthy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1194.
- [7] Aufsätze zur CH-Funktionalisierung von Heteroarenen: a) O. Daugulis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 57; b) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074; c) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
- [8] Ausgewählte Literatur: a) D. Zhao, W. Wang, F. Yang, J. Lan, L. Yang, G. Gao, J. You, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3346; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3296; b) P. Xi, F. Yang, S. Qin, D. Zhao, J. Lan, G. Gao, C. Hu, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1822; c) L. Ackermann, S. Barfüsser, J. Pospech, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 724; d) W. Han, P. Mayer, A. R. Ofial, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2178; e) M. Kitahara, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2160.
- [9] Aktuelle ausgewählte Literatur: a) N. Matsuyama, M. Kitahara, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2358; b) S. H. Kim, S. Chang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1868; c) S. H. Kim, J. Yoon, S. Chang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1474.
- [10] Aktuelle ausgewählte Literatur: a) O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3125; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3061; b) T. Mukai, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1360; c) T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12307; d) X. Zhao, G. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3296.
- [11] Aktueller Aufsatz: L. Ackermann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3842.
- [12] X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7474; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7316.
- [13] Aktuelles Highlight: A. Armstrong, J. C. Collins, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2332; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2282.
- [14] E.-S. Ibrahim, A.-M. M. E. Omar, N. S. Habib, O. M. Aboul Wafa, J. Bourdais, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 761.
- [15] a) S. S. Berg, E. W. Parnell, *J. Chem. Soc.* **1961**, 5275; b) J. Sam, J. N. Plampin, *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 538; c) T. Nagano, M. Itoh, K. Matsumura, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2770.
- [16] a) L. Katz, M. S. Cohen, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 767; b) G. W. Stewart, C. A. Baxter, E. Cleator, F. J. Sheen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3229.
- [17] D. Monguchi, T. Fujiwara, H. Furukawa, A. Mori, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1607.
- [18] Q. Wang, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178.
- [19] a) T. Kawano, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6900; b) N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2860; c) H. Zhao, M. Wang, W. Su, M. Hong, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1301; d) Y. Li, Y. Xie, R. Zhang, K. Jin, X. Wang, C. Duan, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5444; e) S. Guo, B. Qian, Y. Xie, C. Xia, H. Huang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 522; f) M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, R. Kowalczyk, C. Bolm, M. Miura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 359.
- [20] S. H. Cho, J. Y. Kim, S. Y. Lee, S. Chang, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9291; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9127.
- [21] J. Y. Kim, S. H. Cho, J. Joseph, S. Chang, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 10095; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9899.
- [22] J. Wang, J.-T. Hou, J. Wen, J. Zhang, X.-Q. Yu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3652.
- [23] Aktuelle Arbeiten über metallfreie Aminierungen: a) J. Joseph, J. Y. Kim, S. Chang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8294; b) T. Froehr, C. P. Sindlinger, U. Kloeckner, P. Finkbeiner, B. J. Nachtsheim, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3754.
- [24] Amine reagieren mit TEMPO⁺BF₄⁻, daher ist eine sequenzielle Reaktionsführung notwendig: J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9367. Eigenschaften und Anwendungen von N-Oxoammonium-Salzen: a) W. Adam, C. R. Saha-Möller, P. A. Ganeshpure, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499; b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-T. Ten Brink, A. Dijkman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774; c) N. Merbouh, J. M. Bobbitt, C. Brückner, *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 1; d) J. M. Bobbitt, C. Brückner in *Organic Reactions* (Hrsg.: S. E. Denmark), Wiley, New York, **2009**, S. 103; e) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979; f) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034.
- [25] W. L. F. Armarego, C. Chai in *Purification of Laboratory Chemicals Sixth Edition*, Butterworth Heinemann, Burlington, **2009**, S. 274.
- [26] a) T. Itoh, K. Nagata, A. Kurihara, M. Miyazaki, A. Ohasawa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3105, zit. Lit. Aufsatz über Eigenschaften und Anwendungen von Sc(OTf)₃: S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15.
- [27] Benzimidazole, N-Alkyl- oder N-Arylbenzimidazole und Benzothiazole konnten unter den gewählten Bedingungen nicht aminiert werden. Die Bildung von Intermediaten des Typs **4** wurde für diese Heterocyclen nicht beobachtet.
- [28] a) B. S. Joshi, M. S. Kharasch, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1439; b) R. Rathore, E. Bosch, J. K. Kochi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1335. Anwendungen dieses Oxidationsmittels in der Synthese: c) A. Krasovskiy, A. Tishkov, V. del Amo, H. Mayr, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5010; d) S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1190; e) S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992; f) S. De Sarkar, A. Studer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9266; g) S. Murarka, A. Studer, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2746.
- [29] Aktuelle Aufsätze: a) M. Srivastava, D. Singh, A. Singh Kushwah, P. D. Gukolan, *J. Curr. Pharm. Res.* **2010**, *4*, 20; b) S. Bhatia, M. Gupta, *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 137.