

Milde Rhodium(III)-katalysierte Cyclisierung von Amiden mit α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen zu Azepinonen: Anwendung in der Synthese des Homoprotuberberin-Gerüsts**

Zhuangzhi Shi, Christoph Grohmann und Frank Glorius*

Die Synthese von Stickstoffheterocyclen ist Gegenstand von fortwährendem Interesse aufgrund des Vorkommens dieses Strukturmotivs in zahllosen Naturstoffen und synthetischen Verbindungen, die bedeutende chemische, biologische und medizinische Eigenschaften aufweisen.^[1] Azepin und dessen Derivate in verschiedenen Oxidationsstufen fallen in diese Kategorie. Beispiele hierfür liefern Azepinon-basierte Naturstoffe wie der Checkpoint-Kinase-2(Chk2)-Inhibitor Debromhymenialdisin, ein Bestandteil von Meeresschwämmen, CID755673, ein hochselektiver Inhibitor der Proteinkinase D (PKD) und der Matrix-Metalloproteinase-Inhibitor (-)-Cobactin T.^[2] Benzazepine wie Ribasin, 1983 aus *Fumariaceae*-Pflanzen isoliert, und Homoprotuberberine bilden eine Gruppe von Alkaloiden, die antibakterielle Eigenschaften und Wirkung gegen Malaria zeigen (Abbildung 1).^[3] Daher haben sich umfassende Forschungsarbeiten auf die Entwicklung effektiver Syntheserouten zu Azepinderivaten gerichtet.^[4] Hierin berichten wir nun über eine neuartige Methode

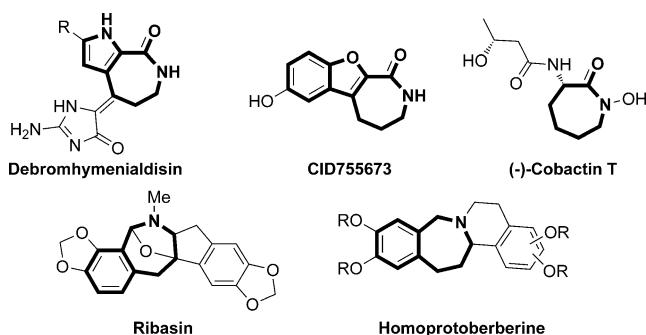
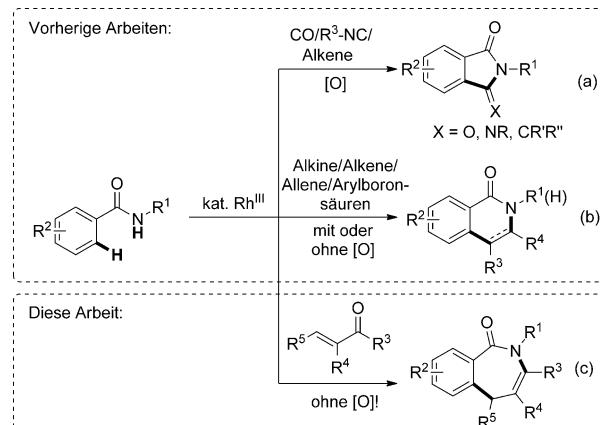


Abbildung 1. Repräsentative Strukturen wichtiger Azepine.

für die Bildung von Azepinonen durch die Verknüpfung von einfachen und frei verfügbaren Amiden mit α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen, die eine vielseitige und effiziente Bildung zahlreicher Siebenring-Strukturen ermöglicht.

Die direkte C-H-Aktivierung bietet Vorteile gegenüber etablierten, auf Substrat-Präaktivierung basierenden Protokollen.^[5] Das $\{\text{Rh}^{\text{III}}\text{Cp}^*\}$ -Fragment zählt zu den am häufigsten verwendeten Katalysatoren für diese Umsetzung,^[6] und eine Vielzahl an neuartigen C-H-Aktivierungsstrategien für die Synthese von Heterocyclen wurde erforscht.^[7] Insbesondere die Rh^{III} -katalysierten Cyclisierungen von Benzamiden stellen einen wertvollen Beitrag zur Synthese von stickstoffhaltigen Heterocyclen dar.

Dabei wurden die direkten Anellierungen von Benzamiden mit CO, Isocyaniden, Olefinen und Aldehyden für die Bildung von Fünfring-Heterocyclen entwickelt (Schema 1a).^[8] Die Gruppen um Fagnou,^[9] Rovis,^[10] und Cramer^[11]



Schema 1. Rh^{III} -katalysierte Cyclisierung von Benzamiden für den Aufbau von Fünf- (a), Sechs- (b) und Siebenringen (c).

sowie unsere^[12] und andere Gruppen^[13] berichteten über die Synthese von Isochinolonen und δ -Lactamen durch die Rh^{III} -katalysierte Kupplung von Benzamiden mit Alkinen, Alkenen oder Allenen. Kürzlich beschrieben Cheng und Mitarbeiter die Rh^{III} -katalysierte regioselektive Synthese von Phenanthridinonen ausgehend von Benzamiden und Arylboronsäuren durch C-C/C-N-Bindungsknüpfung^[14] in einem Eintopfverfahren (Schema 1b). Während sich diese Methoden als überaus wirksam für die Bildung von Fünfring- und Sechsring-Stickstoffheterocyclen erwiesen haben, gibt es keinen Befund für die herausfordernde Synthese von Siebenringen.

[*] Dr. Z. Shi, C. Grohmann, 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>

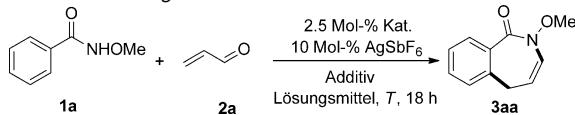
[**] Wir danken Karl Collins für hilfreiche Diskussionen. Diese Arbeit wurde unterstützt von der Alexander von Humboldt-Stiftung (Z.S.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (IRTG Münster-Nagoya). Wir danken dem Europäischen Forschungsrat im Zuge des Siebten Rahmenprogramms der Europäischen Gemeinschaft (FP7 2007-2013)/ERC-Fördernummer 25936 für großzügige finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301426> zu finden.

benring-Stickstoffheterocyclen unter Verwendung dieser Rh-katalysierten Verfahren.^[15] Die richtige Wahl einer geeigneten Verknüpfungseinheit ist nicht trivial, da milde Reaktionsbedingungen und breite Verfügbarkeit erwünscht sind.

Acrolein ist der einfachste ungesättigte Aldehyd und wurde weithin als elektrophile Komponente in Michael-Additionen und Diels-Alder-Reaktionen verwendet. Zunächst wurde die Reaktion von *N*-Methoxybenzamid (**1a**) und Acrolein (**2a**) mit 2.5 Mol-% $[(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2]$ und 10 Mol-% AgSbF_6 als Katalysatorsystem bei 80°C in Dioxan unter einer Ar-Atmosphäre durchgeführt. Diese Reaktionsbedingungen lieferten das gewünschte Produkt **3aa** in 25 % Ausbeute nach 12 Stunden ohne Zugabe eines zusätzlichen Oxidationsmittels (Tabelle 1, Nr. 1). Wir untersuchten unterschiedliche

Tabelle 1: Entwicklung der Reaktion.^[a]



Nr.	Katalysatorsystem	Additiv (Äquiv.)	Lösungs- mittel	T [°C]	Ausb. [%] ^b
1	$[(Cp^*RhCl_2)_2] + AgSbF_6$	–	Dioxan	80	25
2	$[(Cp^*RhCl_2)_2] + AgSbF_6$	$Cu(OAc)_2$ (1)	Dioxan	80	30
3	$[(Cp^*RhCl_2)_2] + AgSbF_6$	PivOCs (1)	Dioxan	80	18
4	$[(Cp^*RhCl_2)_2] + AgSbF_6$	AcOH (2)	Dioxan	80	26
5	$[(Cp^*RhCl_2)_2] + AgSbF_6$	PivOH (1)	Dioxan	80	56
6	$[(Cp^*RhCl_2)_2] + AgSbF_6$	PivOH (2)	Dioxan	60	83
7	$[RhCp^*(MeCN)_3](SbF_6)_2$	PivOH (2)	Dioxan	60	75
8	$[(Cp^*RhCl_2)_2] + AgSbF_6$	PivOH (2)	Dioxan	RT	56
9	$[(Cp^*RhCl_2)_2] + AgSbF_6$	PivOH (2)	THF	60	69
10	$[(Cp^*RhCl_2)_2] + AgSbF_6$	PivOH (2)	EtOAc	60	35
11	$AgSbF_6$	PivOH (2)	Dioxan	60	0
12	$[(Cp^*RhCl_2)_2]$	PivOH (2)	Dioxan	60	0

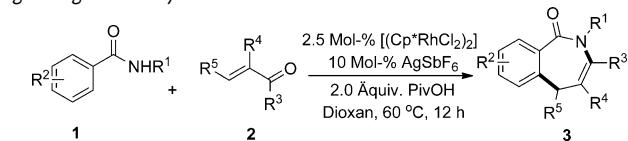
[a] Bedingungen: **1a** (0.20 mmol), **2a** (0.24 mmol), 2.5 Mol-% Katalysator, 10 Mol-% AgSbF₆, Lösungsmittel (1.0 mL), 12 h, unter Ar.

[b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Additive, wobei sich PivOH als das effizienteste zeigte und das Cyclisierungsprodukt **3aa** in 56 % Ausbeute lieferte (Nr. 2–5). Eine höhere Ausbeute konnte beobachtet werden, wenn die Menge der Säure auf 2.0 Äquivalente erhöht wurde, und 83 % des Produkts konnten bei tieferer Temperatur erhalten werden (Nr. 6). Die Verwendung einer kationischen Rhodiumspezies ergab **3aa** in nur leicht verminderter Ausbeute (Nr. 7), welches die Rolle von $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{SbF}_6)_2]$ als katalytisch aktiver Spezies suggeriert. Unter diesen Reaktionsbedingungen ergaben eine Absenkung der Temperatur oder ein Austausch des Lösungsmittels geringere Ausbeuten **3aa** (Nr. 8–10). Kontrollreaktionen bestätigten, dass die Umsetzung nicht ohne $[(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2]$ oder AgSbF_6 abläuft (Nr. 11 und 12).

Mit diesen optimierten Bedingungen untersuchten wir die Substratbreite des C-H-Aktivierungs- und Cyclisierungsprozesses (Tabelle 2). Zuerst wurde der Effekt von N-Substituenten betrachtet. Neben dem *N*-Methoxyderivat waren auch *N*-Alkylbenzamide wie *N*-Methyl-(**1b**), *N*-*n*-Butyl- (**1c**) und *N*-Benzylbenzamid (**1d**) geeignete Substrate für die Umsetzung.

Tabelle 2: Rh^{III}-katalysierte Cyclisierung von Benzamiden **1** mit α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen **2**.^[a]

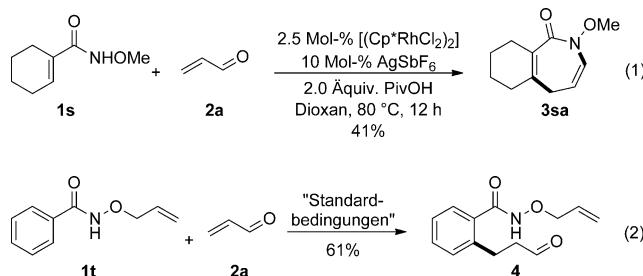


[a] Bedingungen: **1** (0.20 mmol), **2** (0.24 mmol), 2.5 Mol-% $[(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2]$, 10 Mol-% AgSbF_6 , PivOH (0.4 mmol) in Dioxan (1.0 mL) bei 60°C, 12 h, unter Ar. [b] Verwendung von **2** (3.0 Äquiv.). [c] Verwendung von **2** (2.0 Äquiv.) bei 80°C; wie **3aa** enthält **3bc** eine zusätzliche aliphatische Aldehydgruppe in der 6-Position.

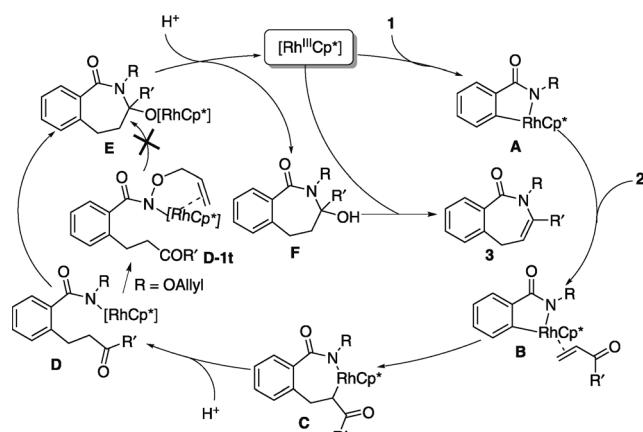
zung. Allerdings ergaben andere Gruppen wie H, Phenyl und OPiv nicht die erwarteten Produkte. Interessanterweise konnten wir durch die Zugabe von 3.0 Äquivalenten Acrolein (**2a**) als Partner von **1a** selektiv das aliphatische Aldehyd-derivat **3aa'** in 53 % Ausbeute über eine doppelte C-H-Aktivierung erhalten. Die Reaktion erwies sich als tolerant gegenüber elektronenreichen Gruppen wie Methoxy (**3ea**), Methyl (**3ma** und **3oa**) und elektronenarmen Gruppen wie Phenyl (**3ja**), Carboxylat (**3ka**), Nitro (**3la**) und Trifluormethyl (**3pa**). Halogenierte Substrate (**3fa**–**3ia** und **3na**) reagierten ebenfalls effizient. Eine *ortho*-Substitution wird auch toleriert, und die entsprechenden Produkte (**3ma** und **3na**) konnten unter den optimierten Bedingungen in moderaten Ausbeuten erhalten werden. Das Naphthamid-Substrat **1q** kann ebenso umgesetzt werden, wobei das interessante Produkt **3qa** in 88 % Ausbeute als ein einzelnes Regioisomer entsteht. In einer C-H-Aktivierung an einem heterocyclischen Substrat wurde schließlich das anellierte Thiophenprodukt **3ra** in moderater Ausbeute erhalten.

Anschließend wurde die Substratbreite anderer α,β -ungesättigter Aldehyde und Ketone in der Umsetzung mit den Benzamiden untersucht. Wir fanden, dass das einfachste

Enon Methylvinylketon (MVK, **2b**) das Cyclisierungsprodukt **3ab** ohne Schwierigkeiten erzeugt. Überraschenderweise ergaben die Reaktionen von *N*-Methoxybenzamid (**1a**) mit Methacrolein (**2c**) und Benzylacrolein (**2d**) nur Spuren der erwarteten Produkte. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen in Gegenwart von *N*-Methylbenzamid (**1b**) zeigten sie jedoch eine hohe Reaktivität und lieferten die gewünschten Produkte **3bc**, **3bd** in guten Ausbeuten. Die Reaktion von *N*-Methylbenzamid (**1b**) mit Crotonaldehyd (**2e**) ergab einen geringen Umsatz, und mit Zimtaldehyd (**2f**) konnte kein Cyclisierungsprodukt erhalten werden, da die Phenylgruppe vermutlich eine zu große sterische Hinderung mit sich bringt. Interessanterweise reagierten α,β -ungesättigte Amide wie **1s** ebenfalls mit Acrolein (**2a**), und das entsprechende Azepinonprodukt **3sa** wurde in 41% Ausbeute erhalten [Gl. (1)].^[16] Dieser Befund bereichert die Bandbreite möglicher Anwendungen in Synthesen. Interessanterweise kann der nachfolgende Cyclisierungsschritt auch unterbunden werden durch die Wahl des *N*-Substituenten: Die Kupplung von *N*-Allyloxyderivat **1t** mit **2a** unter den Standardbedingungen lieferte das nichtcyclisierte Produkt **4** [Gl. (2)].

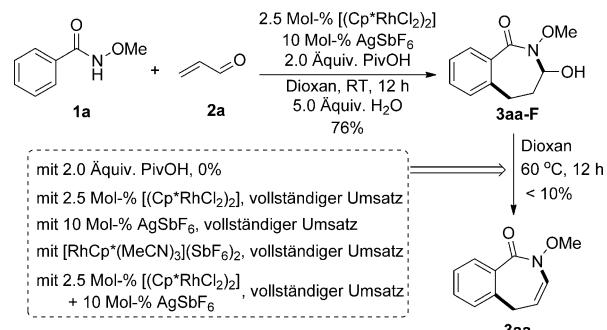


Auf der Grundlage dieser Untersuchungen wird in Schema 2 ein möglicher Mechanismus vorgeschlagen: Koordination des Benzamids an die $\{\text{Rh}^{\text{III}}\text{Cp}^*\}$ -Spezies erscheint als Schlüssel für die regioselektive C-H-Bindungsspaltung und Bildung von **A**. Dieser Rhodacyclus kann mit einem Äquivalent von **2** koordinieren und Spezies **B** bilden, welche Alkeninsertion untergeht und Intermediat **C** liefert. An-



Schema 2. Plausibler Reaktionsmechanismus.

schließend erzeugt die Protonolyse von **C** das Carbonyl-Intermediat **D**.^[18] Die geknüpfte Rh-N-Bindung kann an die Carbonylgruppe addieren, wobei das cyclisierte Intermediat **E** gebildet wird, welches nach Protonolyse das Siebenring-Halbaminal **F** liefert und die zurückgewonnene $\{\text{Rh}^{\text{III}}\text{Cp}^*\}$ -Spezies freisetzt.^[8e] Im Fall von **1t** als Substrat kann die Rh-Spezies an das Olefin koordinieren und somit eine Cyclisierung verhindern. Schließlich ergibt die $\{\text{Rh}^{\text{III}}\text{Cp}^*\}$ -katalysierte Dehydrierung von **F** das gewünschte Enamid-Produkt **3**. Die folgenden durchgeführten Experimente stützen die Annahme dieses letzten Schrittes: Die Umsetzung von **1a** und **2a** in Dioxan unter Zugabe von 5.0 Äquivalenten H_2O bei Raumtemperatur lieferte das Halbaminal **3aa-F** (isoliert in 76% Ausbeute), welches in Gegenwart von PivOH bei 60 °C in Dioxan nicht cyclisierte. Jedoch wurde durch die Umsetzung mit 2.5 Mol-% $[(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2]$ und 10 Mol-% AgSbF_6 die Dehydrierung bewirkt und das Produkt **3aa** in vollem Umsatz erhalten (Schema 3). Diese Experimente deuten die simul-

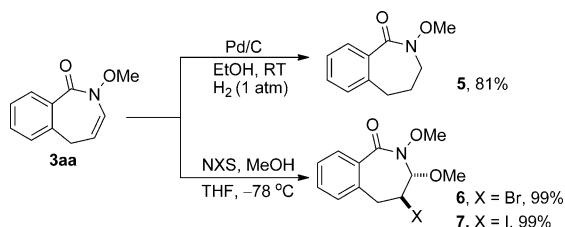


Schema 3. Experimente zur Rolle der $\{\text{Rh}^{\text{III}}\text{Cp}^*\}$ -Spezies.

tane Rolle der katalytisch aktiven Spezies $\{\text{Rh}^{\text{III}}\text{Cp}^*\}$ als Übergangsmetallkatalysator für die C-H-Aktivierung und als Lewis-Säurekatalysator für den Dehydrierungsschritt dieser Umsetzung.^[19]

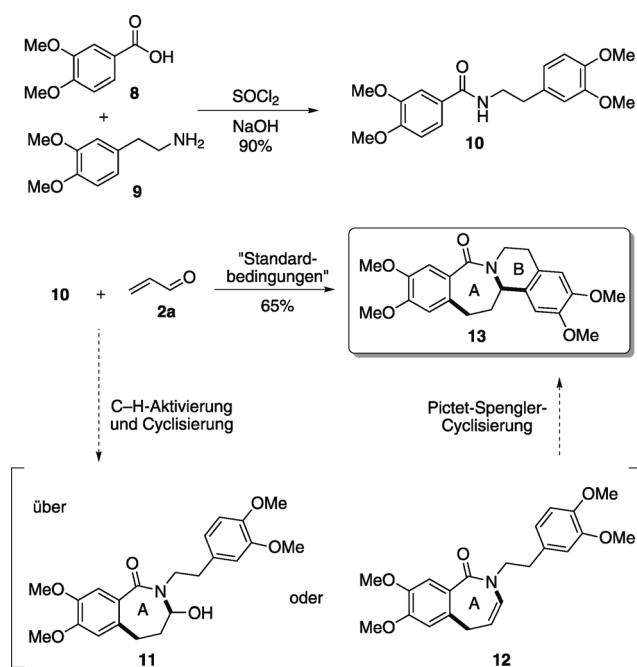
Die einfache Manipulation des Enamin-Motivs in diesen Azepinonen bietet Gelegenheit für weitere Modifizierungen: Zum Beispiel konnte die Doppelbindung in **3aa** hydriert und so das ϵ -Lactam **5** in guter Ausbeute erhalten werden. Es ist bekannt, dass die elektrophile Addition an Enlactame wertvolle Intermediate für die Synthese einer Reihe von stickstoffhaltigen Naturstoffen liefern kann.^[17] Wir verwenden **3aa** in den Reaktionen mit NBS/MeOH und NIS/MeOH. Beide Kombinationen produzierten ausschließlich einzelne Diastereomere der entsprechenden halogenmethoxylierten Produkte **6** und **7** in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 4).

Die Totalsynthese von Homoprotuberberinen, veranschaulicht hier durch Verbindung **13**, wurde von verschiedenen Gruppen beschrieben.^[20] Kürzlich entwickelten Couture und Mitarbeiter einen effizienten Zugang zu **13** in 9 Schritten ausgehend von kommerziell erhältlichen Startmaterialien.^[21] Mit unserer zuverlässigen Azepin-Synthesemethode begannen wir unsere Synthese mit der Herstellung von Benzamid **10** durch Umsetzung der kommerziellen Substrate Veratrumsäure (**8**) und Homoveratrylamin (**9**). Die Reaktion von



Schema 4. Weitere Anwendung von 3aa.

10 mit Acrolein (**2a**) unter den optimierten Bedingungen führte dann überraschenderweise direkt zur Bildung von **13**. Die Umsetzung zu dieser Verbindung verläuft vermutlich über die C-H-Aktivierung und Cyclisierung zu Ring **A** gefolgt von einer Pictet-Spengler-Cyclisierung zur Bildung von Ring **B** (Schema 5).



Schema 5. Aufbau des Homoprotuberberin-Gerüsts **13** durch eine Kaskade aus C-H-Aktivierung, Cyclisierung und Pictet-Spengler-Reaktion.

Zusammenfassend haben wir eine neuartige und effiziente Methode für die Synthese von Azepinonen ausgehend von einfachen Benzamiden und α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen als Startmaterialien entwickelt. Diese Rh^{III}-katalysierte intermolekulare Anellierung schließt eine Kaskade von C-H-Aktivierung, Cyclisierung und Kondensations schritten ein. Die Methode verwendet milde Reaktionsbedingungen, setzt H₂O als das einzige Nebenprodukt frei und zeigt eine große Substratbreite hinsichtlich der Substituenten. Weiterhin demonstrierten wir den potenziellen Nutzen unserer Methode für Synthesen durch die äußerst effiziente Bildung des Homoprotuberberin-Gerüsts unter Verwendung der Rh^{III}-katalysierten C-H-Aktivierung und Cyclisierung als Schlüsselschritt.

Eingegangen am 18. Februar 2013
Online veröffentlicht am 16. April 2013

Stichwörter: Amide · Azepinone · C-H-Aktivierung · Homoprotuberberine · Rhodium

- [1] Aktuelle Übersichten: a) G. L. Thomas, C. W. Johannes, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, *15*, 516; b) R. Tohme, N. Darwiche, H. Gali-Muhtasib, *Molecules* **2011**, *16*, 9665; c) S. Dandapani, L. A. Marcaurelle, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 362; d) M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347; e) J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.
- [2] a) Y.-F. Song, Y. Qu, X.-P. Cao, W. Zhang, *Mar. Biotechnol.* **2011**, *13*, 868; b) E. Torres-Marquez, J. Sinnott-Smith, S. Guha, R. Kui, R. T. Waldron, O. Rey, E. Rozengurt, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *391*, 63; c) J. Hu, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6379.
- [3] a) A. Padwa, L. Precedo, M. A. Semone, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4079; b) J. M. Boente, L. Castedo, R. Cuadros, J. M. Saá, R. Suau, A. Perales, M. Martínez-Ripoll, J. Fayos, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2029; c) M. Shamma, M. J. Hillman, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1363; d) R. Suau, J. M. López-Romero, A. Ruiz, R. Rico, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 993; e) J. Miyata, H. Nakashima, H. Nemoto, H.-S. Kim, Y. Wataya, M. Ihara, *Heterocycles* **1998**, *49*, 101.
- [4] a) J. J. Fitt, H. W. Gschwend, A. Hamdan, S. K. Boyer, H. M. Haidert, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3658; b) C. E. Masse, A. J. Morgan, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2571; c) N. Finch, L. Blanchard, L. H. Werner, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3933; d) A. B. Smith III; Y. S. Cho, L. E. Zawacki, R. Hirschmann, G. R. Pettit, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4063; Y. S. Cho, L. E. Zawacki, R. Hirschmann, G. R. Pettit, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4063; e) F. J. Villani, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 497; f) T. J. V. Bergen, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 978; g) H. Cho, Y. Iwama, K. Sugimoto, S. Mori, H. Tokuyama, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 627; h) R. A. Mustill, A. H. Rees, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5041; i) D. J. Anderson, A. Fiaschner, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4339; j) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244.
- [5] Aktuelle Übersichten zur C-H-Aktivierung: a) S. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318; b) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949; c) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; d) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; e) M. Lautens, P. Than sandote, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5874; f) T. Kitamura, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *1111*; g) R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242; h) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074; i) R. Jazzaar, J. Hitte, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654; j) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; k) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624; l) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068; m) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740; n) T. New house, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3422; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362; o) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315; p) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885; q) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215; r) M. C. White, *Science* **2012**, *335*, 807; s) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788; t) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960; u) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936; v) N. Kuhl,

- M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236; w) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2013**, DOI: 10.1021/ar3002798; x) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, DOI: 10.1038/nchem.1607.
- [6] Übersichten zur Rh^{III}-katalysierten C-H-Aktivierung: a) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212; b) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651; c) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31.
- [7] Repräsentative Arbeiten zur Rh^{III}-katalysierten Heterocyclenbildung über C-H-Aktivierung: a) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407; b) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362; c) K. Morimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2068; d) D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474; e) N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050; f) D. R. Stuart, P. Alsabeh, M. Kuhn, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326; g) S. Rakshit, F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9585; h) F. W. Patureau, T. Besset, N. Kuhl, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2154; i) K. D. Hesp, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11430; j) M. P. Huestis, L. Chan, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1338; k) K. Muralirajan, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4169; l) Z. Shi, N. Schröder, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8092; m) J. Jayakumar, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 201; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 197; n) B.-J. Li, H.-Y. Wang, Q.-L. Zhu, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4014; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3948; o) D. Wang, F. Wang, G. Song, X. Li, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12348; p) X. Tan, B. Liu, X. Li, B. Li, S. Xu, H. Song, B. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16163; q) J. Wencel-Delord, C. Nimphius, H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13175; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13001; r) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8230; s) N. Schröder, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8298; t) J. Wencel-Delord, C. Nimphius, F. W. Patureau, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2290; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2247; u) Y. Lian, T. Huber, K. D. Hesp, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 629; v) J. M. Neely, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 66; w) H. Wang, N. Schröder, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2013**, DOI: 10.1002/ange.201301165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, DOI: 10.1002/anie.201301165.
- [8] a) Y. Du, T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12074; b) C. Zhu, W. Xie, J. R. Falck, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12591; c) F. Wang, G. Song, X. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5430; d) F. W. Patureau, T. Besset, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1064; e) S. Sharma, E. Park, J. Park, I. S. Kim, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 906; f) C. Zhu, J. R. Falck, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1674.
- [9] a) N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908; b) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449.
- [10] a) T. L. Hyster, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565; b) T. L. Hyster, L. Knör, T. R. Ward, T. Rovis, *Science* **2012**, *338*, 500. Siehe hierzu auch: H. Wang, F. Glorius, *Science* **2012**, *338*, 479.
- [11] a) B. Ye, N. Cramer, *Science* **2012**, *338*, 504; b) B. Ye, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 636.
- [12] a) S. Rakshit, C. Grohmann, T. Besset, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350; b) H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318; c) H. Wang, C. Grohmann, C. Nimphius, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19592.
- [13] a) S. Mochida, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 744; b) G. Song, D. Chen, C.-L. Pan, R. H. Crabtree, X. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7487; c) Z. Shi, C. Tang, N. Jiao, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2695; d) R. Zeng, C. Fu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9597; e) X. Xu, Y. Liu, C.-M. Park, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9372. Ru^{II}-katalysierte Kupplung von Benzamiden mit Alkinen: f) L. Ackermann, S. Fenner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548; g) B. Li, H. Feng, S. Xu, B. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12573.
- [14] J. Karthikeyan, R. Haridharan, C.-H. Cheng, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12343.
- [15] Eine neue Arbeit über die Pd^{II}-katalysierte oxidative Cycloaddition zu Benzazepinen durch C-H und N-H-Aktivierung: L. Wang, J. Huang, S. Peng, H. Liu, X. Jiang, J. Wang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1768.
- [16] Rh^{III}-katalysierte C-H-Aktivierung von α,β -ungesättigten Amiden: T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1606.
- [17] a) C. H. Sugisaki, P. J. Carroll, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3413; b) H. Xiong, H. P. Hsung, L. Shen, J. M. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4449; c) C. Levraud, S. Calvet-Vitale, G. Bertho, H. Dhimane, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1901.
- [18] Zur Arylierung von α,β -ungesättigten Ketonen über C-H-Aktivierung: a) L. Yang, B. Qian, H. Huang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9511; b) T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga, M. Kana, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2263; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207.
- [19] Dieses Konzept wurde zuerst von Yamamoto und Mitarbeitern in Pd^{II}-katalysierten Reaktionen vorgestellt: N. Asao, T. Nogami, K. Takahashi, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764.
- [20] a) L. A. T. Cleghorn, R. Grigg, C. Kilner, W. S. MacLachlan, V. Sridharan, *Chem. Commun.* **2005**, 3071; b) T. Itoh, K. Nagata, M. Yokoya, M. Miyazaki, K. Kameoka, S. Nakamura, A. Ohsawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 951; c) G. Rodríguez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, W. Adam, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4830; d) J. Szawkało, Z. Czarnocki, *Monatsh. Chem.* **2005**, *136*, 1619; e) E. Airiau, C. Chemin, N. Girard, G. Lonzi, A. Mann, E. Petricci, J. Salvadori, M. Taddei, *Synthesis* **2010**, 2901.
- [21] S. Lebrun, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, *Synthesis* **2012**, 1410.