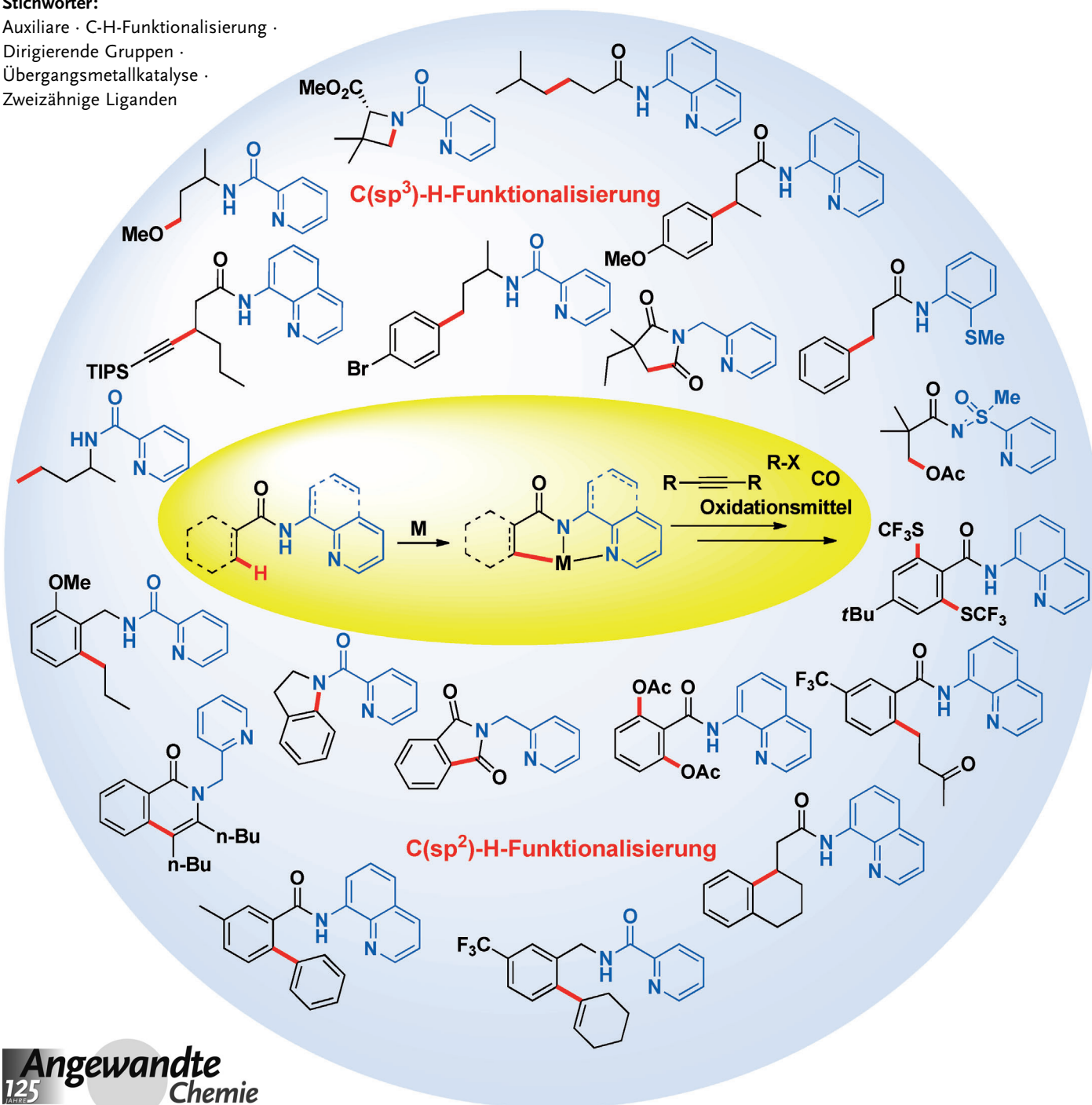


Katalytische Funktionalisierung von C(sp²)-H- und C(sp³)-H-Bindungen unter Verwendung von zwei- zähligen dirigierenden Gruppen

Guy Rouquet und Naoto Chatani*

Stichwörter:

Auxiliäre · C-H-Funktionalisierung ·
Dirigierende Gruppen ·
Übergangsmetallkatalyse ·
Zweizählige Liganden



C-H-Bindungen sind in organischen Verbindungen allgegenwärtig. Daher erscheint die direkte Funktionalisierung von Substraten durch Aktivierung von C-H-Bindungen als eine gute Strategie, weil so die Herstellung funktionalisierter Ausgangsstoffe vermieden werden kann. Wichtig ist hierbei der Aspekt der Regioselektivität, da organische Moleküle viele C-H-Bindungen enthalten können. Erzielt werden kann eine solche Regiokontrolle durch die Verwendung einer dirigierenden Gruppe, die den Katalysator in unmittelbare Nähe zur umzusetzenden C-H-Bindung bringt. Viele funktionelle Gruppen wurden hinsichtlich der Verwendung als dirigierende Gruppen bei der Umwandlung von C-H-Bindungen getestet. 2005 berichteten Daugulis et al. über die Arylierung von nicht-aktivierten C(sp³)-H-Bindungen mit 8-Aminochinolin und Picolinamid als zweizähligen dirigierenden Gruppen in Gegenwart von Pd(OAc)₂ als Katalysator. Basierend auf diesem Befund wurde seitdem eine Reihe von C-H-Funktionalisierungen unter Verwendung von Systemen zweizähliger dirigierender Gruppen entwickelt. In diesem Aufsatz werden die jüngsten Fortschritte auf diesem Gebiet erörtert.

1. Einführung

Die umweltfreundliche Herstellung des breiten Spektrums an Stoffen, die unsere moderne Gesellschaft benötigt, stellt eine große und drängende Herausforderung für die Chemie dar. Unter den vielen verfügbaren Verfahrensweisen haben sich übergangsmetallkatalysierte Reaktionen als eine der wichtigsten und aussichtsreichsten Methoden zur wirtschaftlichen und direkten Bildung komplexer organischer Strukturen erwiesen.^[1] Derzeit angewendete Verfahren beruhen auf der Verwendung reaktiver funktioneller Gruppen, wie Halogeniden oder ungesättigten Bindungen, die mit dem Metall unter Bildung einer neuen C-M-Bindung wechselwirken, die sich daraufhin an weiteren Reaktionen wie z.B. Kreuzkupplungen beteiligt. In diesem Fall sind jedoch mehrere Schritte zur Synthese der Substrate aus leicht erhältlichen Ausgangsstoffen erforderlich, und diese Reaktionen können mit der Erzeugung erheblicher Mengen an Nebenprodukten als Abfall einhergehen. In den letzten Jahrzehnten haben übergangsmetallkatalysierte Reaktionen unter Aktivierung von Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen eine völlig neue Dimension in der organischen Synthesechemie eröffnet. Die direkte katalytische Spaltung und Umwandlung von C-H-Bindungen,^[2,3] die allgegenwärtig in organischen Molekülen sind, entbinden von der Notwendigkeit der Herstellung eines funktionalisierten Zwischenprodukts. Damit kann das gewünschte Produkt in weniger Schritten erhalten werden, und es ergibt sich eine nahezu unbegrenzte Bibliothek einfacher Ausgangsstoffe mit neuen Perspektiven für die Retrosynthese. Somit verkörpert die Entwicklung neuer Verfahrensweisen und Synthesestrategien, bei denen die C-H-Bindung aktiviert und als einfache „funktionelle Gruppe“ genutzt werden kann, gegenwärtig eines der stimulierendsten Forschungsfelder in der organischen Synthesechemie.

Aus dem Inhalt

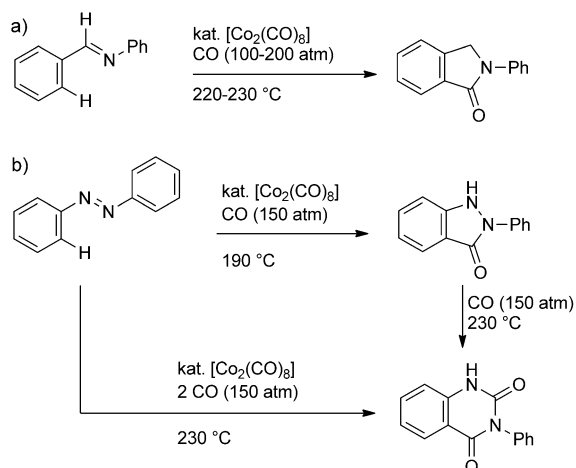
1. Einführung	11943
2. Palladiumkatalyse	11945
3. Rutheniumkatalyse	11954
4. Nickelkatalyse	11955
5. Kupferkatalyse	11956
6. Mechanismus: allgemeine Betrachtungen	11957
7. Zusammenfassung und Ausblick	11958

Angesichts der großen Zahl und Vielfalt von C-H-Bindungen, die im Allgemeinen in einem Molekül vorliegen, besteht die aktuelle Herausforderung bei diesen Strategien darin, die Regioselektivität der Reaktionen

zu steuern. Die gängigsten Vorgehensweisen für die hochregioselektive Funktionalisierung einer C-H-Einfachbindung beinhalten die Verwendung von funktionellen Gruppen oder Atomen, die an ein Metallzentrum koordinieren und den Katalysator zu einer nahen C-H-Bindung bringen können. Zumeist wird dabei eine thermodynamisch stabile fünf- oder sechsgliedrige metallacyclische Zwischenstufe durchlaufen. Diese Verfahren werden gewöhnlich als dirigierte (oder auch gerichtete/gezielte) C-H-Bindungsfunktionalisierungen bezeichnet.^[2,4] Bei den meisten der bisher untersuchten Reaktionen wird eine aromatische C(sp²)-H-Bindung in *ortho*-Stellung zur dirigierenden Gruppe gespalten.^[5] Die leichte Aktivierung dieses Bindungstyps kann auf die stabilisierende Wechselwirkung des π -Systems von Arenen mit dem Übergangsmetall und die Bildung einer starken Aryl-Metall-Bindung zurückgeführt werden. Die ältesten Beispiele von übergangsmetallkatalysierten regioselektiven C-H-Bindungsfunktionalisierungen durch eine dirigierte C-H-Aktivierung wurde Mitte der 1950er Jahre beschrieben berichtet (Schema 1).^[6] Murahashi zeigten damals, dass die Reaktion eines Aldimins in Gegenwart von [Co₂(CO)₈] und Hochdruck-Kohlenmonoxid bei hohen Temperaturen zur Insertion von CO in die *ortho*-C(sp²)-H-Bindung eines aromatischen Aldimins führt und ein Isoindolinonderivat als Produkt liefert (Schema 1 a).^[6a]

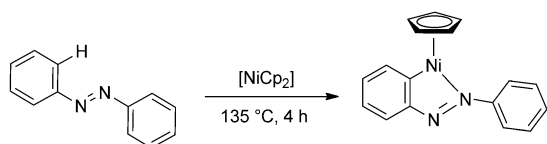
Später stellte der gleiche Autor fest, dass Azobenzol ähnlich reagiert (Schema 1 b) und, je nach Reaktionsbedingungen, ein oder zwei Moleküle Kohlenmonoxid in die *ortho*-

[*] Dr. G. Rouquet, Prof. Dr. N. Chatani
Department of Applied Chemistry
Faculty of Engineering, Osaka University
Suita, Osaka 565-0871 (Japan)
E-Mail: chatani@chem.eng.osaka-u.ac.jp



Scheme 1. Cobaltkatalysierte *ortho*-Carbonylierung von C-H-Bindungen.

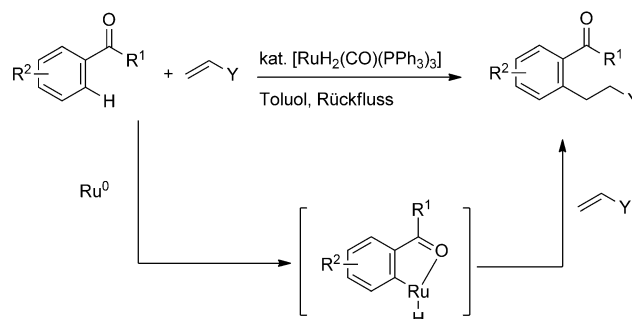
C(sp²)-H-Bindung eingeschoben werden.^[6b] Damals waren die Mechanismen dieser Umwandlungen nicht gut verstanden, und erst 1963 veröffentlichten Kleiman und Dubeck die erste Charakterisierung eines cyclometallierten Komplexes, wobei sie das Vermögen einiger funktioneller Gruppen, die Insertion eines Übergangsmetalls in eine *ortho*-C(sp²)-H-Bindung zu fördern, herausstellten.^[7] Es wurde beobachtet, dass eine stöchiometrische Menge von [NiCp₂] (Cp = C₅H₅) mit Azobenzol unter Bildung eines fünfgliedrigen *ortho*-Nickelacyclus reagiert (Schema 2). In den folgenden 30 Jahren wurden auf dem Gebiet beachtliche Fortschritte erzielt, allerdings wurde das Metall in den meisten Fällen stöchiometrisch eingesetzt.



Scheme 2. Bahnbrechendes Beispiel für die Bildung eines Metallacyclus durch die *ortho*-Metallierung einer C-H-Bindung.

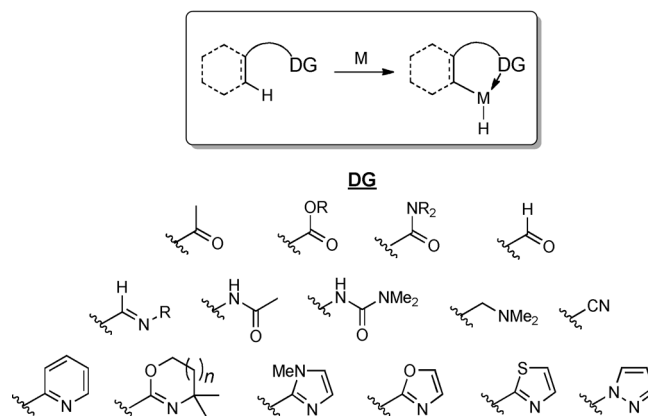
Die Entwicklung von katalytischen Reaktionen verlief diskontinuierlicher, und im gleichen Zeitraum wurden nur einige wenige Beispiele veröffentlicht.^[8] 1993 berichteten

Murai et al. über die hochwirksame und selektive rutheniumkatalysierte *ortho*-Alkylierung von aromatischen Ketonen mit Alkenen (Schema 3).^[9] Dieses Ergebnis stellte einen echten Durchbruch dar, weil es zum ersten Mal aufzeigte, dass die Methode der dirigierten C-H-Bindungs-funktionalisierung als wirksames und nützliches Verfahren in der organischen Synthese genutzt werden konnte.

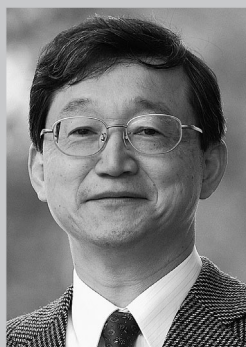


Scheme 3. Rutheniumkatalysierte *ortho*-Alkylierung von aromatischen Ketonen mit Alkenen.

Nach der Veröffentlichung dieser Ergebnisse erschienen in der Literatur zahlreiche Folgestudien, und die Umwandlung wurde schnell auf weitere dirigierende Gruppen (Schema 4), Reaktionen (Arylierungen, Vinylierungen, Oxi-



Scheme 4. Einige wichtige chemische Funktionen, die als einzählige dirigierende Gruppe fungieren.



Naoto Chatani studierte Chemie an der Osaka University und promovierte dort 1984 bei Prof. Noboru Sonoda und Prof. Shinji Murai. Im selben Jahr wurde er Assistant Professor in der Gruppe von Prof. Terukiyo Hanafusa am Institute of Scientific and Industrial Research der Osaka University. Nach einem Postdoktorat bei Prof. Scott E. Denmark an der University of Illinois kehrte er 1989 an die Osaka University zurück (Gruppe von Prof. Shinji Murai), wo er 1992 zum Associate Professor und 2003 zum Full Professor befördert wurde. Seine Forschungsinteressen gelten der Katalyse.



Guy Rouquet promovierte in organischer Chemie an der Université de Bordeaux bei Prof. Yannick Landais in Kooperation mit Prof. Philippe Renaud an der Universität Bern. Es folgte ein Postdoktorat bei Prof. Naoto Chatani an der Osaka University, wo er sich mit der Erforschung neuer Reaktionen der C-H-Bindungsaktivierung beschäftigte. Derzeit ist er Postdoktorand im Labor von Prof. Steven V. Ley an der University of Cambridge, Großbritannien.

dationen usw.) und Übergangsmetallkatalysatoren ausgedehnt.^[2]

Eine große Auswahl an katalytischen Reaktionen für die Funktionalisierung der C(sp³)-H-Bindungen in Arenen, Heteroarenen und Alkenen wurde bisher entwickelt.^[2,3] Die dirigierte Funktionalisierung von C-H-Bindungen kann heute als eine bewährte Verfahrensweise zur Umwandlung einer C-H-Bindung in eine neue C-X-Bindung (X = C, O, N, F, Cl, Br, I, Si) angesehen werden. Benzyllische oder C(sp³)-H-Bindungen in α -Stellung zu einem Heteroatom können ebenfalls relativ leicht funktionalisiert werden, wahrscheinlich weil sie schwach sind und wegen des Einflusses eines nahen aromatischen Systems oder eines freien Elektronenpaares am Metall.^[3k,q] Im Vergleich dazu ist die dirigierte Funktionalisierung von nicht-aktivierten C(sp³)-H-Bindungen noch wenig entwickelt und weiterhin sehr schwierig. Der Grund ist, dass stabilisierende Orbitalwechselwirkungen mit dem Metallzentrum, wie sie bei ungesättigten Kohlenwasserstoffen auftreten, fehlen. Allgemein gilt, dass auf dem Gebiet der dirigierten katalytischen C-H-Bindungsfunktionalisierung trotz aller Fortschritte noch viele Umwandlungen zu entdecken sind und etliche Limitierungen überwunden werden müssen. Eine erfolgversprechende Strategie ist die Entwicklung neuer Arten von dirigierenden Gruppen, die katalytische Reaktionen ermöglichen, die mit den gegenwärtig verfügbaren Systemen nicht durchgeführt werden können. Vor allem durch die Berichte von van Koten et al.^[10] ist gut bekannt, dass zweizählige dirigierende Gruppen die Aktivierung von C-H-Bindungen über die Bildung einer stöchiometrischen Menge eines stabilen Metallacyclus vermitteln. 2005 beschrieben Daugulis et al. die Verwendung von zweizähligen dirigierenden Gruppen zur dirigierten katalytischen C-H-Funktionalisierung von C(sp³)-H- und C(sp²)-H-Bindungen.^[11a] Es wurde gezeigt, dass eine dirigierende 8-Aminochinolingruppe genutzt werden kann, um die palladiumkatalysierte Arylierung von β -C-H-Bindungen verschiedener aliphatischer und aromatischer Amide zu vermitteln (Schema 5).

Es wurde weiterhin nachgewiesen, dass bei diesen Reaktionen ein intermediärer Metallacyclus (**1**; Schema 5) auftritt, in dem die dirigierende Gruppe in zweizähliger Weise an das Metall koordiniert. Die zweizählige Koordination verleiht dem intermediären Metallkomplex neue Eigenschaften und ermöglicht dadurch eine Umwandlung, die mit herkömmlichen Systemen problematisch ist (siehe Abschnitt 2.1 für eine

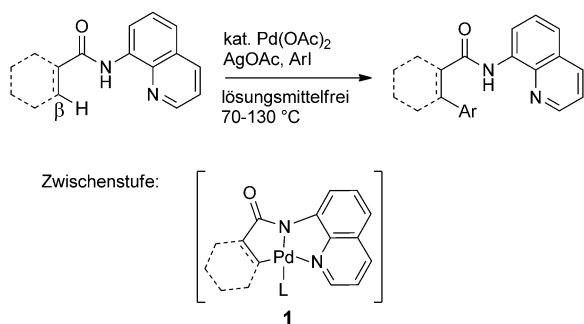
ausführlichere Diskussion). Anknüpfend an dieses Ergebnis sind zahlreiche Veröffentlichungen in der Literatur erschienen, die bestätigen, dass zweizählige dirigierende Gruppen erfolgversprechende Werkzeuge zur Erzielung von Umwandlungen sind, die mit herkömmlichen einzähligen Systemen (Schema 4) nicht erreichbar sind.

In diesem Aufsatz werden die jüngsten Fortschritte bei der gezielten Funktionalisierung von C(sp³)-H- und C(sp²)-H-Bindungen mithilfe zweizähliger dirigierender Gruppen vorgestellt. Der Schwerpunkt liegt auf Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen, wird werden aber auch einige nichtkatalytische Umwandlungen beschreiben, weil wir denken, dass sie bei der Entwicklung von katalytischen Verfahren hilfreich sein können.

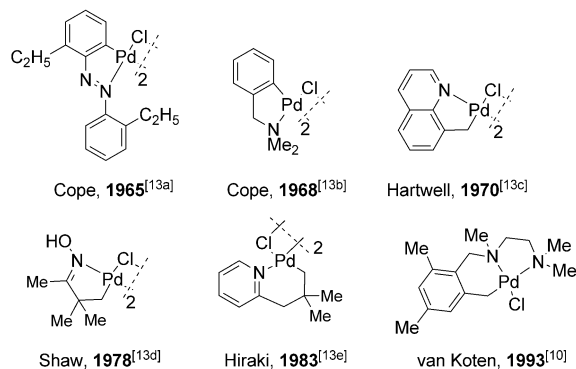
2. Palladiumkatalyse

Die meisten bisher beschriebenen Reaktionen zur gezielten C-H-Aktivierung mithilfe einer zweizähligen dirigierenden Gruppe umfassen die Verwendung eines Pd^{II}-Katalysators. Die Reaktionsmechanismen werden im Allgemeinen anhand eines Pd^{II}/Pd^{IV}-Katalysesystems erklärt.^[12a-d] Details des Mechanismen sind noch immer Gegenstand der Diskussion.^[12d-f] Seit den 60er Jahren ist bekannt, dass Palladium(II) C-H-Bindungen über Chelatbildungsprozesse vermitteln kann. Damals wurde gefunden, dass stickstoffhaltige dirigierende Gruppen in der Lage sind, die Insertion von Palladium in eine *ortho*-C-H-Bindung zu fördern (Schema 6), was zur Bildung von stabilen und isolierbaren cyclopalladierten Komplexen von Palladium(II) führte, wenn Palladium(II)-Reagentien als Palladiumquelle verwendet wurden.^[13a,b]

Diese bemerkenswerte Reaktivität wurde dann auf aktivierte und nicht-aktivierte C(sp³)-H-Bindungen ausgedehnt.^[13c-e] Nachfolgend wurde eine große Auswahl an einzähligen dirigierenden Gruppen entwickelt und für die palladiumkatalysierte Bildung von C-C- und C-X-Bindungen verwendet.^[2e,g] Die Verwendung von zweizähligen dirigierenden Gruppen ist hingegen erst in jüngster Zeit angekommen, obschon in der Literatur auch ältere Beispiele für C-H-Aktivierungen über die Bildung eines cyclopalladierten, zweizähligen koordinierten Komplexes gefunden werden können (Schema 6).^[10]



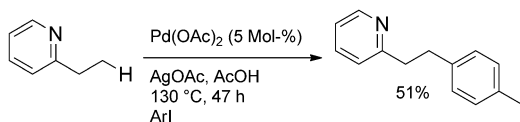
Schema 5. Palladiumkatalysierte Arylierung von C-H-Bindungen durch C-H-Bindungsaktivierung mittels einer zweizähligen dirigierenden Gruppe.



Schema 6. Einige wegweisende Beispiele für Pd^{II}-Palladacyclen, die aus einer gezielten C-H-Aktivierung hervorgehen.

2.1. Arylierung und Alkenylierung von C-H-Bindungen

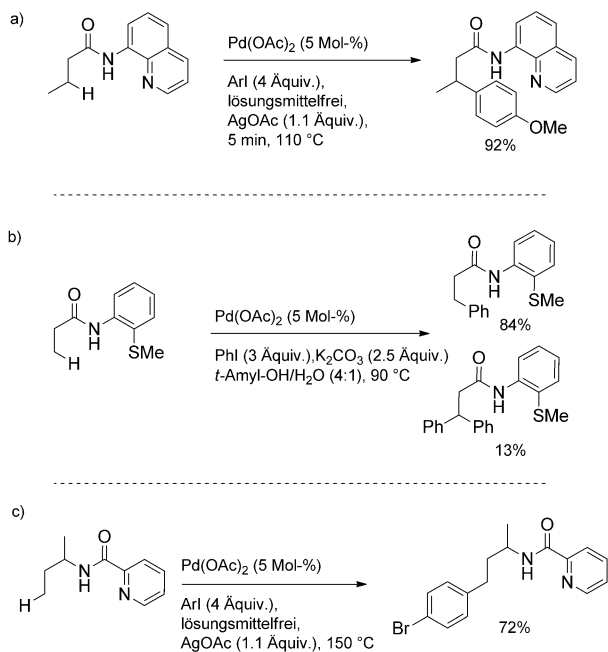
Palladiumkatalysierte C-H-Arylierungen sind intensiv untersucht worden.^[2,3] Insbesondere die palladiumkatalysierte Arylierung von C(sp³)-H-Bindungen bleibt jedoch eine schwierige Umwandlung, und die meisten Beispiele betreffen die Funktionalisierung von „*tert*-Butylgruppen“, weil das Metall in dieser Konfiguration nicht durch β -Hydrideliminierung abgespalten werden kann. 2005 berichteten Daugulis und Mitarbeiter, dass die primäre C(sp³)-H-Bindung von 2-Ethylpyridin eine glatte Pd^{II}-katalysierte Arylierung eingeht (Schema 7).^[14] Allerdings war der Anwendungsbereich dieser



Schema 7. Palladiumkatalysierte Arylierung von 2-Ethylpyridin.

Reaktion sehr begrenzt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das Verfahren verallgemeinert werden könnte, wenn die Pyridineinheit als Teil eines entfernbaren Auxiliars verwendet wird, und schlugen deshalb vor, das leicht abspaltbare 8-Aminochinolin (Schema 8a) oder leicht abspaltbare Picolininsäure (Schema 8c) als dirigierende Gruppen zu verwenden. Es wurde außerdem erwartet, dass die zweifache Koordination dieser Auxiliare an das Metall die Reaktion fördert, indem mutmaßlich am Mechanismus beteiligte Pd^{IV}-Spezies stabilisiert werden.^[12a–d]

Wie Schema 8a zeigt, gelang durch die Verwendung von 8-Aminochinolin als Auxiliar eine effektive Palladium(II)-

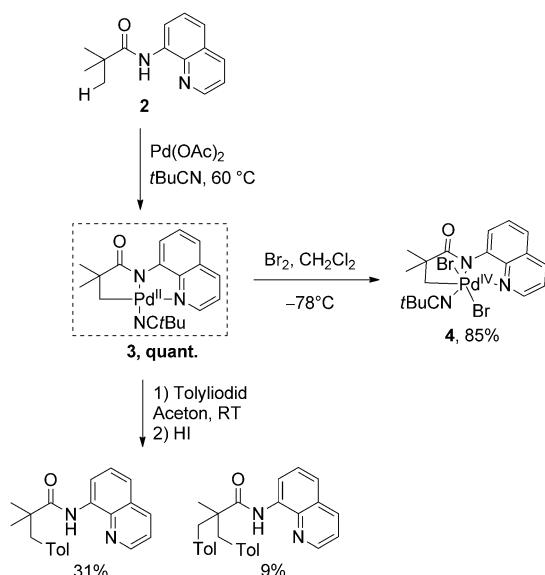


Schema 8. Palladiumkatalysierte Arylierung von nicht-aktivierten C(sp³)-H-Bindungen in 8-Aminochinolinamiden und Picolinamiden.

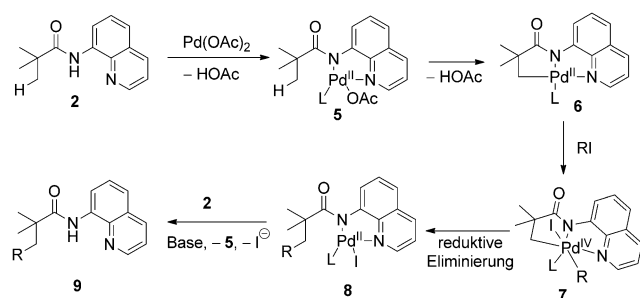
katalysierte Arylierung der „schwierigen“ β -C(sp³)-H-Bindung von Amid-Methylengruppen. Damit bot sich ein interessanter Zugang zur Funktionalisierung verschiedener Carbonsäuren in der β -Stellung über eine sequenzielle Amidbildung/C-H-Aktivierung/Verseifung (40 % wässr. H₂SO₄, 120 °C, 24 h).^[11,3f] Dieses Ergebnis ist umso bemerkenswerter, wenn man die relativ schwierige Aktivierung der C(sp³)-H-Bindung einer Methylengruppe im Vergleich zu einer Methylgruppe bedenkt.^[15] Die Reaktion konnte mit oder ohne Lösungsmitteldurchgeführt werden und erforderte eine Kombination aus Pd(OAc)₂ als Katalysator mit einer Base und einem Überschuss des Aryliodid-Partners sowie hohe Temperaturen. Eine zweite C-H-Arylierung der gebildeten tertiären benzylichen C-H-Bindung im Endprodukt wurde nicht beobachtet, vermutlich aus sterischen Gründen. Die Reaktion kann auch die C(sp²)-H-Bindung in Benzoesäurederivaten funktionalisieren. Die Arylierung von primären C(sp³)-H-Bindungen wurde ebenfalls erreicht (Abbildung 8c), wenn 2-Methylthioanilin oder 8-Aminochinolin als Auxiliar verwendet wurden. 2-Methylthioanilin ermöglichte dabei eine bessere Selektivität in der Monoarylierung. Dass aus den metallierten Zwischenprodukten keine β -Hydrideliminierung stattfindet, wurde auf die zweizählige Koordination zurückgeführt; durch die Absättigung der Koordinationsstellen am Metall wird der Schritt der β -Hydrideliminierung verhindert. Picolinamid-geschützte Aminderivate wurden ebenfalls erfolgreich eingesetzt, und die Funktionalisierung von γ -C-H-Bindungen erfolgte in einer guten Ausbeute (Scheme 8b), womit sich ein interessantes Verfahren zur Funktionalisierung sowohl von aliphatischen Aminen als auch von Benzylaminen bot. Die γ -Selektivität ist wahrscheinlich auf die Bildung eines kinetisch begünstigten, fünfgliedrigen Palladacyclus als Zwischenstufe (wie 1, Schema 5) zurückzuführen. Kürzlich erweiterten Qi et al. den Anwendungsbereich der Reaktion auf Naphthylamidderivate durch Verwendung eines zweizähligen Chinolinamidsystems.^[16]

Um einen Einblick in den Mechanismus zu erhalten, wurden mehrere Komplexe, die als mögliche Zwischenstufen im Reaktionsmechanismus vorkommen, mit einer stöchiometrischen Menge Palladium in Pivalonitril synthetisiert und charakterisiert (Schema 9). Ein monomerer Palladacyclus **3** von Palladium(II), stabilisiert durch ein Pivalonitrilmolekül, wurde aus Amid **2** erhalten. Erwartungsgemäß wurde die zweifache Koordination des Auxiliars 8-Aminochinolin beobachtet, womit die entscheidende Rolle des Auxiliars bestätigt wurde. Die Reaktion dieses Komplexes mit Br₂ lieferte einen stabilen Palladium(IV)-Komplex **4**, was auf das mögliche Vorliegen einer Palladium(IV)-Zwischenstufe hinweist. Versuche, einen Palladium(IV)-Komplex durch die direkte Reaktion von **3** mit einem Aryliodid zu erhalten, waren jedoch erfolglos, und es wurde die Arylierung der C(sp³)-H-Bindung beobachtet, was darauf hindeutet, dass Komplex **3** eine reaktive Zwischenstufe sein könnte.

Der in Schema 10 dargestellte Mechanismus mit *N*-Pivaloyl-8-aminochinolin (**2**) als Referenzsubstrat wurde von Daugulis et al. vorgeschlagen und ist mit einem Pd^{II}/Pd^{IV}-Prozess verbunden. Die Ausgangsreaktion von Pd(OAc)₂ mit **2** liefert **5**. Eine schnelle Cyclometallierung der *tert*-Butyl-



Scheme 9. Synthese von Pd^{II}- und Pd^{IV}-Komplexen.

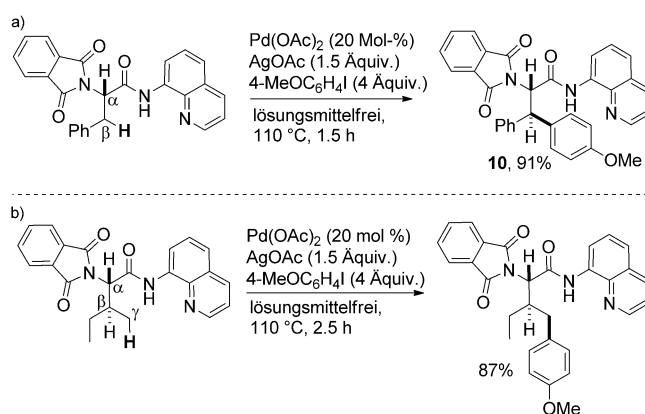


Scheme 10. Vorgeschlagener Mechanismus der palladiumkatalysierten Arylierung von C-H-Bindungen mittels zweizähliger Chelatbildung.

gruppe ergibt anschließend den Palladacyclus **6**. Die oxidative Addition des Aryliodids an **6** führt zur Pd^{IV}-Spezies **7**. Durch die reduktive Eliminierung und den nachfolgenden Ligandenaustausch wird dann **9** freigesetzt und das Palladiumamid **5** zurückgebildet.

Diesem anfänglichen Bericht von Daugulis folgten rasch weitere Veröffentlichungen. Corey et al. nutzten die Verfahrensweise für die diastereoselektive C-H-Arylierung von α -geschützten Aminosäuren.^[17] Ein Beispiel ist die Arylierung von *N*-phthaloyliertem Phenylalaninamid mit *p*-Iodanisol (Schema 11a). Die relativ schwierige Aktivierung der sperrigen tertiären C-H-Bindung in **10** durch Palladium erklärt die fehlende zweite Arylierung der β -C-H-Bindung. Ein interessantes Ergebnis wurde bei der Reaktion von Isoleucin mit *p*-Iodanisol unter ähnlichen Reaktionsbedingungen beobachtet (Schema 11b). Es fand eine unerwartete Arylierung der γ -C-H-Bindung statt, was darauf hinweist, dass die Insertion von Palladium in die sperrige tertiäre β -C-H-Bindung so abgeschwächt wird, dass eine konkurrierende Aktivierung der γ -C-H-Bindung erfolgen kann.

Daugulis und Mitarbeiter erweiterten den Anwendungsbereich der in Schema 11 dargestellten Reaktion auf eine Reihe von *N*-geschützten Phthaloyl- α -amino-säuren und

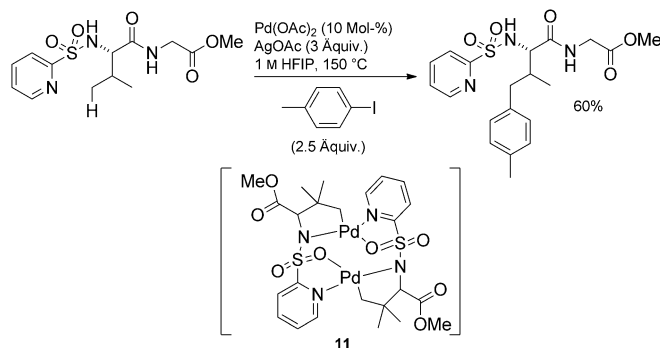


Scheme 11. Palladiumkatalysierte Arylierung von β - und γ -C(sp³)-H-Bindungen in α -geschützten Aminosäurederivaten.

Arylen.^[18] Es wurde gezeigt, dass die dirigierende 2-Thio-methylanilingroupe die Monoarylierung der primären β -C-(sp³)-H-Bindung von *N*-Phthaloylalaninen unter relativ milden Bedingungen (60 °C) ermöglicht und dass die dirigierende Gruppe unter sauren Bedingungen mit BF₃·Et₂O in MeOH bei 100 °C abgespalten werden kann, um den entsprechenden Methylester zu erhalten.

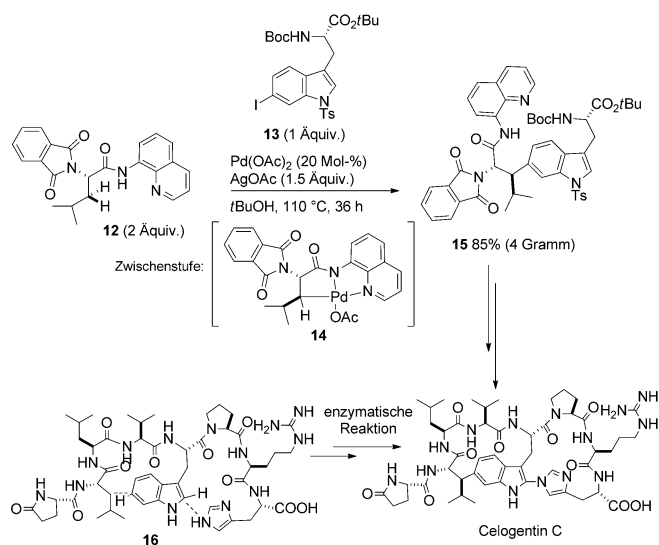
Über eine leicht entfernbare dirigierende *N*-(2-Pyridyl)sulfonylgruppe für die selektive Funktionalisierung von C(sp²)-H-Bindungen berichteten Fernandez und Carretero.^[19a-c] Kürzlich gelang der gleichen Gruppe außerdem die effektive γ -Arylierung der C(sp³)-H-Bindungen von leicht erhältlichen *N*-(2-Pyridyl)sulfonamid-Derivaten einfacher Aminosäuremethylester.^[19d] Sie wendeten diese Verfahrensweise insbesondere auf die ungewöhnliche Arylierung von C(sp³)-H-Bindungen von Dipeptidderivaten an (Schema 12). Die Abspaltung der dirigierenden (2-Pyridyl)sulfonylgruppe unter reduktiven Bedingungen (Zinkstaub bei 60 °C in THF/wässr. NH₄Cl) in einem Schritt lieferte das freie primäre Amin in guter Ausbeute. Es wurde ein dimetallischer Pd^{II}-Komplex **11** isoliert, dessen Struktur die Rolle der (2-Pyridyl)sulfonyleinheit aufzeigt.

Basierend auf der Corey-Studie (Schema 11) führten Chen und Mitarbeiter die stereoselektive Synthese des bicyc-



Scheme 12. Palladiumkatalysierte, durch die *N*-(2-Pyridyl)sulfonylgruppe gesteuerte Arylierung von γ -C(sp³)-H-Bindungen in Aminosäurederivaten.

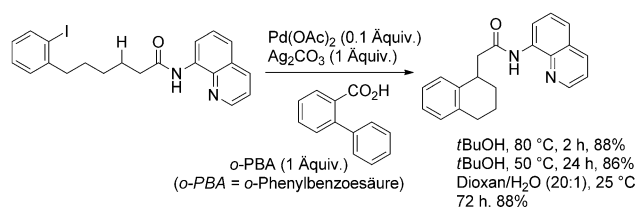
lischen Peptids Celogentin C durch (Schema 13).^[20] Dies stellte die erste Anwendung einer metallkatalysierten C-H-Bindungsaktivierung mit zweizähliger Chelatbildung in der Totalsynthese eines Naturstoffs dar. In Anlehnung an die



Schema 13. Synthese von Celogentin C nach einer palladiumkatalysierten, durch zweizählige Chelatbildung unterstützten Strategie.

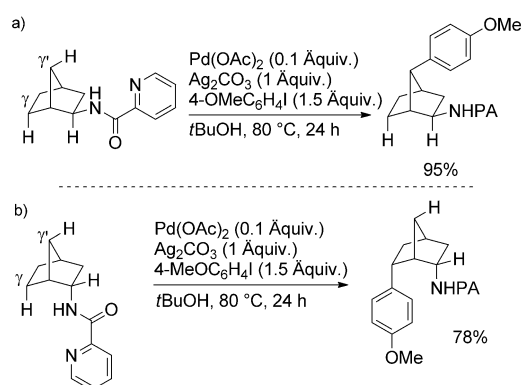
natürliche enzymatische Bildung von Celogentin C aus **16** wurde die Bildung der C-H-Bindung zwischen dem Säureteil und der Indoleinheit als der Schlüsselschritt der Synthese geplant. Auf diese Weise lieferte die Kupplung von *N*-Phthaloylleucin **12** mit dem Indol **13** das Produkt **15** der 6-Indolylierung in hoher Ausbeute und Diastereoselektivität im Gramm-Maßstab. Chen schlug vor, dass die beobachtete hohe Diastereoselektivität auf die Koordination durch die Chinolineinheit, die die Bildung des intermediären *trans*-Palladacyclus **14** fördert, zurückgeführt werden kann. Die Pd^{II}-Zwischenstufe **14** geht dann eine Kreuzkupplung mit **13** ein, wodurch das arylierte Endprodukt **15** mit bevorzugter *erythro*-Stereochemie gebildet wird. Das Produkt **15** wurde anschließend verwendet, um die Synthese von Celogentin C in 23 Schritten durchzuführen.

Ausgehend von der bekannten Fähigkeit des Auxiliars 8-Aminochinolin, Arylierungen an der Methylenposition zu ermöglichen (Schema 8), erweiterten Chen und Mitarbeiter die Reaktion auf schwierigere intramolekulare Umsetzungen.^[21] So wurde über ein neues Verfahren zum Aufbau von Benzoringen über eine Pd^{II}-katalysierte, durch 8-Aminochinolin gesteuerte intramolekulare Arylierung von C(sp³)-H-Bindungen unter milden Reaktionsbedingungen berichtet (Schema 14). Eine große Auswahl von Cyclisierungsreaktionen konnte erzielt werden, die gute Ausbeuten lieferten und mit vielen funktionellen Gruppen kompatibel waren. Die Zugabe von *ortho*-Phenylbenzoesäure (*o*-PBA) schien für die Reaktionseffizienz wichtig zu sein. Es ist bereits bekannt, dass Carbonsäurezusätze nützlich sind, wenn der Schritt der C-H-Aktivierung über eine konzertierte Palladierung-Deprotonierung erfolgt.^[22]



Schema 14. Aufbau von Benzoringen über die palladiumkatalysierte Funktionalisierung von nicht-aktivierten C(sp³)-H-Bindungen.

Chen und Mitarbeiter berichteten außerdem über die Picolinamid-gesteuerte palladiumkatalysierte Arylierung der γ -C(sp³)-H-Bindungen verschiedener aliphatischer Amine unter relativ milden Bedingungen (80 °C) in *t*BuOH oder Trifluorethanol als Lösungsmittel (Schema 15).^[23] Bei ver-



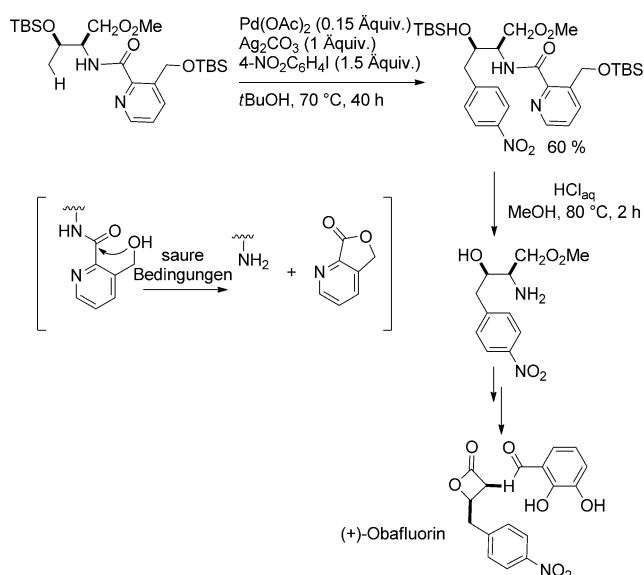
Schema 15. Selektivität bei der palladiumkatalysierten Arylierung von γ -C(sp³)-H-Bindungen von Picolinamiden.

längerten Reaktionszeiten konnten niedrigere Reaktions-temperaturen angewendet werden. Es wurde gezeigt, dass die Regio- und Stereoselektivität der Reaktion von der relativen Konformation der C-H-Bindung in Bezug auf die dirigierende Gruppe abhängt (vergleiche z. B. Schema 15 a und b).

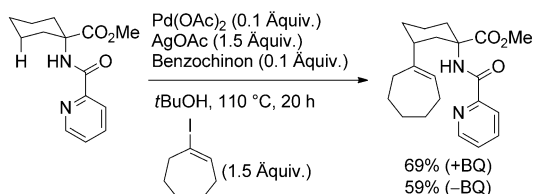
Diese Methode wurde auch für die Synthese von (+)-Obafluorin aus einem leicht zugänglichen Threoninderivat verwendet (Schema 16). Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Entfernung des Picolinamid-Auxiliars in dieser Synthese entwickelten Chen et al. ein modifiziertes Picolinamid-Auxiliar, das unter mildernden Bedingungen hydrolysiert werden kann.

Disubstituierte Alkenyliodide konnten ebenfalls mit dieser Methode umgesetzt werden (Schema 17).

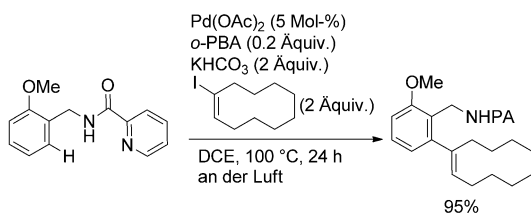
Ebenfalls Chen und Mitarbeiter veröffentlichten eine effiziente Funktionalisierung von *ortho*-C(sp²)-H-Bindungen Picolinamid-geschützter Benzylaminsubstrate mit einer Reihe von Vinyljodiden (Schema 18).^[24] Verschiedene Reaktionsmechanismen wurden vorgeschlagen, um die Ergebnisse zu erklären. Ein Pd^{II}/Pd^{IV}-Katalysezyklus, der dem in Schema 10 gezeigten Arylierungsmechanismus ähnelt und über die oxidative Addition eines Vinylhalogenids an Pd^{II} unter Bildung einer Pd^{IV}-Zwischenstufe **17** verläuft, erscheint sinnvoll. Es könnte aber auch eine migratorische Insertion



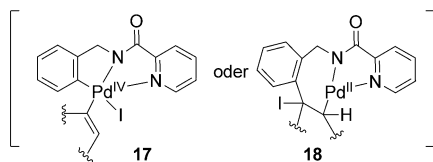
Schema 16. Leicht entfernbare Picolinamid-Auxiliar: Anwendung in der formalen Synthese von (+)-Obafuorin mittels Arylierung der $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindung.



Schema 17. Palladiumkatalysierte Vinylierung der $\gamma\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindung eines Picolinamids.



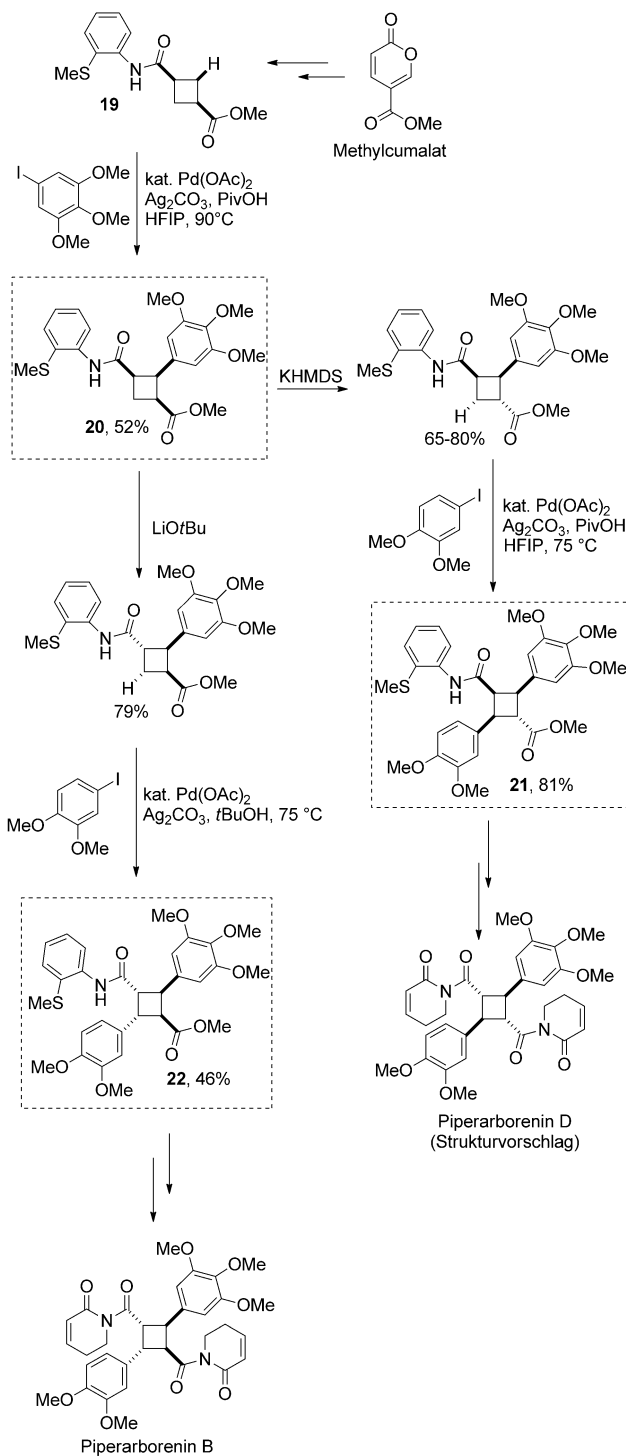
mutmaßliche Zwischenstufen



Schema 18. Palladiumkatalysierte Alkenylierung der $ortho\text{-C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -Bindung eines Benzylaminpicolinamids.

unter Bildung eines Zwischenprodukts **18** mit anschließender β -Eliminierung ablaufen.

Eine elegante neue Strategie zum Aufbau unsymmetrischer Cyclobutane mittels C-H-Funktionalisierung wurde von Baran et al. entwickelt und in der Totalsynthese von Piper-

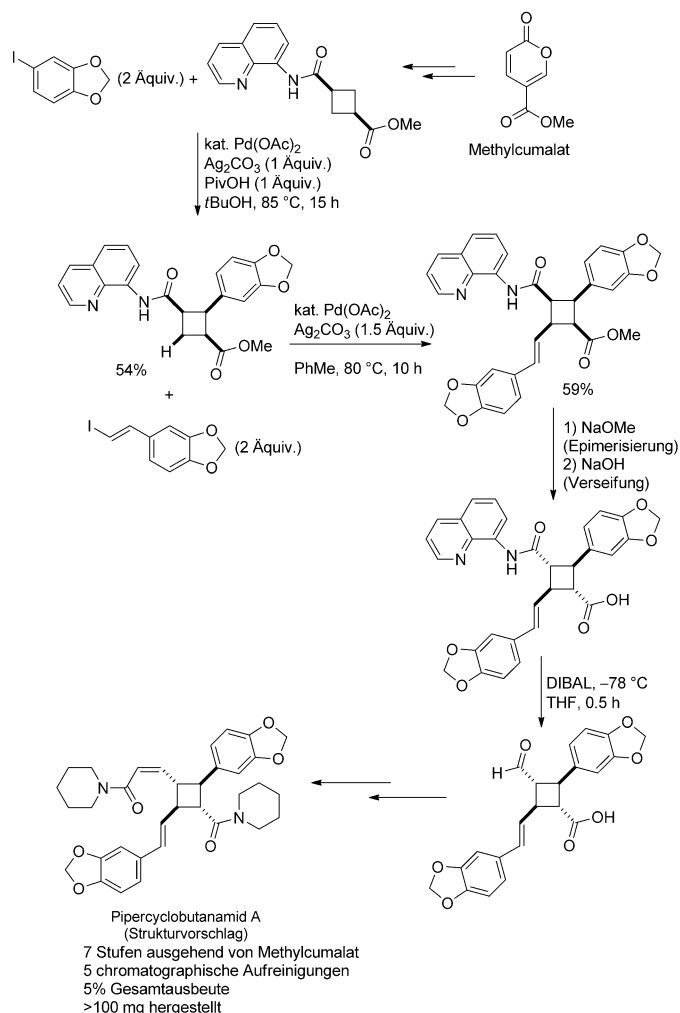


Schema 19. Totalsynthese von Piperarborneninen über eine sequenzielle Arylierung von $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen eines Cyclobutanrings.

arbornen B und Piperarbornen D eingesetzt (Schema 19).^[25] Die Synthese war das erste Beispiel einer katalytischen übergangsmetallvermittelten C-H-Aktivierung an einem Cyclobutanring und das erste Beispiel für die Anwendung von sequenziellen Arylierungen von $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen in der Totalsynthese eines Naturstoffs. Die $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindung in **19** wurde mit 3,4,5-Trimethoxyiodbenzol selektiv aryliert, und

ausgehend vom Zwischenprodukt **20** wurden zwei unterschiedliche Reaktionswege genutzt, um beide gewünschten Naturstoffe zu synthetisieren. Der erste Weg umfasst die Epimerisierung der Estereinheit und daran anschließend eine zweite selektive Arylierung unter ähnlichen Reaktionsbedingungen, wodurch das Schlüsselzwischenprodukt **21** erhalten wird. Der zweite Weg umfasst die Epimerisierung der Amideinheit und daran anschließend ebenfalls eine selektive Arylierung unter Bildung von **22**. In beiden Fällen führten dann Umwandlungen der Ester- und Amidgruppe zu Carbonsäuren, und die anschließende Kupplung mit Dihydropyridon lieferte die Endprodukte (Piperarborenin B: 7 Stufen, 7 % Gesamtausbeute; Piperarborenin D: 6 Stufen, 12 % Gesamtausbeute).

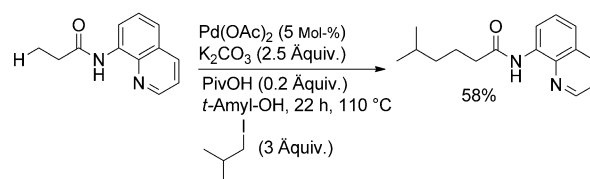
Baran und Mitarbeiter berichteten außerdem über die kurze Totalsynthese von Piperacyclobutanamid A, die auf einer gezielten sequenziellen zweizähligen palladiumkatalysierten Arylierung/Vinylierung der C(sp³)C-H-Bindungen eines Cyclobutanrings basierte (Schema 20).^[26]



Schema 20. Totalsynthese der vorgeschlagenen Struktur von Piperacyclobutanamid A über eine sequenzielle palladiumkatalysierte Arylierung und Alkenylierung von C(sp³)-H-Bindungen eines Cyclobutanrings.

2.2. Alkylierung von C-H-Bindungen

Im Vergleich zur Arylierung oder Vinylierung von C-H-Bindungen ist die Alkylierung von C-H-Bindungen noch wenig entwickelt.^[27] Einen wesentlichen Vorstoß erzielten Daugulis und Mitarbeiter, die ihre Methode parallel zu der gezielten zweizähligen Palladium(II)-katalysierten β -Arylierung von C(sp³)-H- und C(sp²)-H-Bindungen^[11b] auf die C-H-Alkylierung mit Alkyljodid- und Alkylbromiden ausdehnten (Schema 21). Mit Blick auf die inhärente Beständigkeit von Alkylhalogeniden gegen oxidative Addition und der Neigung der gebildeten Alkylmetallkomplexe zur β -Hydrideliminierung stellt diese Reaktion einen bemerkenswerten Fortschritt dar.

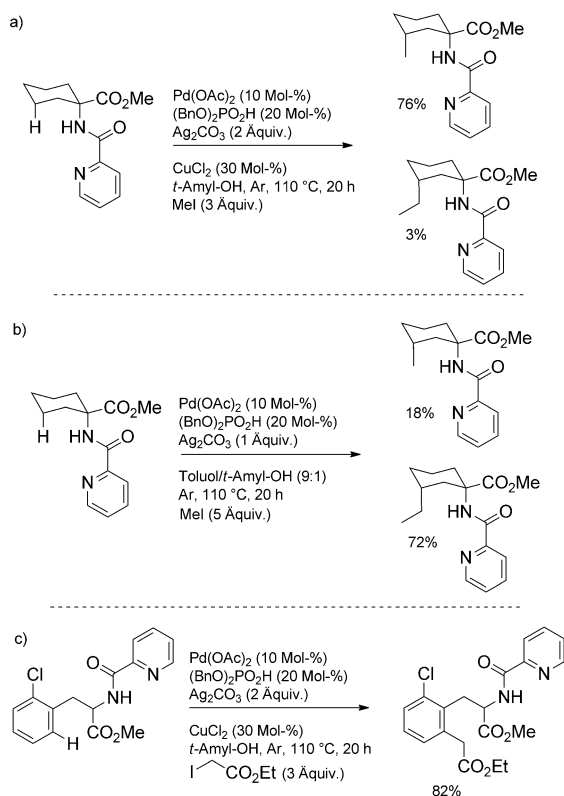


Schema 21. Palladiumkatalysierte β -Alkylierung der nicht-aktivierten C(sp³)-H-Bindung eines 8-Aminochinolinamids.

Eine ähnliche *ortho*-Alkylierung von C-H-Bindungen Picolinamid-geschützter Benzylamine mit Alkylhalogeniden wurde anschließend von Chen und Mitarbeitern veröffentlicht.^[28] Das Verfahren wurde außerdem auf die γ - und δ -Alkylierung von C(sp³)-H-Bindungen Picolinamid-geschützter aliphatischer Amine mit primären Alkyljodiden erweitert (Schema 22).^[29] Interessanterweise wurde die optimale Reaktionseffizienz erreicht, wenn ein Silbersalz zusammen mit einem organischen Phosphat ((BnO)₂PO₂H) als Additiv verwendet wurde. Verschiedene lineare primäre Alkyljodide wurden als effiziente Alkylierungsmittel beschrieben, und die Reaktion tolerierte eine große Vielfalt von Amingerüsten. Erstaunlicherweise konnte unter bestimmten Bedingungen eine zweite C(sp³)-H-Aktivierung in guter Ausbeute erfolgen, was einen interessanten Ansatz für sequenzielle Funktionalisierung von C-H-Bindungen bietet (Schema 22 a und b). Die Reaktionsbedingungen erlauben auch die Anwendung des Verfahrens zur Aktivierung von weiter entfernten δ -C(sp²)-H-Bindungen (Schema 22 c).

2.3. Alkinylierung von C-H-Bindungen

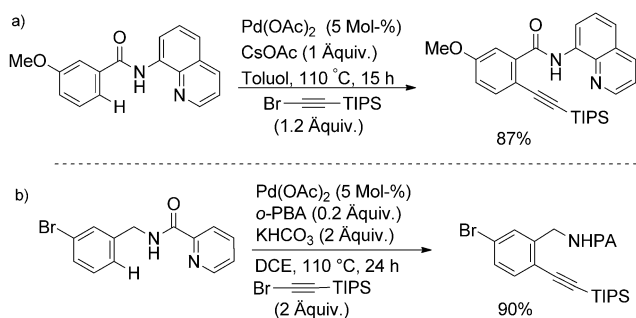
Die direkte Alkinylierung von C-H-Bindungen hat sich kürzlich als einfache Alternative zur Sonogashira-Reaktion zum Aufbau von C(sp²)-C(sp)-Bindungen herausgestellt.^[30] Allerdings ist die *ortho*-Alkinylierung von C-H-Bindungen von Benzolderivaten noch relativ unerforscht, und die bisher entwickelten Verfahren haben einen ziemlich begrenzten Substratbereich. Tobisu und Chatani berichteten über eine direkte palladiumkatalysierte, durch 8-Aminochinolin gesteuerte *ortho*-Alkinylierung, die eine Reihe elektronisch unterschiedlicher Arene umsetzen kann und relativ gut mit



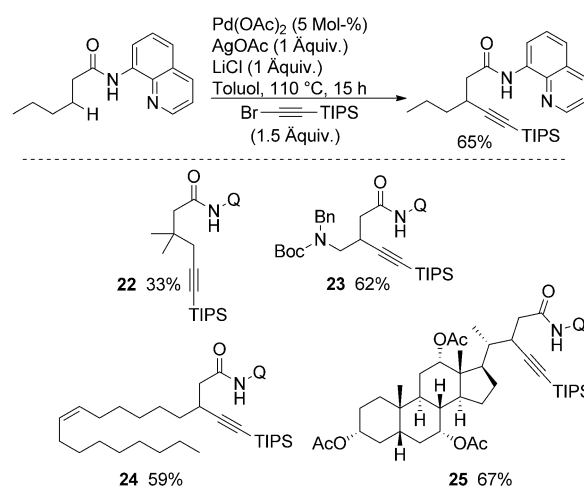
Schema 22. Palladiumkatalysierte Picolinamid-gesteuerte Alkylierung und sequenzielle Alkylierung von nicht-aktivierten $C(sp^3)$ -H-Bindungen und von weiter entfernten δ - $C(sp^2)$ -H-Bindungen mit Alkylidenen.

funktionellen Gruppen kompatibel ist (Schema 23a).^[31] Nachfolgend zu dieser Studie entwickelten Chen und Mitarbeiter ein alternatives Verfahren, das für Picolinamid-geschützte Benzylaminringe geeignet ist (Schema 23b).^[24]

Die erste katalytische Alkinylierung von nicht-aktivierten $C(sp^3)$ -H-Bindungen wurde von Tobisu und Chatani vorgestellt (Schema 24).^[32] Verschiedene aliphatische Carbonsäureamide wurden erfolgreich alkyliert. Die derzeitige Beschränkung dieses Verfahrens besteht darin, dass nur sekundäre C-H-Bindungen in brauchbaren Synthesausbeuten alkyliert werden, während die Alkinylierung von primären und tertiären C-H-Bindungen wenig effizient ist. Bei Substraten, die kein Wasserstoffatom in der β -Stellung tragen,



Schema 23. Palladiumkatalysierte direkte *ortho*-Alkinylierung von aromatischen Carbonsäure- und Benzylaminderivaten.

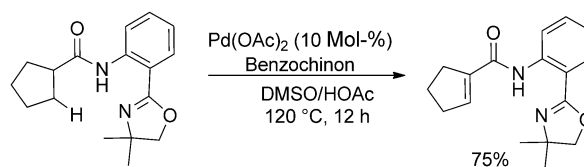


Schema 24. Palladiumkatalysierte direkte Alkinylierung von $C(sp^3)$ -H-Bindungen in aliphatischen Carbonsäurederivaten: Anwendung auf komplexe Moleküle.

wie z. B. **22**, erfolgte die Alkinylierung regioselektiv in der γ -Stellung. Es wurde aufgezeigt, dass die Reaktion auf einige naturstoffabgeleitete Substrate angewendet werden kann. Eine aliphatische C-H-Bindung in der β -Stellung der Ölsäure **24** konnte selbst bei Vorliegen von normalerweise reaktiveren allylischen C-H-Bindungen regioselektiv alkyliert werden. Das Derivat **23** von γ -Aminobuttersäure (GABA) ging eine Alkinylierung ein, und auch die Steroidstruktur **25** wurde erfolgreich alkyliert.

2.4. Dehydrierung durch C-H-Bindungsaktivierung

Yu und Mitarbeiter entwickelten ein Protokoll für die palladiumkatalysierte Dehydrierung mittels einer β -Hydrideliminierung von Cyclopentylcarboxamiden mit einer Oxazolineinheit als zweizähliger dirigierender Gruppe (Schema 25).^[33] Die katalytische Variante der Reaktion erwies sich allerdings als schwierig, wenn offenkettige Carboxamide verwendet wurden. Verschiedene Komplexe konnten stöchiometrisch synthetisiert und mittels Röntgenkristallographie charakterisiert werden, wobei das Vorliegen einer zweizähligen Koordination nachgewiesen wurde.



Schema 25. Dehydrierung einer nicht-aktivierten $C(sp^3)$ -H-Bindung.

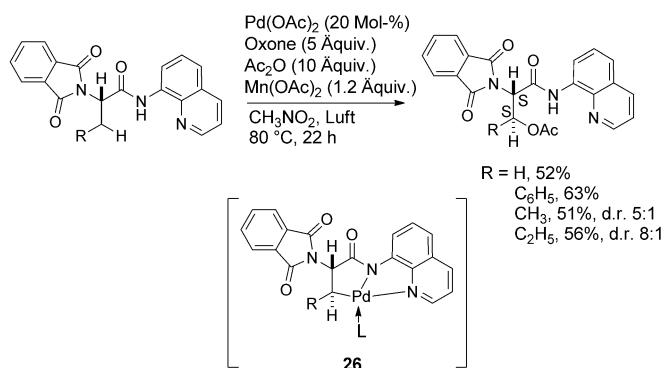
2.5. Oxidation von C-H-Bindungen

Gezielte palladiumkatalysierte C-H-Oxidationsreaktionen mit zweizähligen dirigierenden Gruppen stellen ein intensiv erforschtes Gebiet dar. Etliche präparative Fortschritte

sowie auch mechanistische Studien wurden in jüngster Zeit beschrieben.^[2e,g,3x,12] In diesem Abschnitt werden neue Umwandlungen dieses Typs vorgestellt, die mit zweizähligen dirigierenden Gruppen verbunden sind.

2.5.1. Bildung von Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen

Corey und Mitarbeiter berichteten über ein palladiumkatalysiertes Verfahren zur Einführung eines Sauerstoffatoms in die C(sp³)-H-Bindung von β -Hydroxy- α -aminosäuren (Schema 26).^[17] Unter optimierten Bedingungen erfolgte eine

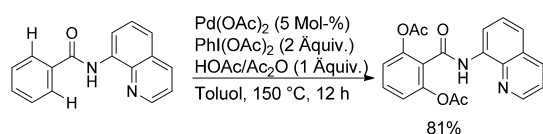


Schema 26. Acetoxylierung von nicht-aktivierten C(sp³)-H-Bindungen in α -Aminosäurederivaten mit 8-Aminochinolin als Auxiliär.

diastereoselektive Acetoxylierung, die die erwarteten Verbindungen mit einem guten Diastereomerenüberschuss lieferte. Nach Ansicht der Autoren kann die Bildung des intermediären *trans*-Palladacyclus **26** die diastereoselektive Oxidation der C-Pd-Bindung erklären.

2012 beschrieben Daugulis und Mitarbeiter eine Alternative zum obigen Verfahren mit dem direkter wirkenden Oxidationsmittel PhI(OAc)₂ in Ac₂O als Lösungsmittel.^[18]

Ein ähnliches Protokoll wurde auch von Liang et al. genutzt (Schema 27), um die palladiumkatalysierte Acetoxy-

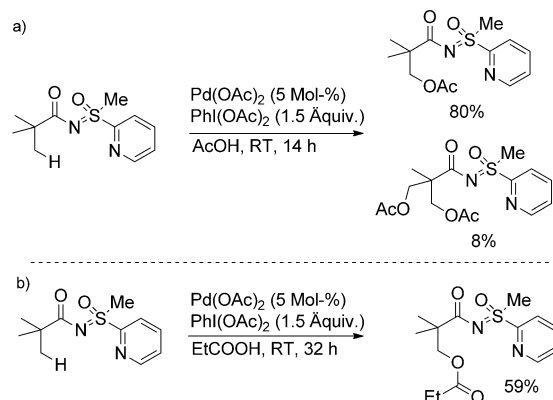


Schema 27. Palladiumkatalysierte *ortho*-Diacetoxylierung von C-H-Bindungen unter Verwendung einer zweizähligen dirigierenden 8-Aminochinolingruppe.

lierung von C(sp²)-H-Bindungen von Arylsubstraten unter Verwendung von 8-Aminochinolin oder einem Picolinamid als zweizählige dirigierende Gruppe durchzuführen.^[34] Mit Substraten ohne *ortho*-Substituenten führte die Reaktion zu difunktionalisierten Acetoxyverbindungen, wenn zwei Äquivalente Oxidationsmittel unter harschen Reaktionsbedingungen eingesetzt wurden.

Vor kurzem berichteten Sahoo und Mitarbeiter über die Entwicklung einer neuen zweizähligen dirigierenden Sulf-

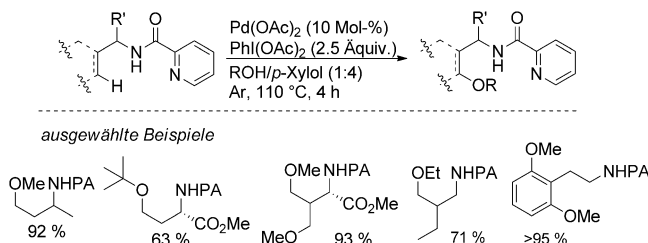
oximierungsgruppe, die die Monoacetoxylierung von C(sp³)-H-Bindungen bei Raumtemperatur mit PhI(OAc)₂ als Oxidationsmittel bewirkt (Schema 28a).^[35] Durch Forcierung der Reaktionsbedingungen war es auch möglich, dass aus-



Schema 28. Pd^{III}-katalysierte Acetoxylierung von primären C(sp³)-H-Bindungen mit einer dirigierenden Sulfoximierungsgruppe.

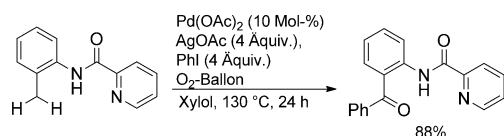
schließlich die diacetoxylierten Verbindungen gebildet werden. Die dirigierende Gruppe kann durch einfache saure Hydrolyse leicht abgespalten und nach der Aufarbeitung zurückgeführt werden. Der Einfluss verschiedener Carbonsäurelösungsmittel wurde ebenfalls untersucht. Verschiedene Carboxylatgruppen, die aus den Carbonsäurelösungsmitteln stammten, wurden erfolgreich in die Oxidationsprodukte eingebaut (Schema 28a).

Chen und Mitarbeiter berichteten über eine effiziente Synthese von Alkylethern durch die Funktionalisierung von C(sp²)-H- und primären C(sp³)-H-Bindungen Picolinamidgeschützter Amins substrats in der γ - oder δ -Stellung unter oxidativen Bedingungen mit einfachen Alkoholreagentien als Sauerstoffquelle zur Bildung der Ethereinheit (Schema 29).^[36] Die Einführung von primären, sekundären und sogar tertiären Alkoholen, einschließlich voluminösem *t*BuOH, lief effizient ab. Gewöhnlich wird das difunktionalisierte Produkt gebildet, und eine starke regioselektive Bevorzugung von primären gegenüber sekundären γ -C(sp³)-H-Bindungen wurde beobachtet. Verschiedene elektronenreiche und elektronenarme aromatische Amine ergaben ebenfalls die Oxidationsprodukte in guten Ausbeuten.



Schema 29. Synthese von Alkylethern über eine palladiumkatalysierte, Picolinamid-gesteuerte Alkoxylierung von nicht-aktivierten C(sp³)-H- und C(sp²)-H-Bindungen.

Eine Picolinamid-gesteuerte palladiumkatalysierte Arylierung/Oxidation einer benzyli-schen C-H-Bindung, die eine originelle Methode zur Funktionalisierung von Anilinsubstraten bietet, wurde von Zhang und Mitarbeitern beschrieben (Schema 30).^[37] Die Reaktion lief unter Argon oder Luft

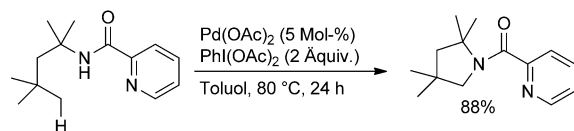


Schema 30. Palladiumkatalysierte Arylierung/Oxidation einer benzyli-schen C-H-Bindung.

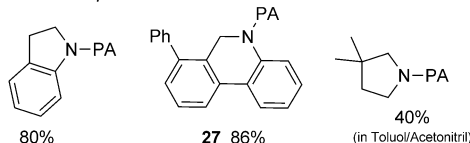
ab, am besten war aber eine Disauerstoffatmosphäre. Von mehreren getesteten Additiven lieferte AgOAc die beste Ausbeute. Auch andere Palladiumkatalysatoren wie PdCl₂, [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] und [Pd(PPh₃)₂Cl₂] waren aktiv, führten jedoch zu geringeren Ausbeuten. Aryliodide und Anilinderivate mit elektronenziehenden und elektronenschiebenden Gruppen waren mit den Reaktionsbedingungen kompatibel. Interessanterweise beruht die Reaktion auf einem Pd^{II}/Pd⁰-Prozess.^[38] Alle anderen palladiumkatalysierten Reaktionsmechanismen mit zweizähligen dirigierenden Gruppen, über die bis dahin berichtet wurde, waren mit einem Pd^{II}/Pd^{IV}-Mechanismus verbunden.^[12]

2.5.2. Bildung von Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen

Daugulis und Mitarbeiter beschrieben eine seltene direkte palladiumkatalysierte intramolekulare Aminierungsreaktion ohne Nitren zum Aufbau von Stickstoffheterocyclen (Schema 31).^[39] Das Verfahren nutzt eine zweizählige diri-



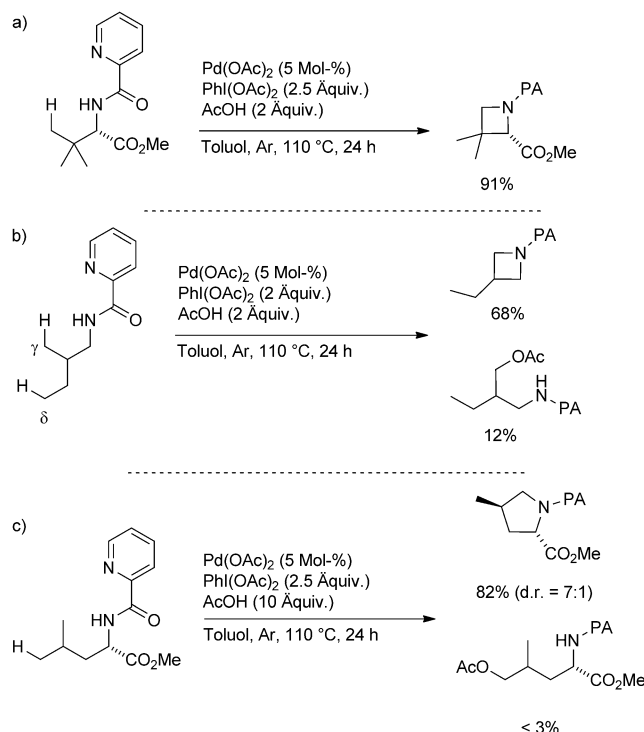
ausgewählte Beispiele:



Schema 31. Synthese von stickstoffhaltigen Heterocyclen über eine direkte C-H/N-H-Kupplung.

gierende Picolinamidgruppe und kann auf δ -C(sp²)-H-Bindungen sowie aliphatische und benzyli-sche δ -C(sp³)-H-Bindungen angewendet werden. Auch sechsgliedrige Ringe, wie im Produkt **27**, sind damit zugänglich, was auf die mögliche Existenz von siebengliedrigen Palladacyclus-Zwischenstufen hindeutet. Das Picolinamid-Auxiliar kann mit LiEt₃BH unter milden Bedingungen abgespalten werden, resultierend in einem Heterocyclen mit sekundärer Stickstoffgruppe.

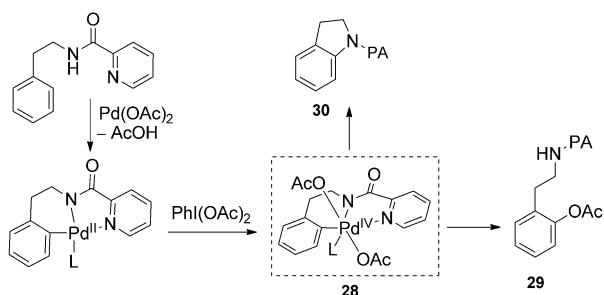
Eine analoge Verfahrensweise wurde von Chen und Mitarbeitern beschrieben. Über die palladiumkatalysierte intramolekulare Aminierung von primären C(sp³)-H-Bindungen in γ -Stellung der Picolinamid-geschützten Amins-substrate wurde scheinbar ungünstiges viergliedriges Azetidin erhalten (Schema 32a).^[40] Interessanterweise scheint die Aktivierung



Schema 32. Synthesen von Azetidinen und Pyrrolidinen über eine palladiumkatalysierte intramolekulare Aminierung.

der γ -C(sp³)-H-Bindung, die zu einem viergliedrigen Ring führt, gegenüber der Aktivierung der δ -C(sp³)-H-Bindung, die zu einem fünfgliedrigen Ring führt, bevorzugt zu sein (Schema 32b). Es wurde vorgeschlagen, dass die Bildung eines sechsgliedrigen Palladacyclus über eine C(sp³)-H-Palladierung, die zu einem fünfgliedrigen Ring führt, kinetisch weniger begünstigt ist. Der Ansatz führt zur cyclisierenden intramolekularen Aminierung von δ -C(sp³)-H-Bindungen unter Bildung des Pyrrolidin-Produkts, wenn die C-H-Bindung in γ -Stellung sperrig ist (Schema 32c). Die Autoren untersuchten außerdem die Synthese von Indolinverbindungen aus Picolinamid-geschützten β -Arylethylaminen durch die palladiumkatalysierte intramolekulare Aminierung von *ortho*-C(sp²)-H-Bindungen.^[41]

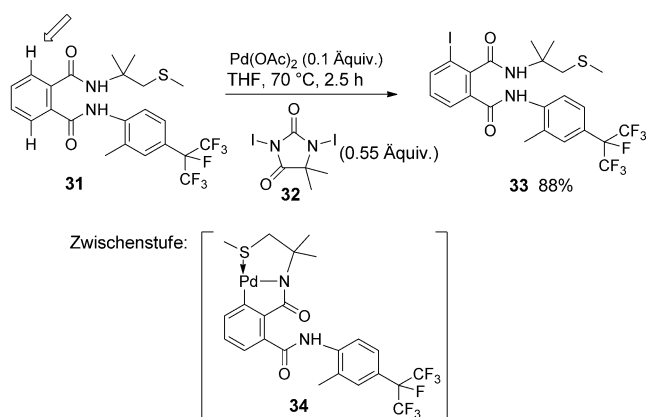
Eine allgemeine Einschränkung der hier vorgestellten Reaktionen ist die mögliche Bildung von Acetoxylierungsprodukten (wie in Schema 32 gezeigt). Die Bildung eines Pd^{IV}-Zwischenprodukts **28** und die anschließende reduktive Eliminierung unter C-O-Bindungsknüpfung können zur Bildung des acetoxylierten Produkts **29** führen, und dieser Prozess steht in Konkurrenz mit der reduktiven Eliminierung unter C-N-Bindungsknüpfung, die zum gewünschten Heterocyclen **30** führt (Schema 33).



Schema 33. Synthese von stickstoffhaltigen Heterocyclen über eine direkte C-H/N-H-Kupplung: konkurrierende Bildung von acetoxylierten Verbindungen.

2.5.3. Bildung von Kohlenstoff-Iod-Bindungen

2001 berichteten Forscher von Nihon Nohyaku über eine neue *ortho*-Halogenierung von C-H-Bindungen in Carbonsäuren mit elektrophilen Halogenierungsmitteln als terminalem Oxidationsmittel.^[42] Eine Untersuchung des Anwendungsbereichs der Reaktion ergab, dass bestimmte dirigierende Gruppen, die zwei potenziell koordinativ bindende Atome aufweisen, eine regioselektive *ortho*-Halogenierung der C-H-Bindungen bestimmter Benzamidderivate ermöglichen. So gingen Amidsubstrate wie **31**, die 2-(Methylthio)ethanamin als dirigierende Gruppe tragen, eine durch Palladiumacetat katalysierte *ortho*-Iodierung der C(sp²)-H-Bindung mit ein-



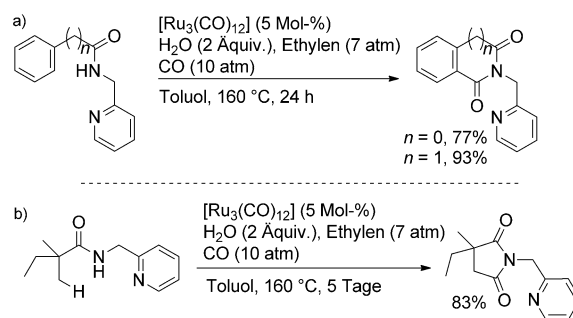
Schema 34. Durch eine zweizählige dirigierende Gruppe geförderte *ortho*-Iodierung.

fachen Iodierungsmitteln wie **32** ein (Schema 34). Die regio-selektive Wirkung der Methylthiobenzamidfunktion, die zur Bildung von **33** führt, kann mit der Bildung eines intermediären zweizähligen Komplexes **34** erklärt werden. Es wurden auch Bromierungs- und Chlorierungsreaktionen mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) bzw. *N*-Chlorsuccinimid (NCS) beschrieben. Die wichtige Rolle der zweizähligen dirigierenden Gruppe wurde von den Autoren jedoch nicht aufgezeigt, wahrscheinlich wegen des fehlenden Kenntnisstandes zu der Zeit, als die Reaktion entdeckt wurde.

3. Rutheniumkatalyse

3.1. Carbonylierung von C-H-Bindungen

Seit den bahnbrechenden Studien von Moore et al. 1992^[43a] haben sich Rutheniumkomplexe als vielseitige Katalysatoren für C-H-Carbonylierungen etabliert, vor allem auch dank der umfassenden Arbeiten von Murai und Chatani.^[43b] 2009 berichteten Chatani et al. über die Ru⁰-katalysierte C-H-Carbonylierung von Amiden, die 2-Aminomethylpyridin als zweizähliges Auxiliar tragen (Schema 35a mit



Schema 35. Carbonylierung von *ortho*-C-H-Bindungen und nicht-aktivierten C(sp³)-H-Bindungen mithilfe eines zweizähligen Chelat-systems.

$n=0$).^[44] Diese Arbeit war das erste Beispiel für eine rutheniumkatalysierte C-H-Aktivierung, bei der eine zweizählige dirigierende Gruppe verwendet wurde. Die Studien begannen mit der Beobachtung, dass Carbonylgruppen relativ selten als dirigierende Gruppen bei der Carbonylierung von C-H-Bindungen verwendet werden. Die Hypothese war, dass die Koordination einer Carbonylgruppe, die ein schwaches Koordinationsvermögen besitzt, mit dem höheren CO-Druck konkurrieren muss, wodurch die Reaktivität des Katalysators herabgesetzt wird. Die Autoren folgerten, dass ein zweizähliges System selbst unter höheren CO-Drücken fest an den Katalysator binden würde, wodurch der Katalysator in die unmittelbare Nähe einer C-H-Bindung gelangen und diese aufspalten kann. Die Reaktionsbedingungen wurden außerdem erfolgreich auf die *ortho*-Carbonylierung von aromatischen Acetamiden angewendet (Schema 35b mit $n=1$),^[45] wobei ein sechsgliedriger Ring gebildet wurde. Die Reaktion wurde zudem auf die Carbonylierung von nicht-aktivierten C(sp³)-H-Bindungen erweitert (Schema 35c).^[46] C-H-Bindungen von Methylgruppen werden gegenüber C-H-Bindungen von Methylengruppen bevorzugt carbonyliert, was sich in einer hohen Regioselektivität zeigt. Diese Reaktivität wurde hauptsächlich auf sterische Faktoren zurückgeführt.

Die zweikernigen Rutheniumkomplexe **35**, **36** und **37** wurden durch die Reaktion von Amidsubstraten mit einer stöchiometrischen Menge von [Ru₃(CO)₁₂] erhalten, und ihre Strukturen wurden röntgenkristallographisch bestätigt (Abbildung 1).^[44–46] Damit wurde bestätigt, dass das Auxiliar 2-Aminomethylpyridin wie erwartet zweizählig an Ruthenium koordiniert.

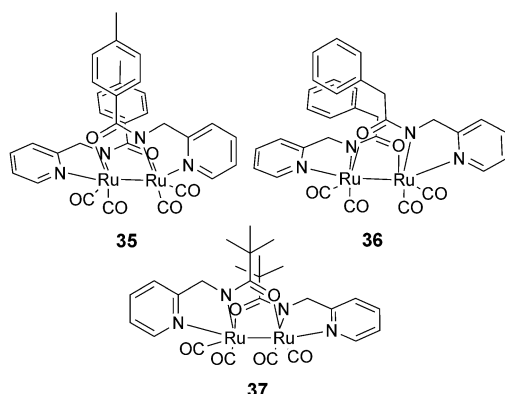
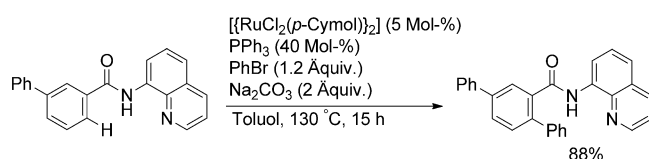


Abbildung 1. Isolierte Zwischenstufen der rutheniumkatalysierten C-H-Carbonylierung.

3.2. Arylierung von C-H-Bindungen

Gezielte rutheniumkatalysierte Arylierungsreaktionen sind heute gut dokumentiert.^[3h,l,u,ab] Oi und Inoue veröffentlichten das erste Beispiel für die chelatunterstützte Ru^{II}-katalysierte Arylierung von C-H-Bindungen.^[47] 2013 wurde über die erste Ru^{II}-katalysierte *ortho*-Arylierung von aromatischen Amiden mit einer zweizähligen dirigierenden Gruppe berichtet (Schema 36).^[48] Die Reaktion zeichnet sich



Schema 36. Rutheniumkatalysierte C-H-Arylierung von aromatischen Amiden mithilfe einer zweizähligen dirigierenden 8-Aminochinolin-Gruppe.

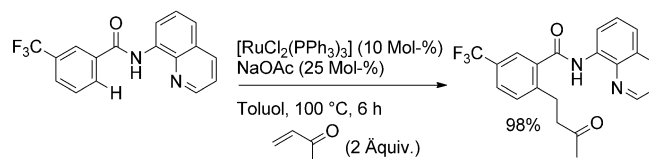
durch sehr gute Ausbeuten, hohe Regioselektivitäten und einen großen Anwendungsbereich aus. Die Reaktion von *meta*-substituierten Substraten führte unabhängig von der elektronischen Natur des Substituenten zur selektiven Phenylierung an den sterisch weniger gehinderten C-H-Bindungen, was darauf hinweist, dass die Regioselektivität durch die Sterik der Substituentengruppen gesteuert wird. Viele Amide und Arylbromide konnten in der Arylierungsreaktion eingesetzt werden, und über Aryliodide und -triflate als Kuppelpartner wurde ebenfalls berichtet.

3.3. Alkylierung von C-H-Bindungen

Murai et al. beschrieben 1993 die rutheniumkatalysierte *ortho*-Alkylierung von C-H-Bindungen aromatischer Ketone mit Alkenen mithilfe einer dirigierenden Gruppe (Schema 3).^[9] Basierend auf dieser Studie wurde die Klasse der rutheniumkatalysierten C-H-Alkylierungen auf viele andere Reaktionspartner erweitert. Insbesondere fanden Ackermann und Mitarbeiter in maßgeblichen Studien,^[49] dass

Alkylhalogenide interessante Alkylierungsmittel sind.^[27] Trotz bedeutender und vielversprechender Fortschritte auf dem Gebiet sind allerdings noch verschiedene Herausforderungen zu bewältigen. Zum Beispiel ist die chelatunterstützte rutheniumkatalysierte *ortho*-Alkylierung von C-H-Bindungen aromatischer Substrate mit Alkenen dadurch stark eingeschränkt, dass viele funktionalisierte Alkene nicht verwendbar sind.^[50]

Kürzlich berichteten Chatani et al., dass die entfernbare zweizählige dirigierende 8-Aminochinolin-Gruppe die rutheniumkatalysierte *ortho*-Alkylierung von C-H-Bindungen aromatischer Amide über eine 1,4-Addition an verschiedene α,β -ungesättigte Ketone ermöglichte (Schema 37).^[51] In



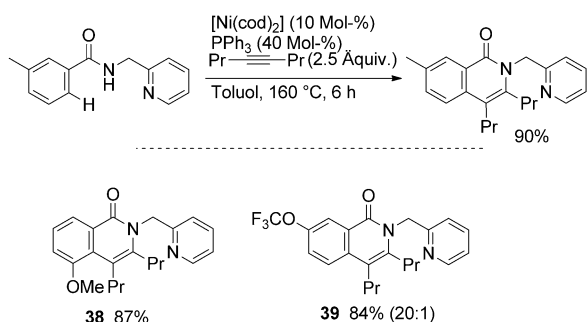
Schema 37. Rutheniumkatalysierte C-H-Alkylierung von aromatischen Amiden über eine 1,4-Addition an Enone mithilfe der 8-Aminochinolin-Gruppe.

dieser Reaktion wurden elektronenreiche und elektronenarme Amide effizient alkyliert, und eine Vielzahl von Enonen konnte eingesetzt werden. Eine Dialkylierung erfolgte, wenn beide C-H-Bindungen ununterscheidbar waren (*p*-substituierte Amide), bei *m*-substituierten Amiden lief die Alkylierung bevorzugt an den weniger substituierten C-H-Bindungen ab. Bei *m*-Substituenten, die den Katalysator koordinativ binden können, z.B. Fluor, fand die Substitution hingegen ausschließlich an der am stärksten substituierten Seite statt.

4. Nickelkatalyse

4.1. Alkenylierung von C-H-Bindungen

Nickel ist ein häufig verwendetes Übergangsmetall in katalytischen Umsetzungen von C-H-Bindungen.^[52] Nach dem ersten Bericht von Kleimann und Dubeck über die gezielte Insertion von Nickel in eine C-H-Bindung^[7] sind lange Zeit keine Beispiele nickelkatalysierter Umwandlungen von *ortho*-C-H-Bindungen mittels einer dirigierenden Gruppe beschrieben worden. Erst Chatani et al. berichteten über die erste nickelkatalysierte Umwandlung von *ortho*-C-H-Bindungen unter Verwendung einer dirigierenden Gruppe.^[53] Eine zweizählige dirigierende 2-Pyridinylmethylamino-Gruppe bewirkte bei hoher Temperatur die Ni⁰-katalysierte *ortho*-C-H-Addition von Amiden an Substrate mit einem internen Alkin, gefolgt von der Insertion in die N-H-Bindung des Amids unter Bildung cyclischer Isochinolinderivate (Schema 38). Die Reaktion von *m*-substituierten Amiden führte zur Funktionalisierung an der sterisch weniger gehinderten C-H-Bindung. Jedoch wurde auch festgestellt, dass bestimmte funktionelle Gruppen (z.B. eine *m*-Methoxygruppe wie in **38**) zur Spaltung der sterisch stärker gehin-

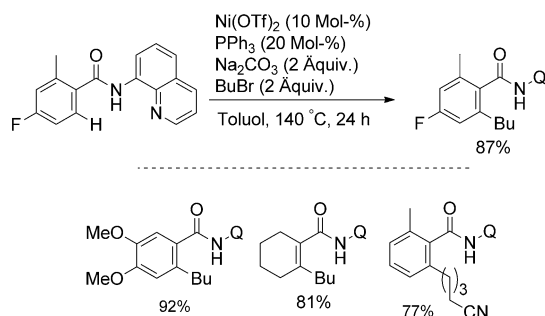


Schema 38. Oxidative Cycloaddition von aromatischen Amiden an Alkine über eine nickelkatalysierte, chelatunterstützte Aktivierung von *ortho*-C-H-Bindungen.

derten C-H-Bindung führen. Interessanterweise kann dieser Effekt mit einer entsprechenden Substitution rückgängig gemacht werden (**38** im Vergleich zu **39**). Bei dieser Reaktion ist die Regioselektivität folglich durch sterische Effekte bestimmt, aber auch durch die elektronische Natur der Substituenten, wenn sie ein freies Elektronenpaar aufweisen (wie es der Fall bei der C-H-Addition an Enone ist).^[51] Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen [Cp*RhCl₂]₂^[54] und [RuCl₂(*p*-Cymol)]₂-katalysierten Reaktionen^[55] zur Bildung von Isochinolinen erforderte die nickelkatalysierte Reaktion keine stöchiometrische Menge eines metallischen Oxidationsmittels.

4.2. Alkylierung von C-H-Bindungen

Vor kurzem wurde das erste Beispiel einer nickelkatalysierten *ortho*-Alkylierung von Benzamiden mit nicht-aktivierten Alkylhalogeniden unter C-H-Bindungsspaltung veröffentlicht (Schema 39).^[56] Mit *meta*-substituierten aromati-



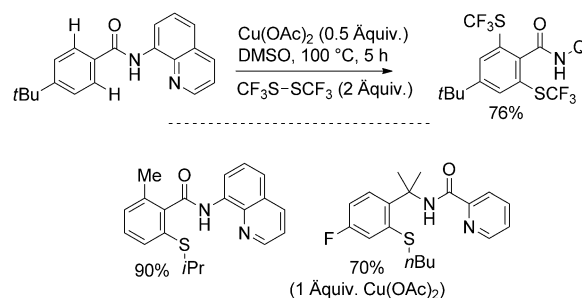
Schema 39. Nickelkatalysierte C(sp²)-H-Alkylierung mithilfe der 8-Aminochinolingruppe.

schen Amiden läuft die Reaktion hoch selektiv an der sterisch weniger gehinderten C-H-Bindung ab. Diese Alkylierung war auch auf verschiedene trisubstituierte α,β -ungesättigte Amide anwendbar, und eine Vielzahl von funktionalisierten Alkylbromiden konnte eingesetzt werden.

5. Kupferkatalyse

5.1. Sulfurierung von C-H-Bindungen

Kostengünstiges Kupfer wurde unlängst als alternativer Katalysator für die Funktionalisierung von C-H-Bindungen untersucht.^[57] Daugulis et al. berichteten über die kupfervermittelte Sulfenylierung von β -C-H-Bindungen in Benzoesäurederivaten und von γ -C-H-Bindungen in Benzylaminderivaten in Gegenwart einer zweizähligen dirigierenden Gruppe (Schema 40).^[58] Dieses Verfahren ist das erste Bei-

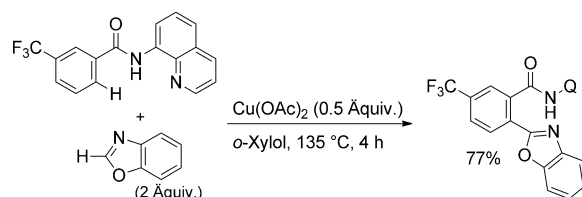


Schema 40. Kupfervermittelte Sulfurierung von (sp²)-H-Bindungen mithilfe einer zweizähligen dirigierenden Gruppe.

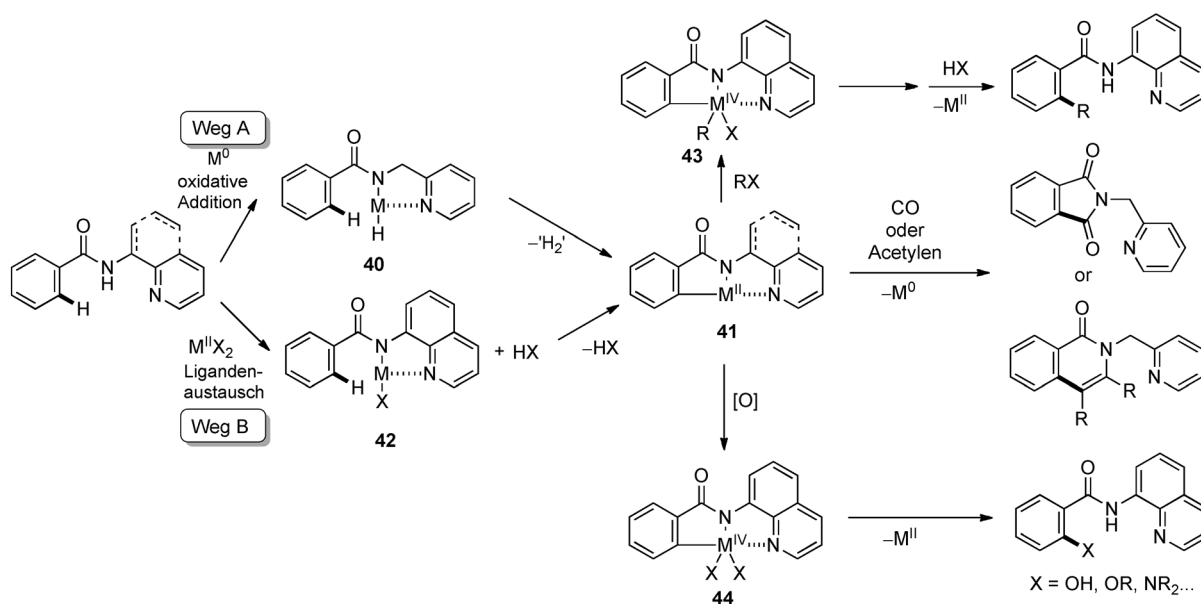
spiel einer übergangsmetallkatalysierten Trifluormethylsulfenylierung von C-H-Bindungen. Verschiedene Amide mit unterschiedlichen elektronenschiebenden und elektronenziehenden Gruppen konnten als Substrate eingesetzt werden. Die Reaktion lieferte sogar mit *m*-substituierten Amiden Difunktionalisierungsprodukte. Der Reaktionsmechanismus ist noch nicht gut verstanden, und ob die Reaktion ein echter katalytischer Prozess ist, ist wegen der großen Kupfermenge, die für eine effiziente Umsetzung benötigt wird, nicht klar.

5.2. Arylierung von C-H-Bindungen

Miura et al. konnten kürzlich das Potenzial zweizähliger dirigierender Gruppen für die Verwendung in der direkten Biarylkupplung mittels zweifacher C-H-Aktivierung aufzeigen. Ein Kupfersalz vermittelte die C(sp²)-H/C(sp²)-H-Kupplung von Benzoesäurederivaten und 1,3-Azolen, wenn das Substrat eine zweizählige dirigierende 8-Aminochinolingruppe aufwies (Schema 41).^[59] Elektronisch und sterisch unterschiedliche Substituenten der Amidderivate in *o*-, *m*- und *p*-Stellung werden toleriert. Substrate, die zwei potenziell



Schema 41. Kupfervermittelte oxidative Arylierung von (sp²)-H-Bindungen mithilfe einer zweizähligen dirigierenden Gruppe.



Schema 42. Reaktionsmechanismus: allgemeiner Überblick.

reaktive C-H-Bindungen enthalten, können zweifach arylierte Produkte bilden, wobei *m*-substituierte Amide hauptsächlich in der weniger gehinderten Position reagierten.

6. Mechanismus: allgemeine Betrachtungen

Die in diesem Aufsatz dargestellten Reaktionen lassen einige allgemeine mechanistische Trends erkennen, die in Schema 42 zusammengefasst sind. Zu beachten ist, dass es einige spezielle Reaktionen geben kann, oder auch solche, deren Mechanismus relativ unklar ist, die von diesem Schema nicht erfasst werden. Die Reaktionen unter Verwendung von *N,N*-zweizähligen dirigierenden Gruppen, über die bisher berichtet wurde, laufen je nach Oxidationsstufe des Katalysators über zwei unterschiedliche Mechanismen ab (Weg A bzw. Weg B). Wenn niedervalente Übergangsmetalle wie Ru⁰ oder Ni⁰ als Katalysatoren eingesetzt wurden, scheint die Reaktion über Weg A zu verlaufen. Die Koordination des Stickstoffatoms an den Katalysator und die anschließende oxidative Addition der N-H-Bindung führen zum Metallhydridkomplex **40**. Ein cyclometallierter Komplex **41** wird gleichzeitig mit der formalen Erzeugung von H₂ gebildet. Das ist jedoch nicht der tatsächliche Mechanismus. Tatsächlich liefern die Insertion eines Alkens oder eines Alkins in die H-M-Bindung von **40** und die anschließende σ -Bindungsmetathese den cyclometallierten Komplex **41**. Ein Alken oder ein Alkin fungiert als Wasserstoffakzeptor. Die Insertion von CO oder einem Alkin in den cyclometallierten Komplex **41** und die nachfolgende reduktive Eliminierung führen zu Phthalimiden bzw. Isochinolonen (Schemata 35 und 38). Bei Pd^{II}-, Ru^{II}-, Ni^{II}- oder Cu^{II}-katalysierten Reaktionen folgt nach dem Ligandenaustausch die Koordination des Stickstoffatoms an den Katalysator unter Bildung des Komplexes **42** über Weg B. Danach wird der cyclometallierte Komplex **41** unter Freisetzung von HX gebildet. Die oxidative Addition von Haloge-

nidreagentien unter Bildung des Metall(IV)-Zwischenprodukts **43**, das danach eine reduktive Eliminierung mit anschließender Protonierung eingeht, liefert Alkinylierungs-, Phenylierungs- oder Alkylierungsprodukte. Der Komplex **41** wird unter Bildung des Metall(IV)-Komplexes oxidiert, danach folgt eine reduktive Eliminierung, die zur Einführung von Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelfunktionalitäten führt. Bei Weg A fungiert 2-Pyridinylmethylamin als zweizählige dirigierende Gruppe. In Weg B ist 8-Aminochinolin ein deutlich besseres Auxiliar als 2-Pyridinylmethylamin, was auf die acidere N-H-Bindung des 8-Aminochinolins zurückgeführt werden kann, die den Ligandenaustausch fördert.

Die Mechanismen A und B unterscheiden sich unter anderem in der Aktivierung der N-H-Bindungen. Welcher Mechanismus abläuft, hängt dabei von der Oxidationsstufe des verwendeten Katalysators ab. Unabhängig vom Mechanismus wird der Katalysator durch Koordination an ein sp²-Stickstoffatom in die Nähe der N-H-Bindung gebracht und wandert anschließend an die umzusetzende *ortho*-C-H-Bindung, was darauf hindeutet, dass das Vorhandensein einer N-H-Bindung eine Schlüsselrolle bei der C-H-Bindungsaktivierung spielt. Das erklärt, weshalb sowohl das Vorliegen einer N-H-Bindung im Substrat als auch der Pyridin- oder Chinolinstickstoff entscheidend sind, damit die Reaktion abläuft. Bei Weg A endet die Katalyse mit der Bildung von C-N-Bindungen unter erneuter Bildung der M⁰-Spezies. Bei Weg B führt die Katalyse letztlich zur Protonierung nach reduktiver Eliminierung, wobei eine M^{II}-Spezies gebildet wird. Die Reaktionen umfassen die einleitende Bildung einer kovalenten Pd-N-Bindungen durch oxidative Addition oder Ligandenaustausch, wie in **40** oder **42**, sowie die Bildung einer C-N-Bindung oder die Wiederherstellung der N-H-Bindung am Ende des Katalysezyklus. Alle zweizähligen dirigierenden Gruppen, die in diesem Aufsatz diskutiert wurden, sind *monoanionisch* und nicht neutral. Das dürfte der Schlüssel sein, um, im Gegensatz zu den Reaktionen mit neutralen *N,N*-

zweizähligen dirigierenden Gruppen, zu katalytischen Reaktionen zu gelangen.^[10]

7. Zusammenfassung und Ausblick

Seit der bahnbrechenden Entdeckung von Daugulis 2005 ist die Anwendung zweizähliger dirigierender Gruppen bei der gezielten C-H-Aktivierung intensiv erforscht worden. Eine Reihe von Verfahrensweisen für die katalytische Umwandlung von C-H-Bindungen in C-C- (Arylierung, Vinylierung, Alkylierung, Carbonylierung) und C-X-Bindungen (Oxygenierung, Aminierung, Sulfurierung, Halogenierung) wurde entwickelt. Zweizählige Auxiliare haben sich außerdem als wichtige Werkzeuge in der Totalsynthese von Naturstoffen erwiesen. Die bisher entwickelten Verfahren haben klar aufgezeigt, dass diese Klasse von dirigierenden Gruppen den herkömmlichen einzähligen Systeme überlegen sind. Daraus ergeben sich zahlreiche neue Perspektiven für die Syntheseplanung mit C-H-Aktivierung.

Das Gebiet der metallkatalysierten C-H-Funktionalisierung mit zweizähligen Auxiliaren befindet sich noch in den Anfängen, und es liegt jetzt ein weites Feld von Untersuchungen und Herausforderungen vor uns. Ein Hauptaugenmerk für die Zukunft wird der Entwicklung neuer zweizähliger Struktur motive, neuer Metallkatalysatoren und neuer Reaktionen gelten. Die nächsten Jahre versprechen viele Entdeckungen auf diesem aussichtsreichen Forschungsgebiet.^[60]

Diese Arbeit wurde unterstützt durch den Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas „Molecular Activation Directed toward Straightforward Synthesis“ des MEXT und durch das Advanced Catalytic Transformation Program for Carbon Utilization (ACT-C) der JST.

Eingegangen am 19. Februar 2013,
veränderte Fassung am 13. April 2013
Online veröffentlicht am 17. September 2013
Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] a) *Transitions Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis* Tsuji, Wiley-VCH, Chichester, **2000**; b) *Transitions Metals for Organic Chemistry* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] Ausgewählte Übersichten zur chelatunterstützten C-H-Aktivierung: a) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826; b) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077; c) Y. J. Park, C.-H. Jun, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 871; d) *Top. Organomet. Chem.: Directed Metallation*, Bd. 24 (Hrsg.: N. Chatani), Springer, Heidelberg/New York, **2007**; e) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; f) N. Yoshikai, *Synlett* **2011**, 1047; g) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788; h) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814.
- [3] Ausgewählte Übersichten zur C-H-Aktivierung: a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; b) I. V. Seegin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173; c) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013; d) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 22, 949; e) G. P. McGlacken, L. M. Bate-man, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447; f) O. Daugulis, H.-Q. Do,

- D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074; g) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; h) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; i) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269; j) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624; k) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654; l) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315; m) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293; n) K. Hirano, M. Miura, *Synlett* **2011**, 294; o) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740; p) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885; q) O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902; r) G. Rousseau, B. Breit, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2450; s) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236; t) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960; u) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879; v) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651; w) D. Y. K. Chen, S. W. Youn, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452; x) J. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864; y) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936; z) B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588. aa) J. Mousseau, A. B. Charette, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 412. ab) S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 886.
- [4] Ebenfalls gebräuchlich sind die Bezeichnungen „chelaterunterstützte C-H-Bindungsfunktionalisierung“ oder „auxiliarunterstützte C-H-Bindungsfunktionalisierung“.
- [5] Diese Reaktionen werden auch als *ortho*-Metallierungen bezeichnet.
- [6] a) S. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6403; b) S. Murahashi, S. Horie, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4816.
- [7] J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544.
- [8] Siehe die Einführung von Lit. [2a] für eine Diskussion sowie: S. Murai, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2011**, *87*, 230.
- [9] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529.
- [10] Einige Beispiele für die stöchiometrische C-H-Aktivierung durch zweizählige Koordination sowie Beispiele für die Bildung von Pd^{IV}-Komplexen: P. L. Alsters, P. F. Engel, M. P. Hogerheide, M. Copijn, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1993**, *12*, 1831.
- [11] a) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154; b) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965.
- [12] Überblick über die Pd^{IV}-Chemie: a) L.-M. Xu, B.-J. Li, Z. Yang, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 712; b) P. Sehnal, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824; c) K. M. Engle, T.-S. Mei, X. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1478; d) A. J. Hickman, M. S. Sanford, *Nature* **2012**, *484*, 177. Pd^{II}/Pd^{III}-Katalysezyklus als Alternative zu Pd^{II}/Pd^{IV}-Mechanismen, siehe z. B.: e) D. C. Powers, M. A. L. Geibel, J. E. M. N. Klein, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17050; f) N. R. Deprez, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234.
- [13] a) A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272; b) A. C. Cope, E. C. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909; c) G. E. Hartwell, R. V. Lawrence, M. J. Smas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 912; d) A. G. Constable, W. G. McDonald, L. C. Sawkins, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 1061; e) Y. Fuchita, K. Hiraki, T. Uchiyama, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1983**, 897; Für einen Überblick siehe auch: f) J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527 und Lit. [2g].
- [14] D. Shabashov, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3657.

- [15] Neues Beispiel für die Aktivierung einer C(sp³)-H-Bindung der Methylengruppe mit Palladium: M. Wasa, K. S. L. Chan, X.-G. Zhang, J. He, M. Miura, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18570.
- [16] L. Huang, Q. Li, C. Wang, C. Qi, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3030.
- [17] B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391.
- [18] L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5188.
- [19] a) A. García-Rubía, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511; b) A. García-Rubia, B. Urones, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9676; c) A. García-Rubia, B. Urones, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10927; d) N. Rodríguez, J. A. Romero-Revilla, M. A. Fernández-Ibáñez, J. C. Carretero, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 175.
- [20] Y. Feng, G. Chen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 958.
- [21] Y. Feng, Y. Wang, B. Landgraf, S. Liu, G. Chen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3414.
- [22] Siehe z.B.: a) D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754; b) M. Lafrance, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570; c) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.
- [23] G. He, G. Chen, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192.
- [24] Y. Zhao, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2948.
- [25] W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19076.
- [26] W. R. Gutekunst, R. Gianatassio, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7507.
- [27] Übersichtsartikel zur Alkylierung von C-H-Bindungen: L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866.
- [28] Y. Zhao, G. Chen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4850.
- [29] S.-Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y. Zhao, Q. Li, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2124.
- [30] a) A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2096; b) S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495.
- [31] Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 354.
- [32] Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12984.
- [33] R. Giri, N. Maugel, B. M. Foxman, J.-Q. Yu, *Organometallics* **2008**, *27*, 1667.
- [34] F.-R. Gou, X.-C. Wang, P.-F. Huo, H.-P. Bi, Z.-H. Guan, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5726.
- [35] R. K. Rit, M. R. Yadav, A. K. Sahoo, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3724.
- [36] S.-Y. Zhang, G. He, Y. Zhao, K. Wright, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7313.
- [37] Y. Xie, Y. Yang, L. Huang, X. Zhang, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1238.
- [38] Übersichtsartikel zu Pd^{II}/Pd⁰-Systemen in der C(sp³)-H-Aktivierung: M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 605.
- [39] E. T. Nades, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7.
- [40] G. He, Y. Zhao, S. Zhang, C. Lu, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3.
- [41] G. He, C. Lu, Y. Zhao, W. A. Nack, G. Chen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2944.
- [42] H. Kodama, T. Katuhira, T. Nishida, T. Hino, K. Tsubata, **2001**, Patent WO2001083421A.
- [43] a) E. J. Moore, W. R. Pretzer, T. J. O'Connell, J. Harris, L. LaBounty, L. Chou, S. S. Grimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5888; b) N. Chatani, T. Asaumi, T. Ikeda, S. Yorimitsu, Y. Ishii, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12882.
- [44] S. Inoue, H. Shiota, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6898.
- [45] K. Shibata, N. Hasegawa, Y. Fukumoto, N. Chatani, *ChemCat-Chem* **2012**, *4*, 1733.
- [46] a) N. Hasegawa, V. Charra, S. Inoue, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8070; b) N. Hasegawa, K. Shibata, V. Charra, S. Inoue, Y. Fukumoto, N. Chatani, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4466.
- [47] S. Oi, S. Fukita, N. Hirata, N. Watanuki, S. Miyano, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579.
- [48] Y. Aihara, N. Chatani, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 664.
- [49] L. Ackermann, P. Novák, R. Vicente, N. Hofmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6045.
- [50] F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 62.
- [51] G. Rouquet, N. Chatani, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2201.
- [52] J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *19*.
- [53] H. Shiota, Y. Ano, Y. Aihara, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14952.
- [54] a) S. Mochida, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 744; b) N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908; c) T. K. Hyster, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565; d) G. Song, D. Chen, C.-L. Pan, R. H. Crabtree, X. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7487; e) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449; f) T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1606.
- [55] L. Ackermann, A. V. Lygin, N. Hofmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6503; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6379.
- [56] Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5308.
- [57] Neuerer Übersichtsartikel: A. E. Wendlandt, A. M. Suess, S. S. Stahl, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062.
- [58] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237.
- [59] M. Nishino, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4553; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4457.
- [60] Nach Einreichung des Manuskripts erschienen folgenden Veröffentlichungen zum Thema dieses Aufsatzes: a) R. Shang, L. Ilies, A. Matsumoto, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6030; b) L. D. Tran, J. Roane, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6043; c) T.-S. Mei, D. Leow, H. Xiao, B. N. Laforteza, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3058; d) T. Truong, K. Klimovica, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342; e) R. Parella, B. Gopalakrishnan, S. A. Babu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3238; f) W. A. Nack, G. He, S.-Y. Zhang, C. Lu, G. Chen, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3440; g) A. M. Suess, M. Z. Ertem, C. J. Cramer, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9797; h) X. Ye, Z. He, T. Ahmed, K. Weise, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, X. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3712; i) S.-Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135; j) F.-J. Chen, S. Zhao, F. Hu, K. Chen, Q. Zhang, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, ASAP; k) M. Corbet, F. De Campo, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10080; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9896; l) D. S. Roman, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4394; m) K. Chen, F. Hu, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, ASAP; n) G. He, S.-Y. Zhang, W. A. Nack, Q. Li, G. Chen, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, DOI: 10.1002/ange.201305615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10.1002/anie.201305615.