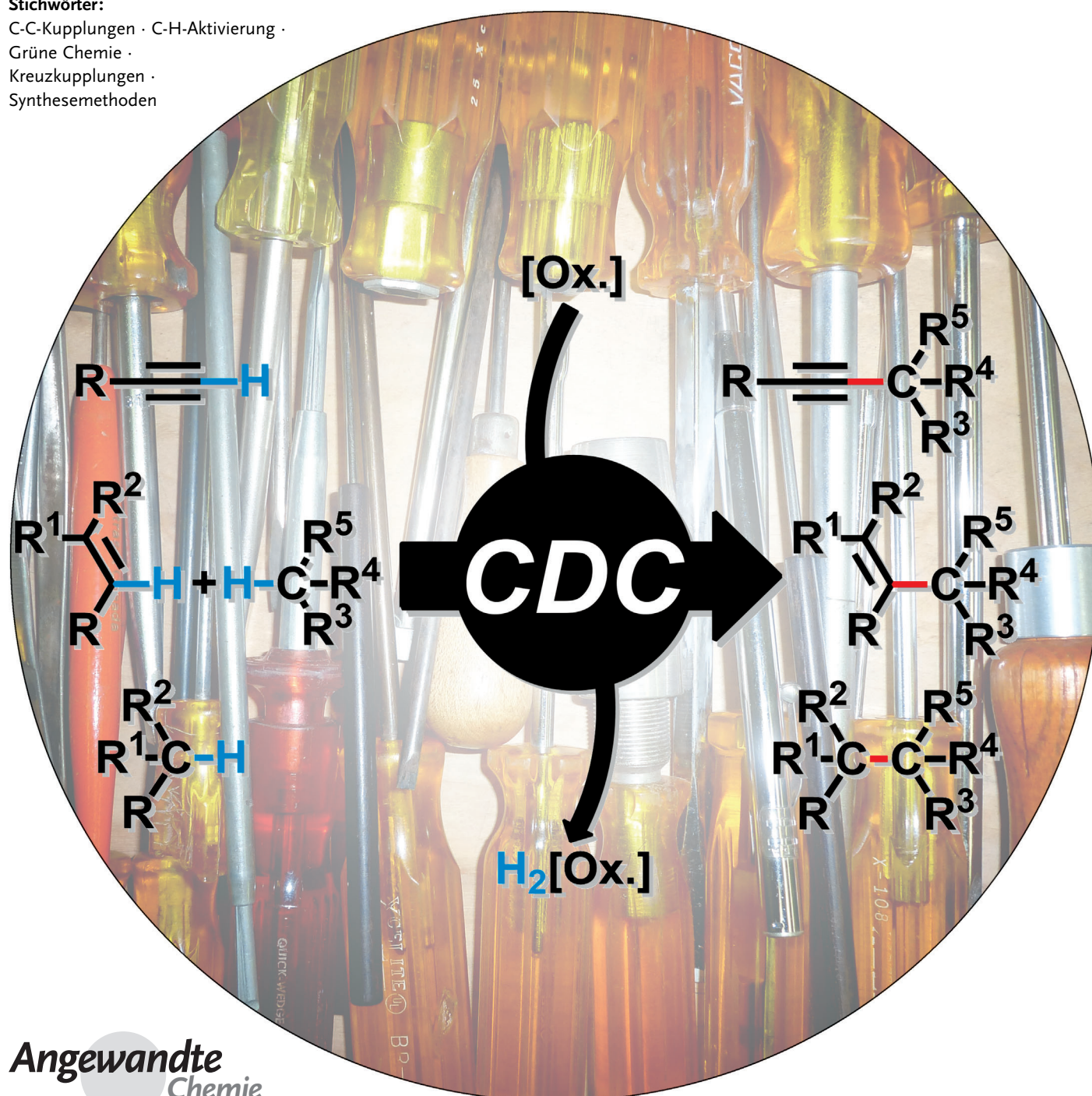


# Dehydrierende Kreuzkupplungen von $C_{sp^3}$ -H-Bindungen: vielseitige Verfahren zur Bildung von C-C-Bindungen

Simon A. Girard, Thomas Knauber und Chao-Jun Li\*

**Stichwörter:**

C-C-Kupplungen · C-H-Aktivierung ·  
Grüne Chemie ·  
Kreuzkupplungen ·  
Synthesemethoden



In den vergangenen zehn Jahren wurde eine beeindruckende Zahl an Verfahren entwickelt, die den selektiven Aufbau von C-C-Bindungen über die direkte Verknüpfung von zwei unterschiedlichen C-H-Bindungen unter oxidativen Bedingungen ermöglichen. Diesen Methoden ist gemeinsam, dass die reaktiven Zwischenstufen durch Aktivierung der beiden C-H-Bindungen in situ gebildet werden. Diese Strategie wurde von der Gruppe von Li als dehydrierende Kreuzkupplung (CDC, „cross-dehydrogenative coupling“) eingeführt und eröffnet abfallarme Synthesealternativen zu klassischen Kupplungsverfahren, die sich auf die Verwendung von vorfunktionalisierten Ausgangsstoffen stützen. Dieser Aufsatz hebt die Fortschritte auf dem Gebiet der dehydrierenden  $C_{sp^3}$ -C-Bindungsknüpfungen hervor und liefert einen umfassenden Überblick über die vorhandenen Verfahren.

## Aus dem Inhalt

1. Einführung	77
2. Kupplung von $C_{sp^3}$ -H-Bindungen mit $C_{sp^3}$ -H-Bindungen	78
3. Kupplung von $C_{sp^3}$ -H- mit $C_{sp^2}$ -H-Bindungen	81
4. Kupplung von $C_{sp^3}$ -H-Bindungen mit $C_{sp^2}$ -H-Bindungen	89
5. Zusammenfassung und Ausblick	99

## 1. Einführung

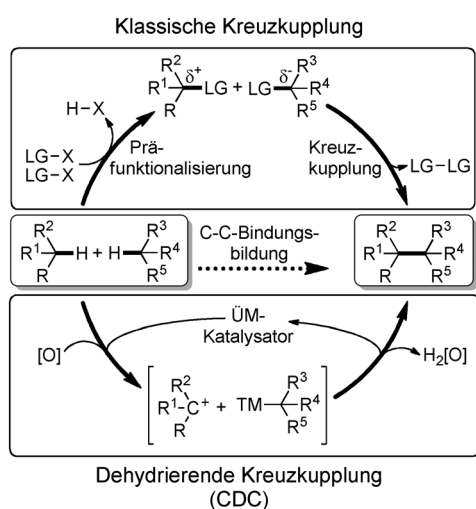
Übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen wurden zu leistungsfähigen Verfahren für den selektiven Aufbau von C-C-Bindungen entwickelt und sind zu einem wesentlichen Bestandteil der organischen Synthesemethodik geworden.<sup>[1]</sup> Ein Grund für den großen Erfolg solcher Kupplungen liegt in der vorhersagbaren Regioselektivität der C-C-Bindungsknüpfung. Die neue Bindung wird an den Positionen gebildet, die durch die Abgangsgruppen an beiden Substraten festgelegt sind. Hochwirksame Katalysatorsysteme wurden in intensiven Forschungen eingeführt, mit denen sogar die Aktivierung von schwierigen Abgangsgruppen wie Mesylaten (Methansulfonaten),<sup>[2]</sup> Ethern<sup>[3]</sup> oder Carbonsäuren<sup>[4]</sup> gelingen. Jedoch hat die Verwendung jeglicher Abgangsgruppen zwangsläufig die Bildung von stöchiometrischen Mengen an unerwünschten Abfallprodukten zur Folge (Schema 1, oben).

Zudem müssen die Abgangsgruppen in vorausgehenden Syntheseschritten in das entsprechende Substrat eingeführt

werden. Dies ist aus ökologischer und ökonomischer Sicht unbefriedigend.<sup>[5]</sup> Um effizientere Syntheseverfahren zu erschließen, haben wir eine Dreikomponentenkupplung eines Aldehyds, Amins und Alkins als Ein-Topf-Verfahren – die  $A^3$ -Reaktion<sup>[6]</sup> – sowie verschiedene Grignard- oder Barbier-Reaktionen in wässrigen Medien entwickelt.<sup>[7]</sup> Die bahnbrechenden Erfolge auf dem Gebiet katalytischer C-H-Funktionalisierungen<sup>[8]</sup> regten unser Interesse an der Entwicklung katalytischer Verfahren an, die die direkte Bildung von C-C-Bindungen über die Kupplung zweier unterschiedlicher C-H-Bindungen ermöglichen. Bei dieser Vorgehensweise wird eine der C-H-Bindungen durch den Katalysator/Vermittler zumindest hypothetisch aktiviert, wodurch ein Kohlenstoffnucleophil in situ gebildet wird, das danach mit einem Kohlenstoffelektrophil koppelt, das durch Oxidation der zweiten C-H-Bindung ebenfalls in situ erzeugt wurde (Schema 1, unten). Idealerweise würde Wasser als einziges Abfallprodukt bei Verwendung von molekularem Sauerstoff als terminales Oxidationsmittel gebildet. Die oxidative Kupplung zweier unterschiedlicher C-H-Bindungen wurde 2004 von unserer Gruppe als dehydrierende Kreuzkupplung („cross-dehydrogenative coupling“, CDC)<sup>[9]</sup> bezeichnet und ist auf ein wachsendes Interesse gestoßen.

In den letzten zehn Jahren wurde eine beeindruckende Zahl neuer und wirksamer Verfahren für die Kupplung von  $C_{sp^3}$ -H-,  $C_{sp^2}$ -H- und sogar  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen miteinander eingeführt.<sup>[9,10]</sup> Insbesondere die Entwicklung der chemo-, regio- und stereoselektiven dehydrierenden  $C_{sp^3}$ -C-Kreuzkupplung ist äußerst wünschenswert, gilt aber immer noch als eine der schwierigsten Aufgaben in der organischen Synthese.

Dieser Aufsatz konzentriert sich auf die Fortschritte, die auf Gebiet der dehydrierenden Knüpfung von  $C_{sp^3}$ -C-Bindungen erzielt wurden. Die bekannten Verfahren werden



**Schema 1.** Verfahrensweisen zur selektiven Bildung von C-C-Bindungen. LG = Abgangsgruppe, ÜM = Übergangsmetall.

[\*] S. A. Girard,<sup>[+]</sup> Dr. T. Knauber,<sup>[+]</sup> Prof. Dr. C.-J. Li  
Department of Chemistry and FQRNT Center for Green Chemistry  
and Catalysis, McGill University  
801 Sherbrooke St. W., Montréal, Quebec H3A 0B8 (Kanada)  
E-Mail: cj.li@mcgill.ca  
Homepage: <http://cjli.mcgill.ca>

[+] Diese Autoren haben in gleichem Maße an dieser Arbeit mitgewirkt.

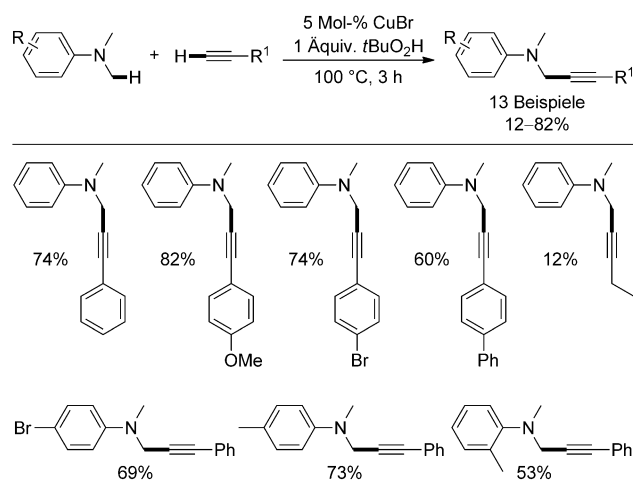
zusammengefasst und erörtert. Die Hybridisierung der C-H-Kupplungspartner dient zur Gliederung des Aufsatzes. Zuerst werden dehydrierende Alkylierungen von endständigen Alkinen behandelt, anschließend Kupplungsreaktionen mit  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen und danach die oxidative Kupplung zweier unterschiedlicher  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen. Dieser Aufsatz soll einen umfassenden Überblick über die Thematik liefern, Aufschluss über neue Perspektiven geben und die Anwendung sowie die Verbesserung der dehydrierenden Funktionalisierung von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen anregen. Eine entsprechende Erörterung des größeren Gebiets der CDC-Reaktionen zur Bildung von  $C_{sp^3}$ - $C_{sp^3}$ -,  $C_{sp^2}$ - $C_{sp^3}$ - und  $C_{sp^2}$ - $C_{sp^2}$ -Bindungen geht weit über den Rahmen dieses Aufsatzes hinaus; über neueste Entwicklungen auf diesem Gebiet wurde bereits ausführlich berichtet.<sup>[9,10]</sup>

## 2. Kupplung von $C_{sp^3}$ -H-Bindungen mit $C_{sp}$ -H-Bindungen

In grundlegenden Arbeiten zeigte die Gruppe von Murahashi, dass Cyanidionen mit zuvor gebildeten sowie mit in situ erzeugten Iminiumionen glatt reagieren.<sup>[11]</sup> Angeregt durch diese Forschungsergebnisse gelang es 2004 der Gruppe von Li, das Konzept einer CDC mit der Entwicklung der ersten katalytischen Alkinylierung von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen, die sich neben einem Stickstoffatom befinden, unter Beweis zu stellen.<sup>[12]</sup>

Die oxidative Kreuzkupplung von *N,N*-Dimethylanilin mit Phenylacetylen gelingt in Gegenwart katalytischer Mengen an Kupfersalzen in Kombination mit dem Oxidationsmittel *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP). CuBr und CuCl erwiesen sich als die wirksamsten Katalysatoren unter den untersuchten Kupfersalzen, und sie lieferten das gewünschte Produkt in 77% bzw. 75% Ausbeute.

Die Reaktionsbedingungen waren mit 5 Mol-% CuBr, einem Äquivalent TBHP und einem *N,N*-Dimethylanilin/Phenylacetylen-Verhältnis von 2:1 optimal, die gewünschte  $\alpha$ -alkinylierte Verbindung wurde nach Aufarbeitung in 74% Ausbeute erhalten (Schema 2). Interessanterweise war am Ende der Reaktion noch fast ein Äquivalent *N,N*-Dimethylanilin im Reaktionsgemisch vorhanden. Die Verringerung des Überschusses an Anilin hatte jedoch eine Abnahme der Ausbeute zur Folge.



Schema 2. Kupferkatalysierte Alkinylierung von *N,N*-Dimethylanilin.

Dieses Katalysatorsystem vermittelt die Alkinylierung verschiedener aromatischer *N,N*-Dimethylaniline mit vielen Alkinen in geringen bis guten Ausbeuten (12–82%). Die Stabilität sowie die elektronischen Eigenschaften der Alkine haben einen starken Einfluss auf den Reaktionsausgang. Aromatische Alkine ergeben die gewünschten Produkte in 60–82% Ausbeute, während die Verwendung von aliphatischen Derivaten in der Regel zu geringen bis mäßigen Ausbeuten (12–58%) führte. Die Substituenten am Anilinkupplungspartner beeinflussten die Reaktivität, und sterisch anspruchsvolle Gruppen in 2-Stellung oder elektronenziehenden Gruppen in 4-Stellung verringerten die Ausbeute.

Die Gruppe von Li schlug einen Mechanismus vor, in dem eine Iminiumzwischenstufe in Gegenwart des Kupferkatalysators gebildet wird. Sie vermuteten, dass durch Verwendung eines chiralen Liganden eine enantioselektive Alkinylierung entwickelt werden könnte. Folglich wurde der Einfluss einer Reihe von chiralen Stickstoffliganden sowie von chiralen Phosphanliganden untersucht (Schema 3). Im Jahr 2004 gelang ihnen dann die Entwicklung einer enantioselektiven CDC von Alkinen mit Tetrahydroisochinolin.<sup>[13]</sup> Die besten Ergebnisse wurden mit dem chiralen PyBox-Liganden **L1** in Kombination mit CuOTf erzielt. Der Phenylacetylen-Partner kuppelte glatt mit *N*-Phenyltetrahydroisochinolin in Gegenwart von Molekularsieb, das gewünschte Produkt wurde bei 50 °C in THF mit mäßigen 63% *ee* gebildet. Eine Vielzahl von

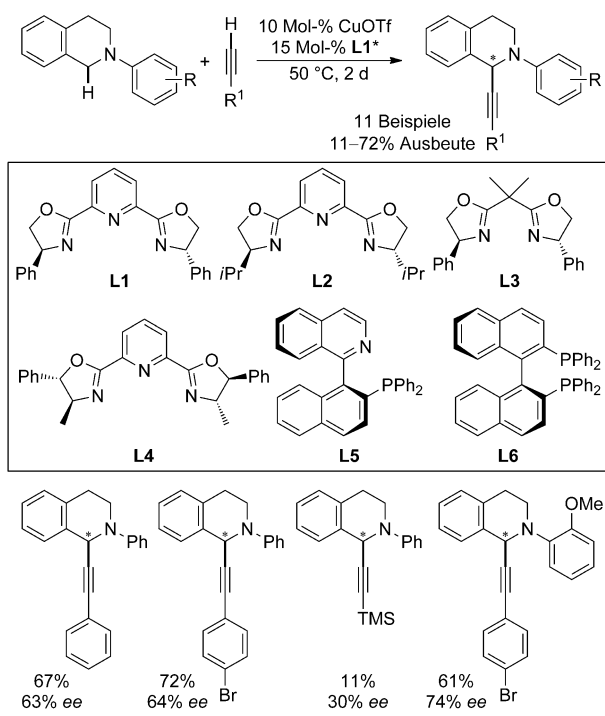


Simon A. Girard wurde in Saint-Foy-les-Lyon (Frankreich) geboren. Er erhielt seinen Bachelor- und Masterabschluss an der Université Joseph Fourier, Grenoble 1. Gegenwärtig arbeitet er an der McGill University in Montréal (Kanada) unter der Leitung von Prof. Dr. C.-J. Li an seiner Doktorarbeit. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Entwicklung umweltverträglicher und effizienterer katalytischer Verfahren für die organische Synthese.



Thomas Knauber promovierte 2011 in der Gruppe von Prof. Dr. L. J. Goofen an der Technischen Universität Kaiserslautern (Deutschland). Derzeit ist er als durch den DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) geförderter Postdoktorand in der Gruppe von Prof. Dr. C.-J. Li an der McGill University in Montréal (Kanada) tätig. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Entwicklung neuer umweltverträglicher katalytischer Verfahren für den selektiven Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen.

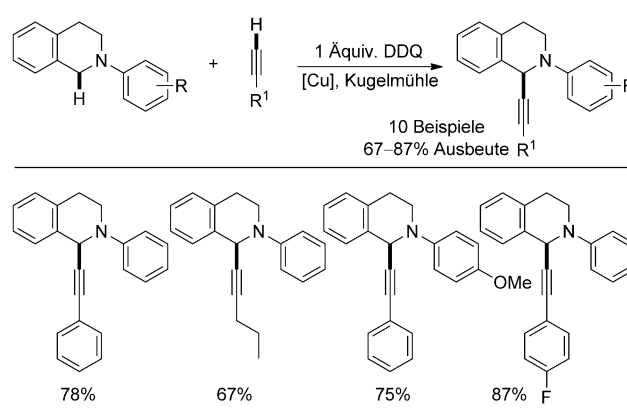




**Schema 3.** Enantioselektive Alkylierung von Tetrahydroisochinolin. TMS = Trimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Substraten wurde untersucht, und aromatische Alkine lieferten die gewünschten Produkten in guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen. Substituenten am Arylring zeigten keinen wesentlichen Einfluss auf Ausbeute und Enantioselektivität der Reaktion. Die Verwendung von aliphatischen Alkinen hatte jedoch nur mäßige bis geringe Enantiomerenüberschüsse zur Folge.

Kürzlich hat die Gruppe von Su gezeigt, dass Tetrahydroisochinoline in Gegenwart eines Äquivalents des Oxidationsmittels 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) unter lösungsmittelfreien Bedingungen in einer Kugelmühle alkyliert werden können (Schema 4).<sup>[14]</sup> Die Verwendung von Kugeln aus Kupfer statt aus Edelstahl lieferte das gewünschte alkylierte Produkt bei 30 Hz nach 20 Minuten in 78% Ausbeute. Die Reaktion lief sowohl mit aliphatischen als auch mit aromatischen Alkinen glatt ab, mit aromatischen Substraten wurden jedoch etwas bessere Ausbeuten erhalten. Vor kurzem wurde von derselben Gruppe eine enantiose-



**Schema 4.** Funktionalisierung von Tetrahydroisochinolin unter Bedingungen der Zerkleinerung in der Kugelmühle.

lektive Version dieses Verfahrens unter Verwendung eines PyBox-Liganden vorgestellt.<sup>[15]</sup>

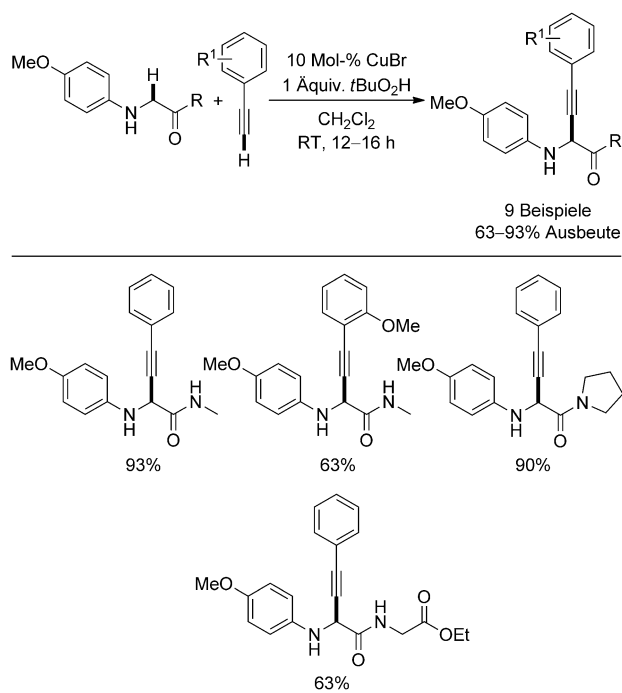
Die CDC von *N,N*-Dialkylanilinen oder Tetrahydroisochinolin und Alkinen dient mittlerweile als Bezugssystem für die Bewertung der Leistungsfähigkeit neuer Katalysatorsysteme.

Der Anwendungsbereich der dehydrierenden Alkinylierung konnte auf die Verwendung von sekundären Aminen ausgedehnt werden. 2008 stellte die Gruppe von Li die erste dehydrierende Alkinylierung von Glycinderivaten vor.<sup>[16]</sup> Die Reaktion wird durch CuBr in Kombination mit TBHP bei Raumtemperatur katalysiert. Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurden verschiedene *para*-Methoxyphenyl-(PMP)-geschützte Glycinderivate mit aromatischen Alkinen erfolgreich funktionalisiert (Schema 5). Die Reaktion schien allerdings empfindlich gegenüber sperrigen Gruppen am aromatischen Alkin zu sein, und mit 2-Methoxyphenylacetylen wurde nur eine geringe Ausbeute erhalten. Interessanterweise fand mit Tetrahydroisochinolin, die mit einer 4-Ethoxyphenyl- oder *N*-Phenylgruppe geschützt waren, keine Kupplung statt. Die Reaktion ist außerdem breit anwendbar auf die Kupplung von sekundären und tertiären Amiden, und die entsprechenden Produkte wurden in guten Ausbeuten erhalten. Dieses Verfahren ist auch für die Funktionalisierung von einfachen Peptiden geeignet (Schema 5, unten). Die Reaktionsbedingungen wurden für die Kupplung von Diptiden neu optimiert, und die Alkinylierung erfolgte regioselektiv am PMP-geschützten Glycinterminus unter einer Inertatmosphäre in DCE bei 70 °C. Das gewünschte Produkt wurde in 63% Ausbeute erhalten, und es wurde keine Bildung von Regioisomeren festgestellt. Das Katalysatorsystem vermittelt ebenfalls dehydrierende regiospezifische Arylierungen, Vinylierungen und Indolylierungen von C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H-Bindungen von Glycinderivaten. Diese Reaktionen werden in den folgenden Abschnitten ausführlich erörtert.<sup>[17]</sup>

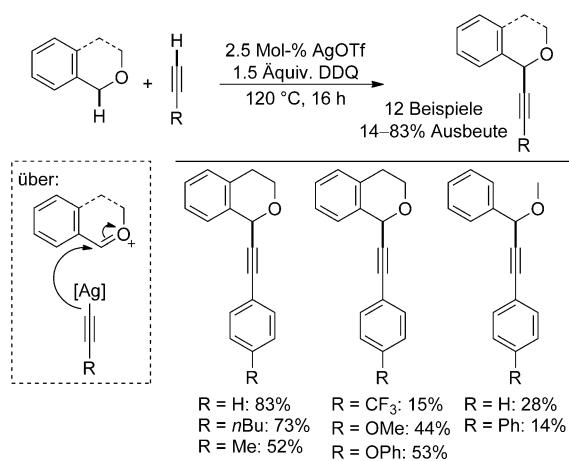
2010 stellte die Gruppe von Li eine silberkatalysierte oxidative Kupplung von endständigen Alkinen und Benzylethern vor.<sup>[18]</sup> Durch Verwendung von 2,5 Mol-% Silbertriflat und 1,5 Äquivalenten DDQ in einem 4:1-Gemisch aus Toluol und Chlorbenzol bei 120 °C gelang ihr der Zugang zu funktionalisierten Benzyletherderivaten (Schema 6). Sogar acyclische Methylbenzylether konnten aktiviert werden, das ge-



Chao-Jun Li promovierte 1992 an der McGill University unter der Leitung von Prof. T.-H. Chan und Prof. D. N. Harpp und war als durch den NSERC geförderter Postdoktorand an der Stanford University bei Prof. B. M. Trost tätig. 1994 begann er seine akademische Laufbahn an der Tulane University und wechselte 2003 an die McGill University, wo er gegenwärtig den E. B. Eddy Chair für Chemie und den Canada Research Chair (Tier I) für Grüne Chemie innehat. Seine Forschung umfasst Grignard-Reaktionen in Wasser, Aldehyd-Alkin-Amin-Kupplungen und dehydrierende Kreuzkupplungen.



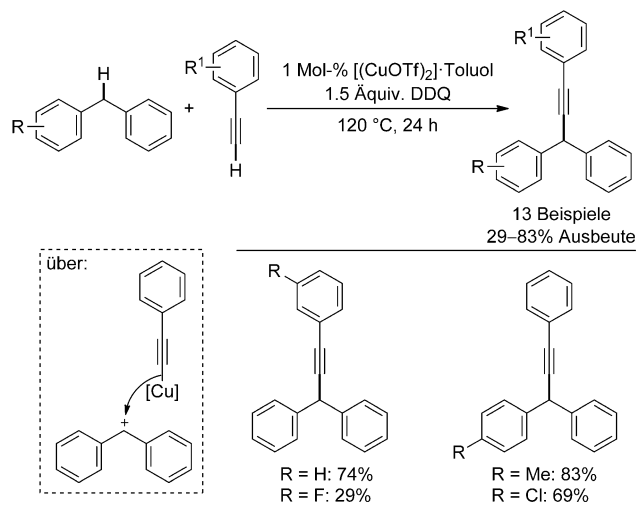
**Schema 5.** Kupferkatalysierte Alkinylierung von geschützten Aminosäuren.



**Schema 6.** Silberkatalysierte Alkinylierung von Benzylethern.

wünschte Kupplungsprodukt wurde jedoch in nur in schlechter Ausbeute erhalten.

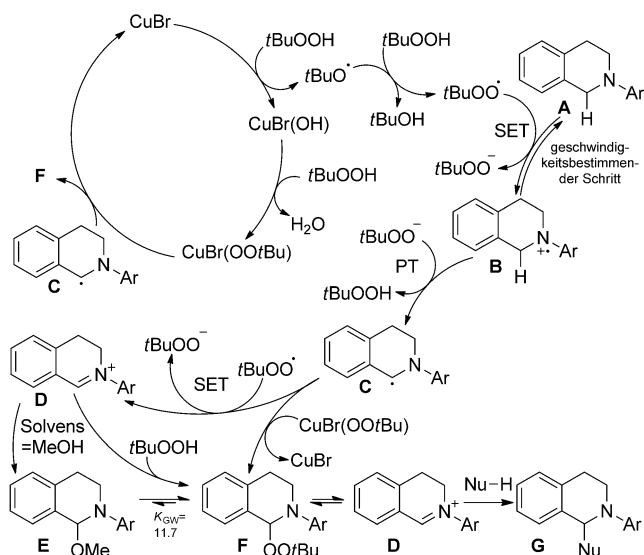
Unlängst beschrieben Li und Mitarbeiter die erste Alkinylierung von benzylicchen C-H-Bindungen, die sich nicht neben einem Heteroatom befanden. Verschiedene Alkine wurden unter Verwendung von 1 Mol-% eines CuOTf-Toluol-Komplexes in Gegenwart von 1.5 Äquivalenten DDQ mit Diphenylmethanderivaten gekuppelt (Schema 7).<sup>[19]</sup> Aromatische Alkine wurden glatt umgewandelt, und die Verwendung elektronenreicher Derivate führte zu etwas besseren Ausbeuten. Diese Beobachtung wurde mit der Nucleophilie der Substrate erklärt. Das Verfahren eignete sich jedoch nicht für aliphatische Alkine wie *n*-Hexin. Der vorgeschlagene



**Schema 7.** CuOTf-katalysierte CDC-Reaktion von Diphenylmethanen und aromatischen Alkinen.

Mechanismus verläuft über die Bildung von radikalischen Zwischenstufen. Ein Benzylkation wird durch zwei aufeinanderfolgende Einelektronentransfer(SET)-Schritte in Gegenwart von DDQ gebildet. Danach spaltet das entstandene Hydrochinon vom Alkin das acide Proton ab und ein Kupferacetylid wird gebildet, das mit dem benzylicchen Kation zum gewünschten Produkt reagiert.

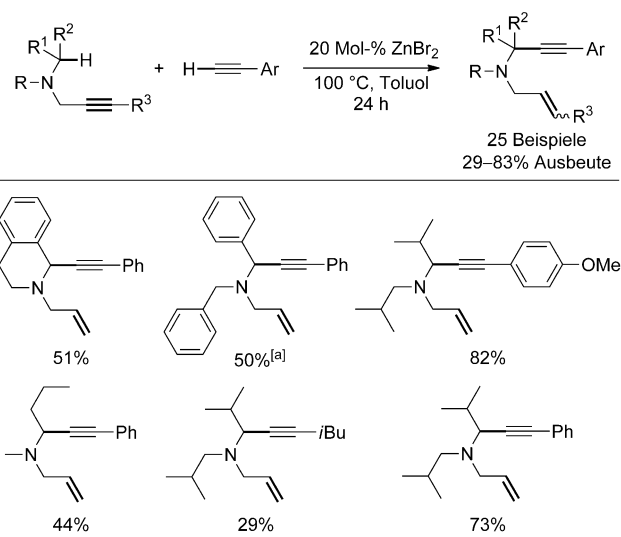
Die Gruppen von Klussmann<sup>[20]</sup> und Doyle<sup>[21]</sup> untersuchten den Mechanismus der kupferkatalysierten dehydrierenden Kreuzkupplung von tertiären Aminen. Die Ergebnisse ihrer Studien, einschließlich Isotopenmarkierungsversuchen und kinetischen Untersuchungen, sind in Schema 8 zusammengefasst. Beide Gruppen schlugen vor, dass der Katalysezyklus mit der Reaktion von CuBr mit TBHP beginnt, wobei eine Kupfer(II)-Spezies und ein *tert*-Butyloxyradikal gebildet werden, die anschließend mit einem zweiten TPHP-Molekül unter Bildung eines *tert*-Butylperoxyradikals und eines Kupfer-*tert*-Butylperoxy-Komplexes reagieren. Die Bestimmung der linearen Freie-Energie-Wechselwirkungen (LFER, „linear free energy relationship“) zeigte, dass das *tert*-Butylperoxyradikal das thermodynamisch begünstigte Oxidationsmittel ist und dass der Einelektronentransfer von **A** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion darstellt. Für die Oxidation von *N,N*-Dimethylanilin wurde ein Unterschied zwischen dem kinetischen Isotopeneffekt (KIE) und dem Produkt-Isotopeneffekt (PIE) beobachtet. Doyle und Mitarbeiter erklärten diese Beobachtung damit, dass sie eine Konkurrenz zwischen einem reversiblen SET und einem irreversiblen Protonentransfer (PT) nahelegten. Der Protonentransfer erfolgt an der acidesten C-H-Bindung des Radikalkations **B**. Die Regioselektivität bei unsymmetrischen *N,N*-Dialkylanilinen kann mithilfe des Berichts von Albini, Falvey, Mariano und Mitarbeitern zur Acidität von Kohlenstoffatomen neben Stickstoffatomen<sup>[22]</sup> erklärt werden (wobei zu beachten ist, dass ein sterischer Effekt ebenfalls beteiligt sein könnte). Das  $\alpha$ -Aminoradikal **C** wird durch einen zweiten SET mit einem *tert*-Butylperoxyradikal in die entsprechende Iminiumspezies **D** überführt. Nucleophile Lösungs-



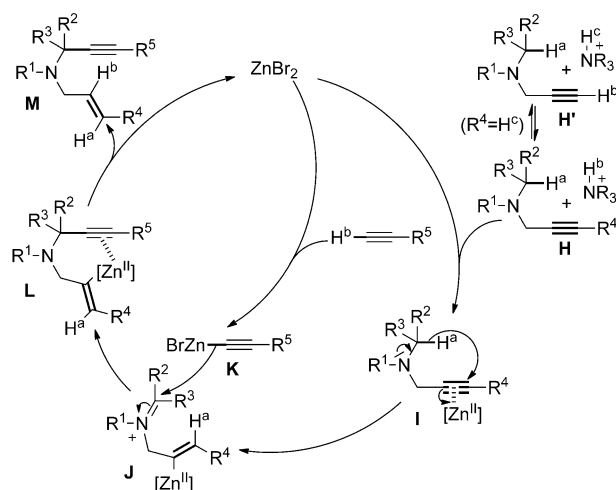
**Schema 8.** Vorgeschlagener Mechanismus der Oxidation von Tetrahydroisochinolin mit TBHP in Gegenwart von CuBr.

mittel wie Methanol können mit der kationischen Zwischenstufe unter Bildung der Spezies **E** reagieren. Jedoch ist deren Bildung thermodynamisch weniger begünstigt und erfolgt unter kinetischer Kontrolle. Alle drei Spezies (**D**, **E**, **F**) stehen in einem Gleichgewicht miteinander, das mit einer Gleichgewichtskonstante  $K_{GW} = 11.7$  auf der Seite von **F** liegt. Testversuche zeigten, dass sowohl **E** als auch **F** Vorstufen des gewünschten Produkts sind. Schließlich reagiert das Kohlenstoffnucleophil mit der Iminiumzwischenstufe unter Bildung des Produkts **G**.

Kürzlich stellte die Gruppe von Nakamura eine Synthese von N-verknüpften 1,6-Eninen über eine Zink(II)-katalysierte CDC-Redoxreaktion vor.<sup>[23]</sup> Die Verwendung von 20 Mol-%  $ZnBr_2$  ermöglichte die Synthese verschiedener Enine über die Kupplung von Propargylaminen mit endständigen Alkinen (Schema 9). Die Zugabe eines externen Oxidationsmittels ist in dieser Reaktion nicht erforderlich, da das Propargylamin als Wasserstoffakzeptor wirkt. Während der Alkinylierung wird dessen Dreifachbindung zu dem entsprechenden Alken reduziert, wodurch 1,6-Enine erhalten werden. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen werden sowohl tertiäre als auch sekundäre  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen neben dem Stickstoffatom für die Alkinylierung aktiviert. Die Reaktion findet bevorzugt an sekundären gegenüber primären C-H-Bindungen statt (Schema 9, unten links), wobei aromatische Alkine gewöhnlich bessere Ausbeuten ergeben als aliphatische Alkine. Der vorgeschlagene Mechanismus ist in Schema 10 dargestellt. Isotopenmarkierungsversuche belegten, dass tatsächlich ein intramolekularer Prozess durchlaufen wird, und mit endständigen Alkinen wurde ein Protonenaustausch beobachtet. Der Zinkkomplex koordiniert an das Propargylamin **H** und ermöglicht eine 1,5-Hydridverschiebung, wodurch die Iminiumzwischenstufe **J** gebildet wird. Gleichzeitig reagiert das Zinkbromid mit dem Alkin, wobei das Zinkacetylid **K** entsteht. Die Addition des Acetylids **K** an das Iminiumkation **J** und die anschließende Pro-



**Schema 9.** Zinkkatalysierte Synthese von N-verknüpften 1,6-Eninen. [a] Verwendung von 50 Mol-%  $ZnBr_2$ .



**Schema 10.** Vorgeschlagener Mechanismus der  $ZnBr_2$ -katalysierten CDC von Propargylaminen mit Alkinen.

tonierung des Vinyl-Zink-Komplexes liefern das gewünschte Produkt **M** und schließen den Katalysezyklus.

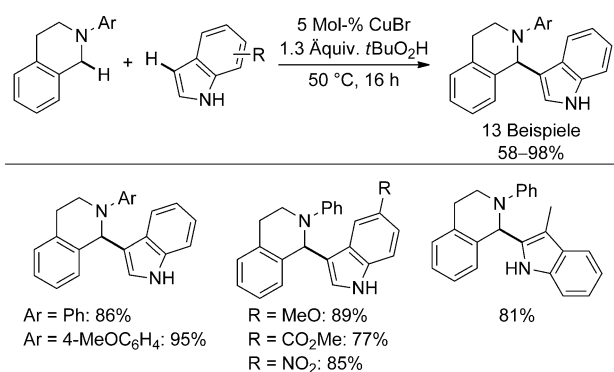
### 3. Kupplung von $C_{sp^3}$ -H- mit $C_{sp^2}$ -H-Bindungen

Erfolgreiche CDC-Reaktionen von  $C_{sp^3}$ -H- mit  $C_{sp^2}$ -H-Bindungen wurden im Wesentlichen auf dreierlei Weise durchgeführt: Erstens durch ein Friedel-Crafts-Verfahren, in dem elektronenreiche Arene mit in situ erzeugten kationischen Spezies gekuppelt werden; zweitens über die Bildung freier Radikale, die danach mit einem Alken oder einem Aren reagieren; und drittens mithilfe einer übergangsmetallkatalysierten Aktivierung der  $C_{sp^3}$ -H-Bindung, der ein Kreuzkupplungsschritt nachfolgt.

### 3.1. Friedel-Crafts-Reaktionen von Kohlenstoffelektrophilen und elektronenreichen Arenen

### 3.1.1. Übergangsmetallkatalysierte Verfahren

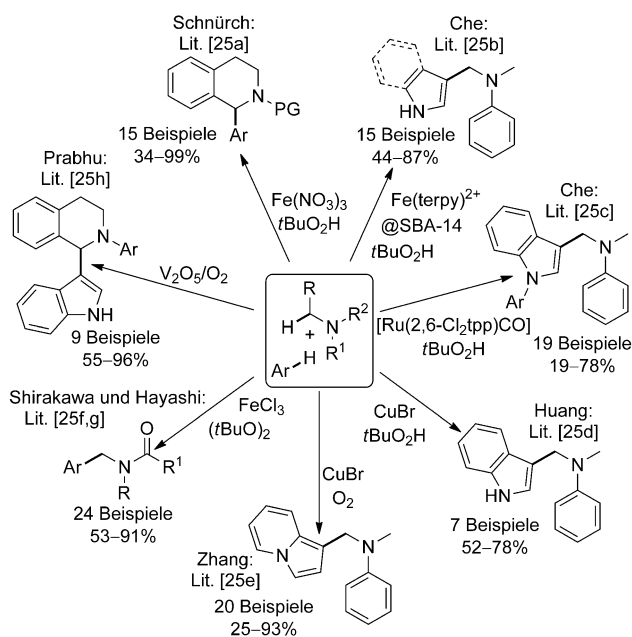
Die erste katalytische Kupplung von C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H-Bindungen mit C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-H-Bindungen über ein dehydrierendes Friedel-Crafts-Verfahren wurde 2005 von der Gruppe von Li entwickelt.<sup>[24]</sup> Eine Reihe von *N*-Aryltetrahydroisochinolinen wurde mit ungeschützten Indolen in Gegenwart katalytischer Mengen an CuBr und eines leichten Überschusses des Oxidationsmittels TBHP erfolgreich aryliert (Schema 11).



**Schema 11.** Kupferkatalysierte dehydrierende Friedel-Crafts-Arylierung.

Die Reaktion erwies sich als unempfindlich gegenüber Spuren von Wasser und Luft. Das gewünschte *N*-Phenyl-1-(3-indolyl)tetrahydroisochinolin wurde immerhin in einer akzeptablen Ausbeute von 50 % in einem 1:2-Gemisch aus Wasser und Toluol erhalten. Interessanterweise wurde *N*-Phenyl-1-(*tert*-butylperoxy)tetrahydroisochinolin in einer Ausbeute von 70 % erhalten, wenn die Reaktion in Gegenwart eines großen Überschusses an Wasser durchgeführt wurde. Die Bildung dieses Zwischenprodukts überrascht nicht angesichts der mechanistischen Untersuchungen der Gruppen von Klussmann<sup>[20]</sup> und Doyle<sup>[21]</sup> (Schema 8). Das beste Ergebnis wurde jedoch ohne Lösungsmittelzusatz erzielt (80 % Ausbeute an isoliertem Produkt). Die optimierten Bedingungen waren im Hinblick auf die Indolsubstrate breit anwendbar. Sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Gruppen wurden toleriert, und die entsprechenden Produkte wurden in guten Ausbeuten isoliert. Die Alkylierung erfolgte selektiv in 3-Position, und das C2-Isomer wurde nur erhalten, wenn C3 blockiert war.

Interessanterweise erbrachten ungeschützte Indole bessere Ausbeuten (64–98 %) als *N*-Methylindol, das das entsprechende Produkt in einer mäßigen Ausbeute von 58 % ergab. Li und Mitarbeiter schlugen einen Mechanismus vor, der über die kupferkatalysierte Bildung von Tetrahydroisochinolinkationen abläuft, die anschließend mit den Indolen in einer elektrophilen aromatischen Substitution reagieren. Es wird angenommen, dass die oxidative Aktivierung des Tetrahydroisochinolins mit TBHP so abläuft, wie in Schema 8 veranschaulicht. In den folgenden Jahren wurde der Anwendungsbereich der dehydrierenden Friedel-Crafts-Arylie-

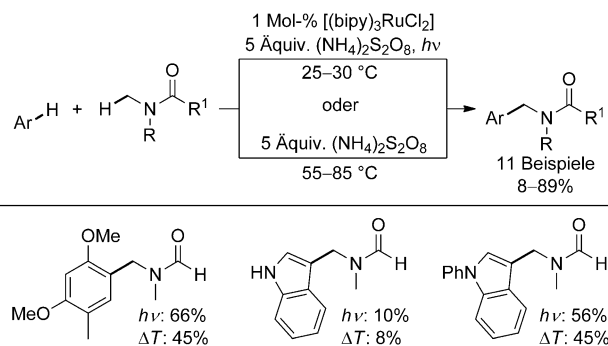


**Schema 12.** Katalytische dehydrierende Friedel-Crafts-Arylierungen. PG = Schutzgruppe, terpy = Terpyridin, tpp = Tetraphenylporphyrin.

rung durch die Entwicklung hochwirksamer Katalysatorsysteme erheblich erweitert (Schema 12).<sup>[25]</sup>

Verschiedene Prooelektrophile, einschließlich *N,N*-Dialkylanilinen und *N*-Alkylamiden, wurden mit einer Vielzahl von elektronenreichen Arenen, wie Indolen, Indolizinen, Furanen und Anisolen, erfolgreich gekuppelt.

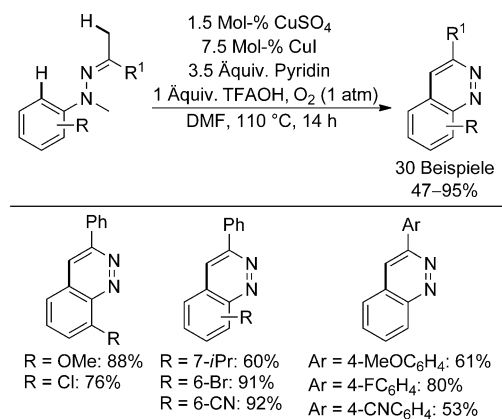
Die Gruppe von Stephenson entwickelte vor kurzem ein photokatalytisches Verfahren<sup>[26]</sup> auf der Grundlage ihrer Arbeiten zu lichtvermittelten Reaktionen. Das Verfahren wird im Zusammenhang mit der Verknüpfung von zwei C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H-Bindungen ausführlich behandelt.<sup>[73, 76]</sup> Eine katalytische Menge des Photokatalysators [(bipy)<sub>3</sub>Ru]Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O in Kombination mit einem Überschuss an Ammoniumpersulfat ermöglichte die Arylierung von *N*-Alkylamiden, wie DMF, DMA und NMP, mit einer Reihe von Anisolen und Indolen (Schema 13).<sup>[26]</sup> Die Reaktion läuft bei Raumtemperatur unter Bestrahlung mit blauem Licht glatt ab. Der Mechanismus der photokatalytischen Verfahren wird später erörtert



**Schema 13.** Photokatalytische dehydrierende Amidierung. bipy=2,2'-Bipyridin.

(Schema 41).<sup>[76]</sup> Interessanterweise findet die Arylierung auch ohne den Ruthenium-Photokatalysator unter thermischen Bedingungen oberhalb 55 °C statt. Im direkten Vergleich lieferte das photokatalytische Verfahren bessere Ausbeuten als die thermische Variante. Allerdings wurden bei beiden Verfahren eine Überalkylierung und die Bildung von Regioisomeren beobachtet.

Vor kurzem entwickelte die Gruppe von Ge eine intramolekulare Variante der dehydrierenden Friedel-Crafts-Arylierung, mit der die kupferkatalysierte aerobe Synthese von funktionalisierten Cinnolinen gelingt (Schema 14).<sup>[27]</sup> Die

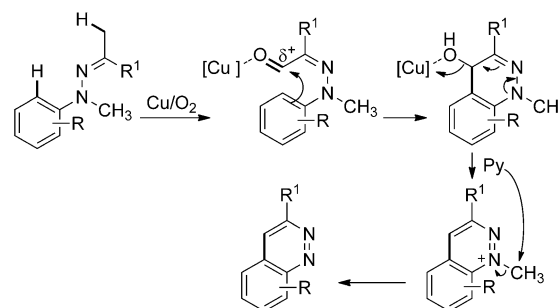


**Schema 14.** Synthese von Cinnolinen über eine dehydrierende Kreuzkupplung. DMF = *N,N*-Dimethylformamid, TFAOH = Trifluoressigsäure.

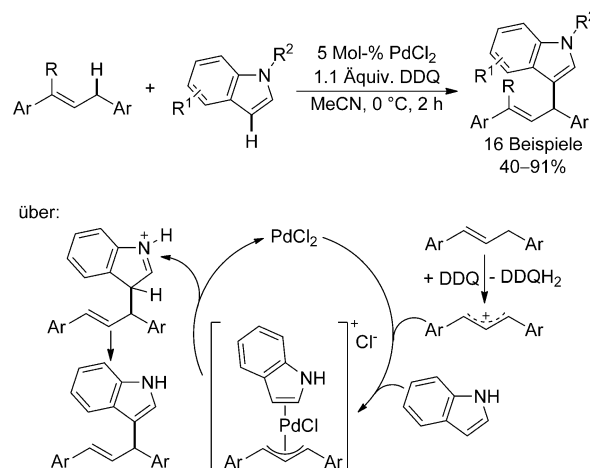
Cyclisierung wird in DMF bei 110 °C in einer Sauerstoffatmosphäre durchgeführt. Die Autoren stellten fest, dass der Zusatz eines Puffers aus Pyridin und Trifluoressigsäure (3.5:1) für einen guten Umsatz entscheidend war. Unter den getesteten Kupferkatalysatoren wies interessanterweise eine Kombination von 1.5 Mol-% CuSO<sub>4</sub> und 7.5 Mol-% CuI die höchste Aktivität auf.

Im Hinblick auf die Phenylhydrazone waren die optimierten Reaktionsbedingungen breit anwendbar, und elektronenreiche, elektronenarme oder sperrige Substrate wurden glatt in die entsprechenden Cinnoline umgewandelt. Es wird angenommen, dass die Reaktion mit der kupferkatalysierten aeroben Oxidation des Hydrazons beginnt; die gebildete Carbonylzwischenstufe wird daraufhin durch den Kupferkatalysator aktiviert und geht eine Friedel-Crafts-Cyclisierung ein (Schema 15). Die Demethylierung mit Pyridin liefert die gewünschten Produkte.

Die bisherigen Verfahren konzentrierten sich auf die oxidative Aktivierung von stickstoffhaltigen Proelektrophilen. In ergänzenden Beiträgen wurden sowohl Allylverbindungen als auch Diphenylmethane als Substratklassen für dehydrierende Arylierungen erschlossen.<sup>[28]</sup> 2009 stellte die Gruppe von Bao eine PdCl<sub>2</sub>-katalysierte Allylierung von Indolderivaten vor (Schema 16).<sup>[28a]</sup> DDQ erwies sich als das Oxidationsmittel der Wahl. Unter optimierten Bedingungen wurden verschiedene Indolderivate mit 1,3-Diarylpropenen erfolgreich gekuppelt. Die Autoren schlugen vor, dass die Reaktion über eine DDQ-vermittelte Oxidation der Allyl-



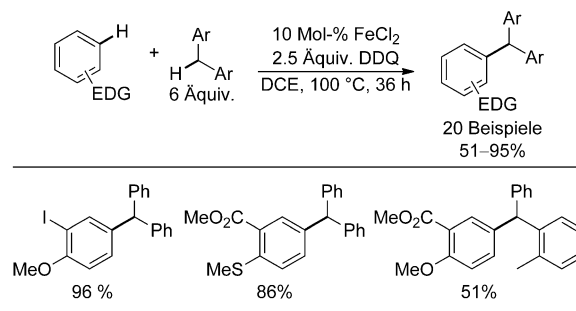
**Schema 15.** Vorgeschlagener Mechanismus der Synthese von Cinnolinen.



**Schema 16.** Dehydrierende Allylierung.

substrate zu Palladium-stabilisierten Allylkationen abläuft, die anschließend mit den Indolen in einer Friedel-Crafts-Reaktion reagieren.

Die Gruppe von Shi stellte eine FeCl<sub>2</sub>-katalysierte Benzylierung von elektronenreichen Arenen mit Diphenylmethanen vor (Schema 17).<sup>[28b]</sup> Bei den getesteten Oxidationsmitteln wurden die besten Ergebnisse mit DDQ erhalten, und die Autoren vermuten, dass die Reaktion durch eine Oxidation des Diphenylmethans mit DDQ über einen Enelektrotransfer (SET) eingeleitet wird, wodurch ein Diphenylradikal erzeugt wird, was durch den Nachweis von Spuren der entsprechenden Homokupplungsprodukte gestützt wird.



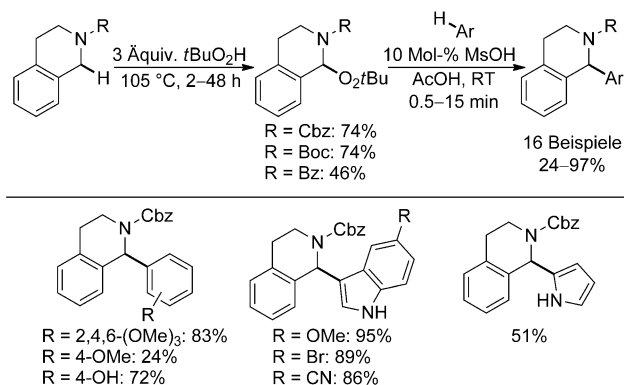
**Schema 17.** Dehydrierende Friedel-Crafts-Benzylierung. DCE = 1,2-Dichlorethan, EDG = elektronenschiebende Gruppe.



Durch eine zweite Oxidation über einen SET wird die radikalische Zwischenstufe in ein Carbokation überführt, das anschließend mit dem elektronenreichen Aren reagiert.

### 3.1.2. Metallfreie Verfahren

Erst kürzlich wurden die ersten dehydrierenden Friedel-Crafts-Arylierungen von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen veröffentlicht, die ohne einen Übergangsmetallkatalysator ablaufen. Die Gruppe von Klusmann stellte auf der Grundlage ihrer mechanistischen Untersuchungen<sup>[20]</sup> ein zweistufiges Verfahren zur Arylierung von *N*-geschützten Tetrahydroisochinolin vor (Schema 18), in dem die kationischen Zwischenverbin-

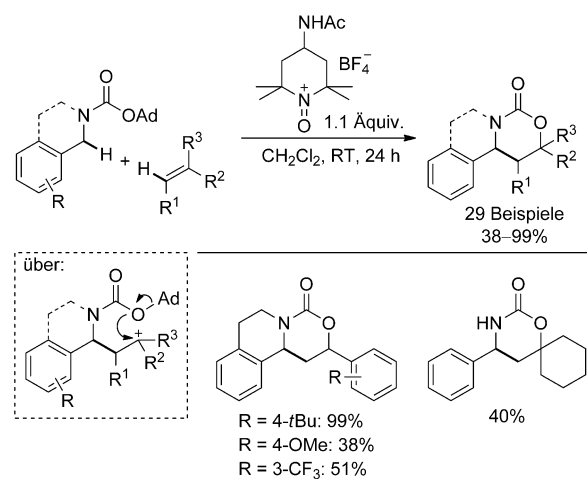


**Schema 18.** Metallfreie dehydrierende Friedel-Crafts-Arylierung. Cbz = Benzyloxycarbonyl, Ms = Methansulfonyl.

dungen aus den entsprechenden Peroxiden gebildet werden.<sup>[29]</sup> Im ersten Schritt der Reaktionsfolge wurde eine Reihe von *tert*-Butylperoxiden durch Rühren der *N*-geschützten Tetrahydroisocholine mit TBHP bei 105 °C hergestellt. Die Temperatur erwies sich als entscheidend, bei abweichenden Temperaturen wurden nur geringe Umsätze erzielt. Die besten Ergebnisse wurden mit Cbz- und Boc-geschützten Derivaten erhalten, die die entsprechenden Peroxide in 74 % Ausbeute lieferten. Im zweiten Schritt werden die vorgebildeten Peroxide mit einer katalytischen Menge an Methansulfonsäure in die entsprechenden Iminiumkationen überführt, die danach mit den Arenen reagieren. Zufriedenstellende Ausbeuten wurden sowohl mit Anisolen als auch mit elektronenreichen Heterocyclen wie Indolen oder Pyrrolen erzielt.

Prabhu und Mitarbeiter demonstrierten, dass eine katalytische Menge an Iod in Kombination mit Sauerstoff die Arylierung von Tetrahydroisochinolin mit Indolen sogar bei Raumtemperatur vermittelt.<sup>[30]</sup>

2012 stellte die Gruppe von Garcia Mancheño eine interessante Heterocyclensynthese über die dehydrierende Kreuzkupplung vor.<sup>[31]</sup> Verschiedene polycyclische Tetrahydro-1,3-oxazin-2-on-Derivate wurden durch die 4-Acetamido-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxoammonium-tetrafluoroborat vermittelte Kupplung von tertiären Aminen mit aliphatischen oder aromatischen Alkenen in guten Ausbeuten erhalten (Schema 19). Interessanterweise übertraf 4-Acet-



**Schema 19.** Metallfreie Synthese von Oxazinonen über eine dehydrierende Kreuzkupplung.

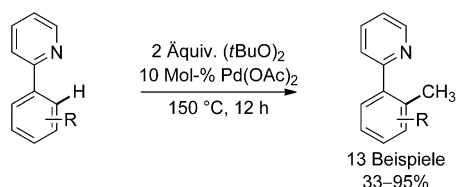
amido-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxoammonium-tetrafluoroborat andere organische Oxidationsmittel, einschließlich DDQ und TBHP, die das Produkt nur in Spuren lieferten. Die Reaktion verläuft über die Oxidation der geschützten Amine in die entsprechenden Kationen, die leicht mit dem Alken cyclisieren, und die Abspaltung des Alkylsubstituenten des Carbamats. Mit Adamantylcarbamaten wurden gute Ergebnisse erzielt, während die Verwendung von Boc-geschützten Derivaten zur Freisetzung von Isopren führte und so Produktgemische lieferte. Elektronenarme Styrole erwiesen sich als weniger reaktiv, während sehr elektronenreiche Alkene empfindlich gegen Polymerisation waren.

### 3.2. Dehydrierende Kreuzkupplungen mit radikalischen Zwischenstufen

In wegweisenden Beiträgen zeigte die Gruppe von Minisci, dass alkylierte Pyridinderivate über die Reaktion von Alkylradikalen mit protonierten Heterocyclen zugänglich sind.<sup>[32]</sup> Die relativ rauen Bedingungen begrenzen jedoch die Anwendbarkeit dieses bahnbrechenden Verfahrens auf robuste Substrate. Durch erhebliche Anstrengungen konnten selektive und wirksame Verfahren entwickelt werden, die CDCs von  $C_{sp^3}$ -H- und  $C_{sp^2}$ -H-Bindungen über radikalische Zwischenstufen unter milden Reaktionsbedingungen ermöglichen.

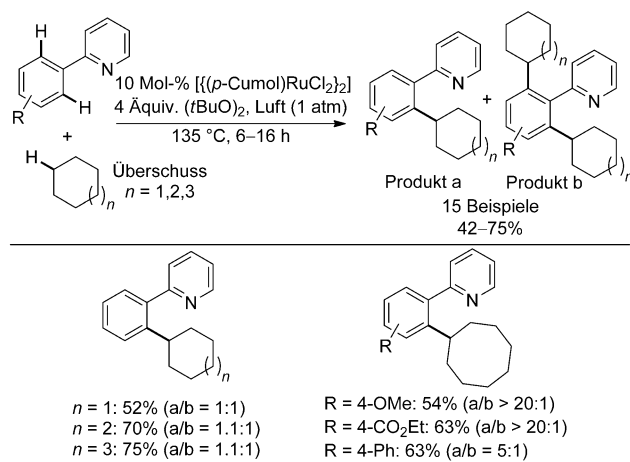
#### 3.2.1. Intermolekulare radikalische Alkylierungen

2008 demonstrierte die Gruppe von Li, dass 2-Phenylpyridine mit Di-*tert*-butylperoxid (TBP) in Gegenwart katalytischer Mengen an  $Pd(OAc)_2$  bei erhöhten Temperaturen glatt methyliert werden (Schema 20).<sup>[33]</sup> Das Peroxid diente sowohl als Oxidationsmittel als auch als Methylierungsreagenz. Die Autoren schlugen vor, dass die Methylierung des heterocyclischen Palladacyclus<sup>[34]</sup> über radikalische Zwischenstufen ablaufen könnte, die durch die thermische Zersetzung von TBP gebildet werden. Dieses Verfahren bildete



**Schema 20.** Palladiumkatalysierte oxidative *ortho*-Methylierung.

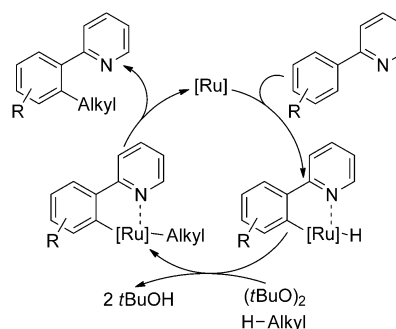
die Grundlage für die Entwicklung der ersten intermolekularen radikalischen CDC von Arenen mit einfachen, nicht-aktivierten Alkanen (Schema 21).<sup>[35]</sup>



**Schema 21.** Dehydrierende *ortho*-Alkylierung. *p*-Cumol = 4-Isopropyltoluol.

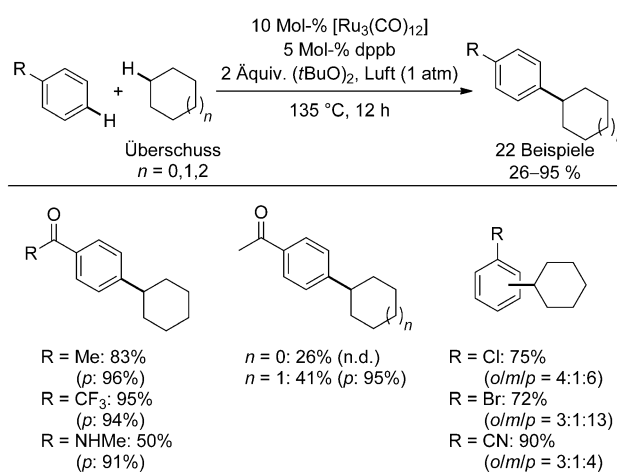
Verschiedene 2-Arylpyridine wurden mit Cyclohexan, Cycloheptan und Cyclooctan erfolgreich gekuppelt (Schema 21). Die besten Ergebnisse unter den untersuchten Übergangsmetallsalzen wurden mit 10 Mol-% [(*p*-Cumol)-RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> erzielt. Interessanterweise war Pd(OAc)<sub>2</sub> unwirksam, und es wurden nur Spuren der gewünschten Produkte nachgewiesen. TBP erwies sich als wirksamstes Oxidationsmittel; und mit einem Überschuss (4 Äquiv.) wurden hohe Ausbeuten erhalten. Unter optimierten Bedingungen wurden elektronenreiche und elektronenarme 2-Phenylpyridine mit zufriedenstellenden Ausbeuten alkyliert. Die Reaktion ist empfindlich gegenüber der Ringgröße des Kohlenwasserstoffs: Cyclooctan wies die höchste Reaktivität auf, während Cyclohexan nur mäßige Ausbeuten ergab. In vielen Fällen wurde jedoch eine Überalkylierung beobachtet, und die Produkte wurden als Isomergemische erhalten. Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der Koordination des Rutheniumkatalysators an das 2-Phenylpyridin und wird von einer C-H-Aktivierung gefolgt (Schema 22).<sup>[36]</sup> Der entstandene Komplex reagiert mit dem Cycloalkan und dem Peroxid unter Bildung eines Aryl-Alkyl-Ruthenium-Komplexes, der das Produkt reaktiv eliminiert.

Dieselbe Gruppe erweiterte dieses Verfahren auf die *para*-selektive CDC-Reaktion von Arenen mit Cycloalkanen.<sup>[37]</sup> Durch die Verwendung von [Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>] in Kombi-



**Schema 22.** Vorgeschlagener Mechanismus der *ortho*-Alkylierung.

nation mit 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan (dppb) wurden viele Arene in Gegenwart von TBP mit einfachen Cycloalkanen funktionalisiert (Schema 23).

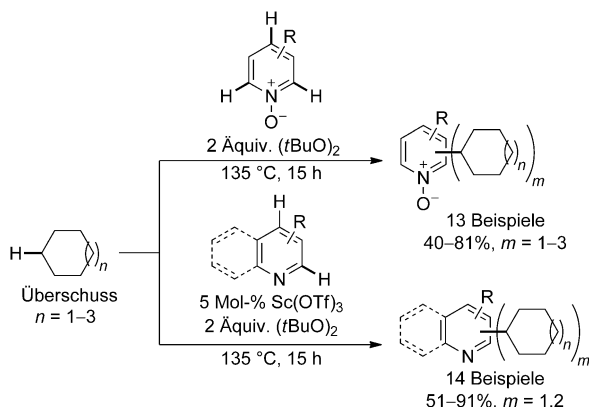


**Schema 23.** Rutheniumkatalysierte *para*-selektive Alkylierung von Arenen. dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan.

Sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Arene waren für diese Reaktion geeignet. Selbst mit chelatbildenden *ortho*-dirigierenden Substituenten wurden die entsprechenden Kupplungsprodukte mit hoher *para*-Selektivität und in guten Ausbeuten erhalten. Neben Cyclohexan konnten auch andere Cycloalkane erfolgreich in der Reaktion umgesetzt werden. Die Ringgröße hatte jedoch einen deutlichen Einfluss auf die Ausbeute, wobei mit Cyclopentan die geringste Ausbeute erzielt wurde. Ein kinetischer Isotopeneffekt konnte mit Chlorbenzol/[D<sub>5</sub>]Chlorbenzol als Substrate nicht beobachtet ( $k_H/k_D = 1.00$ ) werden, woraus geschlossen wurde, dass die Reaktion höchstwahrscheinlich über einen radikalischen Mechanismus verläuft. Die Regioselektivität könnte deshalb mit der Stabilisierung der radikalischen Zwischenstufe sowohl durch elektronenschiebende als auch durch elektronenziehende Gruppen durch FMO-Wechselwirkungen erklärt werden.<sup>[38]</sup>

In weiterführenden Beiträgen stellte die Gruppe von Li erheblich verbesserte Varianten der Minisci-Reaktion vor.<sup>[32]</sup> Pyridin-*N*-oxid erwies sich als ausreichend reaktiv, um eine

radikalische Alkylierung mit cyclischen Kohlenwasserstoffen sogar ohne einen Aktivator einzugehen (Schema 24).<sup>[39]</sup> Katalytische Mengen an Scandiumtriflat aktivierten verschiedene Pyridine und Chinoline für die Alkylierung unter neu-



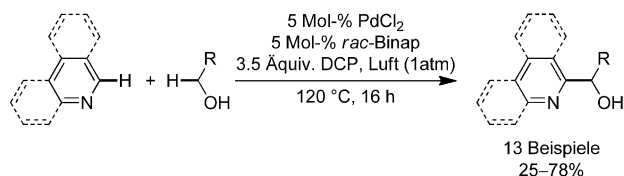
**Schema 24.** Verbesserte Minisci-Alkylierungen von Heterocyclen.

tralen Bedingungen (Schema 24).<sup>[40]</sup> Der Lewis-saure Katalysator verringert die Elektronendichte des aromatischen Systems durch koordinative Bindung an das Stickstoffatom des Heterocyclen und ermöglicht somit den nucleophilen Angriff des Alkylradikals. Eine Überalkylierung wurde jedoch bei beiden Verfahren beobachtet.

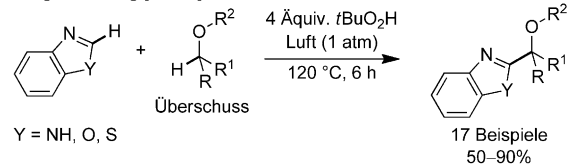
In späteren Beiträgen wurden der Anwendungsbereich der dehydrierenden radikalischen Alkylierungen kontinuierlich verbessert (Schema 25). Die Gruppe von Li stellte die palladiumkatalysierte Kupplung von N-Heterocyclen mit einfachen Alkoholen vor. Die Reaktion wird durch einen Überschuss an Dicumylperoxid eingeleitet (Schema 25).<sup>[41]</sup> Die Gruppe von Wang und Wang beschrieb die radikalische Kupplung von Benzothiazolen, Benzoxazolen und Benzimidazolen mit Alkoholen oder Ethern in Gegenwart eines Überschusses an TBHP (Schema 25).<sup>[42]</sup> Unter Abwandlung von Lis Verfahren entwickelten die Gruppen von Qu und Guo eine TBP-vermittelte Alkylierung verschiedener Purine und Purin-Glykoside mit Cycloalkanen (Schema 25).<sup>[43]</sup> Patel und Mitarbeiter erweiterten den Anwendungsbereich der palladiumkatalysierten, durch Chelatbildung unterstützten *ortho*-Alkylierungen auf die Synthese von Benzophenonderivaten. Verschiedene 2-Phenylpyridine wurden im ersten Schritt mit Toluolen gekuppelt, danach wurden die erhaltenen Diphenylmethane zu den entsprechenden Ketonen oxidiert (Schema 25).<sup>[44]</sup>

Als Ergänzung der bisherigen Verfahren stellte die Gruppe von Antonchick kürzlich eine Kombination von Phenyliod(III)-bis(trifluoressigsäure) (PIFA) und Natriumazid als Alternative zu Oxidationsmitteln auf Peroxidbasis vor (Schema 26).<sup>[45]</sup> Unter optimierten Bedingungen wurden verschiedene Stickstoffheterocyclen mit cyclischen Kohlenwasserstoffen sogar bei Raumtemperatur alkyliert. Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der Bildung eines (Trifluoressigsäure)iodbenzylradikals und eines Azidradikals (Schema 27). Das Azidradikal spaltet ein Wasserstoffatom vom cyclischen Alkan ab, und die gebildete Stickstoffwas-

a) Li [Lit. 41]:



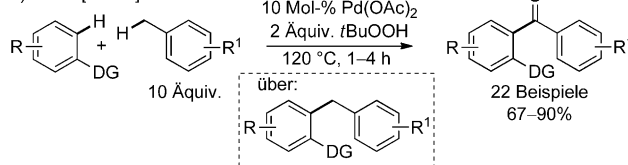
b) Wang und Wang [Lit. 42]:



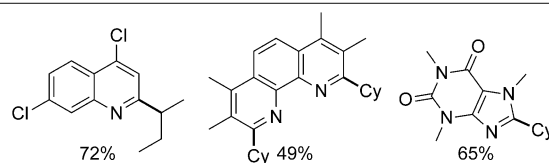
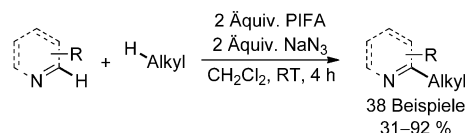
c) Qu und Guo [Lit. 43]:



d) Patel [Lit. 44]:



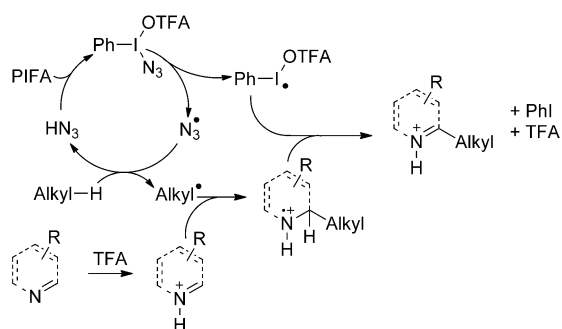
**Schema 25.** Dehydrierende radikalische Alkylierungen. Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, DCP = Dicumylperoxid, DG = dirigierende Gruppe.



**Schema 26.** PIFA/NaN<sub>3</sub>-vermittelte metallfreie Alkylierung.

serstoffsäure reagiert mit einem zweiten PIFA-Molekül unter Freisetzung von Trifluoressigsäure, die den Heterocyclen protoniert und ihn so für die Addition des Alkylradikals aktiviert. Das gebildete heterocyclische Radikalkation wird durch das (Trifluoressigsäure)iodbenzyl-Radikal zum entsprechenden Produkt oxidiert.

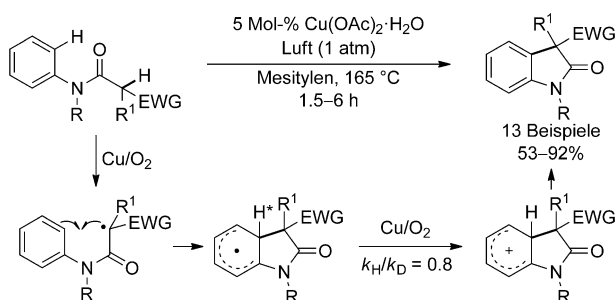
Interessanterweise zeigte die Gruppe von Todd, dass die CuCl<sub>2</sub>/DDQ-katalysierten Arylierungen von Isochromanen mit Anisolen über die Bildung von Arylradikalen und nicht über die erwartete Friedel-Crafts-Reaktion ablaufen.<sup>[46]</sup>



**Schema 27.** Vorgeschlagener Mechanismus der PIFA-vermittelten Alkylierung.

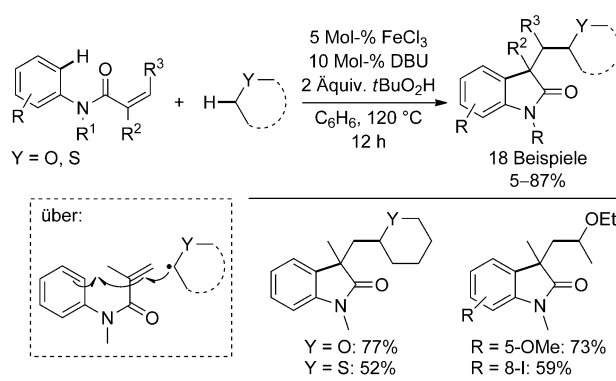
### 3.2.2. Intramolekulare radikalische Cyclisierungen

Einige wirksame Verfahren für die dehydrierende Synthese von Oxindolderivaten über intramolekulare Cyclisierungen von Acetanilidradikalen wurden entwickelt. Diese Verfahrensweise wurde 2009 durch die Gruppen von Kündig<sup>[47]</sup> und Taylor<sup>[48]</sup> unabhängig voneinander untersucht. Beide Gruppen zeigten, dass Phenylelessigsäureanilide in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Kupfersalzen in die entsprechenden Heterocyklen umgewandelt werden. 2010 entwickelte die Gruppe von Taylor eine Cu(OAc)<sub>2</sub>-katalysierte aerobe Variante.<sup>[49]</sup> Der Schlüssel zum Erreichen eines katalytischen Umsatzes war, basische Zusätze zu vermeiden und die Reaktion in einem unpolaren hochsiedenden Lösungsmittel wie Mesitylen durchzuführen (Schema 28). Es wird angenommen, dass zunächst Benzylradikalzwischenstufen gebildet werden, die sich anschließend an die Anilineinheit anlagern. Die Oxidation des entstandenen Radikals und die Rearomatisierung liefern das Produkt.



**Schema 28.** Kupferkatalysierte aerobe radikalische Synthese von Oxindolen.

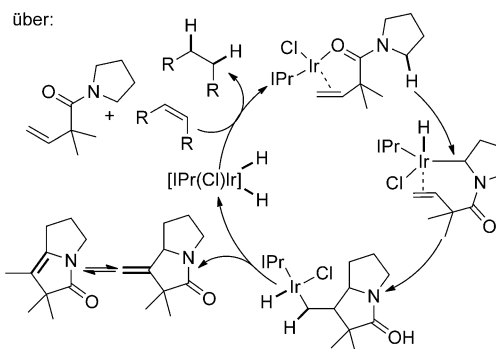
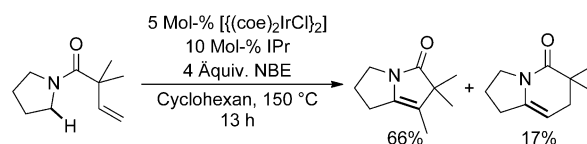
Die Gruppe von Li dehnte diese Verfahrensweise kürzlich auf die Synthese verschiedener 3-alkylierter Oxindolderivate aus (Schema 29).<sup>[50]</sup> Die Reaktion beginnt mit dem Eisen(III)-katalysierten Abbau von TBHP, danach wird neben dem Heteroatom ein Alkylradikal gebildet, das sich an die Doppelbindung des Acrylanilidsubstrats addiert. Das entstandene Radikal geht eine intramolekulare 5-*exo*-trig-Cyclisierung und eine anschließende Oxidation ein, wodurch die entsprechenden Produkte erhalten werden.



**Schema 29.** Ablauf der radikalischen Cyclisierung. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

### 3.3. Dehydrierende Alkylierung über übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierung

Übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierungen stellen die dritte Verfahrensweise für die CDC von C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H- mit C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-H-Bindungen dar. Der Weg für diese Verfahrensweise wurde 2004 durch die Gruppe von Sames bereitet: Sie zeigte die Durchführbarkeit einer iridiumkatalysierten intramolekularen Cyclisierung von 2,2-Dimethylvinylsäurepyrrolidinamid (Schema 30).<sup>[51]</sup> Die Cyclisierung beginnt mit der oxidativen



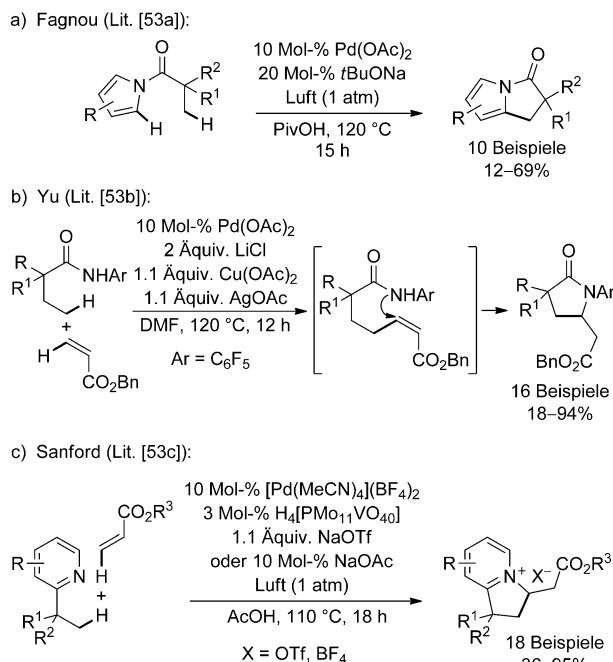
**Schema 30.** Iridiumkatalysierte dehydrierende Cyclisierung. coe = Cycloocten. NBE = Norbornen.

Addition des in situ erzeugten Carbenkomplexes [(IPr)IrCl<sub>2</sub>] (IPr = *N,N*-(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden) in die C-H-Bindung neben dem Stickstoffatom. Der sperrige N-heterocyclische Carbenligand (NHC) drängt die unproduktive  $\beta$ -Hydrideliminierung zurück und begünstigt dadurch die 5-*exo*-trig-Cyclisierung (Schema 30) als auch die 6-*endo*-trig-Cyclisierung. Der gebildete Iridiumkomplex setzt das Produkt nach  $\beta$ -Hydrideliminierung frei, und der ursprüngliche Iridiumkatalysator wird durch Hydridübertra-



gung auf Norbornen regeneriert. Der Anwendungsbereich dieses Verfahrens wurde später auf intermolekulare 1,2-Additionen mit Alkenen und Alkinen erweitert.<sup>[52]</sup>

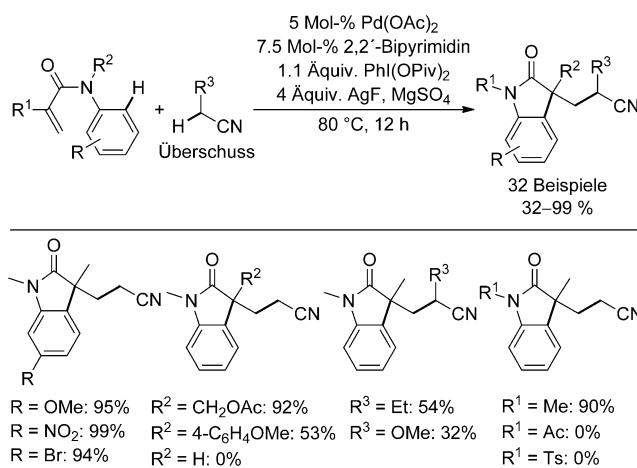
In nachfolgenden Beiträgen wurden mehrere palladiumkatalysierte dehydrierende Cyclisierungen entwickelt, um Stickstoffheterocyclen zu synthetisieren (Schema 31).<sup>[53]</sup> Die



Schema 31. Dehydrierende Cyclisierungen.

Gruppe von Fagnou stellte eine aerobe Cyclisierung von *N*-Pivaloylpyrrolen vor.<sup>[53a]</sup> Yu und Mitarbeiter veröffentlichten eine Ein-Topf-Abfolge für die Synthese von funktionalisierten 2-Pyrrolidinonen. Diese beginnt mit einer intramolekularen Olefinierung der C<sub>sp3</sub>-H-Bindung der Pivaloylamide, der eine konjugierte Addition folgt.<sup>[53b]</sup> Die Gruppe von Sanford entwickelte eine intramolekulare aerobe palladiumkatalysierte Synthese verschiedener 2,3-Dihydroindolizinium-Salze.<sup>[53c]</sup>

2011 berichtete die Gruppe von Liu über eine palladiumkatalysierte Synthese von 3,3-Dialkylindolen mithilfe einer dehydrierenden Kreuzkupplung (Schema 32).<sup>[54]</sup> Verschiedene N-geschützte Methacrylsäureanilide wurden mit aliphatischen Nitrilen glatt gekuppelt, und die entsprechenden Heterocyclen wurden in guten Ausbeuten erhalten. Die Reaktion wird durch einen Katalysator vermittelt, der bei 80 °C aus Pd(OAc)<sub>2</sub> und 2,2'-Bipyrimidin in situ gebildet wird, wobei das Nitril sowohl als Reagens als auch als Lösungsmittel dient. Eine Kombination von PhI(OPiv)<sub>2</sub> und AgF wurde als Oxidationsmittel verwendet. Interessanterweise erwies sich Silberfluorid als entscheidend für den Reaktionsausgang. Ohne Silberfluorid – oder wenn es durch Silbercarbonat ersetzt wurde – wurde keine Umwandlung des Substrats beobachtet. Im Hinblick auf die Anilide und die Methacrylsäureeinheiten ist das Verfahren breit anwendbar. Viele funktionelle Gruppen, einschließlich Nitro-, Ester-,

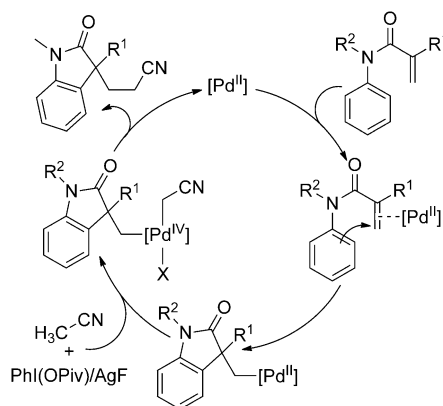


Schema 32. Palladiumkatalysierte Synthese von 3,3-Dialkylindolen. Piv = Pivaloyl, Ts = 4-Toluolsulfonyl.

Trifluormethyl- und Bromidgruppe, werden toleriert. In Abwesenheit einer funktionellen Gruppe in der  $\alpha$ -Position der Acrylateinheit oder mit einer elektronenziehenden Acyl- oder 4-Toluolsulfonyl(Tosyl)-Schutzgruppe am Anilid konnte jedoch kein Produkt nachgewiesen werden. Bei den untersuchten Nitrilen wurden die besten Ergebnisse mit Acetonitril erzielt, während die Verwendung von Butyronitril und Isopropylnitril nur zu mäßigen Ausbeuten bzw. Spuren des Produkts führte.

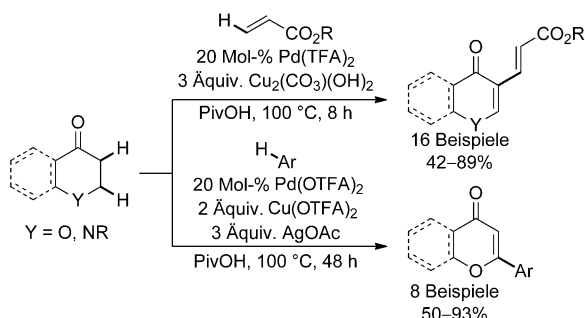
Liu und Mitarbeiter schlugen einen Mechanismus vor, der mit der Koordination der Doppelbindung an den Palladiumkatalysator beginnt (Schema 33). Durch den nucleophilen Angriff des Arens am aktivierten Alken entsteht ein Palladium(II)-Alkyl-Komplex, der durch Umsetzung mit dem Nitril in Gegenwart des Oxidationsmittels in eine Palladium(IV)-Zwischenstufe überführt wird. Eine anschließende reduktive Eliminierung setzt das Produkt frei und schließt den Katalysezyklus. Durch die Zugabe einer katalytischen Menge an Pyridin wurde der Anwendungsbereich des Verfahrens auf Methacrylsäureanilide mit elektronenziehenden Schutzgruppen ausgedehnt.<sup>[55]</sup>

Etwa zur gleichen Zeit wurden unabhängig voneinander zwei Verfahren für eine formale CDC von C<sub>sp3</sub>-H- mit C<sub>sp2</sub>-H-



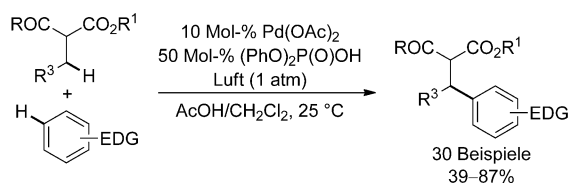
Schema 33. Vorgeschlagener Mechanismus der Synthese von Oxindolen.

Bindungen vorgestellt. Beide Verfahren laufen über die Bildung eines ungesättigten Zwischenprodukts ab, das anschließend mit einem Aren oder einem Alken gekuppelt wird.<sup>[56]</sup> Die Gruppe von Hong entwickelte zwei sich ergänzende Pd(OTFA)<sub>2</sub>-katalysierte Verfahren zur Arylierung und Olefinierung mit einer Reihe von Chromanonen und Dihydrochinolinen (Schema 34).<sup>[56a]</sup> Beide Substratklassen wurden in 3-Stellung in Gegenwart von basischem CuCO<sub>3</sub> selektiv vinyliert. Die Arylierung erwies sich jedoch als schwieriger, und gute Ergebnisse wurden mit Chromanonen erhalten. Die Reaktion erforderte eine Kombination von AgOAc und Cu(OTFA)<sub>2</sub> als Oxidationsmittel, und die Arylierung erfolgte selektiv in 2-Stellung.

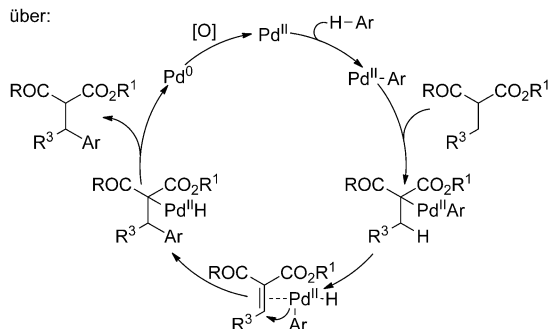


**Schema 34.** Funktionalisierung von Chromanonen und Dihydrochinolinen durch formale dehydrierende Kreuzkupplung.

Die Gruppe von Pihko beschrieb die Entwicklung einer aeroben palladiumkatalysierten dehydrierenden Arylierung von 2-Alkyl-1,3-dicarbonylverbindungen (Schema 35).<sup>[56b]</sup> Es wird angenommen, dass die Reaktion über die Palladierung des Arens und die anschließende Koordination des gebildeten Arylkomplexes an das nucleophile  $\alpha$ -Kohlenstoffatom des Ketoesters abläuft. Durch eine nachfolgende  $\beta$ -Hydridelimierung wird eine Acrylspezies gebildet, und die Arylgruppe



über:



**Schema 35.** Arylierung von 2-Alkylacetoacetaten. EDG = elektronenschiebende Gruppe.

wird von dem Palladiumhydrid-Aryl-Komplex auf die Doppelbindung übertragen. Durch Protonolyse mit Diphenylphosphorsäure oder einer Hydridübertragung werden das Produkt und eine Palladium(0)-Spezies freigesetzt, die zum Ausgangskatalysator zurückoxidiert wird.

#### 4. Kupplung von C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H-Bindungen mit C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H-Bindungen

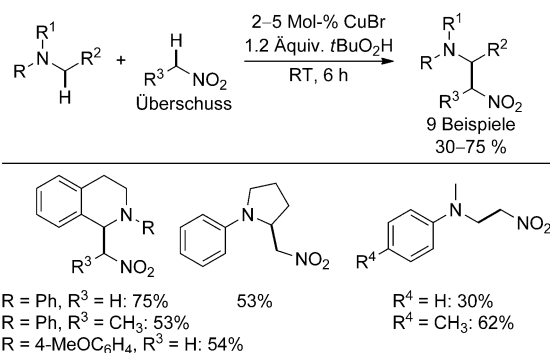
Die recht schwierige regio- und stereoselektive CDC von zwei C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H-Bindungen wurde durch die Entwicklung difunktionaler Katalysatorsysteme erreicht, mit denen die C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H-Bindung des Proelektrophils und die C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H-Bindung des Pronucleophils gleichzeitig in situ aktiviert werden können. Diese Verfahrensweise ermöglichte verschiedene C-H-acide Verbindungen mit pK<sub>s</sub>-Werten von 17 (z. B. Nitromethan in DMSO) bis 26 (z. B. Aceton in DMSO)<sup>[57]</sup> in CDC-Reaktionen erfolgreich einzusetzen. Die Verfahren werden im Folgenden nach den Namensreaktion klassifiziert, mit denen sie im Zusammenhang stehen.

##### 4.1. Reaktionen vom Aza-Henry-Typ

Die dehydrierende Aza-Henry-Reaktion<sup>[58]</sup> geht auf die grundlegenden Studien von Leonard und Leubner von 1949 zurück.<sup>[59]</sup> Sie untersuchten die Reaktion von Phenylnitromethan mit Tetrahydroisochinoliniumiodid, das durch die Oxidation von Tetrahydroisochinolin mit Iod gebildet wurde. Das Pikratsalz des gewünschten Produktes zersetzte sich allerdings während der Charakterisierung, und der Anwendungsbereich des Verfahrens wurde nicht untersucht.

2005 stellte die Gruppe von Li das erste breit anwendbare Verfahren für die dehydrierende Aza-Henry-Reaktion vor.<sup>[60]</sup> Verschiedene N-arylierte Tetrahydroisochinoline wurden mit einem Überschuss der Nitroalkane in Gegenwart katalytischer Mengen an CuBr und 1.2 Äquivalenten TBHP bei Raumtemperatur gekuppelt (Schema 36).

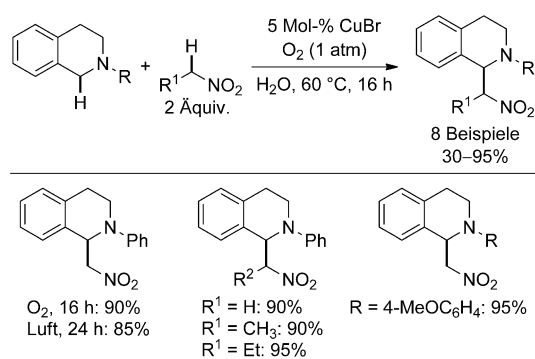
Auch andere Kupfersalze wie CuBr<sub>2</sub> (92 %), CuI (80 %), CuCl<sub>2</sub> (80 %), Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (80 %) oder CuCl (75 %) katalysieren die Reaktion, es waren jedoch größere Katalysatormengen (10 Mol-%) erforderlich. Nitromethan erwies sich als etwas reaktiver als Nitroethan, das die entsprechenden



**Schema 36.** Kupferkatalysierte Aza-Henry-Reaktion.

Produkte in mäßigen Ausbeuten als Diastereomergemische ergab.

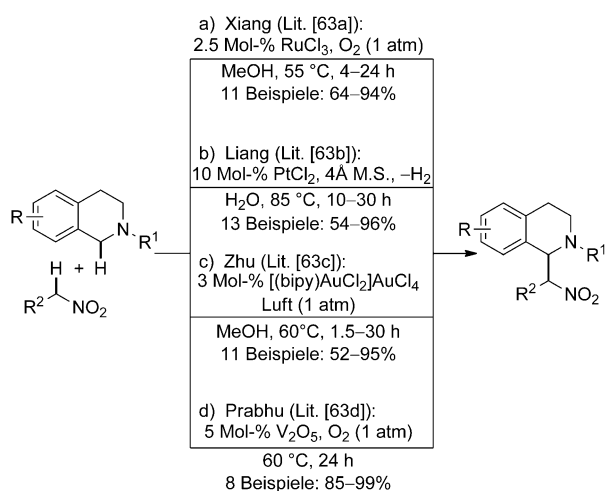
Die Atomökonomie<sup>[5]</sup> und die Sicherheit der Reaktion wurden 2007 durch die Entwicklung eines aeroben Verfahrens, das in Wasser abläuft, erheblich verbessert (Schema 37).<sup>[61]</sup> Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel<sup>[62]</sup> ermöglichte die Verringerung der Menge an Nitroalkan auf 2 Äquivalente. Die Kupplung lief in Gegenwart von 5 Mol-% CuBr bei 100 °C in einer Atmosphäre von molekularem Sauerstoff, der durch Luft ersetzt werden konnte, wenn die Reaktionszeit auf 24 h erhöht wurde, glatt ab.



**Schema 37.** Verbesserte aerobe kupferkatalysierte Aza-Henry-Reaktion in Wasser.

Diese wegweisenden Beiträge bildeten die Grundlage für die Entwicklung verschiedener homogener Katalysatorsysteme, die die aeroben dehydrierenden Aza-Henry-Reaktionen wirksam vermitteln (Schema 38).<sup>[63]</sup>

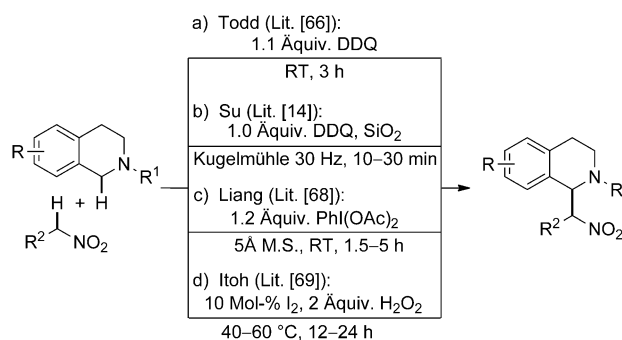
In gleichzeitigen Arbeiten wurden wiederverwendbare Nanopartikel als Heterogenkatalysatoren für diese Reaktionen eingeführt. Die Gruppen von Li, Song und Moores setzten Nanopartikel aus magnetischem Eisenoxid ein, die die aerobe Kupplung von N-arylierten Tetrahydroisochinolin mit Nitroalkanen ohne Lösungsmittelzusatz wirksam katalysieren.<sup>[64]</sup> Die Nanopartikel können mit einem Magneten



**Schema 38.** Katalysatorsysteme für dehydrierende Aza-Henry-Reaktionen. M.S. = Molekularsiebe.

leicht aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt und ohne wesentliche Minderung der Reaktivität wiederverwendet werden. Wu et al. berichteten, dass die aerobe Aza-Henry-Reaktion in Wasser durch Nanopartikel aus  $\text{RuO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , die auf der Oberfläche eines wasserlöslichen sulfonierten Graphens dispergiert waren, katalysiert wurde.<sup>[65]</sup> Der Nanokompositkatalysator kann durch Filtration zurückgewonnen werden, nach der vierten Rückführung wurde jedoch eine Minderung der Reaktivität festgestellt.

Die Einführung alternativer Oxidationsmittel ermöglichte die Entwicklung mehrerer metallfreier dehydrierender Verfahren (Schema 39). In einem grundlegenden Bericht von



**Schema 39.** Metallfreie Aza-Henry-Reaktionen.

Todd et al. von 2009 wurde DDQ als Oxidationsmittel vorgestellt, mit dem die Aza-Henry-Reaktion bei Raumtemperatur ohne Zusatz eines Lösungsmittels gelingt.<sup>[66]</sup> Das intermediäre N-Phenyltetrahydroisochinolinium-2,3-dicyan-3,4-dichlor-1,4-dihydroxybenzol-Salz kristallisierte aus dem Reaktionsgemisch aus und wurde mithilfe von Röntgenbeugung charakterisiert.<sup>[67]</sup>

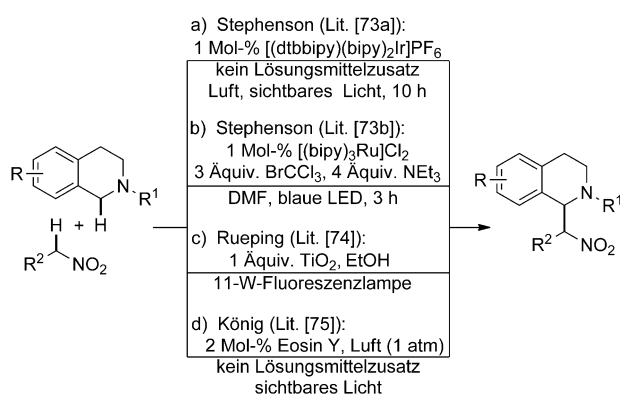
Die Reaktion ist auch in einer Kugelmühle durchführbar, die Produkte werden in Abhängigkeit von der Reaktivität der Substrate innerhalb von 10 bis 30 Minuten in guten Ausbeuten erhalten.<sup>[14]</sup> Der Einfluss der Kugeln und des Reaktionsgefäßes aus Edelstahl wurde allerdings nicht untersucht.

Für diesen Reaktionstyp wurde von Liang und Mitarbeitern das organische Oxidationsmittel Diacetoxyiodbenzol (DIB) eingeführt.<sup>[68]</sup> Die Gruppe von Itoh zeigte, dass katalytische Mengen an Iod in Kombination mit Wasserstoffperoxid die Nitroalkylierung verschiedener Tetrahydroisochinolinderivate durch Bildung der katalytisch aktiven hypoiodigen Säure (HIO) in situ katalysieren.<sup>[69]</sup>

Angespornt durch innovative Beiträge auf dem Gebiet der elektrochemischen Oxidationen von tertiären Aminen,<sup>[70]</sup> demonstrierten die Gruppen von Li, Chan und Lessard, dass die CDC von N-Phenyltetrahydroisochinolin mit Nitromethan auch unter elektrochemischen Bedingungen durchführbar ist.<sup>[71]</sup> Die potentiostatische Elektrolyse (0.7 V) wurde mit einer großflächigen Platinelektrode in einer elektrochemischen H-Zelle durchgeführt, wobei die ionische Flüssigkeit [BMIM][BF<sub>4</sub>] (1-Butyl-3-methylimidazolium-tetrafluoroborat) als Lösungsmittel diente und Triethylamin zum Abfangen der Protonen eingesetzt wurde, die während der Oxidation gebildet werden. Die entsprechenden Iminiumionen reichern

sich im Reaktionsgemisch an und dienen als Kationenreservoir.<sup>[72]</sup> Die anschließende Addition von Nitromethan lieferte das Produkt in 80 % Ausbeute und mit einer Faraday-Ausbeute von 93 %. Interessanterweise läuft auch das CuBr-katalysierte Verfahren in der ionischen Flüssigkeit in einer Sauerstoffatmosphäre gut ab. Die katalysatorhaltige ionische Flüssigkeit kann ohne Minderung der Reaktivität nach Extraktion des Produkts mit Diethylether wiederverwendet werden. Der Anwendungsbereich der beiden Verfahren wurde jedoch nicht untersucht.

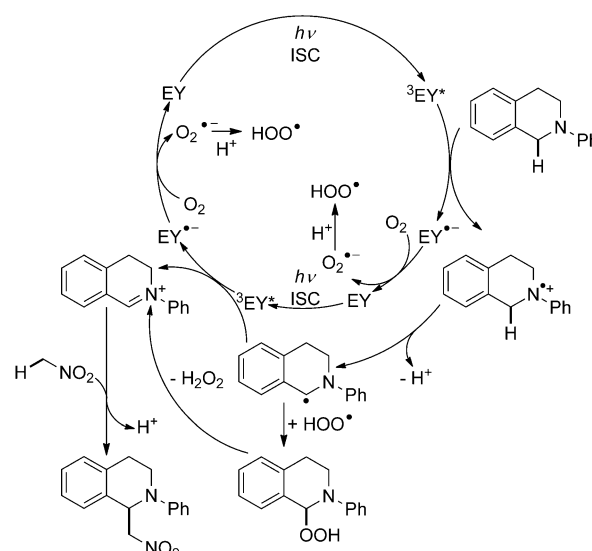
In ähnlichen Arbeiten zu dehydrierenden Aza-Henry-Reaktionen ermöglichte der Einsatz von Photooxidationskatalysatoren die Verwendung von sichtbarem Licht als primäres Oxidationsmittel (Schema 40).<sup>[73–76]</sup> Die Gruppe von



**Schema 40.** Photoredoxkatalysatorsysteme für lichtvermittelte Aza-Henry-Reaktionen.

Stephenson demonstrierte, dass sowohl [Ru(bipy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> als auch [(ppy)<sub>2</sub>(dtbbipy)Ir]PF<sub>6</sub> die Kupplung von Tetrahydroisochinolinderivaten mit Nitroalkanen unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht katalysieren.<sup>[73]</sup> Der Iridiumkomplex ist in Aza-Henry-Reaktionen etwas wirksamer, während der Rutheniumkomplex in vielen anderen CDC-Reaktionen wie Alkinylierungen, Friedel-Crafts-Arylierungen oder Mannich-Alkylierungen eingesetzt werden kann.<sup>[73b,88a]</sup> Im Dunkeln wurde keine Alkylierung beobachtet, und es wurde festgestellt, dass die Gegenwart von Sauerstoff günstig, aber nicht zwingend notwendig ist.

2012 stellte die Gruppe von Rueping kostengünstige und gut verfügbare TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel als Photooxidationskatalysatoren vor.<sup>[74]</sup> Gute Ausbeuten wurden mit stöchiometrischen Mengen des Katalysators erhalten, wobei der Katalysator durch Zentrifugieren zurückgewonnen und ohne feststellbare Minderung der Aktivität mehrmals wiederverwendet werden konnte. Die Verwendung des organischen Farbstoffs Eosin Y ermöglichte es der Gruppe von König, das erste metallfreie Photoredoxverfahren zu entwickeln.<sup>[75]</sup> Die Reaktion läuft bei Raumtemperatur unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht glatt ab. Das photokatalytische Verfahren wird am besten ohne Lösungsmittelzusatz in Gegenwart von Luft durchgeführt. Die Gruppe von Wu untersuchte eingehend den Reaktionsmechanismus (Schema 41)<sup>[76]</sup> und schlug vor, dass die Reaktion mit einem photoinduzierten Elektro-



**Schema 41.** Vorgeschlagener Mechanismus der durch Eosin Y katalysierten Aza-Henry-Reaktion.

nenstransfer vom Tetrahydroisochinolinderivat zum angeregten Triplettzustand des Eosins beginnt. Das Eosin-Radikalanion reagiert mit einem Sauerstoffmolekül unter Regenerierung des Photokatalysators und Bildung eines Hyperoxid-Radikalanions. Das Tetrahydroisochinolin-Radikalkation kombiniert mit dem Hyperoxid-Radikalanion unter Bildung einer Peroxidzwischenverbindung, die anschließend ein Äquivalent Wasserstoffperoxid eliminiert. Das gebildete Iminiumkation reagiert mit dem Nitroalkan zum gewünschten Produkt. Über einen alternativen Reaktionsweg kann das Iminiumkation auch direkt aus dem Radikalkation durch Reaktion mit einem zweiten Molekül des angeregten Eosins erzeugt werden. Die Anreicherung von Tetrahydroisochinolinperoxid erklärt die erhebliche Produktbildung nach Abbruch der Bestrahlung mit Licht.

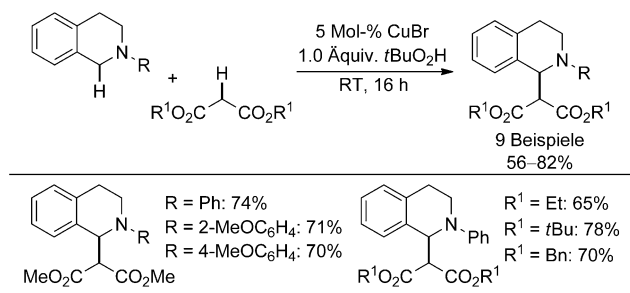
## 4.2. Reaktionen des Mannich-Typs

Die Verknüpfung von in situ erzeugten Iminiumkationen mit in situ enolisierten Carbonylverbindungen ermöglichte den dehydrierenden Zugang zu typischen Mannich-Reaktionsprodukten.<sup>[77]</sup> Sowohl tertiäre Amine als auch Glycinderivate wurden erfolgreich als Substrate eingesetzt. Die Letzteren eröffnen einen Zugang zu nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren, und die Fortschritte auf diesem Gebiet werden wegen dessen großer Bedeutung in einem Unterkapitel gesondert behandelt.<sup>[78]</sup>

### 4.2.1. Reaktionen des Mannich-Typs mit tertiären Aminen

Die erste dehydrierende Mannich-Reaktion wurde 2005 von Li et al. beschrieben, bei der Tetrahydroisochinoline mit leicht enolisierbaren Malonaten ( $pK_S \approx 15$  in DMSO) erfolgreich gekuppelt wurden (Schema 42).<sup>[79]</sup> Die Reaktion läuft bei Raumtemperatur mit 5 Mol-% CuBr und einem Äquivalent TBHP glatt ab. Sogar mit einer äquimolaren

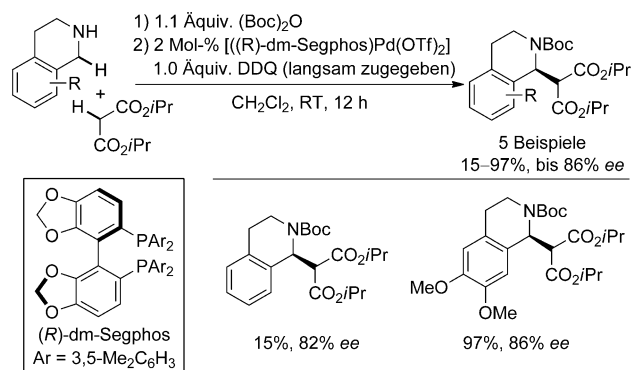




Schema 42. Kupferkatalysierte dehydrierende Mannich-Reaktion.

Menge der Substrate unter lösungsmittelfreien Bedingungen wurden gute Ergebnisse erzielt. Interessanterweise verringerten sich die Ausbeuten erheblich, wenn ein Lösungsmittel zugegeben wurde. Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurde eine Reihe von *N*-Aryltetrahydroisochinolininen mit verschiedenen Malonaten in guten Ausbeuten gekuppelt. Die Verwendung von Malonsäuredinitril führte jedoch zu einem Produktgemisch, das zu 29% aus dem gewünschten Produktanalogon und zu 7% aus einem Cyanierungsprodukt bestand, das durch konkurrierende oxidative Kupplung mit Cyanidanionen<sup>[80]</sup> gebildet wurde, die durch Zersetzung von Malonsäuredinitril entstanden. Die Autoren schlugen einen Mechanismus vor, bei dem die Nucleophilie des Malonats durch die Bildung eines Kupferenolatkomplexes erhöht wird und dieser Komplex anschließend mit einem durch Kupfer stabilisierten Iminiumkation reagiert. Die Mannich-Reaktion von Tetrahydroisochinolininen mit Malonaten hat sich zu einem Bezugssystem für die Bewertung der Leistungsfähigkeit neuer Katalysatoren für die dehydrierende Kreuzkupplung entwickelt.<sup>[61,63,68,69,73b,75,76]</sup>

Die Gruppe von Sodeoka stellte ein enantioselektives palladiumkatalysiertes Verfahren vor (Schema 43).<sup>[81]</sup> In vorangegangenen Untersuchungen hatte diese Gruppe demonstriert, dass Malonate mit Iminen in Gegenwart chiraler Palladium-Phosphan-Komplexe enantioselektiv gekuppelt werden konnten.<sup>[82]</sup> Die Verwendung des Komplexes  $[(R)\text{-dm-segphos}]\text{Pd}(\text{OTf})_2$  in Kombination mit DDQ als Oxidationsmittel ermöglichte die Kupplung von Isopropylmalonat mit einer Reihe von in situ Boc-geschützter Tetrahydroisochinolininen wobei die Produkte mit einem hohen Enantio-

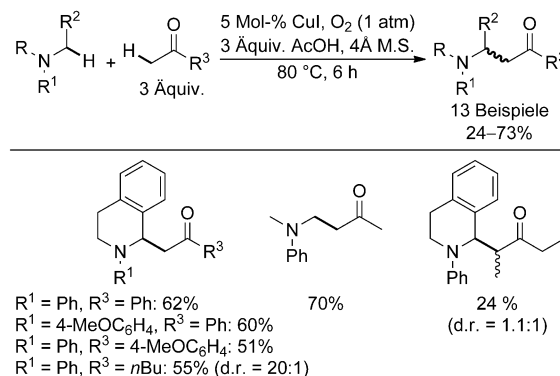


Schema 43. Enantioselektive dehydrierende Mannich-Reaktion. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

merenüberschuss (*S*-Enantiomer) erhalten wurden. Der Schlüssel zum Erreichen einer hohen Enantioselektivität sowie einer guten Ausbeute lag in der langsamen Zugabe des Oxidationsmittels.

Weniger C-H-acide Aldehyde oder Ketone ( $\text{p}K_s \approx 25$  in DMSO)<sup>[57]</sup> müssen durch einen Kokatalysator aktiviert werden, damit sie als Substrate in dehydrierenden Mannich-Reaktionen eingesetzt werden können. Zwei Strategien erwiesen sich als erfolgreich, um die Nucleophilie am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom zu erhöhen. Die erste beruht auf dem Zusatz von Brønsted- oder Lewis-Säuren, die die Enolisierung der Carbonylverbindungen erleichtern. Die zweite basiert auf dem Zusatz eines sekundärenamins, das die Carbonylverbindungen in situ in die reaktiveren Enamine überführt.

In einem innovativen Beitrag zeigte die Gruppe von Wanner anhand einer Reihe von Abfangversuchen, dass in situ entschützte Enoether in der Tat mit vorgebildeten Tetrahydroisochinolinium-Salzen kuppeln. Die gewünschten Produkte wurden jedoch nur in geringen Ausbeuten erhalten.<sup>[83]</sup> Die erste CuI-katalysierte aerobe dehydrierende Mannich-Reaktion von tertiären Aminen mit Ketonen wurde 2009 von Tan und Guo veröffentlicht (Schema 44).<sup>[84]</sup> Der

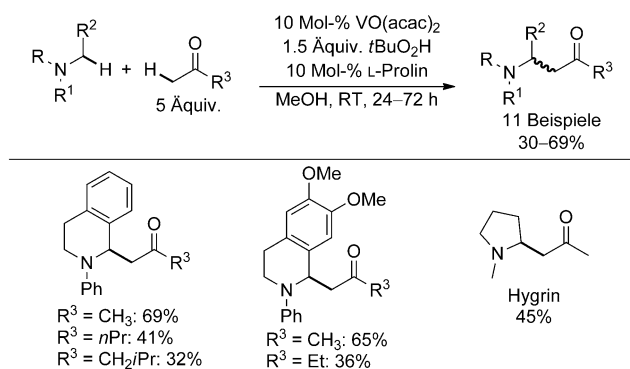


Schema 44. Kupferkatalysierte aerobe dehydrierende Mannich-Reaktion in sauren Medien.

Schlüssel zum Erreichen guter Umsätze war der Zusatz von Essigsäure und Molekularsieben. Die Verwendung von unsymmetrisch substituierten Ketonen führte zwangsläufig zur Bildung von Regioisomeren. Auch im goldkatalysierten Verfahren von Zhu und Mitarbeitern war die Anwesenheit von Essigsäure in Kombination mit Molekularsieben äußerst wichtig.<sup>[63c]</sup>

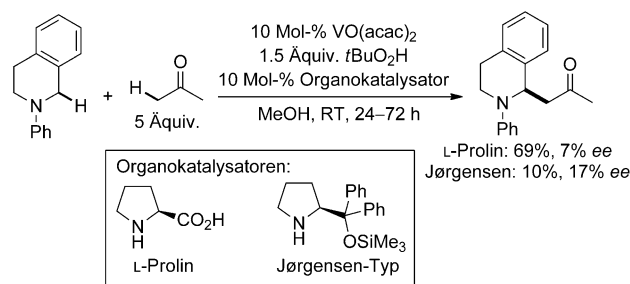
Interessanterweise erwiesen sich die magnetisch abtrennbaren Eisenoxidnanopartikel, die von Li, Moores und Song vorgestellt wurden, als ausreichend Lewis-sauer um die aerobe Kupplung von *N*-Phenyltetrahydroisochinolin mit Aceton ohne Lösungsmittelzusatz zu katalysieren.<sup>[64]</sup>

In einer wegweisenden Arbeit zeigte die Gruppe von Klusmann, dass eine Reihe einfacher Ketone durch den Zusatz von 10 Mol-% L-Prolin effizient für eine  $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ -katalysierte dehydrierende Mannich-Reaktion aktiviert werden konnte (Schema 45).<sup>[85]</sup> Die Reaktion ist hochregio-selektiv, und unsymmetrische Ketone wurden ausschließlich an der weniger sperrigen  $\alpha$ -Position funktionalisiert. Die



**Schema 45.** Vanadiumkatalysierte dehydrierende Mannich-Reaktion in Gegenwart eines Organokatalysators. acac = Acetylacetonat.

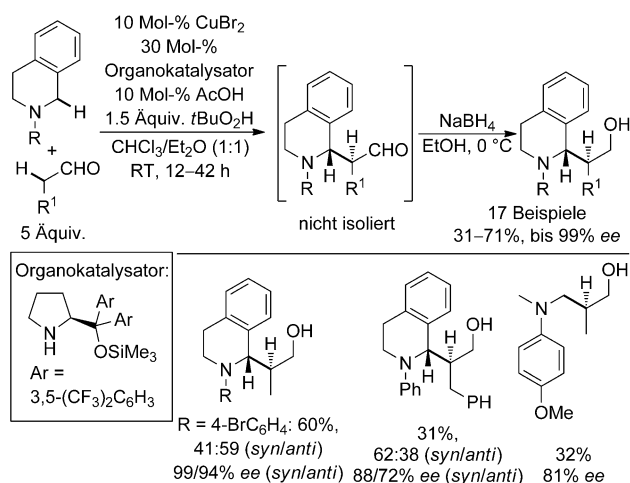
Autoren demonstrierten außerdem, dass die Entwicklung eines enantioselektiven Verfahrens durch den Zusatz eines chiralen Organokatalysators möglich ist (Schema 46). Für die Referenzreaktion wurde ein Enantiomerenüberschuss von 17% *ee* in Gegenwart von 10 Mol-% eines Jørgensen-Katalysators erhalten.<sup>[86]</sup>



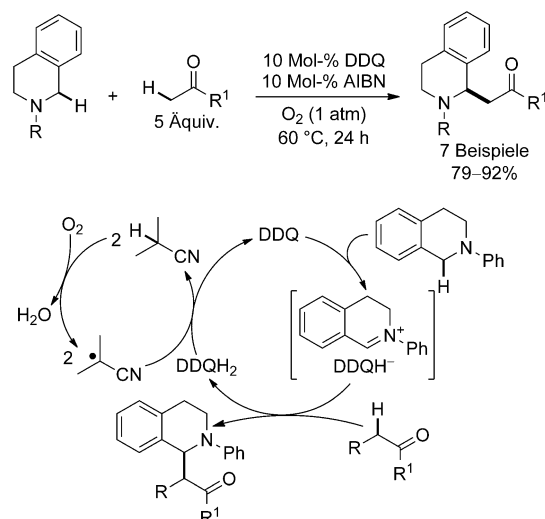
**Schema 46.** Enantioselektive dehydrierende Mannich-Reaktion in Gegenwart eines Organokatalysators.

Auf Basis dieses Konzeptes entwickelte die Gruppe von Chi erfolgreich eine wirksame enantioselektive dehydrierende Mannich-Reaktion von *N*-Aryltetrahydroisochinolin mit aliphatischen Aldehyden (Schema 47).<sup>[87]</sup> Die Additionsprodukte waren empfindlich gegen Racemisierung, und ein abschließender Reduktionsschritt mit NaBH<sub>4</sub> vereinfachte den Abtrennungsvorgang und verhinderte unerwünschte Nebenreaktionen. Hohe Enantioselektivitäten und akzeptable Diastereoselektivitäten wurden mit einem chiralen Jørgensen-Katalysator<sup>[86]</sup> in Kombination mit CuBr<sub>2</sub>, Essigsäure und TBHP erzielt. Ein Lösungsmittelgemisch aus Chloroform und Diethylether erwies sich als entscheidend für das Erreichen guter Selektivitäten.

Etwa zeitgleich wurden alternative Oxidationsmittel und photokatalytische Verfahren für dehydrierende Mannich-Reaktionen von Ketonen und Aldehyden veröffentlicht.<sup>[73b–76,88]</sup> Die Gruppe von Prabhu stellte die erste metallfreie, DDQ-katalysierte dehydrierende Mannich-Reaktion vor (Schema 48).<sup>[89]</sup> Die Reaktion läuft in Gegenwart von 10 Mol-% DDQ und 10 Mol-% AIBN in einer Sauerstoffatmosphäre glatt ab. Die Autoren schlugen einen Mechanismus vor, der mit der Oxidation des Tetrahydroisochinolins mit



**Schema 47.** Enantioselektive dehydrierende Mannich-Reaktion.

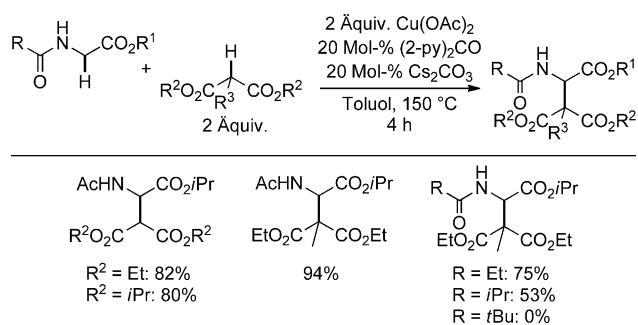


**Schema 48.** DDQ-katalysierte dehydrierende Mannich-Reaktion. AIBN = 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril).

DDQ beginnt. Butyronitrilradikale spalten Wasserstoffatome vom gebildeten 2,3-Dicyan-4,5-dichlorhydrochinon ab, wodurch der Katalysator DDQ regeneriert wird. Das erzeugte 2-Butyronitril reagiert leicht mit Sauerstoff, wodurch die radikalischen Zwischenstufen neu gebildet werden. Das Verfahren ist auch für die Umsetzung von 4-Hydroxycumarinen anwendbar.

#### 4.2.2. Reaktionen des Mannich-Typs mit Glycinderivaten

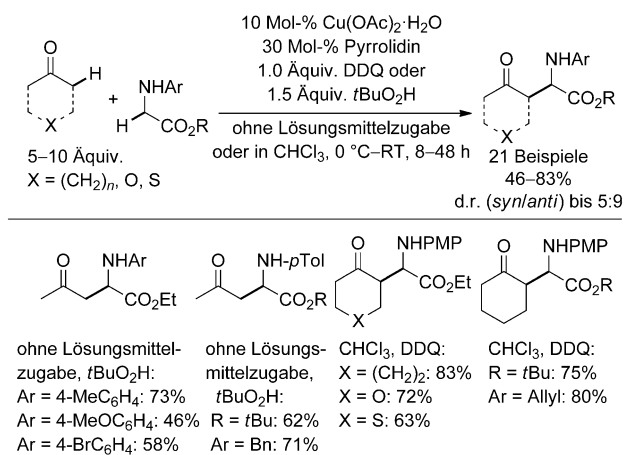
Dehydrierende Mannich-Reaktionen eröffnen einen abfallminimierten, regio- und stereoselektiven Zugang zu nicht natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäurederivaten.<sup>[78]</sup> In einem bahnbrechenden Bericht von 2008 demonstrierte die Gruppe von Li, dass verschiedene *N*-Acetylglucosamine an der  $\alpha$ -Position mit einer Reihe von Malonaten selektiv gekuppelt werden (Schema 49).<sup>[16]</sup> Die Reaktion wird durch eine stöchiometrische Menge an Cu(OAc)<sub>2</sub> vermittelt, das sowohl als



Schema 49. Dehydrierende Funktionalisierung von Glycinen.

Katalysator als auch als Oxidationsmittel dient. Die Ausbeute wurde durch den Zusatz von 20 Mol-%  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  und 20 Mol-% Di(2-pyridyl)keton erheblich verbessert. Interessanterweise wurden mit einer katalytischen Menge des Kupfersalzes in einer Sauerstoffatmosphäre nur geringe Ausbeuten erhalten. Im Hinblick auf das Malonat ist die Reaktion breit anwendbar, sogar sterisch anspruchsvolle Verbindungen wurden mit guten Ausbeuten umgewandelt. Dagegen zeigten die sterischen Eigenschaften der Glycinderivate einen wesentlichen Einfluss auf den Reaktionsausgang, und sperrige und elektronenschiebende Estergruppen sowie kleine Acetylgruppen am Stickstoffatom erwiesen sich als vorteilhaft.

2010 entwickelte die Gruppe von Huang eine  $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /Pyrrolidin-katalysierte Variante dieser Reaktion (Schema 50).<sup>[90]</sup> Die  $\alpha$ -Funktionalisierung von Glycinderiva-



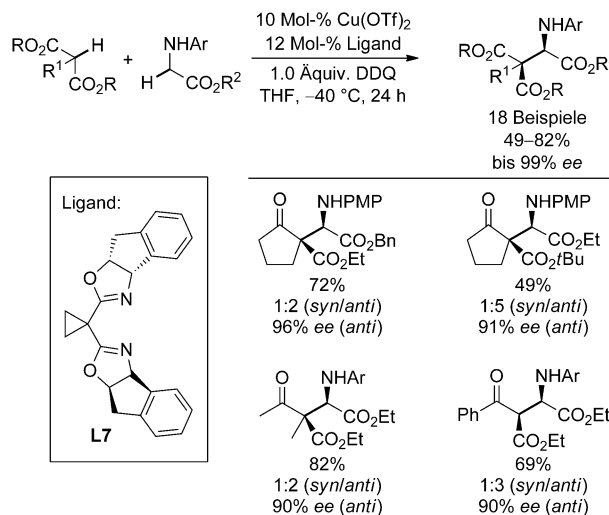
Schema 50. Kupferkatalysierte Funktionalisierung von Glycineestern.

ten mit Aceton konnte ohne Lösungsmittelzusatz mit TBHP durchgeführt werden. Jedoch erforderten cyclische Ketone die Verwendung von DDQ als Oxidationsmittel und von  $\text{CHCl}_3$  als Lösungsmittel. Ein geringer Enantiomerenüberschuss von 15 % *ee* wurde erhalten, wenn der Kokatalysator Pyrrolidin durch L-Prolinmethylester ersetzt wurde.

Die Gruppe von Hu dehnte den Anwendungsbereich dieser Reaktion durch den Einsatz eines  $\text{FeCl}_3$ /Pyrrolidin-Katalysatorsystems auf verschiedene cyclische Ketone aus.<sup>[91]</sup>

Die entsprechenden Aminosäuren wurden in guten Ausbeuten als Diastereomergemische erhalten.

Kürzlich gelang es der Gruppe von Wang, die erste hochenantioselektive kupferkatalysierte dehydrierende Mannich-Reaktion von Glycinderivaten zu entwickeln (Schema 51).<sup>[92]</sup> Der Schlüssel zum Erreichen einer hohen

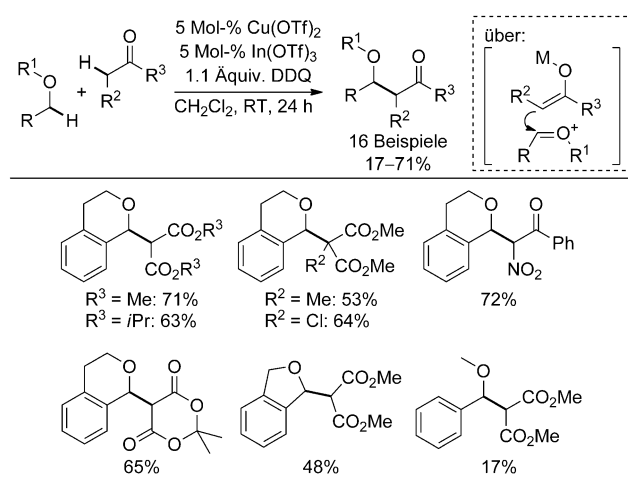


Schema 51. Enantioselektive Funktionalisierung von Glycinen.  
PMP = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Enantioselektivität liegt im Zusatz eines chiralen Box-Liganden. Das optimale Katalysatorsystem wird aus 10 Mol-%  $\text{Cu(OTf)}_2$ , 12 Mol-% des chiralen Liganden und 1 Äquivalent DDQ in THF bei -40 °C in situ gebildet und vermittelt die Kupplung verschiedener *N*-Arylglycinester mit 1,3-Diketestern. Die entsprechenden Produkte wurden in guten Ausbeuten mit Enantioselektivitäten über 80 % *ee* als Diastereomergemische erhalten. Jedoch stellt die Entwicklung leistungsfähiger Katalysatorsysteme, mit denen die Diastereoselektivität sowie die Enantioselektivität gezielt gesteuert werden kann, immer noch eine große Herausforderung dar.

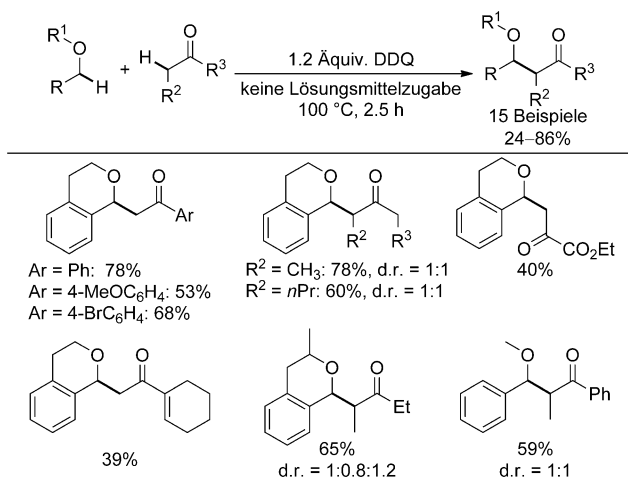
### 4.3. Reaktionen des Aldol-Typs

Typische Produkte einer Aldolreaktion<sup>[93]</sup> sind über die oxidative Aktivierung von Alkylethern und die anschließende Kupplung mit enolisierbaren Carbonylverbindungen zugänglich. Der Einsatz von DDQ ermöglichte es der Gruppe von Li im Jahr 2006, die erste dehydrierende gekreuzte Aldolreaktion von Isochromanen, Phthalanen und sogar von Benzylmethylether mit Carbonylverbindungen zu entwickeln.<sup>[94]</sup> Malonate und Meldrumsäure wurden in Gegenwart eines  $\text{Cu(OTf)}_2/\text{In(OTf)}_3$ -Katalysatorsystems in Dichlormethan bei Raumtemperatur erfolgreich umgewandelt (Schema 52). Die Autoren schlugen einen Mechanismus vor, in dem der Ether mit DDQ in das entsprechende Oxoniumion umgewandelt wird, das danach durch einen Kupfer- oder Indiumenolatkomplex abgefangen wird. Acyclische Ether wurden jedoch nicht vollständig umgesetzt und geringe



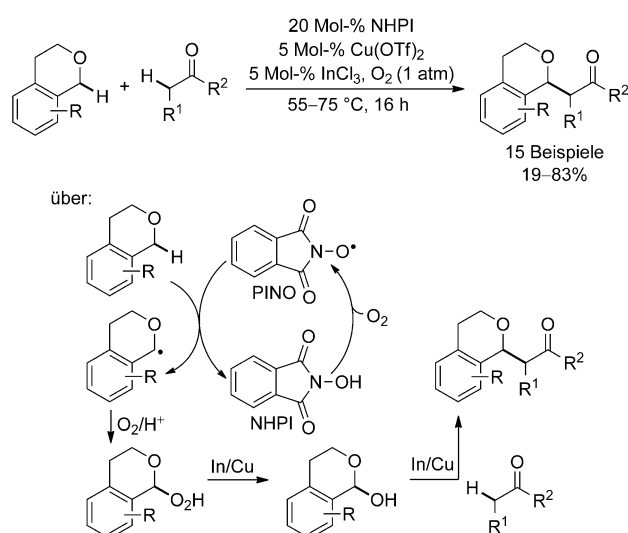
**Schema 52.** Durch Kupfer/Indium katalysierte dehydrierende gekreuzte Aldolreaktion.

Ausbeuten wurden erhalten.<sup>[94a]</sup> Mithilfe eines verbesserten Verfahrens konnte die Li Gruppe verschiedene aliphatische Ketone, Acetophenone und Pyrovate mit Isochromanen in Gegenwart von DDQ unter metall- und lösungsmittelfreien Bedingungen kuppeln. (Schema 53).<sup>[94b]</sup> Die Autoren schlugen vor, dass die in situ erzeugten 2,3-Dicyan-4,5-dichlorhydrochinon-Anionen die Enolisierung der Carbonylverbindungen fördern.



**Schema 53.** Verbesserte metallfreie dehydrierende gekreuzte Aldolreaktion.

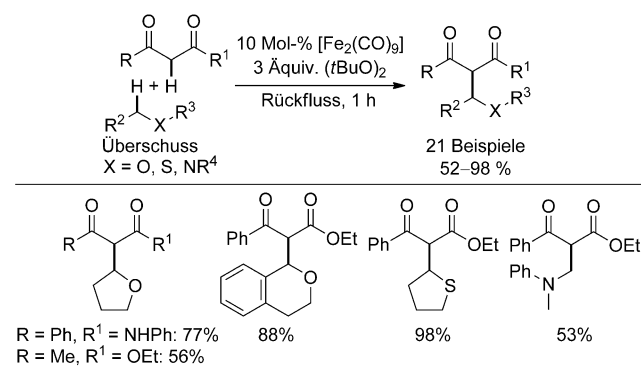
Die Entwicklung einer aeroben Variante der Indium/Kupfer-katalysierten dehydrierenden Kupplung von cyclischen Benzylethern mit Carbonylverbindungen gelang durch den Zusatz einer katalytischen Menge an NHPI (*N*-Hydroxyphthalimid) (Schema 54).<sup>[95]</sup> Die Reaktion läuft mit 20 Mol-% NHPI, 5 Mol-% Cu(OTf)<sub>2</sub> und 5 Mol-% InCl<sub>3</sub> in einer Atmosphäre von molekularem Sauerstoff glatt ab. Die Reaktionstemperatur erwies sich als entscheidend für das Erreichen guter Umsätze. Malonate wurden effizient bei



**Schema 54.** Durch Kupfer/Indium katalysierte aerobe Alkylierung von Benzylethern. NHPI = *N*-Hydroxyphthalimid.

55 °C umgesetzt, während Ketone eine etwas höhere Temperatur von 75 °C erforderten. Es wird angenommen, dass die Reaktion über die aerobe Bildung eines PINO-Radikals abläuft, das ein Wasserstoffatom von dem cyclischen Ether abspaltet. Das entstandene Benzyletherradikal reagiert anschließend mit einem Sauerstoffmolekül, und die so gebildete Peroxidzwischenstufe wird in Gegenwart des Indium/Kupfer-Katalysators in das entsprechende Halbketal überführt, das im Anschluss mit der Carbonylverbindung kuppelt. In einem Kontrollexperiment wurde gezeigt, dass das vorgebildete Halbketal unter den optimierten Reaktionsbedingungen glatt in das gewünschte Produkt überführt wird.

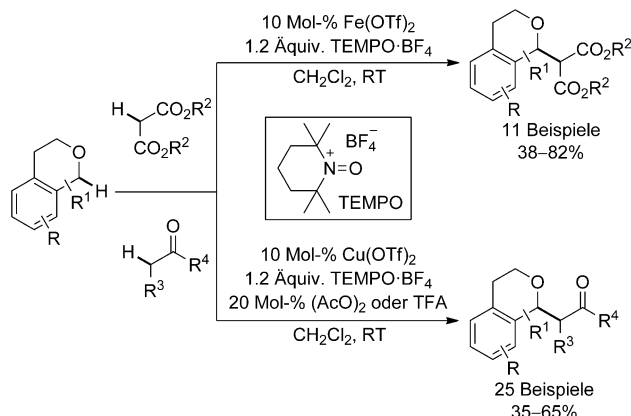
Die Gruppe von Li zeigte, dass 1,3-Diketone effizient mit cyclischen und alicyclischen gesättigten Heterocyclen in Gegenwart einer katalytischen Menge an [Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>9</sub>] in Kombination mit 3 Äquivalenten TBP gekuppelt werden (Schema 55).<sup>[97]</sup> Die Heterocyclen dienten sowohl als Reagens als auch als Lösungsmittel. Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurden verschiedene Ether und Tetrahydrothiophene glatt umgewandelt. Allerdings wurde *N,N*-Dimethylanilin nur mit mäßiger Ausbeute gekuppelt.



**Schema 55.** Eisenkatalysierte  $\alpha$ -Funktionalisierung von Heterocyclen.



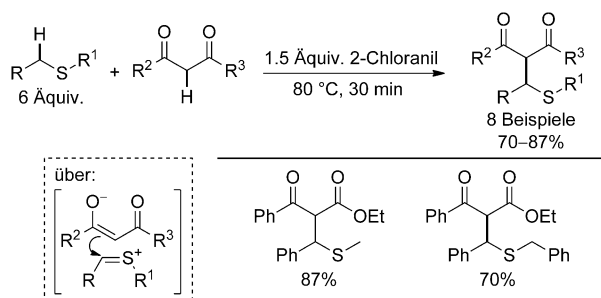
Die Gruppe von Mancheño führte 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxoammonium-tetrafluorborat als alternatives Oxidationsmittel für diese Reaktionsklasse ein (Schema 56).<sup>[98]</sup> Isochromane wurden mit Malonaten in Ge-



**Schema 56.** Durch 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxoammonium-tetrafluorborat vermittelte Aldolreaktion.

genwart katalytischer Mengen an  $\text{Fe}(\text{OTf})_2$  wirksam gekuppelt, während aliphatische Aldehyde und Ketone in Gegenwart von  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  als Katalysator effizient umgesetzt wurden. Die Substrate wurden mit einer katalytischen Menge an Essigsäureanhydrid oder wässriger Trifluoressigsäure aktiviert. Der Kupferkatalysator ist auch für dehydrierende Mannich-Reaktionen wirksam.

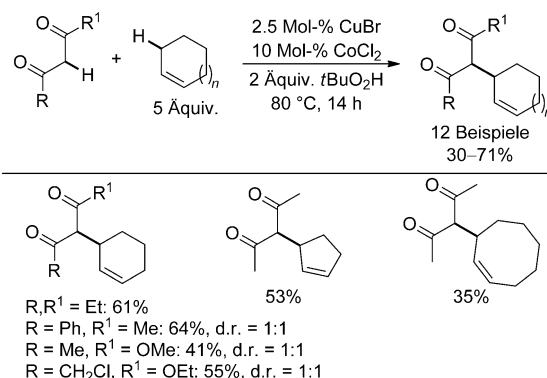
Die Gruppe von Li dehnte den Anwendungsbereich der metallfreien dehydrierenden gekreuzten Aldolreaktion auf Thioether aus (Schema 57).<sup>[99]</sup> Die Kupplung von Benzylthioethern mit 1,3-Dicarbonylverbindungen wurde durch *ortho*-Chloranil (Tetrachlor-1,2-benzochinon) bei 80 °C glatt vermittelt, und die entsprechenden Pummerer-Produkte<sup>[100]</sup> konnten in guten Ausbeuten isoliert werden. Die Alkylierung erfolgt selektiv an der reaktiveren benzyllischen  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -H-Bindung, wobei mit Dibenzylthioether als Substrat ausschließlich das Monoalkylierungsprodukt gebildet wurde. Es wird angenommen, dass die Kupplungsreaktion über die Bildung von Thioniumzwischenstufen abläuft, die danach mit der Carbonylverbindung reagieren. Interessanterweise wurden typische Produkte einer Knoevenagel-Kondensation<sup>[101]</sup> durch Überoxidation des Thioethers bei 100 °C und anschließende Eliminierung des Sulfoxids erhalten.<sup>[101]</sup>



**Schema 57.** Dehydrierende Alkylierung von Thioethern.

#### 4.4. Reaktionen des Tsuji-Trost-Typs

Die dehydrierende Alkylierung von allylischen C-H-Bindungen eröffnet einen ergänzenden Zugang zu Produkten der Tsuji-Trost-Kupplung.<sup>[102]</sup> Die Reaktion wurde 2006 von Li und Li veröffentlicht (Schema 58).<sup>[103]</sup> Eine Reihe von 1,3-Dicarbonylverbindungen wurde mit cyclischen Alkenen in der Allylstellung erfolgreich gekuppelt. Das Cycloalken diente sowohl als Reagens als auch als Lösungsmittel. Die besten Ergebnisse wurden mit einem Katalysatorsystem aus 2.5 Mol-%  $\text{CuBr}$  und 10 Mol-%  $\text{CoCl}_2$  in Kombination mit TBHP erhalten.

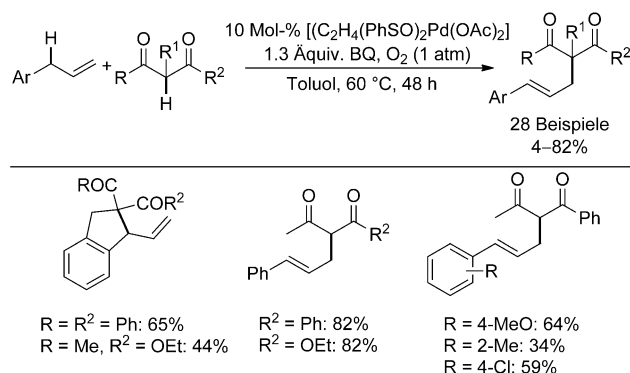


**Schema 58.** Durch Kupfer/Cobalt katalysierte dehydrierende Allylierung.

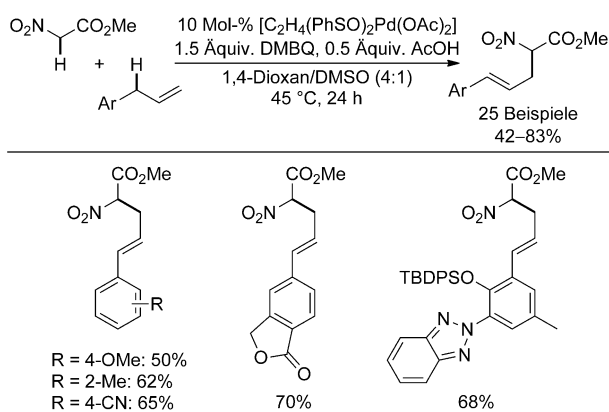
Unter den untersuchten Substraten zeigten 1,3-Diketone die höchste Reaktivität, und die entsprechenden Produkte wurden in guten Ausbeuten isoliert. Aliphatische  $\beta$ -Ketoester waren weniger reaktiv, und mit cyclischen Ketoestern wurden nur geringe Ausbeuten erhalten. Die Ringgröße der Cycloalkene hatte einen wesentlichen Einfluss auf den Reaktionsausgang. Mit fünf- und sechsgliedrigen Ringen wurden gute Ausbeuten erzielt, während die Verwendung von Cyclohepten und Cycloocten nur zu geringen Umsätzen führte. Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der TBHP-vermittelten Wasserstoffabspaltung, durch die entweder ein  $\pi$ -Allyl-Kupfer- oder ein  $\pi$ -Allyl-Cobalt-Komplex gebildet wird, der mit der aktivierten 1,3-Dicarbonylverbindung reagiert. Die Gruppe von Bao stellte 2008 eine metallfreie, DDQ-vermittelte Variante dieser Reaktion vor,<sup>[104]</sup> die 2010 von Venkateswarlu und Mitarbeitern weiter modifiziert wurde.<sup>[105]</sup>

Zwei palladiumkatalysierte dehydrierende Allylierungsverfahren wurden 2008 vorgestellt.<sup>[106]</sup> In beiden Verfahren zeigte sich die Verwendung von schwefelhaltigen Liganden<sup>[106b,107]</sup> als vorteilhaft. Die Gruppe von Shi entwickelte eine  $[(\text{PhSOCH}_2\text{CH}_2\text{SOPh})\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ /Benzochinon-katalysierte intra- und intermolekulare allylische Alkylierung verschiedener Allylbenzole mit 1,3-Dicarbonylverbindungen (Schema 59).<sup>[106a]</sup>

Die Gruppe von White nutzte Methylnitroacetat als vielseitiges Substrat für die dehydrierende Tsuji-Trost-Allylierung (Schema 60).<sup>[106b]</sup> Verschiedene elektronenreiche, elektronenarme und heterocyclische Allylarene wurden in



**Schema 59.** Palladiumkatalysierte allylische Alkylierung. BQ = 1,4-Benzochinon.



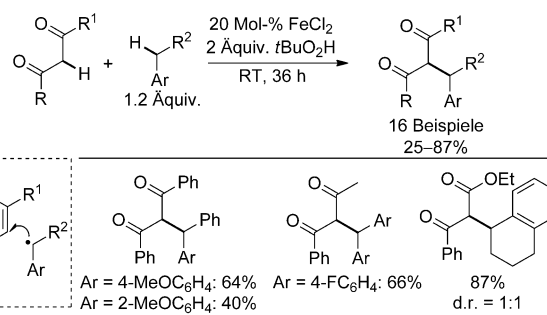
**Schema 60.** Allylische Alkylierung mit Methylnitroacetat. DMSO = Dimethylsulfoxid, DMBQ = 2,6-Dimethoxybenzochinon, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Gegenwart von  $[(PhSO)_2C_2H_4SOPh]Pd(OAc)_2$ , 2,6-Dimethoxybenzochinon (DMBQ) und Essigsäure in einem Lösungsmittelgemisch aus Dioxan und DMSO im Verhältnis 4:1 mit mäßigen Ausbeuten gekuppelt.

#### 4.5. Reaktionen des Alkylierungs-Typs

2007 wurde über die ersten dehydrierenden Benzylierungen und Alkylierungen von C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H-Bindungen berichtet. Die Gruppen von Li und Li zeigten, dass 1,3-Diketone in Gegenwart eines FeCl<sub>2</sub>-Katalysators glatt benzyliert werden (Schema 61).<sup>[108]</sup> Andere Übergangsmetallsalze wie CuBr oder CoCl<sub>2</sub> waren weit weniger wirksam, und die benzylierten Produkte wurden in Ausbeuten unter 30% erhalten. Die besten Ergebnisse unter den untersuchten Oxidationsmitteln wurden mit TBP erhalten. Die Ausbeuten konnten durch Absenken der Reaktionstemperatur von ursprünglich 80 °C auf Raumtemperatur erheblich verbessert werden (von 66% auf 80%).

Die Reaktion ist sowohl auf cyclische als auch auf acyclische Benzylverbindungen anwendbar, und die elektronischen Eigenschaften der Substituenten zeigten einen geringen Einfluss auf den Reaktionsausgang. Dagegen wurden die

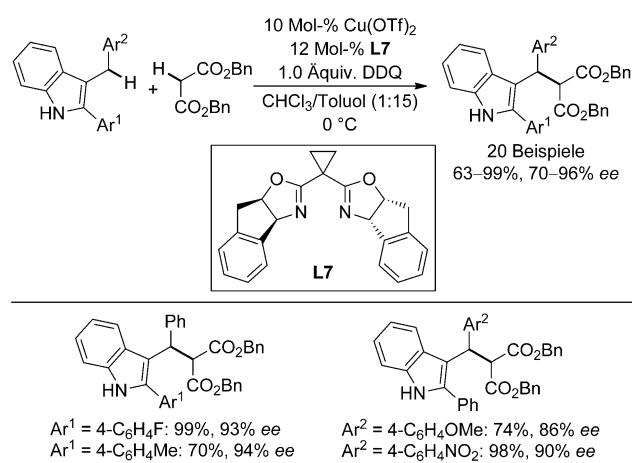


**Schema 61.** Eisenkatalysierte dehydrierende Benzylierung.

Ausbeuten mit Substraten vermindert, die sperrige Gruppen entweder in *ortho*-Stellung des Diphenylmethans oder an der 1,3-Dicarbonylverbindung enthielten. Die Autoren schlugen vor, dass die Reaktion über die Bildung von Benzylradikalen abläuft, die an in situ erzeugte Eisenenolatkomplexe addieren.

Die Gruppe von Venkateswarlu veröffentlichte eine metallfreie, DDQ-vermittelte Variante dieses Verfahrens.<sup>[105]</sup> Bao und Mitarbeiter erweiterten den Anwendungsbereich des Benzylierungsverfahrens auf die DDQ-vermittelte Kupplung von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H-Bindungen von Diarylpropargylverbindungen.<sup>[109]</sup> Die Gruppe von Cozzi entwickelte eine DDQ-vermittelte diastereoselektive  $\alpha$ -Benzylierung von aliphatischen Aldehyden, die durch Kondensation zum Enamin mit einem MacMillan-Organokatalysator<sup>[110]</sup> in situ aktiviert wurden.<sup>[111]</sup>

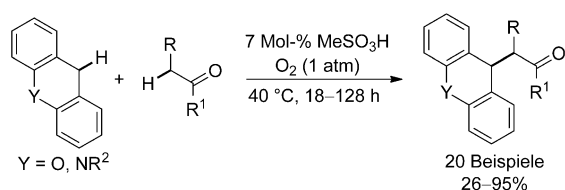
2010 entwickelte die Gruppe von Gong die erste enantioselektive kupferkatalysierte dehydrierende Benzylierung von Malonestern mit Indolderivaten (Schema 62).<sup>[112]</sup> Die Reaktion wird durch ein Katalysatorsystem vermittelt, das aus Cu(OTf)<sub>2</sub> und dem chiralen PyBox-Liganden **L7** in Kombination mit einer äquimolaren Menge an DDQ in situ gebildet wird. Das PyBox-Derivat **L7** war den anderen getesteten Liganden überlegen, und die besten Ergebnisse wurden mit Dibenzylmalonat in einem 1:15-Gemisch aus Chloroform und Toluol bei 0 °C erzielt. Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurden verschiedene 2-Aryl-3-ben-



**Schema 62.** Enantioselektive Benzylierung von Malonaten.

zylindole und Dibenzylmalonate in hervorragenden Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten verknüpft. Sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Gruppen an der Benzyleinheit werden toleriert. Indole ohne Arylgruppe am C2-Atom wurden jedoch nicht untersucht. Die Verwendung anderer 1,3-Dicarbonylverbindungen wie Dimethylmalonat führte zu mäßiger Ausbeute (63 %) und Enantioselektivität (70 % *ee*). Die Autoren postulierten einen Mechanismus, bei dem das Benzylindol mit DDQ in das entsprechende vinyloge Iminiumkation überführt wird, das anschließend mit einem chiralen Kupferenolatkomplex reagiert.

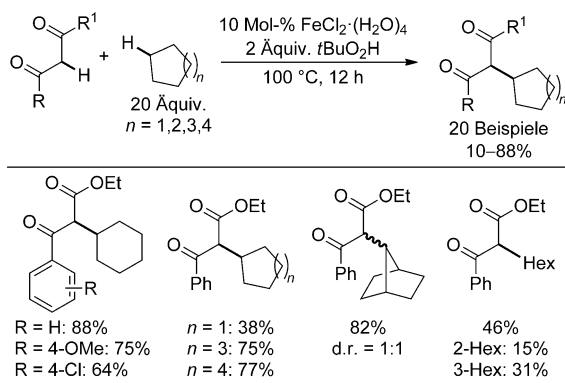
Im selben Jahr berichtete die Gruppe von Klusmann über die Entwicklung einer interessanten autooxidativen Benzylierung von Carbonylverbindungen mit Xanthenen und Acridanen, die durch Methansulfonsäure katalysiert wurde (Schema 63).<sup>[113]</sup> Die Heterocyklen gingen problemlos eine



**Schema 63.** Autooxidative säurekatalysierte Benzylierung.

Autooxidation mit molekularem Sauerstoff ein, wobei die entsprechenden Hydroperoxide in situ gebildet wurden, die danach durch die starke Brønsted-Säure in die Benzylkationen umgewandelt wurden. Die anschließende Addition der aktivierten Carbonylverbindungen lieferte die gewünschten Kupplungsprodukte.

Die Gruppe von Li entwickelte eine dehydrierende Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen, in der einfache nichtfunktionalisierte Kohlenwasserstoffe als Alkylierungsreagentien dienen (Schema 64).<sup>[114]</sup> Die Reaktion wird durch eine substöchiometrische Menge an  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  vermittelt. Die besten Ergebnisse unter den getesteten Oxidationsmitteln wurden mit TBP bei 100 °C erzielt. Elektronenreiche und elektronenarme  $\beta$ -Ketoester wurden unter den optimierten



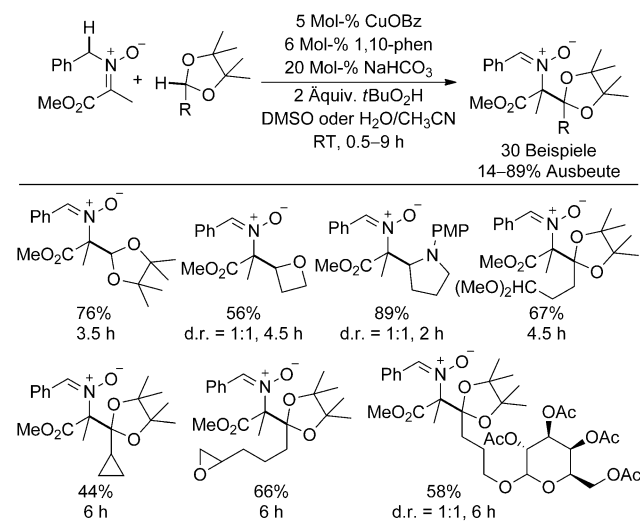
**Schema 64.** Eisenkatalysierte dehydrierende Alkylierung.

Reaktionsbedingungen mit Cyclohexan, Cyclooctan, Norbornan, Adamantan und sogar *n*-Hexan alkyliert. Wenig überraschend führte die Verwendung von unsymmetrischen Kohlenwasserstoffen zu Regioisomerengemischen.

#### 4.6. Sonstige Kupplungen von $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -H-Bindungen

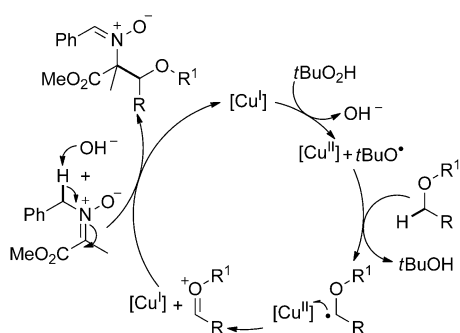
Kürzlich wurden zwei innovative CDC-Verfahren veröffentlicht, die einen zusätzlichen Isomerisierungs- oder Eliminierungsschritt nach der Aktivierung der beiden  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -H-Bindungen umfassen.

2011 berichtete die Gruppe von Oisaki und Kanai über eine kupferkatalysierte oxidative migratorische Synthese von  $\alpha$ -Aminosäurederivaten aus Benzylnitronen und funktionalisierten Acetalen (Schema 65).<sup>[115]</sup> Die Reaktion läuft über



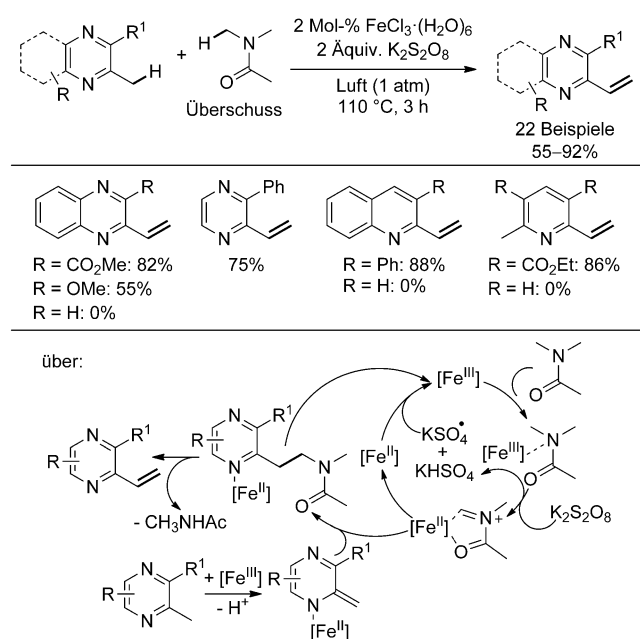
**Schema 65.** Oxidative migratorische Kupplung. phen = 1,10-Phenanthrolin.

einen zusätzlichen Isomerisierungsschritt an der  $\text{C}=\text{N}$ -Bindung nach der Aktivierung der benzylichen Position des Nitronkupplungspartners ab. Die Umwandlung wird durch ein Kupfer(I)-benzoat/1,10-Phenanthrolin-System in Kombination mit einer substöchiometrischen Menge an  $\text{NaHCO}_3$  und 2 Äquivalenten TBHP katalysiert. Polare Lösungsmittel erwiesen sich als vorteilhaft, gute Ergebnisse wurden sowohl in DMSO als auch in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  (1:1) erhalten. Unter den optimierten Bedingungen wurden eine beeindruckende Zahl unterschiedlich funktionalisierter Dimethylacetale, cyclischer Ether und eine Reihe von sekundären Aminen in zufriedenstellenden Ausbeuten und hervorragender Selektivität gekuppelt. Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der kupfervermittelten Bildung eines *tert*-Butoxyradikals, das anschließend ein Proton von einem Acetalmolekül abspaltet (Schema 66). Die entstandene radikalische Zwischenstufe wird durch den Kupferkatalysator leicht zur entsprechenden kationischen Spezies oxidiert, die anschließend mit dem Benzylidenisomer des Nitronkupplungspartners reagiert, das durch Deprotonierung der benzylichen C-H-Bindung gebildet wurde.



**Schema 66.** Mechanismus der oxidativen migratorischen Kupplung.

Die Gruppe von Xu beschrieb vor kurzem ein neues Verfahren, das eine  $FeCl_3 \cdot 6H_2O/K_2S_2O_8$ -katalysierte Vinylierung verschiedener 2-Methyl(benzo)-1,4-pyrazine mit Dimethylacetamiden ermöglicht (Schema 67).<sup>[116]</sup> Das Verfahren umfasst eine dehydrierende  $C_{sp^3}$ - $C_{sp^2}$ -Kreuzkupplung, der ein abschließender Eliminierungsschritt unter Freisetzung des Vinylprodukts folgt. Die besten Ergebnisse wurden mit Dimethylacetamid als Methylenquelle erzielt. Etwas geringere Ausbeuten wurden mit  $N,N$ -Dimethylbenzamid erhalten, während in DMF oder NMP kein Umsatz des Substrats beobachtet wurde. Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurden verschiedene 2-methylierte 1,4-Pyrazine, 1,4-Chinoxaline und Pyridine erfolgreich in die entsprechenden vinylierten Heterocyklen überführt. Ein Substituent in 3-Stellung war jedoch notwendig, damit die Reaktion stattfinden konnte. Bei dem vorgeschlagenen Mechanismus wird Dimethylacetamid auf ein durch Eisen(II) stabilisiertes Iminiumkation übertragen, das mit dem Enamintautomer des 2-Methyl-1,4-pyrazins reagiert. Die abschließende Eliminierung von  $N$ -Methylacetamid setzt das gewünschte Produkt frei.



**Schema 67.** Dehydrierende Vinylierung von Pyrazinderivaten.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten Jahrzehnten wurden beeindruckende Fortschritte auf dem Gebiet der CDC-Reaktionen von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen erzielt, und die entwickelten Verfahren erreichen eine beachtliche Vielseitigkeit, Selektivität und Effizienz. Die oxidative Kupplung von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen mit verschiedenen C-H-Bindungen ergänzt die etablierten Kupplungsreaktionen von vorfunktionalisierten Ausgangsstoffen und eröffnet einen direkten, abfallminimierten Zugang zu funktionalisierten Verbindungen. Jedoch besteht weiterhin ein großes Interesse an der Entwicklung wirksamer Katalysatorsysteme für die selektive Aktivierung von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen, die sich nicht in unmittelbarer Nähe eines Heteroatoms befinden. Luft muss noch viel stärker als breit anwendbares und sicheres terminales Oxidationsmittel etabliert werden. Ein tiefgreifenderes mechanistisches Verständnis der dehydrierenden Kreuzkupplungen von C-H-Bindungen würde die rationale Entwicklung von enantioselektiveren  $C_{sp^3}$ -H-Funktionalisierungen fördern. Insbesondere im Interesse einer grünen Chemie sind wir gespannt darauf, welche Entwicklungen die kommenden Jahre bringen werden.

*Wir danken dem DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) (Stipendium für T.K.), der McGill University, dem NSERC, dem FQRNT, der CFI, dem E. B. Eddy Endowment Fund und dem Canada Research Chair (C.J.L.) für die Unterstützung unserer Forschung.*

Eingegangen am 17. Mai 2013,  
veränderte Fassung am 23. Juli 2013  
Online veröffentlicht am 8. November 2013  
Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] Lehrbücher: a) J. E. Bäckvall, J. F. Normant, L. E. Overman, P. Knochel, K. Sonogashira, A. de Meijere, A. Suzuki, T. N. Mitchell, J. Tsuji, E. Negishi, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Band 1–2 (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-Interscience, Weinheim, **1998**; b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Band 1 und 2 (Hrsg.: E. Negishi, A. de Meijere, J. E. Bäckvall, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Itoh, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto), Wiley-Interscience, New York, **2002**; Übersichten: c) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13–31; d) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250; e) I. Vasilevich, R. V. Kombarov, D. V. Genis, M. A. Kirpichenok, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7003–7009; f) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.
- [2] a) C. M. So, F. Y. Kwong, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4963–4972; b) B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346–1416.
- [3] a) M. Tobisu, N. Chatani in *Inventing Reactions* (Hrsg.: L. J. Gooßen), Springer, Heidelberg, **2012**, S. 35–53; b) D.-G. Yu, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1486–1495; ausgewählte Literaturstellen: c) J. Cornella, E. Gómez-Bengoia, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1997–2009; d) J. He, C. Zhao, J. A. Lercher, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20768–20775; e) L.-G. Xie, Z.-X. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4972–4975; f) L. J. Gooßen, K. Gooßen, C. Stanciu, *Angew. Chem.*



- 2009**, *121*, 3621–3624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3569–3571; g) M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4944–4947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866–4869; h) B.-T. Guan, S.-K. Xiang, B.-Q. Wang, Z.-P. Sun, Y. Wang, K.-Q. Zhao, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3268–3269; i) J. W. Dankwardt, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2482–2486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2428–2432; j) M. E. van der Boom, S.-Y. Liou, Y. Ben-David, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6531–6541; k) E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246–2247.
- [4] a) W. I. Dzik, P. P. Lange, L. J. Gooßen, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2671–2678; b) N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048; c) J. D. Weaver, A. Recio, A. J. Grenning, J. A. Tunge, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846–1913; d) L. J. Gooßen, F. Collet, K. Gooßen, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617–629; e) B. Song, T. Knauber, L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3026–3030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2954–2958.
- [5] a) B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) R. A. Sheldon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 381–388; c) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695–705; d) C.-J. Li, B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 13197–13202; e) A. D. Curzons, D. N. Mortimer, D. J. C. Constable, V. L. Cunningham, *Green Chem.* **2001**, *3*, 1–6; f) D. J. C. Constable, A. D. Curzons, V. L. Cunningham, *Green Chem.* **2002**, *4*, 521–527.
- [6] Übersichten: a) V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3790–3807; b) W.-J. Yoo, L. Zhao, C.-J. Li, *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 43–51; c) C. Wei, Z. Li, C.-J. Li, *Synlett* **2004**, 1472–1483; d) L. Zani, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2006**, 4263–4275.
- [7] Übersichten: a) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 581–590; b) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 533–538; ausgewählte Artikel: c) C. C. K. Keh, C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4062–4063; d) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638–5639; e) C.-J. Li, C. Wei, *Chem. Commun.* **2002**, 268–269; f) X.-H. Yi, Y. Meng, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **1998**, 449–450; g) T. H. Chan, C. J. Li, Z. Y. Wei, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 505–507; h) J. Nokami, J. Otera, T. Sudo, R. Okawara, *Organometallics* **1983**, *2*, 191–193.
- [8] Lehrbücher zur C-H-Funktionalisierungen: a) *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; Übersichten zur C-H-Funktionalisierungen: b) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633–639; c) Y. Fujiwara, C. Jia, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 319–324; d) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193; e) M. Catellani, E. Motti, N. Della Ca', *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1512–1522; f) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013–1025; g) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949–957; h) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; i) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086; j) L. Joucla, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673–714; k) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447–2464; l) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082–1146; m) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3850–3850; n) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; o) J. Roger, A. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20–40; p) M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 605–616; q) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; r) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761; s) C. Verrier, P. Lassalas, L. Théveau, G. Quéguiner, F. Trécourt, F. Marsais, C. Hoarau, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1584–1601; t) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946; u) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9092–9142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009; v) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814–825; w) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; x) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678; y) L. G. Mercier, M. Leclerc, *Acc. Chem. Res.* **2013**, 10.1021/ar3003305; z) J. J. Mousseau, A. B. Charette, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 412–424; aa) A. Sharma, D. Vacchani, E. Van der Eycken, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1158–1168.
- [9] C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335–344.
- [10] Übersichten zur Funktionalisierung von C-H-Bindungen durch dehydrierende Kreuzkupplungen: a) P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740–2767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657; b) Z. Li, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 8928–8933; c) C.-J. Li, Z. Li, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 935–945; d) A. A. O. Sarhan, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730–2744; e) C. J. Scheuermann, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 436–451; f) J. A. Ashenhurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 540–548; g) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293–1314; h) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; i) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068–5083; j) M. Klussmann, D. Sureshkumar, *Synthesis* **2011**, 353–369; k) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780–1824; l) L. Yang, H. Huang, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1099–1112; m) K. Hirano, M. Miura, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10704–10714; n) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31–41; o) X. Shang, Z.-Q. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3253–3260; p) S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 886–896.
- [11] a) S.-I. Murahashi, D. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1490–1501; b) S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, T. Nakae, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15312–15313.
- [12] Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11810–11811.
- [13] a) Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4997–4999; b) Z. Li, P. D. MacLeod, C.-J. Li, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 590–597.
- [14] W. Su, J. Yu, Z. Li, Z. Jiang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9144–9150.
- [15] J. Yu, Z. Li, K. Jia, Z. Jiang, M. Liu, W. Su, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2006–2009.
- [16] L. Zhao, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7183–7186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7075–7078.
- [17] L. Zhao, O. Baslé, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 4106–4111.
- [18] C. A. Correia, C.-J. Li, *Heterocycles* **2010**, *82*, 555–562.
- [19] C. A. Correia, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1446–1450.
- [20] a) E. Boess, D. Sureshkumar, A. Sud, C. Wirtz, C. Farès, M. Klussmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8106–8109; b) E. Boess, C. Schmitz, M. Klussmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5317–5325.
- [21] M. O. Ratnikov, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1549–1557.
- [22] X. Zhang, S.-R. Yeh, S. Hong, M. Freccero, A. Albini, D. E. Falvey, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4211–4220.
- [23] T. Sugiishi, H. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2504–2507.
- [24] Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6968–6969.
- [25] a) M. Ghobrial, K. Harhammer, M. D. Mihovilovic, M. Schnürch, *Chem. Commun.* **2009**, 8836–8838; b) P. Liu, C.-Y. Zhou, S. Xiang, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2739–2741; c) M.-Z. Wang, C.-Y. Zhou, M.-K. Wong, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5723–5735; d) F. Yang, J. Li, J. Xie, Z.-Z. Huang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5214–5217; e) L. Huang, T. Niu, J. Wu, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1759–1766; f) E. Shirakawa, N. Uchiyama, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 25–34; g) E. Shirakawa, T. Yoneda, K. Moriya, K. Ota, N. Uchiyama, R. Nishikawa, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **2011**, *40*,

- 1041–1043; h) K. Alagiri, G. S. R. Kumara, K. R. Prabhu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11787–11789.
- [26] C. Dai, F. Meschini, J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4425–4431.
- [27] G. Zhang, J. Miao, Y. Zhao, H. Ge, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8443–8446; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8318–8321.
- [28] a) H. Mo, W. Bao, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2845–2849; b) Y.-Z. Li, B.-J. Li, X.-Y. Lu, S. Lin, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3875–3878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3817–3820.
- [29] B. Schweitzer-Chaput, M. Klusmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 666–671.
- [30] J. Dhineshkumar, M. Lamani, K. Alagiri, K. R. Prabhu, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1092–1095.
- [31] H. Richter, R. Fröhlich, C.-G. Daniliuc, O. García Mancheño, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8784–8788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8656–8660.
- [32] Alkylradikale: a) F. Minisci, R. Galli, M. Cecere, V. Malatesta, T. Caronna, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 5609–5612; b) F. Minisci, R. Galli, V. Malatesta, T. Caronna, *Tetrahedron* **1970**, 26, 4083–4091; c) F. Minisci, G. P. Gardini, R. Galli, F. Bertini, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 15–16; d) F. Minisci, P. Zammori, R. Bernardi, M. Cecere, R. Galli, *Tetrahedron* **1970**, 26, 4153–4166; e) W. Buratti, G. P. Gardini, F. Minisci, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinunno, *Tetrahedron* **1971**, 27, 3655–3668; f) F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinunno, *Tetrahedron* **1971**, 27, 3575–3579; Acylradikale: g) T. Caronna, A. Quilico, F. Minisci, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 3633–3636; h) G. P. Gardini, F. Minisci, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 929–929; i) G. P. Gardini, F. Minisci, G. Palla, A. Arnone, R. Galli, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 59–62; j) T. Caronna, G. Fronza, F. Minisci, O. Porta, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1972**, 2035–2038; k) F. Minisci, A. Citterio, E. Vismara, C. Giordano, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4157–4170; l) F. Fontana, F. Minisci, M. C. Nogueira Barbosa, E. Vismara, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2866–2869; m) M.-L. Bennasar, T. Roca, R. Grier, J. Bosch, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1697–1700; Übersicht: n) F. Minisci, *Syntheses* **1973**, 1–24.
- [33] Y. Zhang, J. Feng, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2900–2901.
- [34] A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2300–2301.
- [35] G. Deng, L. Zhao, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6374–6378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6278–6282.
- [36] a) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, 366, 529–531; b) N. Chatani, Y. Ie, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2604–2610; c) I. Özdemir, S. Demir, B. Çetinkaya, C. Gourlaouen, F. Maseras, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1156–1157.
- [37] X. Guo, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4977–4979.
- [38] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions* (Hrsg.: I. Fleming), VCH, Weinheim, **1976**.
- [39] G. Deng, K. Ueda, S. Yanagisawa, K. Itami, C.-J. Li, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 333–337.
- [40] G. Deng, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1171–1174.
- [41] C. A. Correia, L. Yang, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4581–4583.
- [42] T. He, L. Yu, L. Zhang, L. Wang, M. Wang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5016–5019.
- [43] R. Xia, H.-Y. Niu, G.-R. Qu, H.-M. Guo, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5546–5549.
- [44] S. Guin, S. K. Rout, A. Banerjee, S. Nandi, B. K. Patel, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5294–5297.
- [45] A. P. Antonchick, L. Burgmann, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3349–3353; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3267–3271.
- [46] S. J. Park, J. R. Price, M. H. Todd, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 949–955.
- [47] Y.-X. Jia, E. P. Kündig, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1664–1667; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1636–1639.
- [48] A. Perry, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **2009**, 3249–3251.
- [49] J. E. M. N. Klein, A. Perry, D. S. Pugh, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3446–3449.
- [50] W.-T. Wei, M.-B. Zhou, J.-H. Fan, W. Liu, R.-J. Song, Y. Liu, M. Hu, P. Xie, J.-H. Li, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3726–3729; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3638–3641.
- [51] B. DeBoef, S. J. Pastine, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6556–6557.
- [52] a) S. Kiyooka, Y. Takeshita, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4279–4282; b) K. Tsuchikama, M. Kasagawa, Y.-K. Hashimoto, K. Endo, T. Shibata, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3939–3942; c) K. Tsuchikama, M. Kasagawa, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1821–1823; d) S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4692–4695; e) S. Pan, Y. Matsuo, K. Endo, T. Shibata, *Tetrahedron* **2012**, 68, 9009–9015.
- [53] a) B. Liégault, K. Fagnou, *Organometallics* **2008**, 27, 4841–4843; b) M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3680–3681; c) K. J. Stowers, K. C. Fortner, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6541–6544.
- [54] T. Wu, X. Mu, G. Liu, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 12786–12789; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12578–12581.
- [55] H. Zhang, P. Chen, G. Liu, *Synlett* **2012**, 2749–2752.
- [56] a) Y. Moon, D. Kwon, S. Hong, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 11495–11498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11333–11336; b) K.-T. Yip, R. Y. Nimje, M. V. Leskinen, P. M. Pihko, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12590–12594.
- [57] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456–463.
- [58] a) L. Henry, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1895**, 13, 999; b) H. B. Hass, E. F. Riley, *Chem. Rev.* **1943**, 32, 373–430; c) A. Yoshikoshi, M. Miyashita, *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 284–290; d) A. G. M. Barrett, G. G. Graboski, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 751–762.
- [59] N. J. Leonard, G. W. Leubner, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3408–3411.
- [60] Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3672–3673.
- [61] O. Baslé, C.-J. Li, *Green Chem.* **2007**, 9, 1047–1050.
- [62] a) C. J. Li, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023–2035; b) C.-J. Li, T.-H. Chan, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11149–11176; c) S. Kobayashi, K. Manabe, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 209–217; d) K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4094–4101; e) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2005**, 7, 267–278; f) L. Chen, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1459–1484; g) C.-J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 68–82; h) C. I. Herreras, X. Yao, Z. Li, C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2546–2562; i) M.-O. Simon, C.-J. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1415–1427.
- [63] a) A. Yu, Z. Gu, D. Chen, W. He, P. Tan, J. Xiang, *Catal. Commun.* **2009**, 11, 162–166; b) X.-Z. Shu, Y.-F. Yang, X.-F. Xia, K.-G. Ji, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4077–4079; c) J. Xie, H. Li, J. Zhou, Y. Cheng, C. Zhu, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1278–1281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1252–1255; d) K. Alagiri, K. R. Prabhu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 835–842.
- [64] T. Zeng, G. Song, A. Moores, C.-J. Li, *Synlett* **2010**, 2002–2008.
- [65] Q.-Y. Meng, Q. Liu, J.-J. Zhong, H.-H. Zhang, Z.-J. Li, B. Chen, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5992–5995.
- [66] A. S.-K. Tsang, M. H. Todd, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1199–1202.
- [67] A. S.-K. Tsang, P. Jensen, J. M. Hook, A. S. K. Hashmi, M. H. Todd, *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 655–665.
- [68] X.-Z. Shu, X.-F. Xia, Y.-F. Yang, K.-G. Ji, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7464–7469.
- [69] T. Nobuta, N. Tada, A. Fujiya, A. Kariya, T. Miura, A. Itoh, *Org. Lett.* **2013**, 15, 574–577.
- [70] a) S. S. Libendi, Y. Demizu, O. Onomura, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 351–356; b) N. Shankaraiah, R. A. Pilli, L. S. Santos, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5098–5100; c) T. Tajima, A. Na-

- kajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10496–10497; d) N. Girard, J.-P. Hurvois, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4097–4099; e) E. Le Gall, J.-P. Hurvois, T. Renaud, C. Moinet, A. Tallec, P. Uriac, S. Sinbandhit, L. Toupet, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 2089–2101; f) S. Michel, E. Le Gall, J.-P. Hurvois, C. Moinet, A. Tallec, P. Uriac, L. Toupet, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 259–267; g) F. Effenberger, H. Kottmann, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4171–4182; h) G. Bidan, M. Geniès, R. Renaud, *Electrochim. Acta* **1981**, *26*, 275–282; i) G. Bidan, M. Genies, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2297–2301.
- [71] O. Baslé, N. Borduas, P. Dubois, J. M. Chapuzet, T.-H. Chan, J. Lessard, C.-J. Li, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8162–8166.
- [72] a) J. Yoshida, S. Suga, S. Suzuki, N. Kinomura, A. Yamamoto, K. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9546–9549; b) S. Suga, S. Suzuki, A. Yamamoto, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10244–10245; c) J. Yoshida, S. Suga, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2650–2658.
- [73] a) A. G. Condie, J. C. González-Gómez, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464–1465; b) D. B. Freeman, L. Furst, A. G. Condie, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94–97.
- [74] M. Rueping, J. Zoller, D. C. Fabry, K. Poschorny, R. M. Koenigs, T. E. Weirich, J. Mayer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3478–3481.
- [75] D. P. Hari, B. König, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852–3855.
- [76] Q. Liu, Y.-N. Li, H.-H. Zhang, B. Chen, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 620–627.
- [77] a) C. M. van Marle, B. Tollens, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 1351–1357; b) M. Tramontini, *Synthesis* **1973**, 703–775; c) M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791–1837; d) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 352–359; e) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044–1070; f) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102–112.
- [78] Übersichten: a) D. R. W. Hodgson, J. M. Sanderson, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 422–430; b) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317–1382; c) R. E. Connor, D. A. Tirrell, *Polym. Rev.* **2007**, *47*, 9–28; d) U. Arnold, *Biotechnol. Lett.* **2009**, *31*, 1141–1141.
- [79] Z. Li, C.-J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3173–3176.
- [80] Siehe Lit. [11b]; a) S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7091–7093; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6931–6933; b) S. Murahashi, T. Naota, T. Kuwabara, T. Saito, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7820–7822.
- [81] C. Dubs, Y. Hamashima, N. Sasamoto, T. M. Seidel, S. Suzuki, D. Hashizume, M. Sodeoka, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5859–5871.
- [82] a) Y. Hamashima, N. Sasamoto, D. Hotta, H. Somei, N. Umehayashi, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1549–1553; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1525–1529; b) N. Sasamoto, C. Dubs, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14010–14011.
- [83] K. T. Wanner, I. Prashchak, U. Nagel, *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 335–350.
- [84] Y. Shen, M. Li, S. Wang, T. Zhan, Z. Tan, C.-C. Guo, *Chem. Commun.* **2009**, 953–955.
- [85] A. Sud, D. Sureshkumar, M. Klusmann, *Chem. Commun.* **2009**, 3169–3171.
- [86] a) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304; b) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; c) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215; d) S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980; e) D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Runsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 471–473; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467–469; f) E. Maerten, S. Cabrera, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8893–8903; g) H. Xie, L. Zu, H. Li, J. Wang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886–10894.
- [87] J. Zhang, B. Tiwari, C. Xing, X. Chen, Y. R. Chi, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3709–3712; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3649–3652.
- [88] a) M. Rueping, C. Vila, R. M. Koenigs, K. Poschorny, D. C. Fabry, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2360–2362; b) Q. Xue, J. Xie, H. Jin, C. Yixiang, C. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1606–1609.
- [89] K. Alagiri, P. Devadig, K. R. Prabhu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5160–5164.
- [90] J. Xie, Z.-Z. Huang, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 10379–10383; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10181–10185.
- [91] P. Liu, Z. Wang, J. Lin, X. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1583–1589.
- [92] G. Zhang, Y. Zhang, R. Wang, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10613–10616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10429–10432.
- [93] a) R. Kane, *J. Prakt. Chem.* **1838**, *15*, 129–155; b) C. H. Heathcock, *Science* **1981**, *214*, 395–400; c) H. Gröger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137–1141; d) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095–1120; e) S. Saito, H. Yamamoto, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1959–1962; f) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929–1972; g) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1406–1430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1375; h) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36–44; i) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75; j) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570–579.
- [94] a) Y. Zhang, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1983–1986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1949–1952; b) Y. Zhang, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4242–4243.
- [95] a) Y. Ishii, S. Sakaguchi, T. Iwahama, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393–427; b) C. Galli, P. Gentili, O. Lanzalunga, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4868–4874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4790–4796.
- [96] W.-J. Yoo, C. Correia, Y. Zhang, C.-J. Li, *Synlett* **2009**, 138–142.
- [97] Z. Li, R. Yu, H. Li, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7607–7610; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7497–7500.
- [98] a) H. Richter, R. Rohlmann, O. García Mancheño, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11622–11627; b) H. Richter, O. García Mancheño, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4460–4467.
- [99] Z. Li, H. Li, X. Guo, L. Cao, R. Yu, H. Li, S. Pan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 803–805.
- [100] a) R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2282–2291; b) R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1401–1412; c) S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401–2432.
- [101] a) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2345–2346; b) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 172–174; c) F. S. Prout, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 928–933.
- [102] a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388; b) K. E. Atkins, W. E. Walker, R. M. Manyik, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3821–3824; c) G. Hata, K. Takahashi, A. Miyake, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1392–1393; d) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294; e) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2770.
- [103] Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 56–57.
- [104] D. Cheng, W. Bao, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1263–1266.
- [105] D. Ramesh, U. Ramulu, S. Rajaram, P. Prabhakar, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4898–4903.
- [106] a) S. Lin, C.-X. Song, G.-X. Cai, W.-H. Wang, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901–12903; b) A. J. Young, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090–14091.



- [107] a) M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346–1347; b) K. J. Fraunhoffer, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7274–7276; c) S. A. Reed, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3316–3318.
- [108] Z. Li, L. Cao, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6625–6627; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6505–6507.
- [109] D. Cheng, W. Bao, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6881–6883.
- [110] a) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633–658; b) A. Mastracchio, A. A. Warkentin, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20648–20651; c) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308; d) S. Lee, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11413–11424; e) J. F. Austin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482–5487; f) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458–2460.
- [111] F. Benfatti, M. G. Capdevila, L. Zoli, E. Benedetto, P. G. Cozzi, *Chem. Commun.* **2009**, 5919–5921.
- [112] C. Guo, J. Song, S.-W. Luo, L.-Z. Gong, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5690–5694; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5558–5562.
- [113] Á. Pintér, A. Sud, D. Sureshkumar, M. Klussmann, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5124–5128; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5004–5007.
- [114] Y. Zhang, C.-J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4654–4657.
- [115] a) S. Hashizume, K. Oisaki, M. Kanai, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4288–4291; b) S. Hashizume, K. Oisaki, M. Kanai, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 236–241; c) S. Hashizume, K. Oisaki, M. Kanai, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2600–2606.
- [116] S.-J. Lou, D.-Q. Xu, D.-F. Shen, Y.-F. Wang, Y.-K. Liu, Z.-Y. Xu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11993–11995.