

Dehydrierende C-N-Kreuzkupplung

Ruthenium-katalysierte gekreuzte dehydrierende *ortho*-N-Carbazolierung von Diarylaminen: ein vielseitiger Zugang zu unsymmetrischen Diaminen**

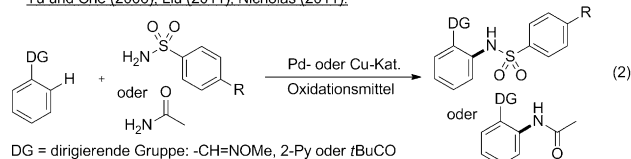
Marie-Laure Louillat, Agostino Biafora, Fabien Legros und Frederic W. Patureau*

Abstract: Die dehydrierende C-N-Kreuzkupplung unter *ortho*-N-Carbazolierung nichtgeschützter sekundärer Anilinderivate gelang mit einem Ruthenium-Katalysator und O₂ als terminalem Oxidationsmittel. Die Reaktionen verlaufen als intermolekulare Heterokupplungen und sind selektiv für die *ortho*-Position.

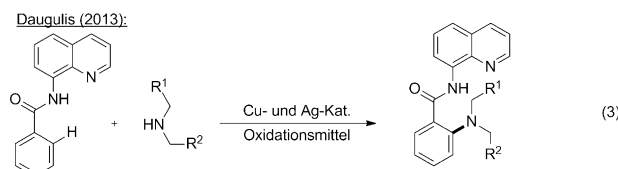
In den vergangenen zehn Jahren haben beeindruckende Entdeckungen im Bereich metallkatalysierter C-H-Aktivierung zu beträchtlichen Entwicklungen innovativer Kreuzkupplungsmethoden beigetragen.^[1] Diese Methoden zeigen nützliche und neuartige Reaktivitäten und erlangen somit wachsende Beliebtheit. Dehydrierende Kreuzkupplungen (CDC, „cross-dehydrogenative coupling“) sind aus atom-ökonomischer Sicht besonders attraktiv, da sie üblicherweise keinen Präaktivierungs- bzw. Voroxidierungsschritt benötigen [Gl. (1)].^[2] Die C-N-Bindungsknüpfung ist zum Aufbau

lis^[11] und andere^[12] bahnbrechende Arbeiten, die die Realisierbarkeit intermolekularer CDC-Aminierungen zeigen [Gl. (2), (3)], auch wenn oft unpraktische, stark koordinierende dirigierende Gruppen benötigt werden.

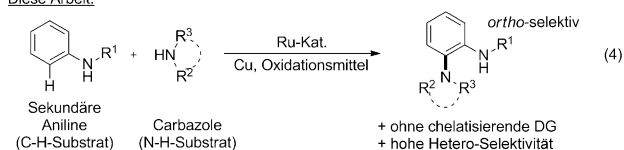
Yu und Che (2006), Liu (2011), Nicholas (2011):



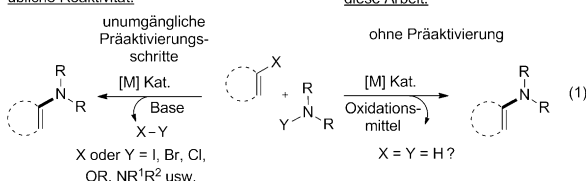
Daugulis (2013):



Diese Arbeit:



übliche Reaktivität:



biologischer Struktur motive von außerordentlicher Relevanz.^[3] Allerdings gibt es bislang nur sehr wenige dehydrierende Kreuzkupplungen, die zur C-N-Bindungsknüpfung führen,^[4] da der pK_a-Wert der Amine üblicherweise nicht mit den oft sauren Bedingungen einer C-H-Aktivierungsmethode kompatibel ist.^[5] Zusätzlich ergeben sich, durch die energetisch anspruchsvollen Schritte der Transmetallierung und reduktiven Eliminierung der C-N-Bindung, thermodynamische Einschränkungen.^[6] Ungeachtet dessen publizierten kürzlich Gruppen um Yu und Che,^[7] Su,^[8] Liu,^[9] Nicholas,^[10] Daugu-

Ein von uns kürzlich veröffentlichte Beitrag zur Ru-katalysierten dehydrierenden Kreuzkupplung für die C-N-Bindungsknüpfung beschäftigt sich mit der intermolekularen Homodimerisierung von Carbazolen. Mit dieser Methode kann ein breites Spektrum an interessanten Dicarbazolprodukten (Lauternazole) dargestellt werden.^[13] Hier konzentrieren wir uns nun auf die C-H-Aktivierung und die dehydrierende C-N-Kreuzkupplung von Diarylaminen, einem Strukturmotiv, das in vielen Bereichen zu finden ist.^[3] Erste Untersuchungen zeigten, dass Diphenylamin bei Verwendung eines Ru-Katalysators^[14] selektiv in *ortho*-Position N-carbazolisiert werden konnte, wobei man ausschließlich das Kreuzkupplungsprodukt **3a** erhält [Gl. (4), Schema 1]. Diese neue Reaktivität ist von besonderer synthetischer Relevanz weil: 1) Es einen seltenen Fall von intermolekularer dehydrierender C-N-Heterokreuzkupplung vertritt, 2) trotz der zahlreichen Möglichkeiten der C-H-Aktivierung (Diarylamin) oder N-H-Aktivierung (Carbazol), die Reaktion überraschend regioselektiv verläuft, 3) die Reaktion ohne Zuhilfenahme konventioneller, stark koordinierender, chelatisierender DG stattfindet, 4) O₂ als terminales Oxidationsmittel verwendet wird.

Die Optimierung der Reaktion ergab folgende Bedingungen: In ein Reaktionsgefäß wurden Carbazol (1 mmol),

[*] M.-L. Louillat, A. Biafora, F. Legros, Prof. Dr. F. W. Patureau
FB Chemie, Technische Universität Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Straße 52, Kaiserslautern (Deutschland)
E-Mail: patureau@chemie.uni-kl.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-kl.de/patureau>

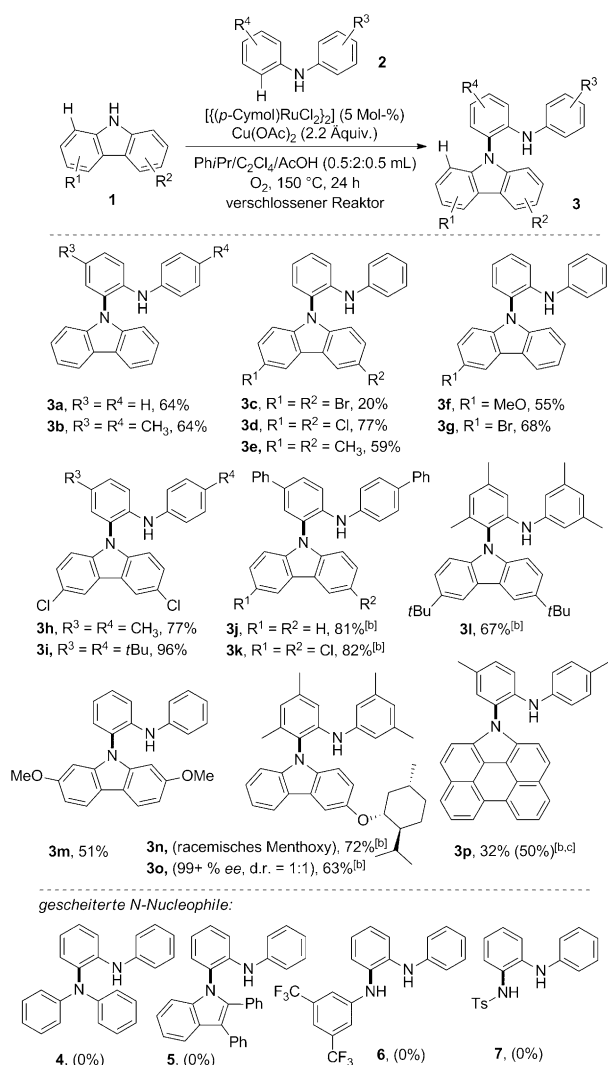
[**] Diese Arbeit wurde durch den Transregio-Sonderforschungsbereich, SFB/TRR 88 „Kooperative Effekte in Homo- und Heterometallischen Komplexen“ (<http://3MET.de>) unterstützt. Corinna Nimphius sind wir ebenfalls zum Dank verpflichtet.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201308601> zu finden.

Diarylammin (3 mmol), $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ (5 Mol-%), wasserfreies $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2.2 Äquiv.), Cumol (0.5 mL), Tetrachlorethylen (TCE, 2 mL) und Essigsäure (0.5 mL) gegeben. Das Gefäß wurde mit O_2 geflutet und anschließend verschlossen. Die Reaktionsmischung wurde 24 h auf 150 °C unter Rühren erhitzt. Nach anschließender Behandlung mit Acetylaceton (zur Neutralisierung der Metallsalze) wurden die entsprechenden Kreuzkupplungsprodukte **3a–w** in mäßigen bis exzellenten Ausbeuten säulenchromatographisch isoliert. [Schema 1, Schema 2, Schema 3, Gl. (5)].^[15] Aus Zweckmäßigkeit nennen wir diese neue Klasse von Diaminen Lauternamine. Folgendes sollte erwähnt werden: 1) Cumol, ist im Vergleich zu Chlorbenzol, Toluol, *tert*-Butylbenzol oder sogar *para*-Cymol (Ligand der Ru-Katalysatorvorstufe), das signifi-

kant bessere Co-Solvens. 2) TCE ist eine unerlässliche Komponente, ohne die es zu nur sehr geringem Umsatz und/oder starker Zersetzung kommt.^[16] 3) O_2 ist das bevorzugte Oxidationsmittel; sein Austausch gegen N_2 , sodass $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ als einziges Oxidationsmittel vorliegt, führt zu einem Ausbeuterückgang für **3a** von 64 auf 39 %. 4) Sowohl primäre Aniline als auch Acetanilide ergaben keinerlei Umsetzung mit Carbazol, was Diarylamine zur bevorzugten Substratklasse für diese Reaktion macht.

Es stellte sich heraus, dass diese dehydrierende C–N-Kreuzkupplung eine Vielzahl funktioneller Gruppen wie beispielsweise Halogenide toleriert (**3c,d,g–i,k**). Manche Carbazol- bzw. Diarylaminderivate zeichnen sich durch ihre besonders hohe Effizienz als N–H- bzw. C–H-Bindungspartners aus, 3,6-Dichlorcarbazol beispielsweise (**3d,h,i,k** mit jeweils 77, 77, 96 und 82 % Ausbeute) oder auch 4,4'-Diphenyldiarylammin (**3j,k**). Es ist auch erwähnenswert, dass „Percarbazol“ **1p**, eine Substanz von industrieller Relevanz, die beispielsweise als Material für organische Hochleistungshalbleiter Verwendung findet,^[17] reaktiv genug ist, um das entsprechende Produkt **3p** in 50 % Ausbeute zu erhalten (Schema 1). Diphenylamin fungiert interessanterweise keineswegs als N-Nukleophil (kein Homokupplungsprodukt **4**). Auch 2,3-Diphenyldiol (ähnliche elektronische Eigenschaften wie Carbazol, **5**), 3,5-Trifluormethylaniline (**6**) und Tosylamine (**7**) können in unserer Reaktion nicht erfolgreich umgesetzt werden. Sterische Effekte scheinen keine allzu unzuträgliche Rolle zu spielen. 2,7-Dimethoxycarbazol beispielsweise führt zu **3m** in einer befriedigenden Ausbeute von 51 %. Ein noch besseres Beispiel stellt 1,3,5-Dixylylamin dar, das trotz der Methyl-Gruppe in *ortho*-Stellung zu der eigentlichen C–H-Funktionalisierungsposition, immer noch **3l,n,o** in einer 67, 72 und 63 % Ausbeute liefert. Der sterische Druck konnte dennoch verwendet werden, um eine gewisse Regioselektivität an asymmetrischen Diarylaminen zu induzieren (Produkt **3q**, 5:1 für die weniger sterisch gehinderte C–H-Position; Schema 2). Elektronische Effekte hingegen



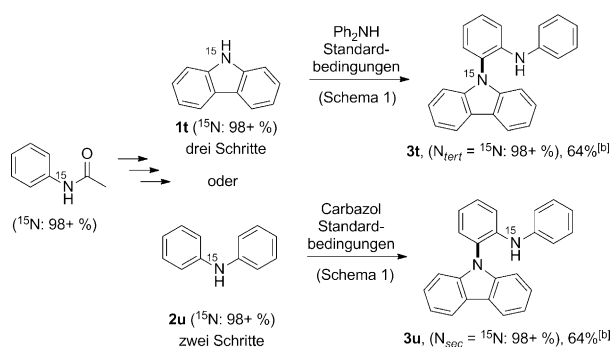
Schema 1. Substratbreite, Ausbeuten der isolierten Produkte. [a] Alle Reaktionen wurden in einem verschlossenen Reaktor mit einem Volumen von ca. 170 mL durchgeführt; 1 mmol des N-Kupplungspartners (Carbazol) und 3 mmol des C-Kupplungspartners (Diarylammin). [b] Diese Einträge wurden im 0.5-mmol-Maßstab in einem verschlossenen Reaktor mit einem Volumen von ca. 70 mL durchgeführt. [c] Für **3p** wurde NMR-spektroskopisch eine Ausbeute von 50 % ermittelt, aber aufgrund der schwierigen Auftrennung konnten nur 32 % isoliert werden.

Schema 2. Steuerung der Regioselektivität durch sterische und/oder elektronische Effekte, Reaktionsbedingungen: siehe Schema 1. Regioisomerenverhältnis in Klammern.

zeigten sich weniger hilfreich zum Erlangen der Regioselektivität (**3r** und **3s**, jeweils 2:1 und 1.5:1). Hierbei erfolgt die Funktionalisierung an der elektronenreicheren Position.

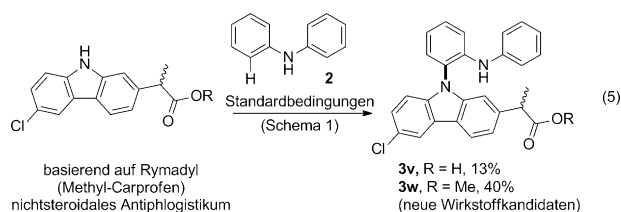
Durch unsere Methode können semi-isotopenmarkierte *ortho*-Diamine auf sehr effiziente Weise hergestellt werden. **3t** (tertiäres ^{15}N , 98 + %) und **3u** (sekundäres ^{15}N , 98 + %) konnten in wenigen Schritten mit 64 % Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 3).^[15]

Ein biologisch aktives Carbazol (Carprofen, ein nichtsteroidaler Entzündungshemmer), das von Pfizer unter dem



Schema 3. Zugang zu unsymmetrischen semi-isotopenmarkierten ^{15}N - ^{14}N -ortho-Diaminen mit absoluter regio-isotopischer Kontrolle.

Handelsnamen Rimadyl vermarktet wird,^[18] konnte ebenfalls in unserer Reaktion umgesetzt werden. Das entsprechende Kupplungsprodukt **3w** konnte mit einer vielversprechenden Ausbeute von 40 % erhalten werden.^[15,19] Wir sind zuversichtlich, dass unsere dehydrierende C-N-Kreuzkupplung potenziell zur schnelleren Synthese größerer Bibliotheken für neue Pharmazeutika verwendet werden kann.



Überraschenderweise führten unsymmetrische Carbazole systematisch zu chiralen C-N-Kreuzkupplungsprodukten. Die Chiralität hierbei ergibt sich durch die Hinderung der Rotationsachse entlang der C-N_{tert}-Bindung. Wir gehen davon aus, dass die intramolekulare N-H...N-Wasserstoffbrücke ein entscheidender Faktor für diese Hinderung ist.^[20] Das Produkt **3f** der Kondensierung von 3-Methoxycarbazol mit Diphenylamin zeigt beispielsweise eine hervorragende Trennung des Racemats bei analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase (OD-H-Säule, Abbildung 1). Auch das Produkt **3v**, das auf racemischem Carprofen basiert, wurde NMR-spektroskopisch als zwei Diastereomere charakterisiert. Eine Erhöhung der Temperatur bis auf 160 °C in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ führte dabei zu keiner internen Rotation um die C-N_{tert}-Achse auf der NMR-Zeitskala. Bei einer noch höheren Temperatur kommt es zur thermischen Zersetzung von **3v**, sodass eine mögliche Rotation nicht beobachtet werden konnte.^[15] Das chirale Produkt **3o**, das eine enantiomerenreinen Methoxygruppe trägt, wurde in 63 % Ausbeute als 1:1-Diastereomergemisch erhalten. Diese neuartigen C-N_{tert}-axial chiralen Moleküle könnten künftig beispielsweise als Liganden in metallkatalysierten enantioselektiven Synthesen Verwendung finden.

Diphenylamin wurde für erste mechanistische Studien unter Pseudo-Reaktionsbedingungen (mit D_1 -deutrierter Essigsäure und zunächst ohne Carbazol) umgesetzt (Experiment A, Schema 4).^[15] Wie erwartet findet eine signifikante

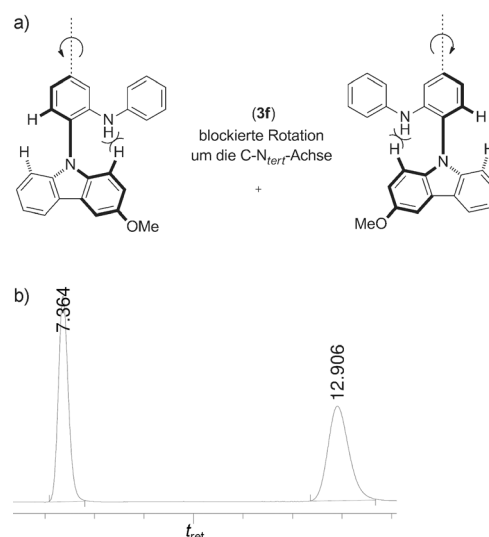
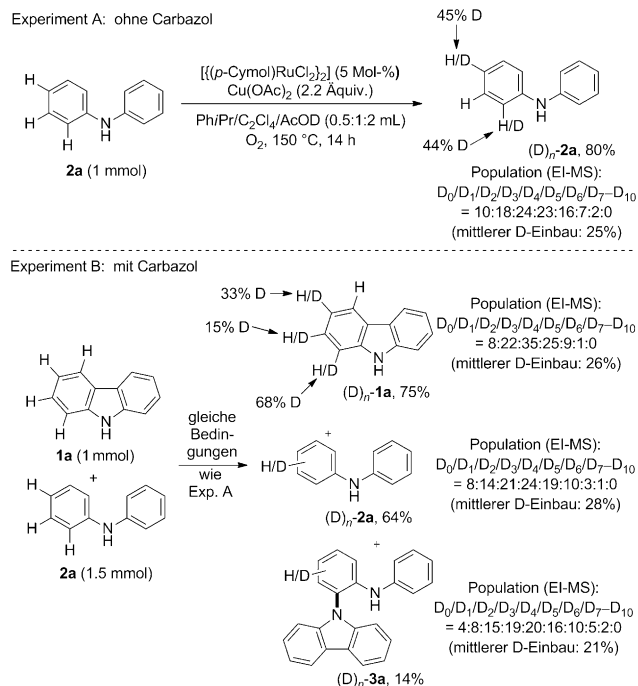


Abbildung 1. OD-H-HPLC-Profil von **3f**, Durchfluss: 1 mL min^{-1} in Hexan/*i*PrOH (97:3), UV/Vis-Detektor $\lambda = 254 \text{ nm}$. Horizontale Achse: Retentionszeit in Minuten: $t = 7.36 \text{ min}$, 50.8 % Integration, erstes Enantiomer; $t = 12.91 \text{ min}$, 49.2 % Integration, zweites Enantiomer.



Schema 4. H-D-Austauschexperimente.

reversible Metallierung-Deuterierung in *ortho*- (44 % D) und *para*-Position (46 % D) statt mit einem gesamten mittleren Deuteriumeinbau von 25 % D (massenspektrometrisch bestimmt). Interessanterweise erfolgt die Metallierung an den nucleophilsten *ortho*- und *para*-Positionen. Allerdings wird nur in *ortho*-Position eine neue C-N-Bindung gebildet. Ein zweites Experiment wurde in Anwesenheit von Carbazol durchgeführt (Experiment B, Schema 4). Das nicht umgesetzte Diphenylamin zeigte, wie auch in Experiment A, einen Deuterierungsgrad von 28 % D. Unter diesen Reaktionsbe-

dingungen ist also der C-H-Aktivierungsschritt – da reversibel – nicht geschwindigkeitsbestimmend. Wir vermuten, dass die reduktive Eliminierung der C-N-Bindung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion ist. Nicht umgesetztes Carbazol wies einen Deuterierungsgrad von 26 % D auf. Obwohl Carbazol als der N-Kupplungspartner fungiert, wird es also trotzdem unter diesen Reaktionsbedingungen signifikant (reversibel) C-H-aktiviert. Cu(OAc)₂ und O₂ scheinen keinen Einfluss auf den C-H-Aktivierungsschritt zu haben, denn bei der Durchführung von Experiment A ohne diese Komponenten, konnte ein signifikanter Deuterierungsgrad von 36 % D an Diphenylamin gefunden werden. Sie agieren also in einem späteren Schritt des Katalysezyklus, was sich grundlegend von der zuvor beschriebenen Homodimerisierung von Carbazolen unterscheidet und daher einen unterschiedlichen Reaktionsmechanismus vermuten lässt.^[13]

Hier wurde eine effiziente Ru-katalysierte Methode zur N-Carbazolierung von Diarylaminen entwickelt. Diese *ortho*-selektive, direkte, intermolekulare, dehydrierende C-N-Kreuzkupplung führt zu beispiellosen unsymmetrischen Diaminen. Diese CDC-Heteroaminierung braucht keine Voroxidierung von keinem der beiden Reaktionspartner und erfolgt ohne Zuhilfenahme chelatisierender dirigierender Gruppen. Wir werden künftig daran arbeiten, diese innovative dehydrierende C-N-Kreuzkupplung auf einfache, aber allgegenwärtige primäre Aniline, Phenole und andere gebräuchliche C-H-Aktivierungssubstrate zu übertragen.^[22] Tiefgründige mechanistische Untersuchungen sollen ebenfalls erfolgen.

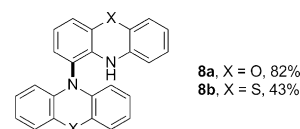
Eingegangen am 2. Oktober 2013,
veränderte Fassung am 31. Oktober 2013
Online veröffentlicht am 19. Februar 2014

Stichwörter: Axiale Chiralität · C-H-Aktivierung · Dehydrierende Kreuzkupplungen · Lauternamin · Oxidative Aminierung

- [1] Übersichtsartikel zur C-H-Bindungsaktivierung: a) V. S. Thirunavukkarasu, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 29; b) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, DOI: 10.1021/ar3002798; c) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 369; d) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 10382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10236; e) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 936; f) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5879; g) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8960; h) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, 45, 31; i) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3651; j) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 814; k) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 788; l) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4740; m) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1885; n) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11212; o) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147; p) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624; q) L.-M. Xu, B.-J. Li, Z. Yang, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 712; r) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677.

- [2] Ausgewählte Artikel zur dehydrierenden Kreuzkupplung: a) S. A. Girard, T. Knauber, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 76; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 74; b) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1215; c) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 335.
- [3] Über die Bedeutung N-haltiger Substrate: a) H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264. Übersichtsartikel zum Stand der Forschung bei Pd-katalysierten Aminierungen (Buchwald-Hartwig-Reaktion): b) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27; c) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338; d) J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, 455, 314; e) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534.
- [4] Aktueller Übersichtsartikel zur Hervorhebung der Anforderungen oxidativer C-H-Aminierungen: M.-L. Louillat, F. W. Patureau, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 901.
- [5] Das Carbazol und das Diphenylamin bleiben in der hierbei beschriebenen Methode aufgrund des aromatischen Charakters, trotz des Überschusses an Essigsäure, in ihrer neutralen Form. Um einen nukleophilen Charakter zu bewahren, scheint dies eine wichtige Rolle zu spielen.
- [6] Umfassende mechanistische Studien der reduktiven Eliminierung der C-N-Bindung: a) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8232. Übersichtsartikel: b) J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1936, zit. Lit.
- [7] H.-Y. Thu, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9048.
- [8] H. Zhao, M. Wang, W. Su, M. Hong, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1301.
- [9] B. Xiao, T.-J. Gong, J. Xu, Z.-J. Liu, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1466.
- [10] a) A. John, K. M. Nicholas, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4158; Siehe auch: b) X. Chen, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6790.
- [11] L. D. Tran, J. Roane, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 6159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6043.
- [12] Ausgewählte Beispiele: a) R. Shrestha, P. Mukherjee, Y. Tan, Z. C. Litman, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8480; b) C. Tang, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18924; c) M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, R. Kowalczyk, C. Bolm, M. Miura, *Org. Lett.* **2011**, 13, 359; d) E. J. Yoo, S. Ma, T.-S. Mei, K. S. L. Chan, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7652; e) Q. Shuai, G. Deng, Z. Chua, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 632; f) A. Armstrong, J. C. Collins, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2332; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2282; g) J. Y. Kim, S. H. Cho, J. Joseph, S. Chang, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 10095; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9899; h) D. Monguchi, T. Fujiwara, H. Furukawa, A. Mori, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1607; i) Q. Wang, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5178.
- [13] M.-L. Louillat, F. W. Patureau, *Org. Lett.* **2013**, 15, 164.
- [14] Ausgewählte Arbeiten zur Ru-katalysierten C-H-Aktivierung: a) L. Wang, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1083; b) M. Bhanuchandra, M. R. Yadav, R. K. Rit, M. R. Kuram, A. K. Sahoo, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5225; c) M. R. Yadav, R. K. Rit, A. K. Sahoo, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1638; d) V. S. Thirunavukkarasu, K. Raghuvanshi, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3286; e) S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 886; f) L. Ackermann, E. Diers, A. Manvar, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1154; g) L. Ackermann, A. V. Lygin, *Org. Lett.* **2012**, 14, 764; h) L. Ackermann, L. Wang, A. V. Lygin, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 177; i) R. K. Chinnagolla, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5246; j) R. K. Chinnagolla, S. Pimparkar, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3032; k) K. Padala, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1134; l) Y. Hashimoto, T. Orloff, K. Hirano, T. Satoh, C. Bolm, M. Miura, *Chem. Lett.* **2012**, 41, 151; m) Y. Hashimoto, K. Hirano, T. Satoh, F. Kakiuchi, M. Miura, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2058; n) K.-H. Kwon, D. W. Lee, C. S. Yi, *Organometallics* **2012**,

- 31, 495; o) B. Li, J. Ma, N. Wang, H. Feng, S. Xu, B. Wang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 736; p) J. Hu, S. Chen, Y. Sun, J. Yang, Y. Rao, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5030; q) M. K. Lakshman, A. C. Deb, R. R. Chamala, P. Pradhan, R. Pratap, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11400.
- [15] Siehe den experimentellen Teil in den Hintergrundinformationen.
- [16] Der Austausch von TCE gegen andere chlorierte oder bromierte Cosolventien/Additive, die üblicherweise Verwendung finden (z. B. Chlor- oder Brombenzole, Dichlor- oder Dibrombenzole, Hexabrombenzol, Tribrommethylen, Hexachlorbutadien usw.), führen zu einem signifikantem Ausbeuteverlust. Zu erwähnen ist, dass Spuren chlorierter Substrate nie detektiert werden konnten. Die Durchführung der Reaktion ohne TCE, aber mit stöchiometrischen Mengen Katalysator, führte zu einer Ausbeute von **3a** von 19 anstatt 64 %. Wir gehen also davon aus, dass TCE keine spezielle Rolle bei der (Re-)Oxidierung des Ru-Katalysators spielt.
- [17] Die Verbindung ist in diesem Patent erwähnt und von Merck angewendet: a) N. Blouin, W. Mitchell, C. Wang, S. Tierney, *Phenanthro[1,10,9,8-c,d,e,f,g]carbazole polymers and their use as organic semiconductors*, PCT Int. Appl., WO 2011018144 A2 20110217, **2011**; siehe auch: b) H. Chen, Y. Guo, X. Sun, D. Gao, Y. Liu, G. Yu, *J. Polym. Sci. Part A* **2013**, 51, 2208; c) Y. Li, L. Hao, H. Fu, W. Pisula, X. Feng, Z. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10088; d) C. Jiao, K.-W. Huang, J. Luo, K. Zhang, C. Chi, J. Wu, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4508; e) Y. Li, Z. Wang, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1385; f) G.-J. Zhao, K.-L. Han, *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 4788; g) W. Jiang, H. Qian, Y. Li, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7369.
- [18] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) S. M. Fox, S. A. Johnston, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **1997**, 210, 1493; b) F. Lapique, N. Muller, E. Payan, N. Dubois, P. Netter, *Clin. Pharmacokinet.* **1993**, 25, 115.
- [19] Die geringe Ausbeute von **3v** [13 %, Gl. (5)] ist vermutlich auf konkurrierende Zersetzungswege wie die Bildung unerwünschter decarboxylierter Produkte zurückzuführen. Die Ausgangs-
- verbindung (**1v**) konnte aufgrund starker Zersetzung nach der Reaktion nicht mehr detektiert werden. Die Durchführung der Reaktion bei niedrigerer Temperatur konnte ebenfalls die Ausbeute von **3v** nicht verbessern. Der entsprechende Methyl-ester (**1w**) erwies sich, mit einer Ausbeute des entsprechenden Produktes **3w** von 40 %, als effizienter.
- [20] Eine Chiralität basierend auf eine gehinderte pyramidale Inversion am sekundären NH-Atom wurde ebenfalls in Erwägung gezogen, jedoch als unwahrscheinlich angenommen. Diese Vermutung wurde durch die Analyse des nichtfunktionalisierten Produktes **3a** gestützt. Das bei HPLC an chiraler Phase (OD-H) aufgenommene Chromatogramm zeigte einen einzigen scharfen Peak (siehe die Hintergrundinformationen).
- [21] Wenn die Katalysatorvorstufe $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ gegen $[(p\text{-Cymol})\text{Ru}(\text{OAc})_2]$ ausgetauscht und dabei $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ weggelassen wird, ergeben sich nach der Reaktion nur Spuren des gewünschten Produktes **3a**. Dies führt zur Annahme, dass das Cu-Salz weitaus mehr ist als eine bloße Acetatquelle.



- [22] Auch Phenoxazin und Phenothiazin zeigen vielversprechende Reaktivität. Allerdings beschränkt sich diese auf die entsprechenden Homokupplungsprodukte. Versuche zur Heterokupplung mit Diarylaminen führten zu einem Gemisch aus Homo- und Heterokupplungsprodukten. Optimierte Bedingungen für die Homokupplung: Phenoxazin (1.0 mmol), $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ (0.0125 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.55 mmol), C_2Cl_4 (2 mL), Cumol (0.5 mL) und AcOH (0.125 mL), unter Standardbedingungen. Phenothiazin (2.0 mmol), $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ (0.025 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.25 mmol), C_2Cl_4 (4 mL), Cumol (1 mL) und AcOH (0.250 mL), unter Standardbedingungen.