

Praktische aerobe Oxidationen von Alkoholen und Aminen mit dem homogenen Kupfer/TEMPO- und verwandten Katalysatorsystemen**

Bradford L. Ryland und Shannon S. Stahl*

Aerobe Oxidationen · Alkohole · Amine · Kupfer · Nitroxylradikale

Oxidationen von Alkoholen und Aminen sind häufige Reaktionen in der Synthese organischer Moleküle im Labor und in der Industrie. Nach aeroben Oxidationsmethoden für diese Umwandlungen wurde lange geforscht, aber es existieren nur einige wenige praktische Verfahren, die Vorteile gegenüber klassischen Oxidationsmethoden bieten. Kürzlich entwickelte homogene Cu/TEMPO- und verwandte Katalysatorsysteme scheinen nun diese Lücke zu füllen. Die Reaktionen sind hoch chemoselektiv, tolerieren eine Bandbreite von funktionellen Gruppen und laufen oftmals schon bei Raumtemperatur mit der Umgebungsluft als Oxidationsmittel ab. Die Vorteile dieser aeroben Oxidationsmethoden werden in diesem Kurzaufsatz diskutiert, zusammen mit dem historischen Kontext und neueren Anwendungen.

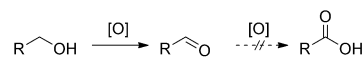
malerweise nicht an die Substratbandbreite und Effizienz konventioneller Alkoholorxidationen heran und werden daher selten in der Labor- oder industriellen Synthese von komplexen Molekülen eingesetzt.

1. Einleitung

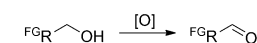
Aldehyde und Ketone sind häufige Zwischenstufen in der Synthese von Pharmazeutika, Agrochemikalien und Feinchemikalien, und sie werden oft durch die Oxidation von Alkohol hergestellt. Üblicherweise tragen die Zielmoleküle diverse funktionelle Gruppen, darunter Amine, schwefelhaltige Gruppen, Alkene und Heterocyklen. Wirkungsvolle Alkoholorxidationen müssen daher eine oder mehrere Formen von „Chemoselektivität“ aufweisen. Beispiele sind: A) die Oxidation eines primären Alkohols zu einem Aldehyd ohne Überoxidation zur Carbonsäure, B) die selektive Oxidation eines Alkohols in Gegenwart anderer oxidierbarer und/oder potentiell reaktionshemmender funktioneller Gruppen und C) die selektive Oxidation eines Alkohols in Gegenwart einer anderen Alkoholgruppe in einem Diol oder Polyol (Schema 1). Zahlreiche stöchiometrische Reagentien und katalytische Oxidationsmethoden wurden entwickelt, um diese Anforderungen zu erfüllen,^[1] es gibt aber ein anhaltendes Interesse an Methoden, die O₂ als Oxidationsmittel verwenden.^[2] Allerdings reichen aerobe Oxidationsmethoden nor-

In diesem Kurzaufsatz geben wir einen Überblick über Cu/TEMPO- (TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidiny-N-oxyl) und verwandte Cu/Nitroxyl-Katalysatorsysteme (Schema 2), die sich als einige der effizientesten Katalysatoren für aerobe Alkoholorxidationen erwiesen haben.^[3] Sie sind oft in der Lage, Umgebungsluft als Oxidationsmittel zu verwenden, sind mit aktivierten (allylischen, benzyllischen, propargylischen) und nichtaktivierten (aliphatischen) Alkoholen kompatibel und sind ähnlich chemoselektiv und kompatibel mit funktionellen Gruppen wie klassische Alkoholorxidationsmethoden. Jüngste mechanistische Studien lieferten die Grundlage für die Einführung von

A) Vergleich der Zwei- und Vierelektronenoxidation primärer Alkohole

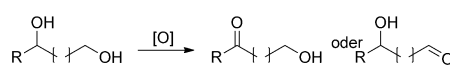


B) Oxidation von Alkoholen in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen



FGR = Alkene, Alkine, Heterocyklen, funktionelle Gruppen mit Schwefel/Stickstoffatomen

C) Vergleich der Oxidation primärer und sekundärer Alkohole

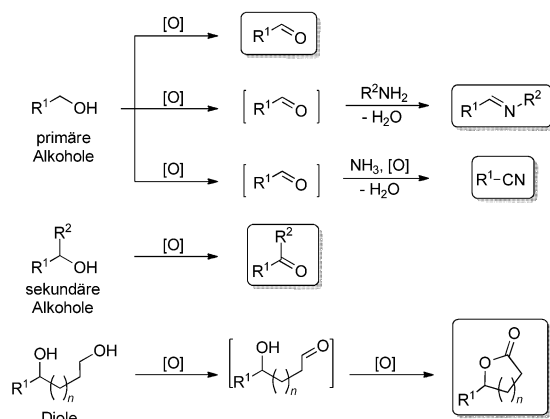


Schema 1. Herausforderungen bei der Herstellung von Chemoselektivität in Alkoholorxidationsreaktionen.

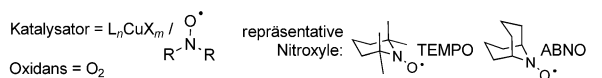
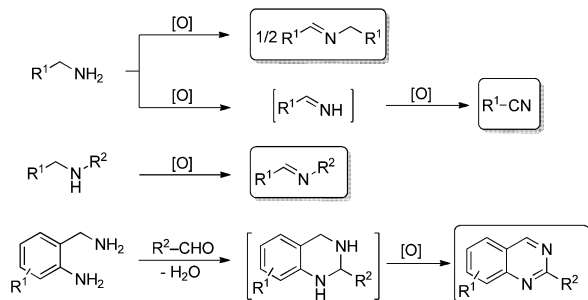
[*] B. L. Ryland, Prof. S. S. Stahl
Department of Chemistry, University of Wisconsin-Madison
1101 University Avenue, Madison, Wisconsin 53706 (USA)
E-Mail: stahl@chem.wisc.edu

[**] TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidiny-N-oxyl.

A) Aerobe Oxidation von Alkoholen



B) Aerobe Oxidation von Aminen



Schema 2. Aerobe Alkohol- und Aminoxidationsreaktionen, die durch Cu/Nitroxyl-Katalysatorsysteme vermittelt werden.

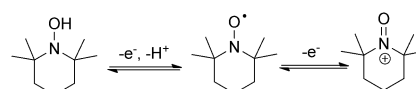
sterisch weniger gehinderten, bicyclischen Nitroxyl-Cokatalysatoren wie ABNO (ABNO = 9-Azabicyclo[3.3.1]nonan-N-oxyl; siehe Schema 2), mit denen die Effizienz und Bandbreite dieser Reaktionen beträchtlich erweitert werden konnte. Diese Methoden bieten zahlreiche Vorteile gegenüber früheren Cu-katalysierten aeroben Alkoholoxidationsmethoden ohne Nitroxyl-Cokatalysatoren.^[4] Ähnliche Cu/Nitroxyl-Katalysatorsysteme wurden auch für aerobe Oxidationen von Aminen eingeführt (Schema 2B) und für die Synthese von Iminen, Nitrilen und ungesättigten Heterocyclen genutzt. Weitere Varianten dieser Reaktionen sind Oxidationen von Diolen zu Lactonen und die oxidative Kupplung

von Alkoholen und Aminen. Insgesamt stellen diese Reaktionen einige der vielseitigsten aeroben Oxidationsmethoden dar, die derzeit in der Synthesechemie verfügbar sind.

2. Kupfer/TEMPO-katalysierte aerobe Oxidation von primären Alkoholen

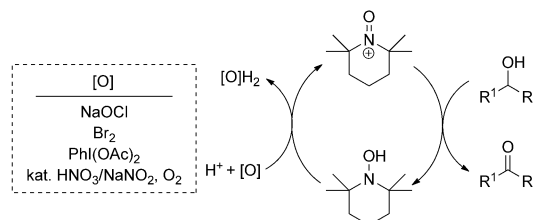
2.1. Nitroxyl-Katalysatoren in der Alkoholoxidation

TEMPO ist ein kommerziell erhältliches, stabiles Nitroxylradikal.^[5] Die Ein-Elektronen-Oxidation von TEMPO ergibt eine Oxoammoniumspezies (Schema 3), die bei Bedarf isoliert und als stöchiometrisches Oxidationsmittel eingesetzt



Schema 3. Unterschiedliche Oxidations- und Protonierungszustände von TEMPO.

werden kann.^[6] Die Oxoammonium-vermittelte Alkoholoxidation resultiert in der Zwei-Elektronen-Reduktion der Oxoammoniumspezies unter Bildung eines Hydroxylamins (oder einer Hydroxylammoniumspezies, je nach pH-Wert der Lösung). Zahlreiche Methoden wurden entwickelt, um katalytische Mengen an TEMPO zusammen mit einem preiswerten stöchiometrischen Oxidationsmittel wie Natriumhypochlorit (NaOCl), Brom oder $PhI(OAc)_2$ einsetzen zu können (Schema 4). Ein oft genutztes Syntheseprotokoll (die Anelli-Oxidation) verwendet katalytisches TEMPO (oder ein



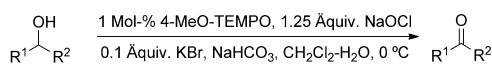
Schema 4. Hydroxylamin/Oxoammonium-Mechanismus der aeroben Alkoholoxidation mit verschiedenen terminalen Oxidationsmitteln.



Bradford L. Ryland erhielt 2008 seinen B.A. an der Columbia University, wo er bei Prof. Jack Norton forschte, und promovierte 2013 bei Prof. Shannon Stahl über den Mechanismus von homogenen Kupfer-katalysierten aeroben Oxidationsreaktionen. Aktuell ist er bei AkzoNobel in Brewster, NY (USA), beschäftigt.

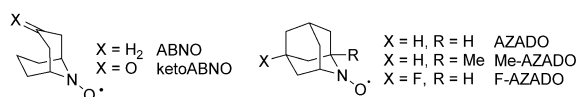


Shannon Stahl ist Professor für Chemie an der University of Wisconsin-Madison. Er erhielt seinen B.S. 1992 an der University of Illinois in Urbana-Champaign und promovierte 1997 am Caltech bei Prof. John Bercaw. Von 1997–1999 war er Postdoktorand bei Prof. Stephen Lippard am MIT. Seine Arbeitsgruppe ist auf die Charakterisierung und Entwicklung von aeroben Oxidationsreaktionen spezialisiert.



Schema 5. Die häufig eingesetzten Anelli-Oxidationsbedingungen für die Umwandlung von Alkoholen in Carbonylverbindungen.

TEMPO-Derivat) und Bromid in einem gepufferten organisch/wässrigen Zweiphasengemisch mit NaOCl als stöchiometrischem Oxidationsmittel (Schema 5).^[7] Jüngste Arbeiten von Iwabuchi^[8] und anderen^[9] haben gezeigt, dass bicyclische Nitroxylkatalysatoren wie ABNO, KetoABNO, AZADO, 1-Methyl-AZADO und 5-Fluor-AZADO (Schema 6) die Effizienz und Bandbreite dieser Reaktionen erheblich steigern können. Alkoholoxidationen mit TEMPO und verwandten Katalysatoren werden in Labor- und industriellen Synthesen breit eingesetzt und waren kürzlich das Thema eines umfassenden Artikels von Bobbitt, Brückner und Merbouh in *Organic Reactions*.^[10]



Schema 6. Bicyclische Nitroxyl-derivate, die die Effizienz und Bandbreite von Nitroxyl-katalysierten Alkoholoxidationen erweitern. AZADO = 2-Azaadamantan-N-oxyl.

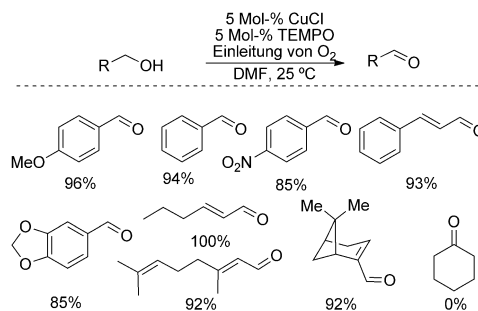
Beträchtliche Anstrengungen wurden unternommen, um Kokatalysatoren für die Zurückgewinnung der Oxoammoniumspezies mit O₂ als terminalem Oxidationsmittel zu entwickeln. Eine wichtige Entwicklung in diesem Bereich war die Identifizierung von NaNO₂, HNO₃ und anderen NO_x-Quellen, die an einem Disauerstoff-gekoppelten NO/NO₂-Redoxzyklus teilnehmen und die übergangsmetallfreie aerobe Oxidation von Alkoholen ermöglichen. Solche Methoden wurden zuerst für die TEMPO-basierte Alkoholoxidation entwickelt,^[11] allerdings bieten auch in diesen Reaktionen die bicyclischen Nitroxylkatalysatoren (siehe Schema 6) erhebliche Vorteile.^[12]

Die aerobe Alkoholoxidation mit Nitroxylkatalysatoren wurde auch mit Übergangsmetallsalzen (z. B. Mn,^[13] Fe,^[14] Co^[15] und Ce),^[16] Polyoxometallaten^[17] oder Metalloenzymen (Laccase)^[18] als Kokatalysatoren erreicht.^[19] Am ausführlichsten untersucht wurden die Reaktionen mit Cu-Kokatalysatoren, die eine besonders große Substratbreite bieten. Mechanistische Studien zeigten, dass die Reaktion nicht über den klassischen Hydroxylamin/Oxoammonium-Zyklus wie in Schema 4 verläuft, sondern einen kooperativen Mechanismus mit Ein-Elektronen-Redoxchemie am Cu und TEMPO beinhaltet. Diese präparativen und mechanistischen Entwicklungen stehen im Mittelpunkt der folgenden Diskussion.

2.2. Kupfer/Nitroxyl-Katalysatorsysteme für die aerobe Oxidation von primären Alkoholen

Die Verwendung von Cu/Nitroxyl-Katalysatoren für die aerobe Oxidation von Alkoholen wurde erstmals 1966 beschrieben, als Brackman und Gaasbeek zeigten, dass Di-*tert*-

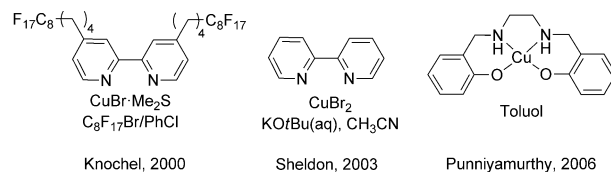
butylnitroxid die Oxidation von Methanol zu Formaldehyd durch Phenanthrolin/Cu^{II}-Komplexe in basischen Methanol-lösungen stark beschleunigt.^[20] Diese Arbeit wurde von der organischen Synthesechemie übersehen, bis sie 2004 in einem Übersichtsartikel über Nitroxylradikale durch Sheldon und Arends publik gemacht wurde.^[2b] Die präparative Bandbreite der Cu/Nitroxyl-katalysierten aeroben Alkoholoxidation wurde erstmals 1984 durch Semmelhack untersucht.^[21] Katalytisches CuCl und TEMPO in DMF vermittelt die Oxidation zahlreicher primärer (d. h. allylischer und benzyllischer) Alkohole (Schema 7). Aliphatische Alkohole sind weit weniger



Schema 7. Aerobe Oxidation von aktivierten Alkoholen durch CuCl/TEMPO in DMF nach Semmelhack.^[21]

reaktiv, und stöchiometrische Mengen von Kupfer und TEMPO werden benötigt, um diese Substrate unter den gegebenen Bedingungen zu oxidieren. Die erhöhte Reaktivität aktivierter Alkohole gibt sich in vielen der anderen Cu/TEMPO-Katalysatorsysteme zu erkennen, über die in den letzten Jahren berichtet wurde. In vielen dieser Studien wurde die Rolle verschiedener Kupferquellen, Liganden und/oder der Reaktionsbedingungen untersucht.^[22] Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten^[23] und fluorigen zweiphasigen Lösungsmitteln^[24] wurden beschrieben, ebenso wie immobilisierte Reaktionskomponenten (z. B. polymerfixierte Nitroxyle,^[25] Hilfsliganden^[26] und Metall-organische Gerüstverbindungen).^[27]

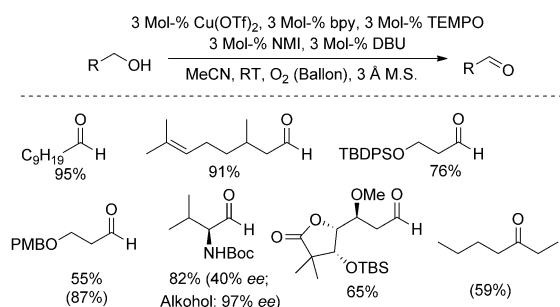
Im Jahr 2000 beschrieben Knochel und Mitarbeiter fluorige zweiphasige Reaktionsbedingungen, unter denen CuBr-Me₂S und ein Perfluoralkyl-substituierter Bipyridinligand die aerobe Oxidation von Alkoholen vermitteln konnten (Schema 8)^[24a] Dieses Katalysatorsystem war das erste, das auch zahlreiche aliphatische Alkohole oxidieren konnte. Eine gewisse Reaktivität gegenüber aliphatischen Alkoholen wurde auch mit einem Cu/Salen-Katalysatorsystem beobachtet, allerdings waren relativ harsche Bedingun-



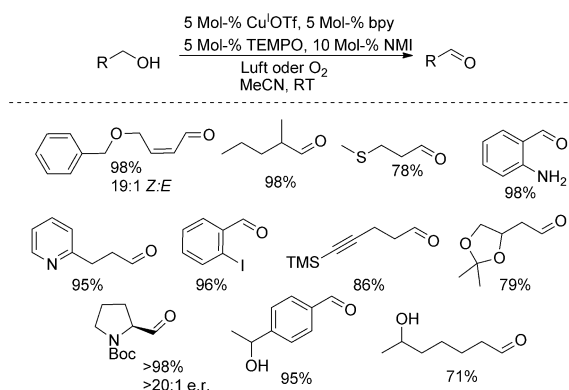
Schema 8. Ligand, Cu-Quelle und Lösungsmittel früher Cu/TEMPO-Katalysatorsysteme zur Oxidation von aliphatischen Alkoholen.^[24a,b,29,28]

gen erforderlich (100 °C, 7 Mol-% TEMPO, 21–25 h).^[28] 2003 beschrieben Sheldon und Mitarbeiter ein Katalysatorsystem aus CuBr₂/bpy/TEMPO/KOtBu (jeweils 5 Mol-%; bpy = 2,2'-Bipyridin) in Acetonitril/H₂O als Lösungsmittel, das die Oxidation von benzyllischen und allyllischen Alkoholen in ≤ 5 h bei Raumtemperatur mit Umgebungsluft als O₂-Quelle vermittelte.^[29] 1-Octanol konnte selektiv zu 1-Octanal oxidiert werden, hier waren jedoch eine höhere Temperatur und längere Reaktionszeit erforderlich (40 °C, 24 h).

In der Folgezeit entwickelten die Gruppen von Koskinen (Schema 9)^[30] und Stahl (Schema 10)^[31] zwei verwandte Katalysatorsysteme, die eine große Substratbreite in der Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden zeigten, ali-



Schema 9. Aerobe Oxidation von aliphatischen Alkoholen mit bpy/Cu^{II}/NMI/DBU/TEMPO nach Koskinen (GC-Ausbeuten in Klammern). NMI = *N*-Methylimidazol, DBU = 1,8-Diazabicycloundec-7-en.^[30]



Schema 10. Aerobe Oxidation von aliphatischen Alkoholen mit bpy/Cu^I/NMI/TEMPO nach Stahl.^[31]

phatische Substrate eingeschlossen. Das von Kumpulainen und Koskinen entwickelte Katalysatorsystem besteht aus Cu(OTf)₂/bpy/TEMPO, zwei heterocyclischen Basen, *N*-Methylimidazol (NMI) und 1,8-Diazabicycloundec-7-en (DBU) und einem 3 Å-Molekülsieb (M.S.). Die Oxidation einer Reihe von aliphatischen Alkoholen gelang bei Raumtemperatur in 1–5 h unter einer reinen O₂-Atmosphäre (Schema 9). Die Oxidation von Boc-geschütztem Valinol resultierte in einer erheblichen Epimerisierung des zur Aldehydgruppe benachbarten Stereozentrums, vermutlich wegen der Gegenwart der relativ starken organischen Base DBU (*pK*_a DBU-H⁺ = 24 in MeCN). Die Reaktion toleriert Alkene,

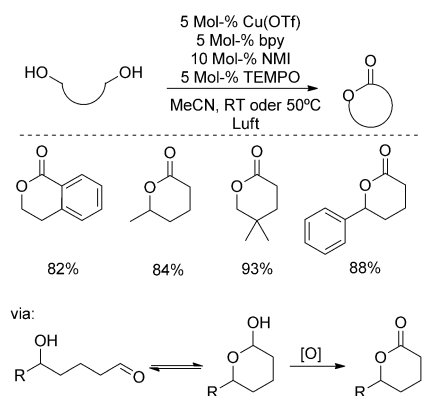
Ether, Ester und geschützte Amine und Alkohole. Varianten dieses Katalysatorsystems, die sich in der Art der organischen Base (NMI, DBU oder 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (DMAP)) unterscheiden, zeigten ausgezeichnete Aktivitäten in der aeroben Oxidation von allyllischen und benzyllischen Alkoholen.

Hoover und Stahl stießen auf eine erheblich verbesserte Aktivität, wenn sie eine Kupfer(I)- anstatt einer Kupfer(II)-Quelle verwendeten. Cu^I-Salze mit einem nicht-koordinierenden Anion (z. B. Cu^IOTf) waren besonders wirkungsvoll, und das CuOTf/bpy/TEMPO/NMI-Katalysatorsystem katalysierte die Oxidation von benzyllischen, allyllischen, propargyllischen und aliphatischen Alkoholen unter Umgebungsluft.^[31,32] Die meisten der Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, obwohl einige aliphatische Alkohole 50 °C benötigten, um vollen Umsatz zu erreichen. Neben ihrer einfachen Durchführung zeichnen sich diese Reaktionen auch durch einen sehr breiten Substratbereich aus (Schema 10). Viele funktionelle Gruppen, darunter Arylhalogenide, Aniline, Stickstoff- und Schwefelheterocyclen und Sulfide, werden toleriert. NMI ist eine deutlich schwächere Base als DBU (*pK*_a NMI-H⁺ = 14.3 in MeCN), und die Verwendung von NMI als organische Base ist vermutlich die Grundlage für die selektive Oxidation von (*Z*)-allyllischen Alkoholen ohne *cis-trans*-Isomerisierung des basenempfindlichen Enals und für die Retention der Enantioselektivität in der Oxidation von *N*-Boc-geschütztem Prolinol. Wie bei den meisten anderen Cu/TEMPO-Katalysatorsystemen waren sekundäre Alkohole wenig reaktiv; dafür wurde diese Eigenschaft ausgenutzt, um eine selektive Oxidation verschiedener Dirole, die primäre und sekundäre Alkoholgruppen aufweisen, zu erreichen.

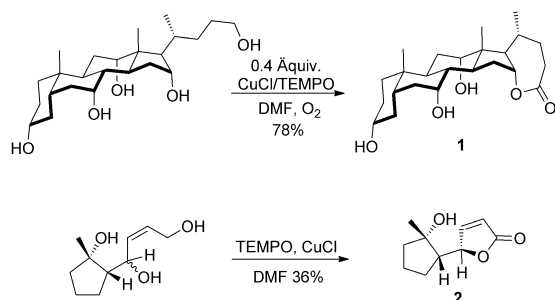
2.3. Kupfer/Nitroxyl-katalysierte aerobe Oxidation von primären Alkoholen in Tandemreaktionen oder sequenziellen Eintopfreaktionen

Die milden Reaktionsbedingungen bei der Cu/TEMPO-katalysierten Alkoholorxidation ermöglichen es, diese Reaktionen in Tandem- oder sequenziellen Reaktionen mit einer Aldehyd-Zwischenstufe einzusetzen. Ein Beispiel für dieses Konzept ist die Lactonisierung von Diolen. In Anlehnung an die selektive Oxidation von Diolen zeigten Hoover und Stahl, dass eine Reihe von 1,5-Diolen Lactonisierungen eingehen. Die Selektivität der Reaktion wird durch die Reaktivität der Alkoholgruppen kontrolliert, einschließlich Paaren von primären/sekundären und benzyllischen/aliphatischen Alkoholen sowie von primären Alkoholen in unterschiedlichen sterischen Umgebungen (Schema 11).^[31] Die starke Abhängigkeit dieser Reaktion von sterischen Faktoren zeigt sich eindrucksvoll in dem letzten Beispiel in Schema 11, wo das Lacton aus der selektiven Oxidation des primären aliphatischen Alkohols und nicht aus dem elektronisch aktivierten, sekundären benzyllischen Alkohol entsteht.

Die Cu/TEMPO-vermittelte Lactonisierung von Polyolen wurde für die Synthese von komplexeren Molekülen genutzt (Schema 12). Nonappa und Maitra synthetisierten das steroidale Lacton **1** durch selektive Oxidation des primären



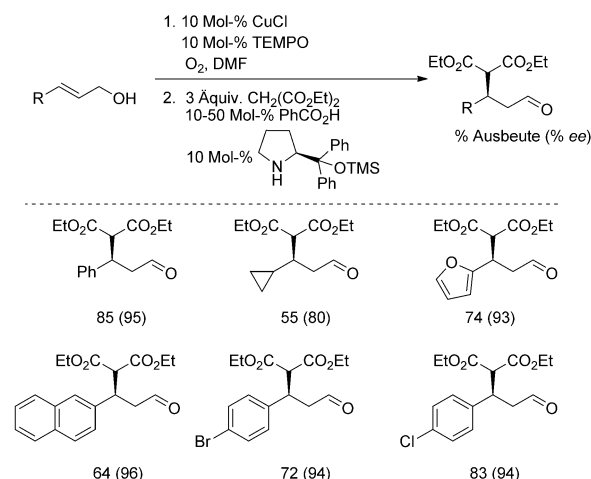
Schema 11. Cu/TEMPO-katalysierte aerobe Lactonisierung von Diolen.^[31]



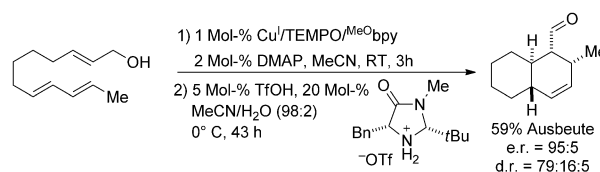
Schema 12. Anwendung von Cu/TEMPO-katalysierten aeroben Lactonisierungen in der Synthese.^[33,34]

Alkohols in Gegenwart mehrerer ungeschützter sekundärer Alkohole.^[33] Die Reaktion wurde unter Semmelhack-Bedingungen durchgeführt (0.4 Äquiv. CuCl/TEMPO),^[21] scheint aber auch für eines der neueren aeroben Katalysatorsysteme, die gute Reaktivitäten mit aliphatischen Alkoholen zeigten, gut geeignet zu sein (siehe Schema 11). In einer ähnlichen Anwendung wurde der Terpenoid-Vorläufer **2** durch Cu/TEMPO-vermittelte Oxidation des allylischen primären Alkohols hergestellt; Cyclisierung mit dem proximalen sekundären Alkohol in situ und weitere Oxidation lieferten das gewünschte Lacton.^[34]

Jang et al. zeigten, dass die Cu/TEMPO-katalysierte Oxidation von allylischen Alkoholen in eine Sequenz mit enantioselektiven organokatalytischen Michael-Additionen eingebunden werden kann, ohne dass der intermediäre Aldehyd isoliert werden müsste (Schema 13).^[35] Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus CuOTf/^{MeO}bpy/TEMPO/DMAP (^{MeO}bpy = 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin) erzeugten Christmann und Mitarbeiter selektiv (*E*)- α,β -ungesättigte Aldehyde aus einem Gemisch von (*Z*)- und (*E*)-allylischen Alkoholen. DMAP erwies sich als eine wirkungsvolle Alternative zu NMI als Kokatalysator und war genügend basisch, um die *cis-trans*-Isomerisierung des Enal-Produkts zu vermitteln. Diese Reaktionen wurden auch in einer Eintopfsequenz aus Alkoholoxidation und enantioselektiver organokatalytischer Diels-Alder-Reaktion eingesetzt (Schema 14).^[36]



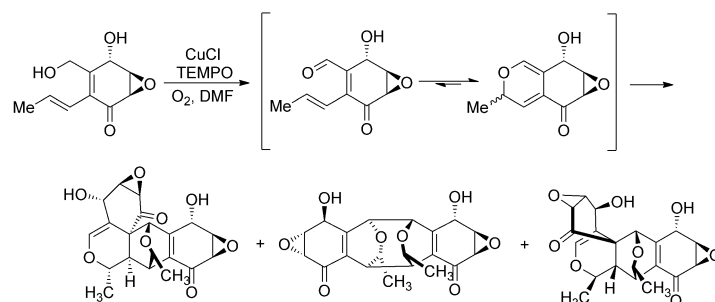
Schema 13. Sequenz aus Alkoholoxidation und konjugierter Addition nach Jang.^[41]



Schema 14. Eintopfreaktion aus allylischer Alkoholoxidation und Diels-Alder-Cyclisierung nach Christmann.^[36]

Masson und Jhu zeigten, dass Alkohole anstelle von Aldehyden in Passerini-Dreikomponentenkupplungen eingesetzt werden können, indem man den Alkohol in situ mit einem Cu/TEMPO-Katalysatorsystem oxidiert.^[37] Die Gruppen um Porco^[38] und Mehta^[39] verwendeten das Semmelhack-Katalysatorsystem (siehe Schema 7) in der Synthese von Epoxychinolen und verwandten Molekülen, um eine selektive Oxidation von primären Alkoholen zu erreichen. Das in Schema 15 gezeigte Beispiel verdeutlicht die Einbindung der Alkoholoxidation in einen Tandemprozess mit [4+2]- und [4+4]-Dimerisierungen als Zugang zu Epoxychinoid-Dimeren.^[38b] Die selektive Oxidation des primären allylischen Alkohols wurde bewerkstelligt, ohne dass der sekundäre allylische Alkohol geschützt werden musste. Versuche, die Alkoholoxidation mit MnO₂ oder Dess-Martin-Periodinan durchzuführen, führten zu einem Gemisch von Alkoholoxidationsprodukten. Cu/TEMPO-basierte Alkoholoxidationen wurden auch in zahlreichen anderen Synthesen von Naturstoffen und komplexen Molekülen genutzt.^[40]

Tandemreaktionen, die durch Cu/Nitroxyl-katalysierte Oxidationen von Aminen initiiert werden, sowie oxidative Kupplungen von Alkoholen und Aminen werden in den Abschnitten 5.2 und 6 besprochen. Zusammen mit den in diesem Abschnitt vorgestellten Reaktionen unterstreichen diese Anwendungen den erheblichen Nutzen von Cu/Nitroxyl-basierten Methoden in der organischen chemischen Synthese.



Schema 15. Sequenz aus Alkoholoxidation, 6 π -Elektrocyclisierung und Cycloaddition in der Synthese von epoxychinoiden Molekülen.^[38b]

2.4. Skalierbare Kupfer/TEMPO-katalysierte aerobe Alkoholoxidationen

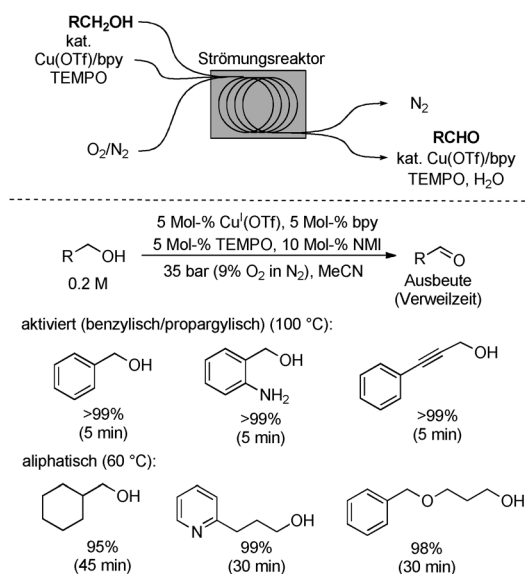
Die optimierten Bedingungen für Cu/TEMPO-katalysierte Alkoholoxidationen mit Umgebungsluft bei Raumtemperatur sind sehr bequem für Reaktionen im Labormaßstab. Die Effizienz und der Substratbereich dieser Reaktionen machen sie auch für Anwendungen in größerem Maßstab attraktiv; allerdings liegt der Entzündungspunkt von Acetonitril deutlich unterhalb der Raumtemperatur (2°C), und große Mengen von Acetonitril unter Luft oder O₂ stellen ein erhebliches Sicherheitsrisiko dar. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, besteht darin, die Reaktionen außerhalb der Entflammargrenzen des O₂/CH₃CN-Systems durchzuführen.^[41] Root und Stahl berichteten kürzlich über eine skalierbare Anwendung dieses Konzepts mithilfe eines kontinuierlichen Strömungsreaktors, der von Johnson und Mitarbeitern bei Eli Lilly entwickelt wurde.^[42,43] Die Reaktionen wurden durchgeführt, indem Lösungen des Katalysators und des Alkohols in verdünntem Sauerstoffgas (9 % O₂ in N₂; 35 bar Gesamtdruck) durch ein Edelstahlrohr bei 100°C geleitet wurden (Schema 16). Aus aktivierten Alkoholen

konnten bei Reaktorverweilzeiten von nur 5 min nahezu quantitative Ausbeuten der Aldehyde erzielt werden, und Benzylalkohol wurde in Mengen von 100 g oxidiert. Aliphatische Alkohole reagierten erwartungsgemäß langsamer (siehe Lit. [31]), und die Reaktionstemperatur musste auf 60°C gesenkt werden, um die Überoxidation der aliphatischen Aldehyde zu Carbonsäuren unter den Reaktionsbedingungen zu minimieren (Carbonsäuren hemmen den Katalysator-Turnover, was in einer unvollständigen Umsetzung des eingesetzten Alkohols resultiert). Nahezu quantitative Ausbeuten der aliphatischen Aldehyde wurde bei Verweilzeiten von 30–45 min erhalten. Diese Ergebnisse sind deutlich besser als analoge Reaktionen mit einem homogenen Pd-Katalysator, der in einer vorigen Studie mit dem gleichen Reaktor eingesetzt wurde.^[43] Der Pd(OAc)₂/Pyridin-Katalysator erforderte Verweilzeiten von 2.5–4.5 h, war nicht kompatibel mit primären aliphatischen Alkoholen (Überoxidation zur Säure vergiftete den Katalysator) und war wenig verträglich mit funktionellen Gruppen.

3. Mechanismen der Kupfer/TEMPO-katalysierten aeroben Oxidation von primären Alkoholen

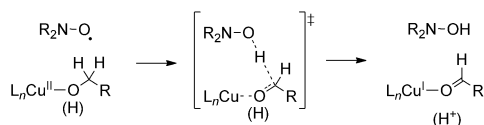
Die Kenntnis des Reaktionsmechanismus von Cu/TEMPO-katalysierten Alkoholoxidationen ist von grundlegender sowie auch praktischer Bedeutung. Die Beteiligung von drei offenschaligen Reagentien (Cu^{II}, TEMPO und O₂) an einer Zwei-Elektronen-Oxidation eines geschlossenschaligen organischen Moleküls wirft grundlegende Fragen zur elektronischen Kopplung zwischen den einzelnen Reaktionspartnern sowie zur Natur der sie verbindenden Redoxschritte auf. Der Ursprung der elektronischen Effekte, die die bevorzugte Oxidation von aktivierten gegenüber aliphatischen Alkoholen bedingen, und der sterischen Effekte, die die bevorzugte Oxidation von primären gegenüber sekundären Alkoholen bedingen, hat wichtige praktische Auswirkungen für die Entwicklung neuer Katalysatoren. Einblicke in einige dieser mechanistischen Aspekte wurden erzielt, dennoch bleiben viele Fragen unbeantwortet, und die Ergebnisse verschiedener Studien konnten bislang nicht ausreichend erklärt werden.

In ihrer 1966 durchgeführten Studie der Methanoloxidation mit (phen)Cu^{II}/Di-*tert*-butylnitroxyl schlugen Brackman und Gaasbeek vor, dass die Nitroxylspezies ein Wasserstoff-

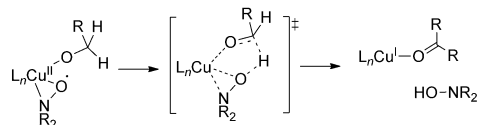


Schema 16. Kontinuierliches Strömungsverfahren für die Cu/TEMPO-katalysierte aerobe Alkoholoxidation.^[42]

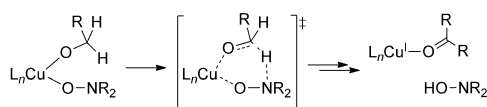
A) Bimolekularer Wasserstoffatomtransfer



B) H-Atomtransfer zum η^2 -Nitroxyl



C) H-Atom- oder Hydridtransfer zum η^1 -Nitroxyl oder Oxoammonium



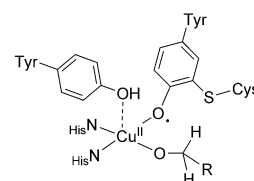
Scheme 17. Vorgeschlagene Reaktionsmechanismen für die Cu^{II} /TEMPO-vermittelte Alkoholoxidation.

atom von einem Cu^{II} -koordinierten Methanolmolekül abstrahiert (Schema 17A).^[20a] Es wurde angenommen, dass der Verlust des H-Atoms mit der Reduktion von Cu^{II} zu Cu^{I} und der Bildung des Formaldehyds einhergeht. Dass die Reaktion durch NaOCH_3 gehemmt wurde, wurde als Indiz für die Reaktion eines Methanoliganden, nicht etwa eines Methoxids interpretiert, sowie außerdem als Beweis gegen einen Hydridtransfermechanismus.

1984 schlugen Semmelhack und Mitarbeiter einen durch $\text{Cu}^{\text{I/II}}$ und O_2 vermittelten Zwei-Elektronen-Oxoammonium/Hydroxylamin-Redoxzyklus vor. Dieser Mechanismus erinnert an die TEMPO-katalysierte Alkoholoxidation mit anderen terminalen Oxidantien (Schema 4), wurde aber nicht im Detail untersucht, und auch die Brackman/Gaasbeek-Ergebnisse wurden nicht mit einbezogen. Contel, Fish und Mitarbeiter untersuchten ein fluoriges zweiphasiges Cu/TEMPO-System,^[24c,d] und der Verlust von EPR-Signalen während der Reaktion wurde als Indiz für einen Oxoammonium-Mechanismus interpretiert, obwohl auch eine β -Hydrid-Eliminierung aus einem Cu-Alkoxid in Betracht gezogen wurde. Semmelhack untermauerte diesen Vorschlag, indem er darauf hinwies, dass das Halbstufenpotential $E^{1/2}$ des $\text{CuCl}_2/\text{CuCl}$ -Redoxpaares 370 mV höher liegt als das TEMPO/TEMPO⁺-Potential; das $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ -Potential ist allerdings stark lösungsmittelabhängig. Während die katalytischen Reaktionen in DMF durchgeführt wurden, wurden die elektrochemischen Potentiale in Acetonitril gemessen. Stahl und Mitarbeiter zeigten kürzlich, dass das $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ -Potential in DMF niedriger ist als das TEMPO/TEMPO⁺-Potential, was ein Hinweis gegen einen Oxoammonium-basierten Mechanismus ist.^[44]

Sheldon et al. nahmen Semmelhacks Cu/TEMPO-katalysierte Alkoholoxidation 2003 genauer unter die Lupe.^[45] Sie ermittelten die kinetischen Isotopeneffekte (KIEs) durch intramolekulare Konkurrenzreaktion mit $[\text{D}_1]$ -*p*-Methoxybenzylalkohol (ArCHDOH) und bestimmten eine Hammett-

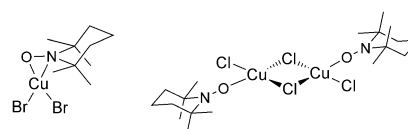
Korrelation für *para*- und *meta*-substituierte Benzylalkohole. Die Ergebnisse wurden mit analogen Daten von Alkoholoxidationen verglichen, die durch TEMPO⁺Cl[−], ein Ru/TEMPO-basiertes Katalysatorsystem, für das man eine metallorganische β -Hydrid-Eliminierung annimmt,^[19b] Galactoseoxidase (GOase)^[46] und ein niedermolekulares GOase-Mimetikum^[47] vermittelt wurden. Unterschiede zwischen dem Cu/TEMPO-System und den TEMPO⁺Cl[−]- und Ru/TEMPO-Systemen lieferten Indizien gegen Oxoammonium- und metallorganische Alkoholoxidationsmechanismen, während quantitative Übereinstimmungen zwischen den KIEs und Hammett'schen ρ -Werten für Cu/TEMPO, GOase und das GOase-Mimetikum zu dem Schluss führten, dass diese Systeme die Alkoholoxidation durch ähnliche Mechanismen vermitteln. GOase enthält ein Cu^{II} -Zentrum mit einem koordinierten Tyrosylradikalliganden (Schema 18), und der



Scheme 18. Darstellung des aktiven Zentrums der Galactoseoxidase; das Galactosesubstrat liegt als ein Alkoxidligand vor.

vorgeschlagene Alkoholoxidationsmechanismus umfasst einen H-Atom-Transfer von einem Alkoxidliganden auf das Oxyradikal.^[46] Sheldon und Mitarbeiter schlugen vor, dass Cu/TEMPO als ein GOase-Mimetikum agiert, wobei TEMPO vor der Abstraktion eines Wasserstoffatoms aus einem gebundenen Alkoxid als η^2 -Ligand an Cu^{II} koordiniert (Schema 17B). Der gleiche Mechanismus wurde auch für (bpy)Cu/TEMPO-Katalysatorsysteme formuliert.^[29]

Cu/TEMPO-Komplexe wurde kristallographisch charakterisiert, und es wurden Beispiele für η^1 - und η^2 -koordiniertes TEMPO gefunden (Schema 19).^[48] Diese Komplexe sind



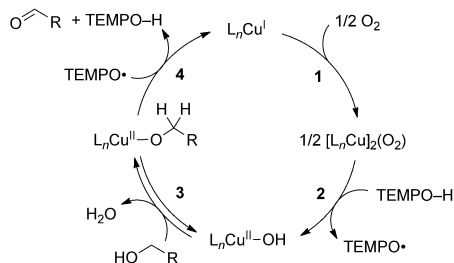
Scheme 19. Beispiele von kristallographisch charakterisierten Cu-TEMPO-Komplexen.

EPR-stumm, was für eine starke Kopplung zwischen den ungepaarten Elektronen von Cu^{II} und des Nitroxyliganden spricht. Strukturen dieser Art wurden mit DFT-Methoden untersucht, um Einblicke in die Natur des Wasserstofftransfers auf eine koordinierte Nitroxylgruppe zu gewinnen.^[49] Sowohl radikalische (H-Atom-Transfer) als auch Hydridtransfermechanismen wurden vorgeschlagen, wobei H-Transfers entweder zum Stickstoff- oder Sauerstoffatom eines koordinierten Nitroxyls in Betracht gezogen wurden. In der bislang überzeugendsten Studie identifizierten Baerends und

Mitarbeiter einen niederenergetischen Reaktionspfad für den intramolekularen Hydridtransfer von einem Cu-Alkoxid auf einen η^1 -O-kooordinierten Nitroxyliganden (siehe Schema 17C).^[49d] Diese Studien setzten ein Piperidinylnitroxid als Modellverbindung ein, der die sterischen Effekte des TEMPO-Moleküls fehlten, und es verbleibt die Aufgabe, die Ergebnisse mit experimentellen Daten in Einklang zu bringen, z. B. mit der Abhängigkeit erster Ordnung der Reaktion von der TEMPO-Konzentration.^[50]

Koskinen^[30] und Stahl^[50] führten kinetische Studien ihrer jeweiligen (bpy)Cu/TEMPO-katalysierten Alkoholoxidationen durch, und Stahl unternahm außerdem eine unabhängige vergleichende kinetische und mechanistische Studie der katalytischen Systeme von Semmelhack, Sheldon, Koskinen und Stahl (siehe Schemata 7–10).^[44] Mehrere Befunde belegen eindeutig, dass die (bpy)Cu/TEMPO-katalysierte Alkoholoxidation nicht über einen Oxoammonium-Mechanismus verläuft: 1) Für die (bpy)Cu/TEMPO- und TEMPO⁺-vermittelte Alkoholoxidation wurden unterschiedliche KIEs gemessen (ähnlich zu Sheldons Beobachtungen mit dem Semmelhack-System). 2) Unter den Reaktionsbedingungen ist das Cu^{II}/Cu^I-Halbstufenpotential $E^{1/2}$ zu niedrig, um TEMPOH oder TEMPO zur Oxoammoniumspezies zu oxidieren. 3) Es wurde gezeigt, dass die TEMPO⁺-vermittelte Alkoholoxidation kinetisch zu langsam ist, um zu den hohen Reaktionsgeschwindigkeiten, die mit den (bpy)Cu/TEMPO-Katalysatoren beobachtet wurden, beitragen zu können.^[44,50]

Die mechanistische Studie von Stahl und Mitarbeitern liefert die Grundlage für den vereinfachten Mechanismus in Schema 20 (siehe die Originalarbeit für eine ausführlichere



Schema 20. Mechanismen der (bpy)Cu/TEMPO-katalysierten Alkoholoxidation nach Stahl und Mitarbeitern.^[50,52]

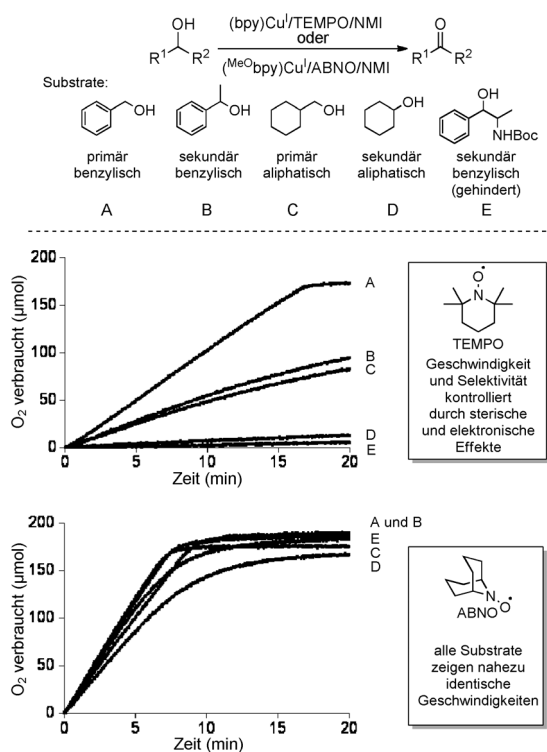
Diskussion).^[50] Die aerobe Oxidation von Cu^I und TEMPOH liefert eine Cu^{II}-OH-Spezies und TEMPO (Schritte 1 und 2). Diese Reaktionsfolge erklärt, weshalb eine starke Base wie KO^tBu oder DBU nicht benötigt wird, wenn ein Cu^I-Salz als Katalysatorquelle eingesetzt wird (siehe Schema 10): Die Base (L_nCu^{II}-OH) wird durch die Reaktion mit O₂ erzeugt. Wie oben angemerkt, bietet dies Vorteile für die Oxidation basenempfindlicher Substrate. Die Oxidation des Alkohols verläuft über die Bildung eines Vorgleichgewichts eines Cu^{II}-Alkoxids (Schritt 3), gefolgt vom Wasserstoffatomtransfer auf das TEMPO-Molekül (Schritt 4). Details des H-Atom-Transferschrittes konnten aus diesen Studien nicht abgeleitet werden, aber es wurde eine Abhängigkeit erster Ordnung von der TEMPO-Konzentration in Reaktionen von aliphatischen

Alkoholen beobachtet, und es fanden sich keine Hinweise für eine Wechselwirkung zwischen TEMPO und Cu^{II} unter den Reaktionsbedingungen.^[50,51] Diese Beobachtungen sind im Einklang mit einem bimolekularen H-Atom-Transferschritt, wie er ähnlich von Brackman und Gaasbeek vorgeschlagen wurde (Schema 17A). Allerdings kann auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, dass die Reaktion auch über eine geschwindigkeitsbestimmende Koordination von TEMPO an Cu^{II} mit anschließendem schnellen H-Atom-Transfer verläuft.

Die obigen Studien bieten wichtige Einblicke in den Ursprung der Reaktivitätsunterschiede zwischen aktivierten und aliphatischen Alkoholen.^[50] Benzylische Alkohole zeigen höhere Reaktionsgeschwindigkeiten und keine kinetische Abhängigkeit von der Alkohol- oder TEMPO-Konzentration. Eine Abhängigkeit von der Cu- und O₂-Konzentration lässt vermuten, dass die aerobe Oxidation des Cu-Katalysators (Schema 20) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion ist. Aliphatische Alkohole reagieren deutlich langsamer, und die Reaktionsgeschwindigkeit zeigt in diesem Fall eine Sättigungskurve bezüglich der Alkohol-Konzentration und eine Abhängigkeit erster Ordnung von der TEMPO-Konzentration. Diese Beobachtungen sind direkt in die Entwicklung eines neuen Cu/Nitroxyl-Katalysatorsystems eingeflossen, das im nächsten Abschnitt beschrieben wird.^[52]

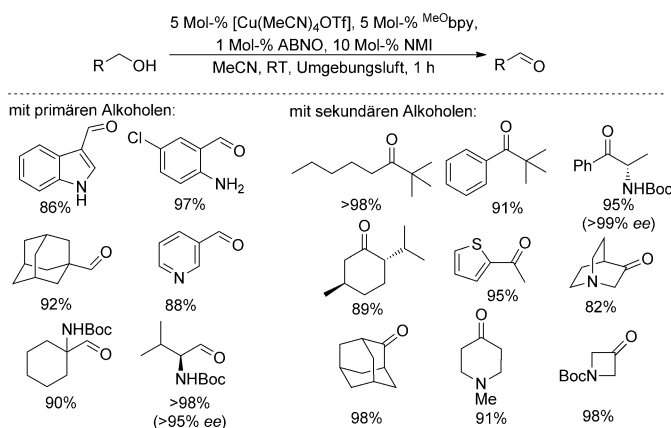
4. Verbesserte aerobe Alkoholoxidation mit bicyclischen Nitroxylderivaten

Stahl und Mitarbeiter setzten die oben beschriebenen mechanistischen Studien fort und testeten verschiedene Nitroxylderivate in der Hoffnung, höhere Reaktionsgeschwindigkeiten und/oder einen breiteren Substratbereich an aliphatischen Alkoholen zu erzielen.^[52] Sie untersuchten TEMPO-Analoga mit unterschiedlichen Redoxpotentialen und sterisch weniger gehinderte bicyclische Nitroxylderivate (ABNO, ketoABNO und AZADO) als Cokatalysatoren in Kombination mit CuOTf/bpy/NMI. Reaktionen mit benzylischen und aliphatischen primären und sekundären Alkoholen zeigen die eindrucksvollen Auswirkungen, den ein Austausch von TEMPO gegen ABNO unter ähnlichen, aber unabhängig optimierten Bedingungen hat (Schema 21). Insbesondere unter den Bedingungen des Cu/TEMPO-Systems wurden deutlich unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten für verschiedene Klassen von Alkoholen erhalten, mit den folgenden Trends: primäre benzylische > primäre aliphatische/sekundäre benzylische ≫ sekundäre aliphatische/sterisch gehinderte sekundäre benzylische. Dagegen ergab das Cu/ABNO-Katalysatorsystem nahezu identische Geschwindigkeiten mit allen Klassen von Alkoholen. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass der Austausch von TEMPO gegen ABNO den Alkoholoxidationsschritt deutlich beschleunigt (Schritt 4, Schema 20) und dass die Reaktionsgeschwindigkeit durch einen alkoholunabhängigen Schritt wie der aeroben Oxidation von Cu^I kontrolliert ist (Schritt 1, Schema 20). Diese Schlussfolgerung wird qualitativ durch zwei Befunde gestützt, nämlich dass 1) ein elektronenreicher bpy-Ligand (^{Me}O^{bpy}) die Reaktion beschleunigt, und dass 2) die ABNO-



Schema 21. Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten von fünf unterschiedlichen Alkoholen mit Cu⁺/TEMPO- und Cu⁺/ABNO-Alkoholoxidationssystemen. Daten aus Lit. [52]. Siehe Schema 10 und 22 für weitere Details der Reaktionsbedingungen.

Beladung von 5 auf 1 Mol-% gesenkt werden kann, ohne dass die Reaktion verlangsamt wird. Das optimierte Cu/ABNO-Katalysatorsystem zeigt eine exzellente Reaktivität mit einer großen Bandbreite von aktivierten und aliphatischen primären und sekundären Alkoholen, einschließlich solchen mit diversen funktionellen Gruppen und Stereozentren in Nachbarschaft zur Aldehydgruppe im Produkt (Schema 22). Die gute Reaktivität mit sekundären Alkoholen spiegelt zweifelsohne das schlankere sterische Profil der bicyclischen ABNO-Struktur im Vergleich zu TEMPO wider, obwohl die



Schema 22. Umsetzung von primären und sekundären Alkoholen unter Umgebungsbedingungen mit einem Cu/ABNO-Katalysatorsystem nach Stahl.^[52]

genaue Herkunft des sterischen Effekts erst noch aufgeklärt werden muss.

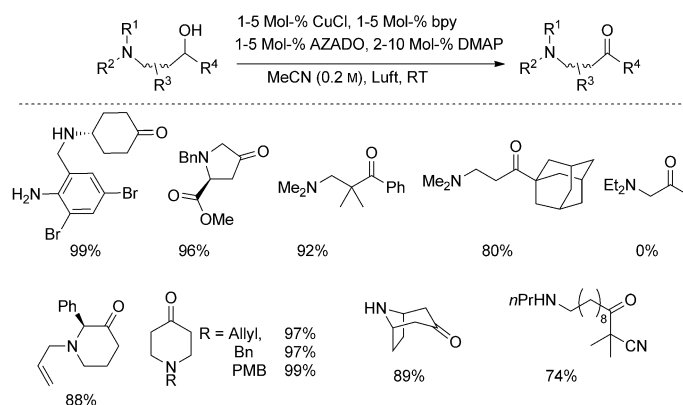
Iwabuchi und Mitarbeiter berichteten kürzlich über eine ähnliche Studie mit Cu/AZADO- und verwandten Katalysatorsystemen für die chemoselektive Oxidation von Alkoholgruppen in Substraten mit ungeschützten primären, sekundären und tertiären Aminsustituenten (Schema 23).^[53] Es wurde gezeigt, dass das Cu/AZADO-System für eine Auswahl von Substraten dieses Typs besser ist als einige konventionelle Alkoholoxidationsreagentien (z.B. Pyridiniumchlorochromat, Swern-Reagens, Dess-Martin-Periodinan und Tetrapropylammoniumperruthenat). Die Ergebnisse unterstreichen die verschiedenartige Reaktivität von Cu/Nitroxyl-Katalysatorsystemen im Vergleich zu Oxoammoniumreagentien. Letztere sind oftmals inkompatibel mit ungeschützten Aminen. Die Chemoselektivität der Reaktion könnte durch die höhere Acidität der O-H-Gruppe des Alkohols im Vergleich zum N-H der Amine erklärt werden. Diese höhere Acidität fördert die Bildung eines Cu-Alkoxids (siehe Schema 20), das für den Wasserstoffatomtransfer auf das Nitroxyl aktiviert ist. Die Methoden in Schema 22 und 23 gehören zu den effizientesten und allgemeinsten Alkoholoxidationsmethoden, die bisher beschrieben wurden (nicht-aerobe Methoden eingeschlossen), und sie bieten eine leistungsfähige Ergänzung zu den Cu/TEMPO-basierten Methoden, die eine hohe Selektivität für die Oxidation von primären Alkoholen aufweisen (siehe Schemata 9 und 10).

5. Kupfer/Nitroxyl-katalysierte aerobe Oxidation von Aminen

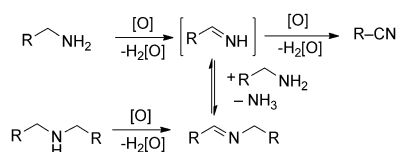
Die im vorigen Abschnitt vorgestellten Reaktionen haben gezeigt, dass Alkohole in Gegenwart von Aminen oxidiert werden können. Mehrere Forschungsgruppen haben nun auch Methoden für die Cu/Nitroxyl-katalysierte Oxidation von Aminen zu Iminen und Nitrilen (Schema 24) sowie ungesättigten Stickstoffheterocyclen (siehe Abschnitt 5.1) entwickelt. In einigen Fällen wurden auch rein Cu-katalysierte aerobe Oxidationen beschrieben (d.h. ohne Nitroxyl),^[54] allerdings ermöglicht die Verwendung eines Nitroxyl-Cokatalysators höhere Reaktionsgeschwindigkeiten, mildere Bedingungen und einen breiten Substratbereich.

5.1. Oxidation von primären und sekundären Aminen zu Iminen, Nitrilen und ungesättigten Heterocyclen

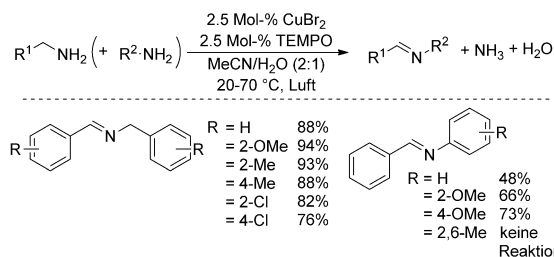
2012 berichteten die Gruppen um Kerton^[55] und Kanai^[56] unabhängig voneinander über Methoden für die Cu/Nitroxyl-katalysierte aerobe Oxidation von primären und sekundären Aminen. In Kertons Studie^[55] waren die Reaktionen zumeist auf sterisch ungehinderte, primäre benzyliche Amine beschränkt und führten über die Kondensation eines Aminsubstrats mit dem anfänglich gebildeten primären Imin zu homgekuppelten Iminen. In Gegenwart von elektronenreichen und/oder sterisch ungehinderten Anilinen konnten die Imine selektiv als Kreuzkuppelungsprodukte erhalten werden (Schema 25), während elektronenreiche Aniline in Abwe-



Schema 23. Selektive Oxidation verschiedener aminierter Alkoholsubstrate mit einem Cu/AZADO-Katalysatorsystem nach Iwabuchi.^[53]



Schema 24. Mechanismen und Produkte der Aminoxidation.

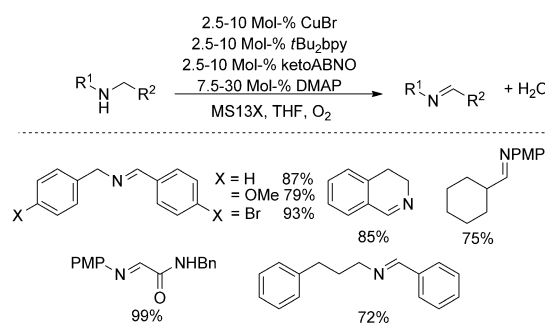


Schema 25. Cu/TEMPO-katalysierte Oxidation von primären benzyli-schen Aminen zu Iminen nach Kerton.^[55]

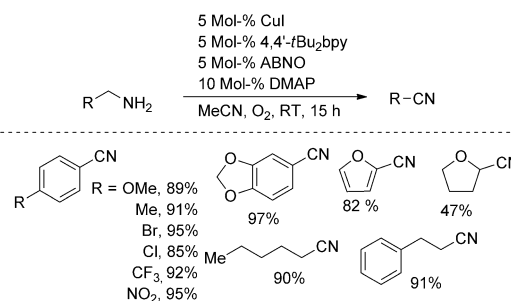
senheit von Benzylamin eine Homokupplung zu den entsprechenden Azoverbindungen eingingen.

Kanai und Mitarbeiter entwickelten ein anderes Katalysatorsystem, das ketoABNO anstatt TEMPO als Cokatalysator einsetzt.^[56] Sie erzielten ähnliche Homokupplungen von primären benzyli-schen Aminen, einschließlich α -Methylbenzylamin, das unter Kertons Bedingungen nur geringe Ausbeuten ergab. Das schlankere sterische Profil von ketoABNO im Vergleich zu TEMPO trägt vermutlich zu dem breiteren Substratbereich dieses Katalysatorsystems bei. Zum Beispiel ermöglichte es die aerobe Oxidation von sekundären Aminen zu den entsprechenden Iminen (Schema 26). Während benzyli-sche Substrate am besten reagierten, konnte auch eine Reihe von anderen Substraten wirkungsvoll umgesetzt werden, z. B. PMP-substituierte aliphatische Amine.

Kim und Stahl berichteten über ein Katalysatorsystem, das die selektive Oxidation von benzyli-schen und aliphatischen primären Aminen zu Nitrilen bei nur minimaler Bildung der Imin-Homokupplungsprodukte ermöglicht (Sche-



Schema 26. Cu/ketoABNO-katalysierte Oxidation von sekundären Aminen nach Kanai.^[56] PMP = *para*-Methoxyphenyl.

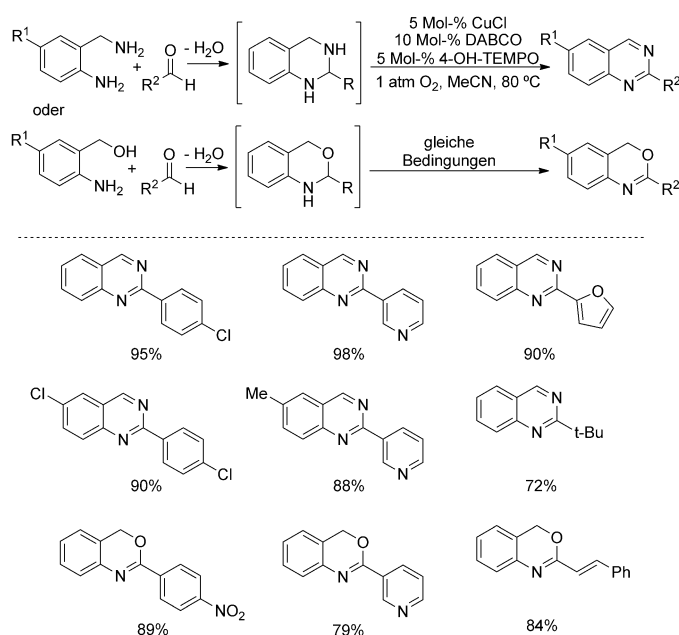


Schema 27. Cu/ABNO-katalysierte Oxidation von primären Aminen zu Nitrilen nach Stahl.^[57]

ma 27; siehe auch Schema 24).^[57] ABNO wurde als Nitroxyl-Cokatalysator eingesetzt, und die Reaktion verläuft effizient bei Raumtemperatur mit einer Vielzahl von allyli-schen, benzyli-schen und aliphatischen Substraten (Schema 27). Die Ähnlichkeit zwischen diesem Katalysatorsystem und dem von Kanai für die Bildung von Iminen ist bemerkenswert und zeigt, wie kleine Änderungen der Reaktionsbedingungen und/oder der Ligandenarchitektur die Produktselektivität verändern können. Die Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel erwies sich als ein wichtiger Faktor für die selektive Bildung von Nitrilen.

5.2. Kupfer/Nitroxyl-katalysierte aerobe Oxidationen in Tandem- oder sequenziellen Eintopfreaktionen

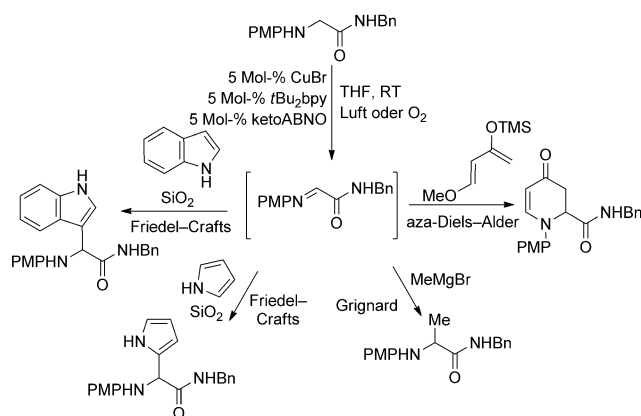
Kupfer/Nitroxyl-katalysierte Aminoxidationen wurden in Tandemreaktionssequenzen eingebaut. Han und Mitarbeiter zeigten, dass 2-Aminobenzylamine und Alkohole in situ mit Aldehyden kondensiert werden können, gefolgt von der Oxidation des sekundären Amins unter Bildung der entsprechenden Chinazolin- und 4*H*-3,1-Benzoxazin-Heterocyclen (Schema 28).^[58] Als Katalysatorsystem wurde ein von



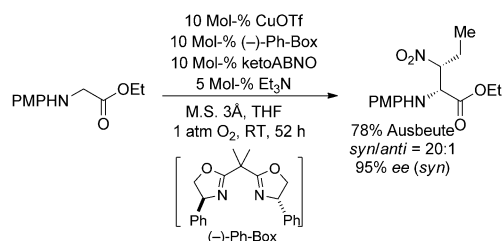
Schema 28. Sequenz aus Kondensation und Aminoxidation für die Synthese von Chinazolinen und 4*H*-3,1-Benzoxazinen nach Han.^[58]

Sekar und Mitarbeitern entwickelter Alkoholoxidationskatalysator übernommen.^[22h] Der zweite Oxidationsschritt für die Umwandlung von Dihydrochinazolin in Chinazolin ist schnell und benötigt eventuell keinen Katalysator.

Kanai und Mitarbeiter zeigten, dass Imine, die aus der Cu/ketoABNO-katalysierten Oxidation von sekundären Aminen hervorgehen, sehr geeignete Substrate für nachfolgende In-situ-Reaktionen sind.^[56] Beispiele sind sequenzielle Grignard-Additionen, Tandem-Friedel-Crafts-Additionen, Aza-Diels-Alder-Cycloadditionen und Strecker-Reaktionen (Schema 29). Das vielleicht bemerkenswerteste Beispiel ist eine Tandemsequenz aus einer Aminoxidation und einer Nitroalkan-Addition in Gegenwart eines Cu-Katalysators mit einem chiralen Bisoxazolinliganden, (–)-Ph-Box (Schema 30). Das resultierende Produkt wird in einer exzellenten Diastereo- und Enantioselektivität erhalten. Insgesamt stellen diese Reaktionen eine eindrucksvolle Klasse von dehydrierenden Kreuzkupplungen dar.^[59]



Schema 29. Aminoxidations-/Additions-Tandemreaktionen nach Kanai.^[56]

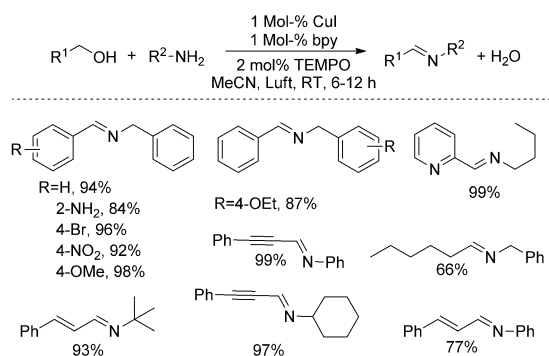


Schema 30. Aminoxidation und anschließende enantioselective Aza-Henry-Reaktion mit einem einzigen chiralen Cu-Komplex.

6. Oxidative Kupplungen von Alkoholen und Aminen

Alkohole sind als Ausgangsmaterialien typischerweise leichter verfügbar als Amine. Neuere Studien mehrerer Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass Cu/Nitroxyl-Katalysatorsysteme die effiziente Bildung von Iminen, Nitrilen und Stickstoffheterocyclen durch die aerobe oxidative Kupplung von Alkoholen mit Aminen ermöglichen. Solche Reaktionen nutzen die Chemo-selektivität des Cu/Nitroxyl-Systems für die Alkohol- gegenüber der Aminoxidation aus (siehe Abschnitt 4).

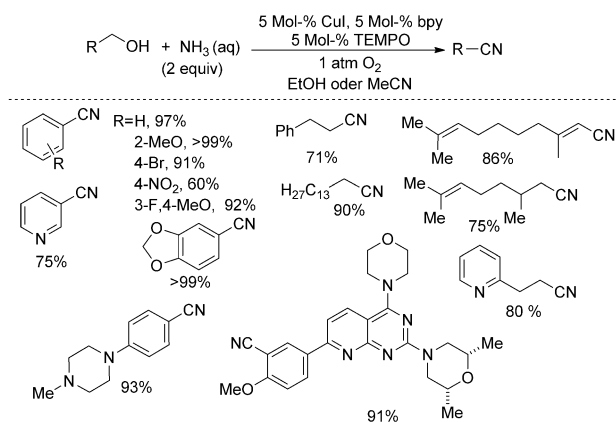
Xu und Mitarbeiter berichteten über eine wirkungsvolle Methode für die Herstellung von Iminen aus primären Alkoholen und Aminen bei Raumtemperatur unter Umgebungsluft (Schema 31).^[60] Benzyl-, Cinnamyl- und Phenylpropargylalkohole waren besonders geeignete Kupplungspartner für eine Bandbreite von aliphatischen und benzyli-schen Amin- und Anilinderivaten, obwohl die Isolierung des resultierenden Imins die Bestimmung der Ausbeute verkomplizierte. Zwei aliphatische Amine konnten effizient umgesetzt werden, dies allerdings verkomplizierte die Produktisolierung die Bestimmung der Ausbeute. Ideal wäre, dass labile Produkte dieses Typs nicht isoliert werden müssten, und zukünftige Arbeiten, die auf In-situ-Umwandlungen der Produkte abzielen, könnten den präparativen Nutzen solcher Reaktionen erheblich steigern. 2-Pyridylmethanol ist



Schema 31. Oxidative Kupplung von primären Alkoholen mit Aminen zu Iminen nach Xu.^[60]

für Cu/TEMPO ein schwieriges Substrat für die Oxidation zum Aldehyd (siehe Schema 10),^[31] geht aber unter den Reaktionsbedingungen in Schema 31 eine effiziente oxidative Kupplung ein. Diese Beobachtung könnte bedeuten, dass das Aminsubstrat die reaktionshemmende Wirkung des potenziell chelatisierenden Pyridylsubstituenten minimiert.

Die oxidative Kupplung von Alkoholen (oder Aldehyden) und Ammoniak bietet eine effiziente Route zu Nitrilen. Schon 1966 bemerkten Gaasbeek et al., dass (phen)Cu/Di-*tert*-butylnitroxyl Methanol und Ammoniak zu HCN umsetzen kann,^[20] erforschten diese Reaktivität aber nicht mit anderen Alkoholen. 1989 beschrieben Capdevielle und Mitarbeiter eine Cu-katalysierte aerobe Oxidationsmethode für die Umsetzung von aromatischen Aldehyden zu Nitrilen ohne Nitroxyl als Kokatalysator.^[61,62] 2013 berichteten die Gruppen von Tao,^[63] Huang,^[64] Stahl^[57] und Muldoon^[65] unabhängig voneinander über katalytische Methoden für die Umwandlung von primären Alkoholen zu Nitrilen mit Cu/TEMPO-Katalysatorsystemen in der Gegenwart von wässrigem Ammoniak. Die von Huang und Mitarbeitern vorgestellte Methode ist die vielseitigste; sie ermöglicht die Umsetzung von sowohl aktivierten als auch aliphatischen Alkoholen zu Nitrilen (Schema 32). Wie andere Cu/Nitroxyl-Oxidationsme-

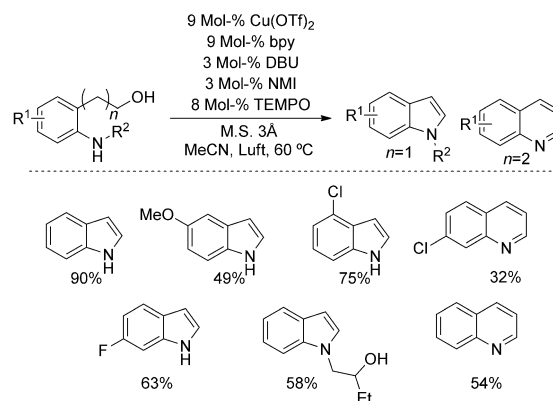


Schema 32. Herstellung von aliphatischen, aromatischen und allylischen Nitrilen aus primären Alkoholen nach Huang.^[64]

thoden ist sie ausgezeichnet kompatibel mit funktionellen Gruppen und kann in vielen Fällen bei Raumtemperatur ausgeführt werden. Aromatische Nitrile sind besonders vielseitige Zwischenstufen, und mehrere Benzonitril-derivate wurden durch klassische Reaktionen *in situ* weiter umgesetzt, z. B. in ein Aryltetrazol, ein Imidazolin, ein Oxazolin, ein Thiazolin und ein Triazolopyridin.^[64]

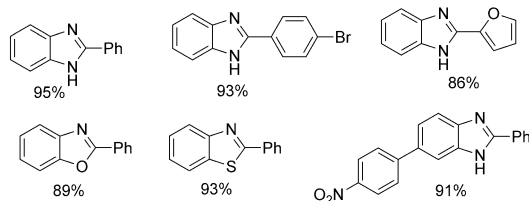
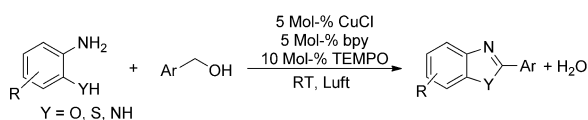
Tao verwendete eine andere Cu-Quelle und ein anderes Lösungsmittel ($Cu(NO_3)_2$ und DMSO) bei 80 °C und setzte damit eine breite Auswahl von benzylicen und allylischen Alkoholen und Aldehyden zu den entsprechenden Nitrilen um. Stahl identifizierten ähnliche Bedingungen wie Tao und wendeten diese auf mehrere benzyliche Alkohole an. Muldoon beobachtete, dass NaOH die Reaktionen beschleunigt und identifizierte Bedingungen für die Umwandlung von Arylaldehyden zu Nitrilen mit Luft als O_2 -Quelle. Bei erhöhten Drücken von verdünntem O_2 (8 % O_2 in N_2) war es möglich, die Katalysatorbeladung auf 1 Mol-% zu senken.^[65]

Intra- und intermolekulare oxidative Kupplungen von Alkoholen und Aminen können zur Herstellung von ungesättigten Heterocyclen genutzt werden. Muldoon und Mitarbeiter berichteten über eines der ersten Beispiele für dieses Konzept in der Oxidation von Hydroxyalkyl-substituierten Anilinen, die zur Bildung von Indolen und Chinolinen führt (Schema 33).^[66] Ein Indol, das einen ungeschützten sekundären Alkoholsubstituenten trägt, konnte hergestellt werden, was die niedrige Reaktivität von sekundären Alkoholen unter Cu/TEMPO-Oxidationsbedingungen unterstreicht (siehe Schema 10 und 11).

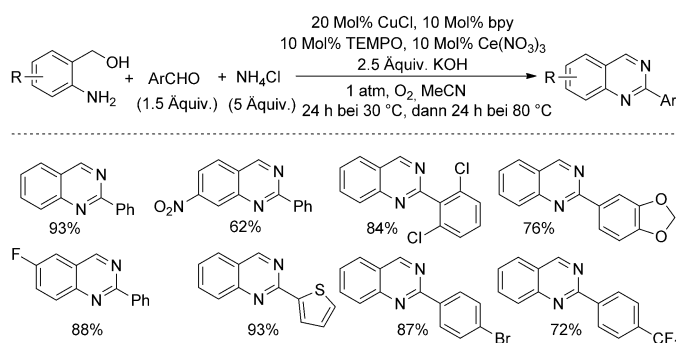


Schema 33. Alkoholoxidation/Aminkondensation zur Herstellung von Indolen und Chinolinen nach Muldoon.^[66]

Die leichte Oxidation von benzylicen Alkoholen zu Benzaldehyden bildet die Grundlage weiterer oxidativer Kupplungsverfahren zur Bildung von aromatischen Heterocyclen (Schema 34 und 35). Lu und Mitarbeiter entwickelten die Reaktion von Phenylendiamin mit aromatischen Alkoholen zur Bildung von 2-Arylbenzimidazolen unter lösungsmittelfreien Bedingungen mit $CuCl$, bpy und TEMPO (Schema 35).^[68] Die Reaktion beginnt mit der Bildung des Benzaldehyds, gefolgt von der Kondensation der drei Komponenten und der Oxidation des heterocyclischen Rings.



Schema 34. Synthese von Benzimidazolen, Benzoxazolen und Benzothiazolen durch oxidative Kupplung von aromatischen Alkoholen mit *ortho*-Aminoanilinen, Phenolen und Thiophenolen nach Lu.^[64]



Schema 35. Dreikomponentensynthese von Chinazolinen aus 2-Aminobenzylalkoholen, einem Arylaldehyd und Ammoniumchlorid nach Wu.^[68]

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die Entwicklung von aeroben Oxidationsreaktionen für die chemische Synthese ist ein intensiv erforschtes Thema in der organischen Chemie, und praktische Methoden, die für eine breite Anwendung im Labor geeignet wären, waren lange Zeit nicht verfügbar. Das hier beschriebene Cu/TEMPO-System und verwandte Katalysatorsysteme zeigen einen Grad an Praxistauglichkeit, der in ihrem weitverbreiteten Einsatz resultieren könnte. In ihrer Bandbreite, Selektivität, Effizienz und Vorhersagbarkeit kommen sie vielen konventionellen Oxidationsmethoden nahe oder übertreffen diese sogar. Die Verwendung von Umgebungsluft als Oxidationsmittel, Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur und gebräuchliche organische Lösungsmittel wie Acetonitril gewähren eine bequeme Reaktionsführung. Hinzu kommen hohe Reaktionsgeschwindigkeiten und leicht verfügbare Reagentien, was diese Reaktionen zu idealen Kandidaten für industrielle Anwendungen macht. Zukünftige Arbeiten in diese Richtung sollten auf die Identifizierung preiswerterer Katalysatorbestandteile und neuer Katalysatoren abzielen, die bei niedrigeren Beladungen eingesetzt werden können.

Die innige Kopplung der Cu^I/Cu^{II}- und TEMPOH/TEMPO-Redoxprozesse ähnelt dem Reaktionsmechanismus der Galactoseoxidase, bei dem zwei Ein-Elektronen-Redoxpart-

ner effizient die Zwei-Elektronen-Oxidation eines organischen Moleküls vermitteln. Solche Reaktionspfade verweisen auf eine leistungsfähige Strategie für die Verwendung von Übergangsmetallen der ersten Reihe als Alternative zu den häufig eingesetzten Edelmetallkatalysatoren. Allerdings sind einige Aspekte des Reaktionsmechanismus noch ungeklärt (siehe Abschnitt 3), und zukünftige Studien werden nötig sein, um weitere Einblicke zu gewinnen, die die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme anleiten können.

Die Forschung hat erst begonnen, die synthetische Bandbreite dieser Katalysatorsysteme im ganzen Umfang zu realisieren. Die meisten der bisher beschriebenen Arbeiten zielten auf einfache Dehydrierungsreaktionen ab, wie z. B. die Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen oder von Aminen zu Iminen und Nitrilen. Die in den Abschnitten 2.3, 5.2 und 6 vorgestellten Reaktionen zeigen, dass diese Katalysatorsysteme leicht in Tandem- und sequenzielle Eintopfumwandlungen eingebaut werden können, die effiziente Routen zu substituierten Heterocyclen und anderen Molekülen aus einfachen Vorstufen bieten. Reaktionen dieses Typs sind vielversprechend für die Verwendung in der medizinischen Chemie und für Anwendungen, wo ein schneller Zugang zu diversen Strukturtypen gesucht wird. Die weitere Entdeckung und kreative Implementierung von Mehrkomponenten- und Tandemreaktionen, die Katalysatorsysteme des hier beschriebenen Typs verwenden, ist unumgänglich und wird die Entwicklung verbesserter Katalysatorsysteme fördern.

Danksagung

Wir danken Kelsey Miles, Janelle Steves und Dr. Jinho Kim für Hilfe bei der Anfertigung des Manuskripts sowie einer Reihe von Organisationen, die unsere anfänglichen Arbeiten über Cu/Nitroxyl-katalysierte aerobe Oxidationen finanziell unterstützt haben: Camille and Henry Dreyfus Foundation (Environmental Chemistry Postdoctoral Fellowship für Dr. Jessica Hoover), National Institutes of Health (RC1-GM091161 und NIGMS T32 GM008505) und American Chemical Society Green Chemistry Institute—Pharmaceutical Roundtable. Die neueren Synthesestudien unserer Arbeitsgruppe wurden durch mehrere pharmazeutische Firmen unterstützt (Eli Lilly, Pfizer, und Merck), unsere mechanistischen Studien erhielten Förderung durch das Department of Energy (DE-FG02-05ER15690).

Eingegangen am 7. März 2014

Online veröffentlicht am 7. Juli 2014

- [1] a) G. Tojo, M. Fernández in *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones* (Hrsg.: G. Tojo), Springer, New York, **2010**; b) G. Tojo, M. Fernández in *Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids* (Hrsg.: G. Tojo), Springer, New York, **2010**.
- [2] Übersichten über aerobe Alkoholorxidationen: a) I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon in *Modern Oxidation Methods* (Hrsg.: J.-E. Bäckvall), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 83–118; b) T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3037–3058; c) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, I. Chellé-Regnaut, A. Gautier,

- R. Dumeunier, F. Philippart, K. Doda, J.-L. Mutoonkole, S. M. Brown, C. J. Urch, *Adv. Inorg. Chem.* **2004**, 56, 211–240; d) B.-Z. Zhan, A. Thompson, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2917–2935; e) M. J. Schultz, M. S. Sigman, *Tetrahedron* **2006**, 62, 8227–8241; f) T. Matsumoto, M. Ueno, N. Wang, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 196–214; g) C. Parmeggiani, F. Cardona, *Green Chem.* **2012**, 14, 547–564.
- [3] Umfassende Übersicht über Kupfer-katalysierte aerobe Oxidationsreaktionen in der organischen Chemie: S. E. Allen, R. R. Walvoord, R. Padilla-Salinas, M. C. Kozlowski, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6234–6458.
- [4] Schlüsselarbeiten hierzu: a) C. Jallabert, C. Lapinte, H. Riviere, *J. Mol. Catal.* **1982**, 14, 75–86; b) X. Liu, A. Qiu, D. T. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3239–3243; c) P. Capdevielle, D. Sparfel, J. Baranne-Lafont, N. K. Cuong, M. Maumy, *J. Chem. Res.* **1993**, 10–11.
- [5] Übersichten über Anwendungen von Nitroxylen in katalytischen Alkoholoxidationen: a) E. G. Rozantsev, V. D. Sholle, *Synthesis* **1971**, 401–414; b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1051–1071; c) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979–1993; d) H. Karoui, F. L. Moigne, O. Ouari, P. Tordo in *Stable Radicals* (Hrsg.: R. G. Hicks), Wiley, Hoboken, **2010**, S. 173–229; e) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5138–5174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5034–5068; f) S. Wertz, A. Studer, *Green Chem.* **2013**, 15, 3116–3134; g) Q. Cao, L. M. Dornan, L. Rogan, N. L. Hughes, M. J. Muldoon, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4524–4543.
- [6] Schlüsselarbeiten hierzu: a) M. Yamaguchi, T. Takata, T. Endo, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5671–5672; b) M. Yamaguchi, T. Miyazawa, T. Takata, T. Endo, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 217–222; c) A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum, *Synthesis* **1996**, 1153–1174; d) J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9367–9374; e) N. Merbough, J. M. Bobbitt, C. Brückner, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5116–5119.
- [7] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559–2562.
- [8] a) M. Shibuya, M. Tomizawa, I. Suzuki, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8412–8413; b) M. Tomizawa, M. Shibuya, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1829–1831; c) M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Sasano, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4619–4622; d) M. Hayashi, M. Shibuya, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3005–3009; e) M. Shibuya, R. S. Doi, T. Shibuta, S.-i. Uesugi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5006–5009.
- [9] Siehe Lit. [12] und die folgende Literatur: a) B. Graetz, S. Rychnovsky, W.-H. Leu, P. Farmer, R. Lin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3584–3598; b) Y. Demizu, H. Shiigi, T. Oda, Y. Matsumura, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 48–52.
- [10] J. M. Bobbitt, C. Brückner, N. Merbough, *Org. React.* **2010**, 74, 103–424.
- [11] a) R. Liu, X. Liang, C. Dong, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4112–4113; b) R. Liu, C. Dong, X. Liang, X. Wang, X. Hu, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 729–731; c) Y. Xie, W. Mo, D. Xu, Z. Shen, N. Sun, B. Hu, X. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4288–4291; d) B. Karimi, A. Biglari, J. H. Clark, V. Budarin, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7348–7351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7210–7213; e) X. Wang, R. Liu, Y. Jin, X. Liang, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2679–2685; f) X. He, Z. Shen, W. Mo, N. Sun, B. Hu, X. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 89–92; g) C.-X. Miao, L.-N. He, J.-Q. Wang, J.-L. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2209–2216; h) C.-X. Miao, L.-N. He, J.-L. Wang, F. Wu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 257–260; i) Y. Kuang, H. Rokubuchi, Y. Nabae, T. Hayakawa, M.-a. Kakimoto, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2635–2642; j) C. Qiu, L. Jin, Z. Huang, Z. Tang, A. Lei, Z. Shen, N. Sun, W. Mo, B. Hu, X. Hu, *ChemCatChem* **2012**, 4, 76–80; k) A. Rahimi, A. Azarpira, H. Kim, J. Ralph, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6415–6418; l) C. Aellig, D. Scholz, S. Conrad, I. Hermans, *Green Chem.* **2013**, 15, 1975–1980.
- [12] Siehe Lit. [11] und die folgende Literatur: a) M. Shibuya, Y. Osada, Y. Sasano, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6497–6500; b) M. B. Lauber, S. S. Stahl, *ACS Catal.* **2013**, 3, 2612–2616.
- [13] A. Cecchetto, F. Fontana, F. Minisci, F. Recupero, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6651–6653.
- [14] a) N. Wang, R. Liu, J. Chen, X. Liang, *Chem. Commun.* **2005**, 5322–5324; b) X. Wang, X. Liang, *Chin. J. Catal.* **2008**, 29, 935–939; c) S. Ma, J. Liu, S. Li, B. Chen, J. Cheng, J. Kuang, Y. Liu, B. Wan, Y. Wang, J. Ye, Q. Yu, W. Yuan, S. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1005–1017; d) C.-X. Miao, J.-Q. Wang, B. Yu, W.-G. Cheng, J. Sun, S. Chanfreau, L.-N. He, S.-J. Zhang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2697–2699; e) L. Wang, J. Li, Y. Lv, G. Zhao, S. Gao, *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, 26, 37–43.
- [15] a) Y. Jing, J. Jiang, B. Yan, S. Lu, J. Jiao, H. Xue, G. Yang, G. Zheng, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1146–1152; b) Y. Guan, G. Zhou, W. Yang, *Heterocycl. Commun.* **2014**, 20, 11–13.
- [16] Y. Yan, X. Tong, K. Wang, X. Bai, *Catal. Commun.* **2014**, 43, 112–115.
- [17] R. Ben-Daniel, P. Alsters, R. Neumann, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8650–8653.
- [18] a) M. Fabbrini, C. Galli, P. Gentili, D. Macchitella, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7551–7553; b) F. d'Acunzo, C. Galli, B. Masci, *Eur. J. Biochem.* **2002**, 269, 5330–5335; c) F. d'Acunzo, P. Baiocco, M. Fabbrini, C. Galli, P. Gentili, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4195–4201; d) I. W. C. E. Arends, Y.-X. Li, R. Ausan, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6659–6665; e) S. Liebminger, M. Siebenhofer, G. Guebitz, *Bioresour. Technol.* **2009**, 100, 4541–4545; f) S. A. Tromp, I. Matijosytė, R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G. Mul, M. T. Kreutzer, J. A. Moulijn, S. de Vries, *ChemCatChem* **2010**, 2, 827–833; g) A. Díaz-Rodríguez, I. Lavandera, S. Kanbak-Aksu, R. A. Sheldon, V. Gotor, V. Gotor-Fernández, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3405–3408.
- [19] Für andere mechanistische Rollen von TEMPO in der metallkatalysierten Alkoholoxidation, siehe: a) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Science* **2000**, 287, 1636–1639; b) A. Dijkman, A. Marino-González, A. Mairata i Payeras, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6826–6833; c) T. Matsumoto, M. Ueno, J. Kobayashi, H. Miyamura, Y. Mori, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 531–534.
- [20] a) W. Brackmann, C. Gaasbeek, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, 85, 221–241; b) W. Brackmann, C. Gaasbeek, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, 85, 242–256; c) W. Brackmann, C. Gaasbeek, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, 85, 257–267.
- [21] M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortes, C. S. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3374–3376.
- [22] a) D. Geißmeir, W. G. Jary, H. Falk, *Monatsh. Chem.* **2005**, 136, 1591–1599; b) N. Jiang, A. J. Ragauskas, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7087–7090; c) S. Striegler, *Tetrahedron* **2006**, 62, 9109–9114; d) N. Jiang, D. Vinci, C. L. Liotta, C. A. Eckert, A. J. Ragauskas, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, 47, 627–631; e) Y. Guo, J. Zhao, J. Xu, W. Wang, F. Tian, G. Yang, M. Song, *J. Nat. Gas Chem.* **2007**, 16, 210–212; f) J. Salinas Uber, Y. Vogels, D. van den Helder, I. Mutikainen, U. Turpeinen, W. T. Fu, O. Roubeau, P. Gamez, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4197–4206; g) P. J. Figiel, M. Leskelä, T. Repo, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1173–1179; h) S. Mannam, S. K. Alamsetti, G. Sekar, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2253–2258; i) A. Gassama, N. Hoffmann, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 35–39; j) Z. Lu, J. S. Costa, O. Roubeau, I. Mutikainen, U. Turpeinen, S. J. Teat, P. Gamez, J. Reedijk, *Dalton Trans.* **2008**, 3567–3573; k) N. Jiang, A. J. Ragauskas, *ChemSusChem* **2008**, 1, 823–825; l) P. J. Figiel, A. Sibaoui, J. U. Ahmad, M. Nieger, M. T. Räisänen, M. Leskelä, T. Repo, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2625–2632; m) J. U. Ahmad, P. J. Figiel, M. T. Räisänen, M. Leskelä, T. Repo, *Appl. Catal. A* **2009**, 371, 17–21; n) Z. Lu, T. Ladrak, O. Roubeau, J. van der Toorn, S. J. Teat, C.

- Massera, P. Gamez, J. Reedijk, *Dalton Trans.* **2009**, 3559–3570; o) P. J. Figiel, A. M. Kirillov, Y. Y. Karabach, M. N. Kopylovich, A. J. L. Pombeiro, *J. Mol. Catal. A* **2009**, 305, 178–182; p) C. J. Gartshore, D. W. Lupton, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3321–3328; q) M. M. Hossain, S.-G. Shyu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3061–3068; r) S. Striegler, N. A. Dunaway, M. G. Gichinga, L. K. Milton, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7927–7932; s) Q. Wang, Y. Zhang, G. Zheng, Z. Tian, G. Yang, *Catal. Commun.* **2011**, 14, 92–95; t) M. N. Kopylovich, Y. Y. Karabach, M. F. C. G. da Silva, P. J. Figiel, J. Lasri, A. J. L. Pombeiro, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 899–914; u) I. Gamba, I. Mutikainen, E. Bouwman, J. Reedijk, S. Bonnet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 115–123; v) X. Liu, Q. Xia, Y. Zhang, C. Chen, W. Chen, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8531–8536.
- [23] a) I. A. Ansari, R. Gree, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1507–1509; b) N. Jiang, A. J. Ragauskas, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3689–3692; c) L. Lin, L. Ji, Y. Wei, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 1379–1382; d) L. Lin, M. Juanjuan, J. Liuyan, W. Yunyang, *J. Mol. Catal. A* **2008**, 291, 1–4; e) L. L. Liu, J. J. Ma, J. Y. Xia, L. D. Li, C. Li, X. B. Zhang, J. Y. Gong, Z. W. Tong, *Catal. Commun.* **2011**, 12, 323–326.
- [24] a) B. Betzemeier, M. Cavazzini, S. Quici, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4343–4346; b) G. Ragagnin, B. Betzemeier, S. Quici, P. Knochel, *Tetrahedron* **2002**, 58, 3985–3991; c) M. Contel, C. Izuel, M. Laguna, P. R. Villuendas, P. J. Alonso, R. H. Fish, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4168–4178; d) M. Contel, P. R. Villuendas, J. Fernandez-Gallardo, P. J. Alonso, J.-M. Vincent, R. H. Fish, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 9771–9778.
- [25] a) A. Dijkman, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Synlett* **2001**, 102–104; b) C. W. Y. Chung, P. H. Toy, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 115–120.
- [26] a) M. Herbert, F. Montilla, A. Galindo, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 900–907; b) Z. Hu, F. M. Kerton, *Appl. Catal. A* **2012**, 413, 332–339; c) G. Zhang, X. Han, Y. Luan, Y. Wang, X. Wen, L. Xu, C. Ding, J. Gao, *RSC Adv.* **2013**, 3, 19255–19258.
- [27] a) M. N. Kopylovich, K. T. Mahmudov, M. Haukka, P. J. Figiel, A. Mizar, J. A. L. da Silva, A. J. L. Pombeiro, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 4175–4181; b) A. Dhakshinamoorthy, M. Alvaro, H. Garcia, *ACS Catal.* **2011**, 1, 48–53.
- [28] S. Velusamy, A. Srinivasan, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 923–926.
- [29] a) P. Gamez, I. W. C. E. Arends, J. Reedijk, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2003**, 2414–2415; b) P. Gamez, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, J. Reedijk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 805–811.
- [30] E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10901–10911.
- [31] a) J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16901–16910; b) J. M. Hoover, J. E. Steves, S. S. Stahl, *Nat. Protoc.* **2012**, 7, 1161–1167; c) J. M. Hoover, S. S. Stahl, *Org. Synth.* **2013**, 90, 240–250.
- [32] Dieses Syntheseprotokoll wurde in einen Praktikumskurs aufgenommen: N. J. Hill, J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Chem. Educ.* **2013**, 90, 102–105.
- [33] Nonappa, U. Maitra, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3331–3336.
- [34] G. Mehta, B. A. Bhat, T. H. S. Kumara, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4069–4072.
- [35] X.-H. Ho, H.-J. Oh, H.-Y. Jang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5655–5659.
- [36] D. Könnig, W. Hiller, M. Chistmann, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5258–5261.
- [37] J. Brioché, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1432–1435.
- [38] a) C. Li, S. Bardhan, E. A. Pace, M.-C. Liang, T. D. Gilmore, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2002**, 4, 3267–3270; b) C. Li, J. A. Porco, Jr., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6053–6065; c) A. S. Kleinke, C. Li, N. Rabasso, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2006**, 8, 2847–2850.
- [39] a) G. Mehta, K. Islam, *Org. Lett.* **2004**, 6, 807–811; b) G. Mehta, S. C. Pan, *Org. Lett.* **2004**, 6, 811–813; c) G. Mehta, S. Roy, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2389–2392; d) G. Mehta, S. C. Pan, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3985–3988; e) G. Mehta, S. S. Ramesh, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1985–1987; f) G. Mehta, K. Islam, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7683–7687; g) G. Mehta, S. C. Pan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3045–3048; h) G. Mehta, S. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1458–1460; i) G. Mehta, Y. C. S. Kumar, T. B. Khan, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5112–5115.
- [40] Beispiele: a) G. H. Knaus, J. Paust, (BASF, DE). DE Patent Application 3,705,785, February 24, **1987**; b) W. R. Kobertz, J. M. Essigmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7101–7107; c) H. Ernst, H. Klaus, (Keil&Weinkauff, USA). US Patent Application 10,094,819, March 12, **2002**; d) S. Kuwahara, S. Imada, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 547–549; e) A. Fürstner, C. Aïssa, C. Chevrière, F. Teplý, C. Nevado, M. Tremblay, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5964–5969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5832–5837.
- [41] M. R. Brooks, D. A. Crowl, *J. Loss Prev. Process Ind.* **2007**, 20, 144–150.
- [42] J. F. Greene, J. M. Hoover, D. S. Mannel, T. W. Root, S. S. Stahl, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 1247–1251.
- [43] X. Ye, M. D. Johnson, T. Diao, M. H. Yates, S. S. Stahl, *Green Chem.* **2010**, 12, 1180–1186.
- [44] J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *ACS Catal.* **2013**, 3, 2599–2605.
- [45] A. Dijkman, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3232–3237.
- [46] J. W. Whittaker, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2347–2364.
- [47] Y. Wang, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, T. D. P. Stack, *Science* **1998**, 279, 537–540.
- [48] a) A. Caneschi, A. Grand, J. Laugier, P. Rey, R. Subra, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2307–2309; b) J. Laugier, J. M. Latour, A. Caneschi, P. Rey, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 4474–4477; c) M. H. Dickman, R. J. Doedens, *Inorg. Chem.* **1981**, 20, 2677–2681.
- [49] a) C. Michel, P. Belanzoni, P. Gamez, J. Reedijk, E. J. Baerends, *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 11909–11920; b) L. Cheng, J. Wang, M. Wang, Z. Wu, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 5377–5387; c) L. Cheng, J. Wang, M. Wang, Z. Wu, *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 9392–9399; d) P. Belanzoni, C. Michel, E. J. Baerends, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 11896–11904.
- [50] J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2357–2367.
- [51] Das Fehlen einer Wechselwirkung zwischen Cu^{II} und TEMPO wurde auch bei einem anderen Katalysatorsystem festgestellt; siehe Lit. [22u].
- [52] J. E. Steves, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15742–15745.
- [53] Y. Sasano, S. Nagasawa, M. Yamazaki, M. Shibuya, J. Park, Y. Iwabuchi, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 3300–3304; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3236–3240.
- [54] Schlüsselarbeiten hierzu: a) P. Capdevielle, A. Lavigne, M. Maumy, *Synthesis* **1989**, 453–454; b) Y. Maeda, T. Nishimura, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 2399–2403; c) S. M. Landge, V. Atanassova, M. Thimmaiah, B. Török, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5161–5164; d) A. Griirane, A. Corma, H. Garcia, *J. Catal.* **2009**, 264, 138–144; e) C. Zhang, N. Jiao, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6310–6313; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6174–6177; f) R. D. Patil, S. Adimurthy, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1695–1700.
- [55] Z. Hu, F. M. Kerton, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1618–1624.
- [56] T. Sonobe, K. Oisaki, M. Kanai, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3249–3255.
- [57] J. Kim, S. S. Stahl, *ACS Catal.* **2013**, 3, 1652–1656.
- [58] B. Han, X.-L. Yang, C. Wang, Y.-W. Bai, T.-C. Pan, X. Chen, W. Yu, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1136–1142.
- [59] Einführung in dehydrierende Kreuzkupplungen: C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 335–344.
- [60] H. Tian, X. Yu, Q. Li, J. Wang, Q. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2671–2677.
- [61] P. Capdevielle, A. Lavigne, M. Maumy, *Synthesis* **1989**, 451–452.

- [62] Andere Katalysatorsysteme, die die oxidative Kupplung von Alkoholen und Ammoniak zu Nitrilen vermitteln: a) K. Mori, K. Yamaguchi, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Chem. Commun.* **2001**, 461–462; b) T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6404–6406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6286–6288; c) T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 479–486; d) T. Ishida, H. Watanabe, T. Takei, A. Hamasaki, M. Tokunaga, M. Haruta, *Appl. Catal. A* **2012**, 425–426, 85–90; e) A. Taketoshi, X. N. Beh, J. Kuwabara, T.-a. Koizumi, T. Kanbara, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3573–3576.
- [63] C. Tao, F. Liu, Y. Zhu, W. Liu, Z. Cao, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3349–3354.
- [64] W. Yin, C. Wang, Y. Huang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1850–1853.
- [65] L. M. Dornan, Q. Cao, J. C. A. Flanagan, M. J. Crawford, M. J. Cook, M. J. Muldoon, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6030–6032.
- [66] J. C. A. Flanagan, L. M. Dornan, M. G. McLaughlin, N. G. McCreanor, M. J. Cook, M. J. Muldoon, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1281–1283.
- [67] J. Yu, J. Xu, M. Lu, *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 606–610.
- [68] Z. Chen, J. Chen, M. Liu, J. Ding, W. Gao, X. Huang, H. Wu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11342–11348.
-