

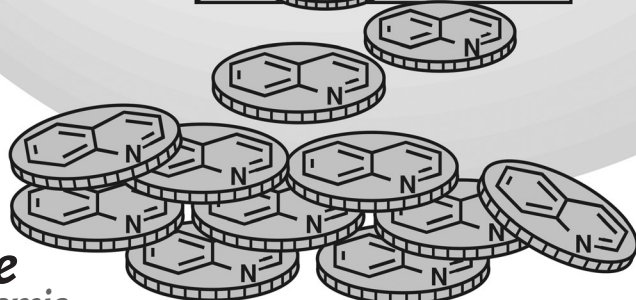
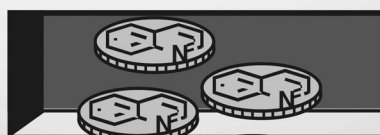
# Chinon-katalysierte, selektive Oxidation organischer Moleküle

Alison E. Wendlandt und Shannon S. Stahl\*

**Stichwörter:**

Amin-Oxidase · Chinone ·  
Chloranil · Dehydrierungen ·  
Oxidationen

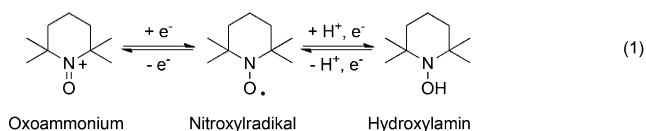
OXIDANS	COKATAL.	CHINON	SUBSTRAT
$\text{Mn}(\text{OAc})_3$	None		
$\text{O}_2$			
ANODE	$\text{NO}/\text{NO}_2$		



**C**hinone sind gebräuchliche, stöchiometrisch eingesetzte Reagentien in der organischen Chemie. *para*-Chinone mit hohem Reduktionspotential wie DDQ und Chloranil werden verbreitet angewendet und fördern normalerweise die Hydridabstraktion. In den letzten Jahren wurden viele katalytische Anwendungen dieser Methoden entwickelt, wobei das oxidierte Chinon *in situ* mithilfe von Übergangsmetallen, O<sub>2</sub> oder Elektrochemie regeneriert wird. Ergänzende Studien haben zur Entdeckung einer anderen Klasse von Chinonen geführt, die den *ortho*-Chinon-Cofaktoren in Kupfer-Amin-Oxidasen ähneln und effiziente und selektive aerobe und/oder elektrochemische Dehydrierungen von Aminen vermitteln. Letztgenannte Reaktionen laufen gewöhnlich über elektrophile Transaminierungs- und/oder Additions-Eliminierungs-Reaktionsmechanismen anstelle von Hydridabstraktionspfaden ab. Die gesammelten Beobachtungen zeigen, dass die Chinonstruktur einen signifikanten Einfluss auf den Reaktionsmechanismus ausübt und somit bedeutende Auswirkungen auf die Entwicklung neuer Chinonreagentien und Chinon-katalysierter Umwandlungen hat.

## 1. Einleitung

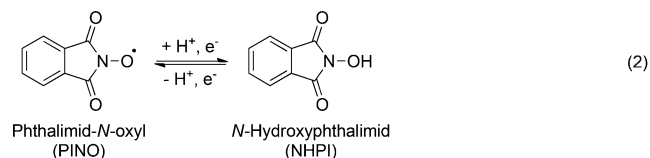
Die selektive Oxidation organischer Verbindungen ist eine anspruchsvolle Aufgabe für die chemische Industrie. Es gab zahlreiche Versuche, Übergangsmetallreagentien und Katalysatoren für solche Reaktionen zu entwickeln; aber auch redoxaktive organische Moleküle fungieren als robuste und effektive (Co-)Katalysatoren für oxidative Umwandlungen. Nitroxylradikale gehören zu den meistgenutzten Klassen organischer Oxidationskatalysatoren. Beispielsweise fördern 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (TEMPO) [Gl. (1)] und seine Derivate eine Reihe oxidativer Transformationen, insbesondere Oxidationsreaktionen von Alkoholen.<sup>[1]</sup> Zudem wird Phthalimid-*N*-oxyl (PINO) – *in situ* aus *N*-Hydroxyphthalimid (NHPI) hergestellt – in aeroben Autoxidationsreaktionen breit angewendet [Gl. (2)].<sup>[2]</sup> Beide Reagentien sind in industriellem Maßstab einsetzbar.<sup>[3]</sup> Die Verwendung von organischen (Co-)Katalysatoren bietet Zugang zu Reaktionsmechanismen, die sich häufig von den durch Übergangsmetallkatalysatoren vermittelten unterscheiden und somit zu komplementärer Reaktivität, Selektivität und erweiterten Reaktionsbedingungen führen. Durch organische Katalysatoren und Cokatalysatoren vermittelte, selektive Oxidationsreaktionen sind vielversprechende Ziele für zukünftige Entwicklungen.



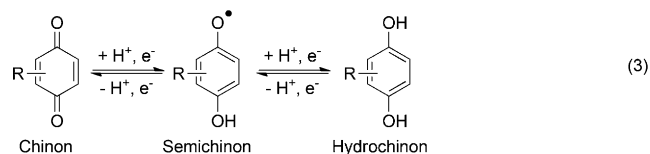
Chinone (engl. quinones, Q) sind wichtige redoxaktive, organische Moleküle mit Anwendungen in verschiedenen Redoxprozessen, einschließlich der Herstellung von Industriechemikalien, in Oxidationsreaktionen für die organische

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	14849
2. DDQ-katalysierte Oxidationen organischer Substrate	14851
3. Bioinspirierte, <i>o</i> -Chinon-katalysierte Oxidation von Aminen	14858
4. Zusammenfassung und Ausblick	14864

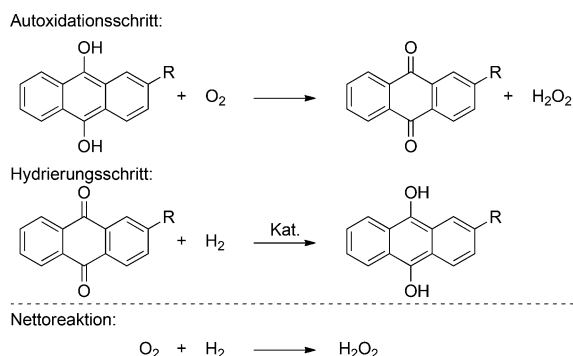


Synthese sowie als Elektronenträger, Antioxidantien und Cofaktoren in biologischen Prozessen.<sup>[4]</sup> Wie Nitroxylradikale weisen Chinone drei leicht zugängliche Oxidationszustände auf, nämlich das vollständig oxidierte Chinon, das um ein Elektron reduzierte Semichinon und das um zwei Elektronen reduzierte Hydrochinon [Gl. (3)] und können sowohl geschlossenschalige als auch offenschalige Redoxprozesse vermitteln. Anders als Nitroxylradikale werden Chinone jedoch üblicherweise als stöchiometrische Reagentien und weniger häufig als Katalysatoren für die Oxidation organischer Moleküle genutzt.



Redoxzyklen durch Wechsel zwischen oxidierten und reduzierten Chinonspezies bilden die Grundlage für die Anthrachinon-vermittelte, industrielle Synthese von Wasserstoffperoxid.<sup>[5]</sup> Wasserstoffperoxid wird in nahezu quantitativer Ausbeute durch stöchiometrische Autoxidation von 2-Alkyl-9,10-anthrahydrochinon hergestellt (Schema 1, Aut-

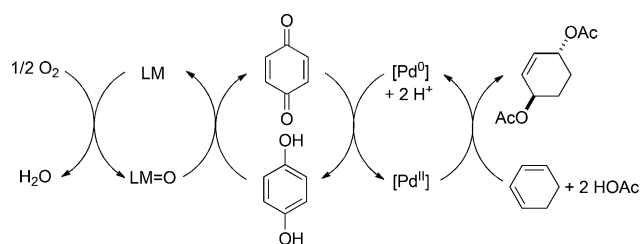
[\*] Dr. A. E. Wendlandt, Prof. S. S. Stahl  
Department of Chemistry, University of Wisconsin-Madison  
1101 University Avenue, Madison, Wisconsin 53706 (USA)  
E-Mail: stahl@chem.wisc.edu



**Schema 1.** Der Anthrachinonoxidations(AO)-Prozess für die industrielle Synthese von  $\text{H}_2\text{O}_2$ , bestehend aus der sequenziellen Autoxidation und Hydrierung eines Chinonmediators.

oxidationsschritt). Das resultierende, oxidierte Anthrachinoncoprodukt wird anschließend in einem getrennten Schritt über eine katalytische Hydrierung reduziert (Schema 1, Hydrierungsschritt). Diese Sequenz ermöglicht die Nettoumwandlung von molekularem Sauerstoff und Wasserstoff zu Wasserstoffperoxid (Schema 1, Nettoreaktion). Über 95% des Weltvorrats an Wasserstoffperoxid werden nach diesem Chinon-vermittelten Prozess hergestellt. Während in diesem Fall die Inkompatibilität des Oxidations- und Reduktionsschritts eine sequenzielle Abfolge der beiden stöchiometrischen Teilreaktionen erzwingt, hat die Anwendung eines für beide Schritte geeigneten Chinonmediators ein größeres Potential für den Einsatz von Chinonen als Katalysatoren in Redoxprozessen.

Die Natur liefert eine Grundstruktur für die Verwendung katalytischer Chinone als Redoxshuttle bei oxidativen Umwandlungen: Plastochinon und Ubichinon wirken als Elektronenüberträger in den photosynthetischen bzw. mitochondrialen Elektronentransportketten (ETCs). In der mitochondrialen ETC transportiert eine Reihe von Cofaktoren Elektronen von einem Reduktionsmittel (reduzierte Form von Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, NADH) zu molekularem Sauerstoff. Die Reduktion von molekularem Sauerstoff zu Wasser liefert letztlich die thermodynamische Antriebskraft für die Synthese von Adenosintriphosphat (ATP) mithilfe oxidativer Phosphorylierung. Konzeptionell verwandte, künstliche „Elektronentransfermediatoren“ (ETMs) nutzen häufig Chinone als Redoxshuttle bei metallkatalysierten, ae-



**Schema 2.** Chinone als Redoxshuttles in der organischen Synthese, hier repräsentiert durch die Pd-katalysierte, aerobe Diacetoxylierung von Cyclohexadien mit an Pd, Chinon und Metallmakrocyclen (LM) gekoppelten katalytischen Zyklen.<sup>[6]</sup>

roben Oxidationsreaktionen, wie der durch Pd-katalysierten 1,4-Diacetoxylierung von Cyclohexadien (Schema 2).<sup>[6]</sup> Zuerst wird das Substrat in einem Übergangsmetall-vermittelten Schritt oxidiert, während ein Chinon (meistens Benzochinon<sup>[7]</sup> oder ein Derivat<sup>[8]</sup>) als Redoxshuttle dient, um Protonen und Elektronen vom Übergangsmetallkatalysator auf einen makrocyclischen Metallcokatalysator LM, z.B. [Co(Salophen)] (Salophen = *N,N*-Salicylidenphenylendi-amin), [Fe(pc)] (pc = Phthalocyanin) oder [Co(tpp)] (tpp = 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin), zu übertragen. Schließlich wird der makrocyclische Metallcokatalysator durch molekularen Sauerstoff, das endgültige Oxidationsmittel, reoxidiert. Die Aufeinanderfolge gekoppelter katalytischer Zyklen wird als Ursache für die effiziente Reaktivität dieser Systeme angesehen. Außer als Redoxshuttle zwischen Pd und den makrocyclischen Metallcokatalysatoren zu fungieren, könnten Benzochinonadditive auch die oxidativ induzierte, reduktive Eliminierung des Substrates von  $\text{Pd}^{\text{II}}$  fördern.<sup>[9]</sup> Die Verwendung von Chinonen als Redoxshuttles/ETMs ist Thema eines ausführlichen Übersichtsartikels von Piera und Bäckvall.<sup>[10]</sup> Viele grundlegende Prinzipien, die mit den in Schema 2 dargestellten Chinon-cokatalysierten Reaktionen verbunden sind, können — wenn auch hier nicht besprochen — in Oxidationsreaktionen mit einer direkten Oxidation des organischen Moleküls durch einen Chinonkatalysator genutzt werden.

Dieser Aufsatz beleuchtet jüngste Fortschritte bei der Entwicklung Chinon-katalysierter Oxidationen organischer Substrate, besonders Reaktionen, die mit einer direkten Reaktion des organischen Substrates mit dem Chinonkatalysator einhergehen.<sup>[11]</sup> Die Chinonkatalysatoren können in zwei

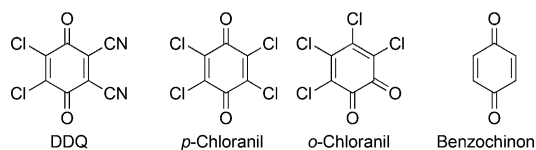


Shannon S. Stahl war Student an der University of Illinois at Urbana-Champaign und anschließend Doktorand an Caltech (Promotion 1997), wo er mit Prof. John Bercaw arbeitete. 1997–1999 war er als NSF-Postdoktorand bei Prof. Stephen Lippard am MIT tätig. Er ist Professor für Chemie an der University of Wisconsin-Madison, wo er 1999 seine unabhängige Karriere begann. Seine Arbeitsgruppe ist auf die Katalyse spezialisiert, wobei die Schwerpunkte auf aeroben Oxidationsreaktionen und Sauerstoffchemie mit Bezug auf Energieumwandlung liegen.



Alison E. Wendlandt erhielt ihren B.S. in Chemie 2007 von der University of Chicago. 2010 begann sie mit ihrer Promotion an der University of Wisconsin-Madison unter der Anleitung von Prof. Shannon S. Stahl. Sie schloss ihre Dissertation 2015 ab und arbeitet gegenwärtig als Postdoktorandin an der Harvard University mit Prof. Eric Jacobsen.

allgemeine Familien eingeteilt werden: 1) Chinone mit hohem Reduktionspotential, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) und Chloranil; 2) *o*-Chinonkatalysatoren, die an *o*-Chinoncofaktoren in Kupfer-Amin-Oxidasen (CAOs) und verwandten Enzymen erinnern.



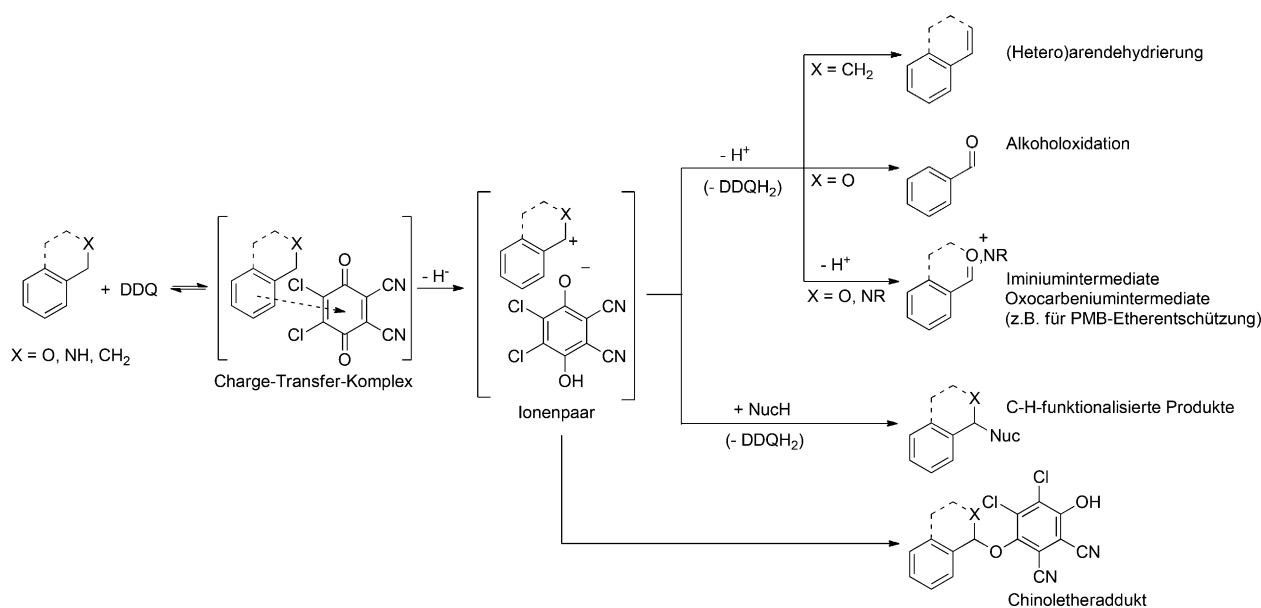
DDQ ist das am weitesten verbreitete Chinon mit hohem Reduktionspotential und vermittelt gewöhnlich Hydridtransferreaktionen. DDQ hat als stöchiometrisches Oxidationsmittel zur Funktionalisierung von aktivierten C-H-Bindungen und Dehydrierung von gesättigten C-C-, C-O- und C-N-Bindungen in mehreren pharmazeutischen Synthesen im Prozessmaßstab breite Anwendung gefunden.<sup>[12,13]</sup> Wegen der Kosten und Toxizität von DDQ wird derzeit versucht, Methoden zu entwickeln, die den Einsatz katalytischer DDQ-Mengen in Kombination mit anderen stöchiometrischen Oxidationsmitteln ermöglichen. Abschnitt 2 dieses Aufsatzes ist diesen Arbeiten gewidmet und beginnt mit einem Überblick über die Umwandlungen und Reaktionsmechanismen, die von Chinonen mit hohem Reduktionspotential, wie DDQ und Chloranil, gefördert werden. Dieser Kontext bietet eine Grundlage für die Betrachtung von Methoden, die mit diesen Chinonen als Katalysatoren entwickelt wurden. Die Reaktionen, die durch katalytische Mengen an DDQ begünstigt werden, entsprechen weitgehend denen, die durch stöchiometrische DDQ-Mengen gefördert werden, jedoch wurden auch Anwendungen identifiziert, die vom katalytischen DDQ-Einsatz profitieren oder nur damit tatsächlich ablaufen.

Eine zweite Familie von Chinonkatalysatoren ähnelt den *o*-Chinoncofaktoren aus enzymatischen Oxidasen und Dehydrogenasen. Diese bioinspirierten Chinone haben normalerweise geringere Reduktionspotentiale als DDQ oder Chloranil und reagieren über andere Reaktionsmechanismen. Folglich werden — gegenüber Chinonen mit hohem Reduktionspotential — unterschiedliche Substratspektren und Reaktivitätsmuster beobachtet. Abschnitt 3 beginnt mit einem Überblick über Kupfer-Amin-Oxidasen sowie verwandten, natürlich vorkommenden Chinoenzymen und behandelt die jeweiligen Oxidationsmechanismen. Dieser Kontext liefert die Basis für die Betrachtung synthetischer *o*-Chinonkatalysatoren und ihre Anwendungen für die aerobe und elektrochemische Dehydrierung gesättigter C-N-Bindungen in Aminen, inklusive Stickstoffheterocyclen.

## 2. DDQ-katalysierte Oxidationen organischer Substrate

### 2.1. Mechanistische Einblicke in stöchiometrische, DDQ-vermittelte Umwandlungen

Chinone mit hohem Reduktionspotential, vor allem DDQ und Chloranil, sind wichtige stöchiometrische Reagentien zur Oxidation organischer Verbindungen.<sup>[4,14]</sup> Die Synthesen von DDQ passen in mehrere Kategorien und weisen oft eine Chinon-vermittelte Hydridabspaltung vom Substrat auf. Dieser Mechanismus läuft vermutlich über die Bildung eines Chinon-Substrat-Charge-Transfer-Komplexes ab (Schema 3).<sup>[15,16]</sup> Die Oxidation des Substrats erfolgt anschließend durch Hydridtransfer vom Substrat auf das Chinon unter Bildung eines Ionenpaares.<sup>[17]</sup> Der genaue Mechanismus der Hydridabspaltung durch DDQ und/oder Chloranil ist umstritten. Je nach Substrat kann die Netto-Hydridabstraktion durch eine Ein-Elektronen-Übertra-



**Schema 3.** Durch Hydridtransfer initiierte Reaktionspfade, nach denen die Mehrzahl der bekannten DDQ-vermittelten Oxidations-/Dehydrierungsreaktionen abläuft. Nuc = Nukleophil.



gung<sup>[18]</sup> oder einen Wasserstoffatomtransfer initiiert werden;<sup>[19]</sup> polare Reaktionsmechanismen, die einen direkten Hydridtransfer enthalten,<sup>[20,21]</sup> werden jedoch normalerweise bevorzugt.<sup>[22]</sup>

Das durch Hydridtransfer gebildete Substrat-Kation/DDQH<sup>−</sup>-Ionenpaar kann dann eine Reihe chemischer Folgereaktionen eingehen (Schema 3). Deprotonierung des Substrates durch DDQH<sup>−</sup> kann das entsprechende dehydrierte Produkt liefern,<sup>[23,24]</sup> wie die Bildung heteroaromatischer Verbindungen aus ungesättigten Vorstufen,<sup>[25]</sup> Aldehyden und Ketonen aus aktivierten Alkoholen<sup>[26]</sup> sowie Oxocarbenium- und Iminiumspezies aus Ethern bzw. Aminen zeigt.<sup>[27,28]</sup> Alternativ kann eine carbokationische Zwischenstufe eine intramolekulare Umlagerung (z. B. eine Wagner-Meerwein-Umlagerung)<sup>[29]</sup> eingehen oder durch intra- oder intermolekulare Additionsreaktionen zu Produkten einer oxidativen C-H-Funktionalisierung führen.<sup>[30]</sup> Ebenso kann ein Zerfall des Ionenpaares zu (normalerweise ungewünschten) Chinoletherprodukten führen.<sup>[31,32]</sup> Diese durch Hydridabstraktion initiierten Reaktionstypen bilden die Mehrheit der bekannten DDQ-vermittelten Umwandlungen.

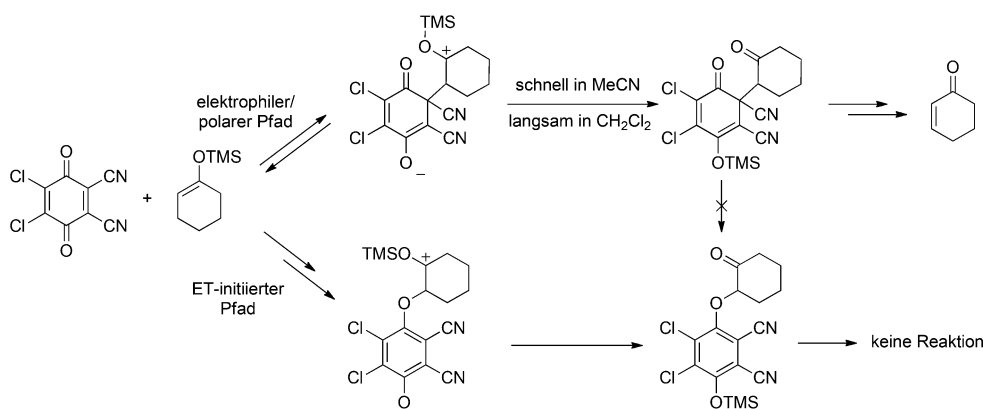
Ein zweiter mechanistischer Pfad wurde für die DDQ-vermittelte Dehydrierung von Ketonen und Silylenolthern zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen vorgeschlagen.<sup>[33,34]</sup> In diesem Fall wird anstelle einer Hydridabstraktion ein „elektrophiler“ Pfad vermutet.<sup>[35]</sup> Mayr und Guo haben Nachweise für konkurrierende elektrophile und Elektronentransfer(ET)-Pfade bei der Reaktion von DDQ mit Silylenolthern und Silylketenacetalen geliefert.<sup>[36]</sup> Bei der stöchiometrischen Reaktion von DDQ mit 1-Trimethylsilyloxy-cyclohexen werden zwei Addukte beobachtet: ein C-C-verknüpftes Addukt, das durch reversible, konjugierte Addition des Silylenolthers an das Chinon entsteht, sowie ein C-O-verknüpfter Chinolether, der über einen irreversiblen Ein-Elektronen-Transfer und Radikalkupplung gebildet wird (Schema 4). Das Verhältnis der C-C- und C-O-Produktbildung ist abhängig von den Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Konzentration) sowie der Art des Chinons und des Reaktionspartners.<sup>[37]</sup> Eine effektive Reaktion der durch polare Addition des Nukleophils an das Chinon erhaltenen C-C-Addukte wird gewöhnlich bei erhöhten Temperaturen erreicht und führt zu

dehydrierten Produkten. Die C-O-verknüpften Chinoletherprodukte, in diesem Fall über ET-Pfade initiiert, sind keine geeigneten Zwischenprodukte auf dem Weg zur Substratdehydrierung.

Die hier zusammengefassten mechanistischen Studien führen zu mehreren wichtigen Schlussfolgerungen für das Verständnis der Reaktivität von Chinonen mit hohem Reduktionspotential sowie für die weitere Entwicklung katalytischer Reaktionen: 1) Obwohl DDQ ein starkes thermodynamisches Oxidationsmittel ist, beschränkt ein Reaktionsmechanismus, der eine direkte Hydridabstraktion enthält, die Dehydrierungsreaktionen auf Substrate mit aktivierten (z. B. benzyllischen, allyllischen) C-H-Bindungen. 2) Elektrophile Reaktionsmechanismen mit DDQ können zu anderen Reaktionsprodukten führen als Oxidationsreaktionen, die durch Elektronen- oder Hydridtransfer ausgelöst werden. Studien von Mayr und Guo beleuchten eine eventuelle Allgemeingültigkeit des elektrophilen Pfades und die Beteiligung kovalenter Substrat/Chinon-Zwischenstufen in den durch unterschiedliche Chinone vermittelten Dehydrierungen.<sup>[37]</sup> Dieser mechanistische Pfad bietet einen kinetischen Zugang zu Reaktionen, die nicht über Hydridabstraktionspfade möglich wären.

## 2.2. DDQ- und Chloranil-katalysierte Reaktionen

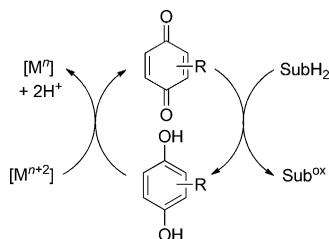
Ungeachtet der vielseitigen Verwendung von DDQ als stöchiometrischem Reagens gibt es viele Einschränkungen beim Einsatz in großem Maßstab. Probleme bereiten die relativ starke Toxizität ( $LD_{50} = 82 \text{ mg kg}^{-1}$  Ratte), die hohen Kosten ( $> \$500/\text{mol}$ ), Umweltschäden infolge der wasservermittelten Freisetzung von HCN sowie Schwierigkeiten bei der Abtrennung von DDQH<sub>2</sub> von Reaktionsprodukten. Allerdings zeigt DDQ eine einzigartige Reaktivität im Vergleich mit Chloranil und anderen Chinonen, sodass die Verwendung anderer, unbedenklicherer Reagentien nicht immer möglich ist. Daher bleibt DDQ trotz Einschränkungen ein wichtiges Reagens für die großtechnische Synthese pharmazeutischer Zwischenstufen und möglicher Medikamente.<sup>[12,13,35]</sup> Ein häufig zitiertes Beispiel ist die industrielle Synthese von Finasterid durch Merck.<sup>[35]</sup> In diesem Fall gelang es, die Prozesskosten zu verringern, indem das Hydrochinon DDQH<sub>2</sub> aus dem wässrigen Abfallstrom isoliert (96 % Rückgewinnung) und in einem Folgeschritt durch Umsetzung mit HNO<sub>3</sub>/AcOH wieder in DDQ umgewandelt wurde (75 % Ausbeute).<sup>[35,38]</sup>



**Schema 4.** Elektrophiler/polarer Pfad, der für die DDQ-vermittelte Dehydrierung von Ketonen und Silylenolthern vorgeschlagen wurde, zusammen mit einem konkurrierenden, unergiebigem Elektronentransfer(ET)-Pfad, der zu einem C-O-gekuppelten Addukt führt; TMS = Trimethylsilyl. Adaptiert aus Lit. [36].

### 2.3. Übergangsmetallsalze als stöchiometrische, terminale Oxidationsmittel

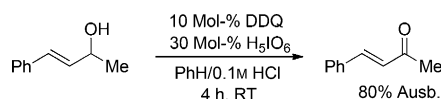
Die obigen Überlegungen lieferten die Motivation, Methoden zu entwickeln, die mit katalytischen Mengen an DDQ oder Chloranil in Chinon-vermittelten Reaktionen auskommen. Katalytische DDQ-Mengen können eingesetzt werden, wenn ein alternatives stöchiometrisches Reagens wie  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{PbO}_2$  oder  $\text{MnO}_2$  als terminales Oxidationsmittel zugegeben wird (Schema 5). Auch wenn DDQ in diesen Re-



**Schema 5.** Allgemeine Darstellung einer Chinon-katalysierten Substrat-oxidation mit einem stöchiometrischen Übergangsmetall als terminalem Oxidationsmittel.  $\text{SubH}_2$  = Substrat,  $\text{Sub}^{\text{ox}}$  = oxidiertes Substrat.

aktionen katalytisch wirkt, sind die Katalysatormengen eher hoch (10–20 Mol-%), und das terminale Oxidationsmittel wird normalerweise in großem Überschuss zugesetzt.

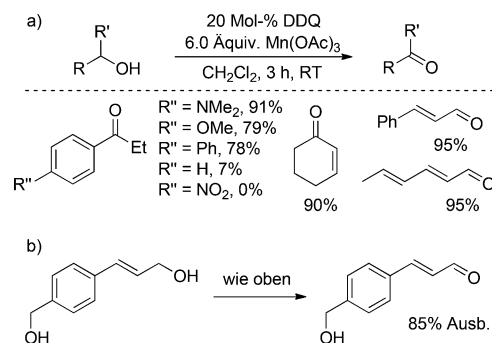
Cacchi et al. beschrieben 1978 die erste DDQ-katalysierte Umwandlung und zeigten, dass die Oxidation von Allylalkoholen zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen mit 10 Mol-% DDQ in Gegenwart von 30 Mol-% Periodsäure unter leicht sauren<sup>[39]</sup> Bedingungen bei Raumtemperatur in einem zweiphasigen System erreicht werden kann (Schema 6).<sup>[40]</sup>



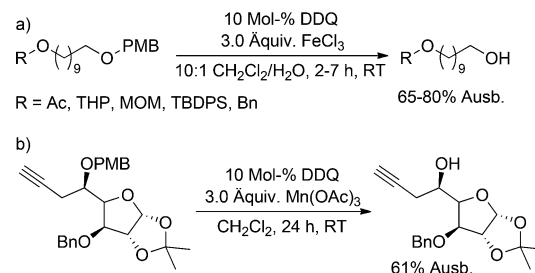
**Schema 6.** Katalytische Oxidation aktivierter Alkohole mit katalytischem DDQ und mit Periodsäure in einem zweiphasigen System.<sup>[40]</sup>

Helquist et al. demonstrierten anschließend eine ähnliche Reaktivität mit  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  als stöchiometrisch eingesetztem Oxidationsmittel. Mit 20 Mol-% DDQ und 6.0 Äquiv.  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  wurden Allylalkohole und elektronenreiche Benzylalkohole unter milden Bedingungen zu den entsprechenden Aldehyden und Ketonen oxidiert (Schema 7a).<sup>[41]</sup> Es wurde eine gute Chemo Selektivität für Allylalkohole gegenüber Benzylalkoholen beobachtet (Schema 7b).

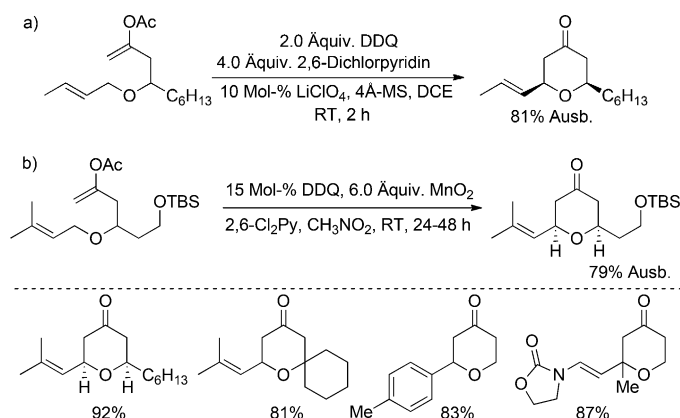
Chandrasekhar et al. beschrieben die Spaltung von PMB(4-Methoxybenzyl)- und DMB(3,4-Dimethoxybenzyl)-Ethern mit 10 Mol-% DDQ in Kombination mit 3.0 Äquiv.  $\text{FeCl}_3$  in einem zweiphasigen System (Schema 8a).<sup>[42]</sup> Während das Substratspektrum begrenzt ist, gewährleisten diese katalytischen Bedingungen die gleiche selektive Entfernung von PMB-Etherschutzgruppen wie bei stöchiometrischem Einsatz von DDQ. Um eine Inkompatibilität mit säureemp-



**Schema 7.** a) Oxidation aktivierter Alkohole unter Verwendung von katalytischen Mengen DDQ und von  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  als terminalem Oxidationsmittel. b) Selektive Oxidation von Allylalkoholen gegenüber Benzylalkoholen.<sup>[41]</sup>



**Schema 8.** Katalytische Spaltung von PMB-Ethern mit DDQ in Kombination mit a) 3.0 Äquiv.  $\text{FeCl}_3$  oder b) 3.0 Äquiv.  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  als (über)stöchiometrischem terminalem Oxidationsmittel.<sup>[42]</sup> Bn = Benzyl, MOM = Methoxymethyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, THP = Tetrahydropyranyl.



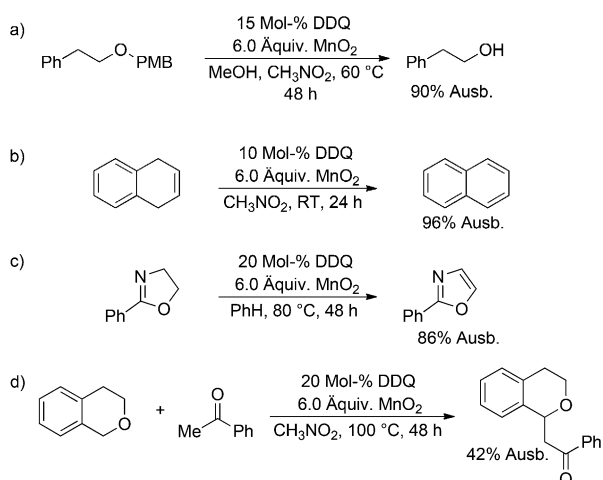
**Schema 9.** a) Stöchiometrische, DDQ-vermittelte, oxidative, intramolekulare Synthese von Tetrahydropyranonderivaten<sup>[28k]</sup> und b) nachfolgend entwickelte katalytische Bedingungen für ähnliche Umwandlungen.<sup>[44]</sup> 2,6- $\text{Cl}_2\text{Py}$  = 2,6-Dichlorpyridin, DCE = 1,2-Dichlorethan, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

findlichen Substraten zu vermeiden, führten Sharma et al. die PMB-Etherspaltung unter neutralen Bedingungen mit 10 Mol-% DDQ und 3.0 Äquiv.  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Raumtemperatur durch (Schema 8b).<sup>[43]</sup>

Floreancig et al. demonstrierten einige innovative Beispiele für DDQ-vermittelte, oxidative Reaktionen zur Bil-

derung von C-C-Bindungen, einschließlich einer intramolekularen, dehydrierenden Kupplung von Allylethern zur Bildung von Tetrahydropyranon (Schema 9a).<sup>[28g-o]</sup> Im Zusammenhang mit dieser Arbeit entwickelten Floreancig und Liu Bedingungen, um einige dieser Reaktionen katalytisch (15–20 Mol-% DDQ) mit einem Überschuss von PbO<sub>2</sub> oder MnO<sub>2</sub> durchzuführen (Schema 9b).<sup>[44]</sup>

Die Vielseitigkeit dieser katalytischen Bedingungen wurde anhand weiterer Anwendungen gezeigt; dazu gehören die PMB-Etherspaltung (Schema 10a), Dehydrierungen von Arenen und Heteroarenen (Schema 10b bzw. c) und eine dehydrierende Kreuzkupplung von Isochroman mit Acetophenon (Schema 10d), die ursprünglich von Li und Zhang als stöchiometrische DDQ-vermittelte Reaktion entwickelt wurde.<sup>[28c]</sup>

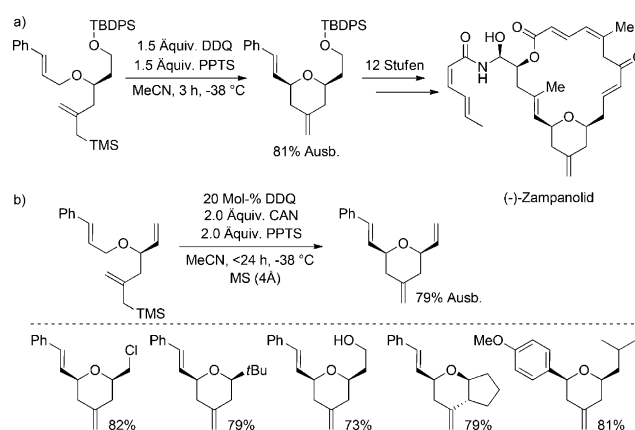


**Schema 10.** Beispiele für DDQ-katalysierte Umwandlungen mit MnO<sub>2</sub> als terminalem Oxidationsmittel: a) PMB-Spaltung, b) Aren- und c) Heteroarendehydrierungen sowie d) dehydrierende Kreuzkupplung von Isochroman mit Acetophenon, basierend auf den für die Tetrahydropyranonsynthese entwickelten Reaktionsbedingungen.<sup>[44]</sup>

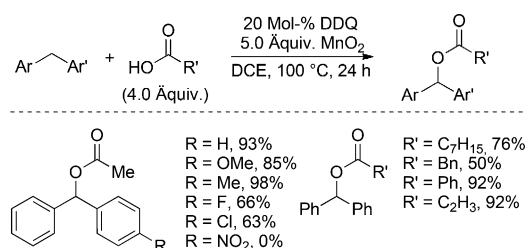
Ghosh und Cheng beschrieben eine ähnliche, DDQ-katalysierte Synthese von Tetrahydropyranderivaten auf Basis einer stöchiometrischen DDQ-vermittelten Umwandlung, die während ihrer Arbeit zu (–)-Zampanolid entwickelt wurde (Schema 11a).<sup>[45]</sup> Eine Auswahl substituierter Tetrahydropyranerivate konnte unter Verwendung von 20 Mol-% DDQ, 2.0 Äquiv. Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), 2.0 Äquiv. Cerammoniumnitrat (CAN) und 4-Ä<sub>MS</sub> in MeCN bei –38 °C gewonnen werden (Schema 11b).<sup>[46]</sup>

Eine DDQ-katalysierte Methode zur oxidativen C-O-Kupplung von Diarylmethan-C-H-Bindungen mit Carbonsäuren wurde von Lei et al. entwickelt. Mit 20 Mol-% DDQ und 5.0 Äquiv. MnO<sub>2</sub> in 1,2-Dichlorethan bei 100 °C wurden gute Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukten erzielt (Schema 12).<sup>[47]</sup>

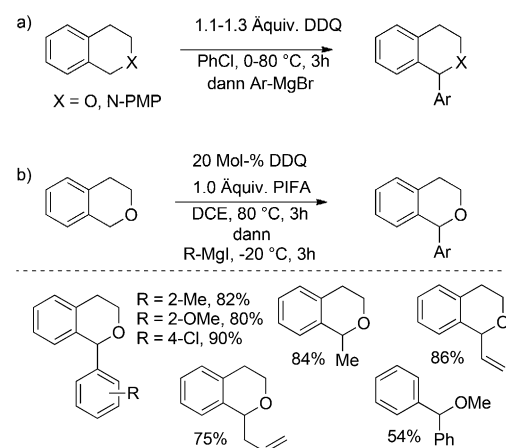
Muramatsu und Nakano führten eine DDQ-katalysierte, dehydrierende Kreuzkupplung durch, die wiederum auf einer bekannten Umwandlung mit stöchiometrischem DDQ basierte (Schema 13a).<sup>[48]</sup> Neue C-C-Bindungen werden durch Oxidation von Isochroman- oder Tetrahydroisochinolinsub-



**Schema 11.** a) Stöchiometrisch DDQ-vermittelte oxidative Cyclisierung zur Synthese von Zampanolid<sup>[45]</sup> und b) nachfolgend entwickelte, DDQ-katalysierte Bedingungen mit 2.0 Äquiv. CAN als terminalem Oxidationsmittel.<sup>[46]</sup>



**Schema 12.** DDQ-katalysierte, oxidative C-O-Kupplung von Diarylmethan-C-H-Bindungen mit MnO<sub>2</sub> als terminalem Oxidationsmittel.<sup>[47]</sup>

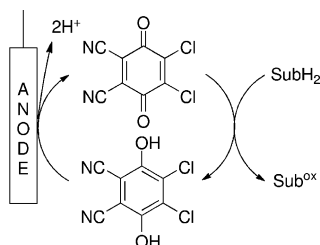


**Schema 13.** Dehydrierende Kreuzkupplung aktivierter C-H-Bindungen mit Aryl-Grignard-Reagentien unter Verwendung von a) stöchiometrischem DDQ<sup>[48]</sup> oder b) katalytischem DDQ mit PIFA als stöchiometrischem Oxidationsmittel.<sup>[49]</sup>

straten und nachfolgende Addition von Aryl-Grignard-Verbindungen geknüpft. Eine katalytische DDQ-Menge (20 Mol-%) wurde zusammen mit 1.0 Äquiv. [Bis(trifluoroacetoxy)iod]benzol (PIFA) als stöchiometrischem Oxidationsmittel eingesetzt (Schema 13b).<sup>[49]</sup>

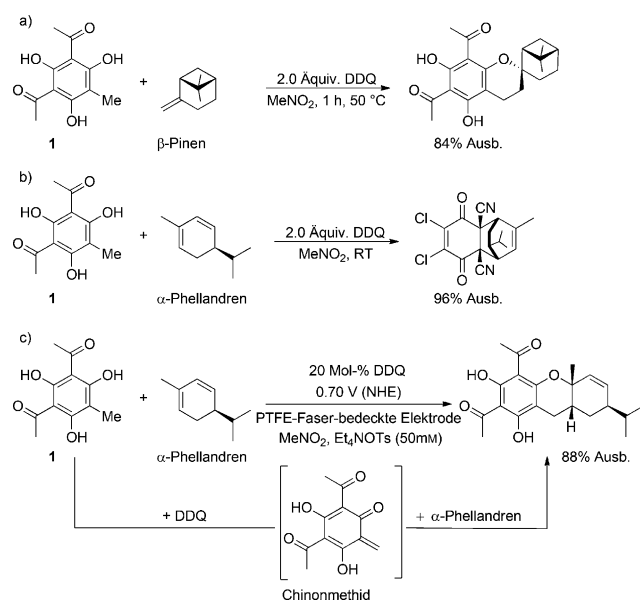
## 2.4. Elektrochemische Regeneration von DDQ

Elektrolyse wurde als Methode zur Regeneration von DDQ nach einer Reaktion genutzt,<sup>[50]</sup> weshalb eine elektrochemische Oxidation von DDQH<sub>2</sub> in situ ein Mittel sein könnte, um katalytische Anwendungen von DDQ zu erreichen (Schema 14). Obwohl Redoxmediatoren im Rahmen der elektrochemischen Oxidation von organischen Substraten ausgiebig untersucht wurden,<sup>[51]</sup> sind Anwendungen mit DDQ als elektrochemischem Mediator selten.



**Schema 14.** Allgemeine Darstellung der elektrochemischen, Chinon-katalysierten Oxidation organischer Substrate.

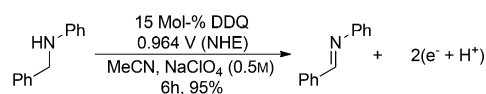
Im Verlauf von Synthesestudien zur Euglobal-Naturstofffamilie haben Chiba et al. herausgefunden, dass stöchiometrische Mengen DDQ (2.0 Äquiv.) eine Diels-Alder-Reaktion von Grandinol (sowie verwandten Modellverbindungen wie **1**) mit Pinenderivaten fördern kann (Schema 15 a).<sup>[52]</sup> Unter diesen Bedingungen reagiert einer der gewünschten Reaktionspartner,  $\alpha$ -Phellandren, jedoch in einer unerwünschten Diels-Alder-Reaktion nahezu quantitativ mit



**Schema 15.** Die stöchiometrische DDQ-vermittelte Diels-Alder-Reaktion von **1** bildet das gewünschte Produkt mit a)  $\beta$ -Pinen, aber nicht mit b)  $\alpha$ -Phellandren als Reaktionspartner.<sup>[52]</sup> c) Die Reaktion mit  $\alpha$ -Phellandren ist unter elektrochemischen Bedingungen und mit katalytischen DDQ-Mengen erfolgreich.<sup>[53]</sup> Et<sub>4</sub>NOTs = Tetraethylammoniumtosylat, NHE = Normalwasserstoffelektrode.

DDQ, ohne das gewünschte Produkt zu bilden (Schema 15 b). Die Forscher entwickelten daraufhin eine elektrokatalytische Methode auf Grundlage der DDQ-katalysierten Oxidation von **1** zu einer intermediären Chinonmethidspezies an einer Polytetrafluorethylen(PTFE)-Faser-beschichteten Arbeitselektrode bei 0.70 V (NHE) in Et<sub>4</sub>NOTs (50 mm in MeNO<sub>2</sub>). Unter diesen Bedingungen wird die stationäre Konzentration von DDQ gering gehalten, und die gewünschte Diels-Alder-Reaktion des Chinonmethids mit  $\alpha$ -Phellandren sowie  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Pinen liefert das gewünschte Euglobalanalogon in ausgezeichneter Ausbeute (Schema 15 c).<sup>[53]</sup> Sechs Euglobalnaturstoffe wurden über diesen elektrochemischen Ansatz synthetisiert. Diese Arbeit zeigt elegant, wie katalytische Bedingungen genutzt werden können, um Synthesebeschränkungen, die bei Verwendung eines reaktiven stöchiometrischen Reagens (DDQ) auftreten können, zu überwinden.

Crabtree et al. haben im Zusammenhang mit ihrer Forschung zur „virtuellen Wasserstoffspeicherung“ die Bedingungen für die elektrochemische Regeneration von DDQ beschrieben. Mit 15 Mol-% DDQ in MeCN (0.5 M NaClO<sub>4</sub>) bei Raumtemperatur konnte nach 6 h Potential-kontrollierter Elektrolyse bei 0.964 V (NHE) *N*-Phenylbenzyliden aus *N*-Phenylbenzylamin in 95 % Ausbeute erhalten werden (Schema 16).<sup>[16]</sup> Unabhängig davon haben Utley und Rosenberg DDQ als Elektrokatalysator für die benzyliche Oxidation elektronenreicher 2-Alkynaphthaline zu den entsprechenden Benzylethern und -ketonen eingesetzt.<sup>[32f,54]</sup>



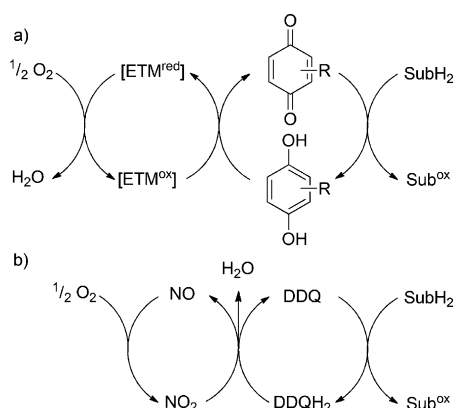
**Schema 16.** Elektrochemische, DDQ-katalysierte Dehydrierung von C-N-Bindungen über Potential-kontrollierte Elektrolyse bei 0.964 V.<sup>[16]</sup>

## 2.5. Aerobe Regeneration von DDQ/Chinonen

Molekularer Sauerstoff ist ein ideales terminales Oxidationsmittel, und Chinon-vermittelte Oxidationen organischer Moleküle sind gut für „Oxidase“-artige aerobe Reaktionen geeignet (vgl. Schema 2).<sup>[55]</sup> Im Unterschied zur einfachen Autoxidation von Chinonen mit niedrigem Reduktionspotential (vgl. Schema 1) ist eine direkte aerobe Oxidation von Hydrochinonen, die sich von Chinonen mit hohem Potential ableiten, normalerweise nicht durchführbar.<sup>[56]</sup> Dennoch wurden einige Strategien erarbeitet, um eine aerobe Oxidation von Hydrochinonspezies zu vermitteln, entweder mit Heterogen-Cokatalysatoren oder mit einem löslichen cokatalytischen Elektronentransfermediator (ETM; Schema 17 a), z.B. einem Polyoxometallat oder einer „NO<sub>x</sub>“-Quelle, die zu einem NO/NO<sub>2</sub>-Redoxzyklus beiträgt (Schema 17 b).

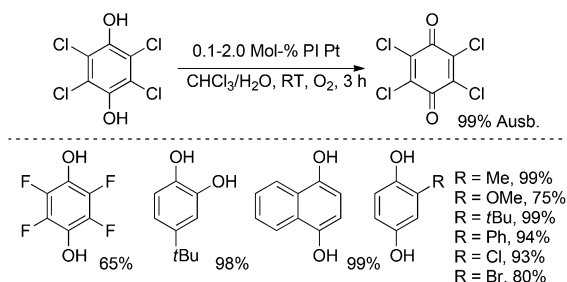
Obwohl die aerobe Oxidation von Hydrochinonen zu Chinonen, sowohl unkatalysiert (Autoxidation)<sup>[5]</sup> als auch mithilfe von Katalysatoren wie Metallmakrocyclen<sup>[57]</sup> und verschiedenen Catecholasemimetika,<sup>[58]</sup> bereits untersucht wurde, sind Beispiele für solche Studien mit Chinonen mit





**Schema 17.** Allgemeine Darstellung der aeroben, Chinon-katalysierten Substratoxidation mit a) einem ETM oder b) einem NO/NO<sub>2</sub>-Redoxpaar, um die Reoxidation des Hydrochinons zu fördern.

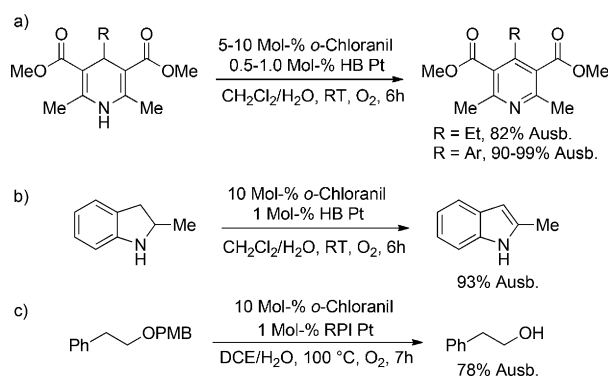
hohem Reduktionspotential, wie DDQ oder Chloranil, selten. Miyamura, Kobayashi und Mitarbeiter beschrieben die aerobe Oxidation zahlreicher Hydrochinonderivate mit heterogenen, in Polymer eingeschlossenen Au-<sup>[59]</sup> (PIAu) und Pt-Nanoclustern<sup>[60]</sup> (PIPt). Die Reaktionsbedingungen sind mild, d. h., die Reaktionen erfolgen mit geringer Menge an Katalysator bei Raumtemperatur und in CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O unter 0.1 MPa O<sub>2</sub> (Schema 18). Besonders bemerkenswert ist die



**Schema 18.** Aerobe Oxidation von Tetrachlorhydrochinon und anderen Hydrochinonderivaten zu den entsprechenden Chinonen mit in Polymer eingeschlossenen Pt-Nanoclustern (PIPt).<sup>[60]</sup>

Oxidation von Tetrachlorhydrochinon zu *p*-Chloranil, die mit 1 Mol-% PIPt-Katalysator bei Raumtemperatur innerhalb von 3 h mit 99% Ausbeute abläuft.

Eine spätere Studie zeigte, dass ein Katalysatorsystem aus katalytischem *o*-Chloranil und einem kokatalytischen, organisch-anorganischen Platin-Nanocluster-Hybridkatalysator (HBPt) zur Oxidation von organischen Substraten mit Sauerstoff als terminalem Oxidationsmittel eingesetzt werden kann.<sup>[61]</sup> Dihydropyridine vom Hantzsch-Typ wurden unter Verwendung von 5–10 Mol-% *o*-Chloranil in Kombination mit 0.5–1.0 Mol-% HBPt in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel bei Raumtemperatur unter 0.1 MPa O<sub>2</sub> effizient zu substituierten Pyridinen oxidiert (Schema 19a). Die Dehydrierung von 2-Methylindolin zu 2-Methylindol gelang ebenfalls mit diesem Katalysatorsystem (Schema 19b), und die effi-

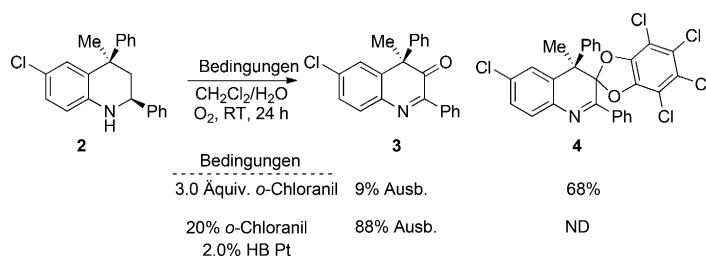


**Schema 19.** Aerobe *o*-Chloranil-katalysierte Dehydrierung von a) Dihydropyridinen zu Pyridinen und b) 2-Methylindolin zu 2-Methylindol unter Verwendung eines kokatalytischen organisch-anorganischen Platin-Nanocluster-Hybridkatalysators (HB Pt) und c) PMB-Etherspaltung unter ähnlichen Bedingungen mit einem oxidationsresistenten, Polymer-eingeschlossenen Pt-Cokatalysator (RPI Pt).<sup>[61]</sup>

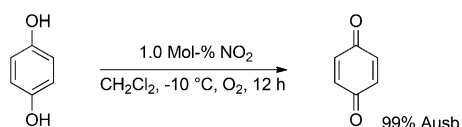
ziente PMB-Etherspaltung wurde unter modifizierten Reaktionsbedingungen, bestehend aus 1 Mol-% oxidationsresistentem, in Polymer eingeschlossenem Pt-Katalysator (RPIPt) und 10 Mol-% *o*-Chloranil in DCE/H<sub>2</sub>O bei 100 °C, erreicht (Schema 19c). Wenn bei der Oxidation des Tetrahydrochinolinderivats **2** *o*-Chloranil stöchiometrisch (3.0 Äquiv.) eingesetzt wurde, entstand ein Substrat/Chloranil-abgeleitetes Ketaladdukt **4** als Hauptprodukt. Unter katalytischen Bedingungen wurde jedoch die gewünschte, oxidierte Verbindung **3** in 88% Ausbeute erhalten (Schema 20).<sup>[61]</sup>

Polyoxometallate (auch Heteropolysäuren genannt) sind effektive Kokatalysatoren für die aerobe Regeneration von Chinonen mit hohem Reduktionspotential. Neumann et al. haben eine aerobe Oxidation von Allyl- und Benzylalkoholen mit 5 Mol-% *o*-Chloranil und 1.5 Mol-% Na<sub>5</sub>PV<sub>2</sub>Mo<sub>10</sub>O<sub>40</sub> bei 90 °C in H<sub>2</sub>O/Decalin unter 0.1 MPa O<sub>2</sub> beschrieben.<sup>[62]</sup>

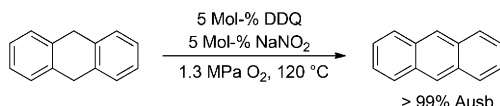
1994 demonstrierten Kochi et al. die quantitative aerobe Oxidation von Hydrochinon zu Benzochinon mit 1 Mol-% NO<sub>2</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei –10 °C unter 0.1 MPa O<sub>2</sub> (Schema 21).<sup>[63]</sup> Mehrere substituierte Chinone wurden auf diese Weise synthetisiert.<sup>[64]</sup> Doch erst 2008 wurde das NO/NO<sub>2</sub>-Redoxpaar in Kombination mit DDQ eingesetzt, um die aerobe Oxidation eines organischen Moleküls zu katalysieren (vgl. Schema 17b). Xu et al. verwendeten ein Katalysatorsystem aus 5 Mol-% DDQ und 5 Mol-% NaNO<sub>2</sub> unter 1.3 MPa O<sub>2</sub> bei



**Schema 20.** Stöchiometrische Oxidation des Tetrahydrochinolinderivats **2** mit 3.0 Äquiv. *o*-Chloranil führt zum Substrat/Chloranil-Ketaladdukt **4**. Das gewünschte Produkt **3** kann unter bereits bekannten katalytischen Bedingungen erhalten werden.<sup>[61]</sup> ND = nicht detektiert.



**Schema 21.** NO<sub>2</sub>-katalysierte, aerobe Oxidation von Hydrochinonen zu Chinonen.<sup>[63]</sup>

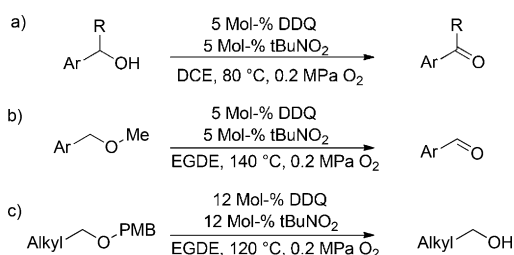


**Schema 22.** DDQ-katalysierte, aerobe Dehydrierung von Dihydroanthracen mit kokatalytischem NaNO<sub>2</sub> bei erhöhten Temperaturen und Drücken.<sup>[65a,b]</sup>

120 °C, um Dihydroanthracen in 8 h mit > 99 % Ausbeute zu Anthracen zu dehydrieren (Schema 22).<sup>[65a,b]</sup>

Die Beobachtung, dass ein NO/NO<sub>2</sub>-Redoxpaar eine aerobe, DDQ-katalysierte Oxidation organischer Moleküle ermöglicht, ist äußerst bedeutend. Herkömmliche ETMs, welche die Oxidation von Hydrochinonen mit der Reduktion von O<sub>2</sub> zu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> koppeln, wirken normalerweise nicht mit DDQ, da das Reduktionspotential von DDQ/DDQH<sub>2</sub> ( $E^\circ = 0.750$  V gegen NHE) höher ist als das von O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.670 V gegen NHE). Die Reduktion von O<sub>2</sub> durch NO läuft jedoch über eine 4e<sup>-</sup>-Reduktion von O<sub>2</sub> ohne Bildung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, und NO<sub>2</sub> ist ein ausreichend starkes Oxidationsmittel, um die Oxidation von DDQH<sub>2</sub> zu DDQ zu vermitteln.<sup>[65c]</sup>

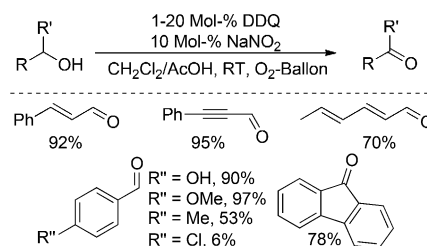
Mo, Hu und Mitarbeiter haben ein ähnliches katalytisches System aus 5 Mol-% DDQ und 5 Mol-% *t*BuNO<sub>2</sub> in 1,2-Dichlorethan bei 80 °C unter 0.2 MPa O<sub>2</sub>-Druck für die Oxidation aktivierter Alkohole verwendet. Die entsprechenden Aldehyde und Ketone wurden in sehr guten Ausbeuten erhalten (Schema 23 a).<sup>[66]</sup> Unter veränderten Reaktionsbedin-



**Schema 23.** DDQ-katalysierte, aerobe Oxidation von A) Alkoholen und b) Ethern sowie c) die selektive Deprotonierung von PMB mit *tert*-Butylnitrit als Kokatalysator.<sup>[66]</sup>

gungen (Ethylenglycoldiethylether (EGDE) als Lösungsmittel, 120–140 °C) beobachteten die Autoren eine Umwandlung von Methylarylethern in die entsprechenden Benzylaldehyde (Schema 23 b) und eine selektive Spaltung von PMB-Ethern (Schema 23 c).

Gao et al. entwickelten eine DDQ-katalysierte (1–20 Mol-%) Methode für die aerobe Oxidation von Allyl- und Benzylalkoholen zu den entsprechenden Aldehyden.<sup>[67]</sup> Die

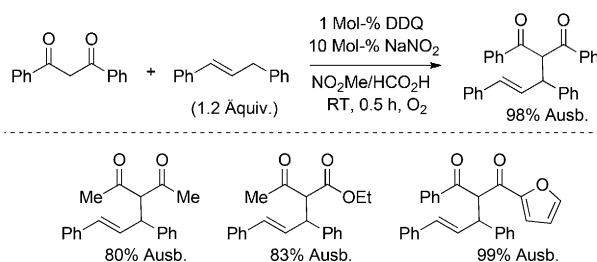


**Schema 24.** DDQ-katalysierte, aerobe Oxidation aktivierter Alkohole zu Aldehyden mit kokatalytischem NaNO<sub>2</sub> unter milden Bedingungen.<sup>[67]</sup>

Reaktion benötigt 10 Mol-% NaNO<sub>2</sub> und wird in einem Lösungsmittelgemisch aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOH bei Umgebungstemperatur unter einem O<sub>2</sub>-Ballon durchgeführt (Schema 24). Auch an Raumluft erfolgen die Reaktionen in guter Ausbeute. Die DDQ-katalysierte, aerobe Alkoholorxidation wurde unter Verwendung eines NO<sub>x</sub>-Kokatalysatorsystems zur Lignindepolymerisation eingesetzt,<sup>[68,69]</sup> und andere aerobe Alkoholorxidationsreaktionen wurden beschrieben, bei denen zusätzliche Kokatalysatoren wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO)<sup>[70a]</sup> oder *N*-Bromsuccinimid<sup>[70b]</sup> in Kombination mit DDQ und NO<sub>x</sub> Verwendung fanden.

Shen et al. beschrieben danach eine modifizierte Methode zur aeroben, DDQ-katalysierten Spaltung von PMB-Ethern zum entsprechenden Alkohol in sehr guter Ausbeute.<sup>[71]</sup> Die Bedingungen ähnelten denen, die Gao et al. für die Oxidation von aktivierten Alkoholen entwickelt hatten (5 Mol-% DDQ, 5 Mol-% NaNO<sub>2</sub>), die Reaktion wurde jedoch bei 100 °C in Chlorbenzol durchgeführt (was etwas milderen Bedingungen als denen in Schema 23 entspricht). Moody et al. nutzten anschließend noch mildere Bedingungen für die PMB-Spaltung in AcOH als Lösungsmittel, mit 1.5–5 Mol-% DDQ und 3–10 Mol-% NaNO<sub>2</sub> bei Raumtemperatur unter 0.1 MPa O<sub>2</sub> (Ballon).<sup>[72]</sup>

Yan et al. gelang eine aerobe, DDQ-katalysierte, oxidative Kupplung von Diarylpropenen mit 1,3-Diketonen.<sup>[73]</sup> Eine Reihe neuartiger C-C-verknüpfter Produkte wurde in guter bis ausgezeichneter Ausbeute unter Verwendung von 1 Mol-% DDQ und 10 Mol-% NaNO<sub>2</sub> in MeNO<sub>2</sub>/HCO<sub>2</sub>H bei Raumtemperatur unter einem O<sub>2</sub>-Ballon gebildet (Schema 25). Aerobe, DDQ-katalysierte Umwandlungen wurden auch mit Azobis(isobutyronitril) (AIBN)<sup>[74]</sup> und [Fe-(pc)]<sup>[75]</sup> als Kokatalysatoren durchgeführt.

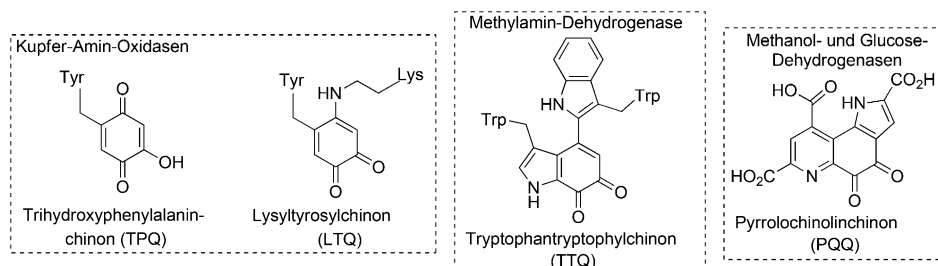


**Schema 25.** DDQ-katalysierte, aerobe C-C-Kupplung von Diarylpropenen und 1,3-Dicarbonylverbindungen mit kokatalytischem NaNO<sub>2</sub>.<sup>[73]</sup>

### 3. Bioinspirierte, *o*-Chinon-katalysierte Oxidation von Aminen

#### 3.1. Enzymatischer Zusammenhang

Chinone haben eine wichtige Funktion als Cofaktoren bei der enzymatischen Oxidation von organischen Substraten. Verschiedene Familien von „Chinoenzymen“<sup>[76]</sup> sind bekannt, darunter Kupfer-Amin-Oxidasen (mit den Cofaktoren TPQ<sup>[77]</sup> und LTQ<sup>[78]</sup> im aktiven Zentrum), die Methylamin-Dehydrogenase (TTQ<sup>[79]</sup>) sowie Methanol- und Glucose-Dehydrogenasen (PQQ).

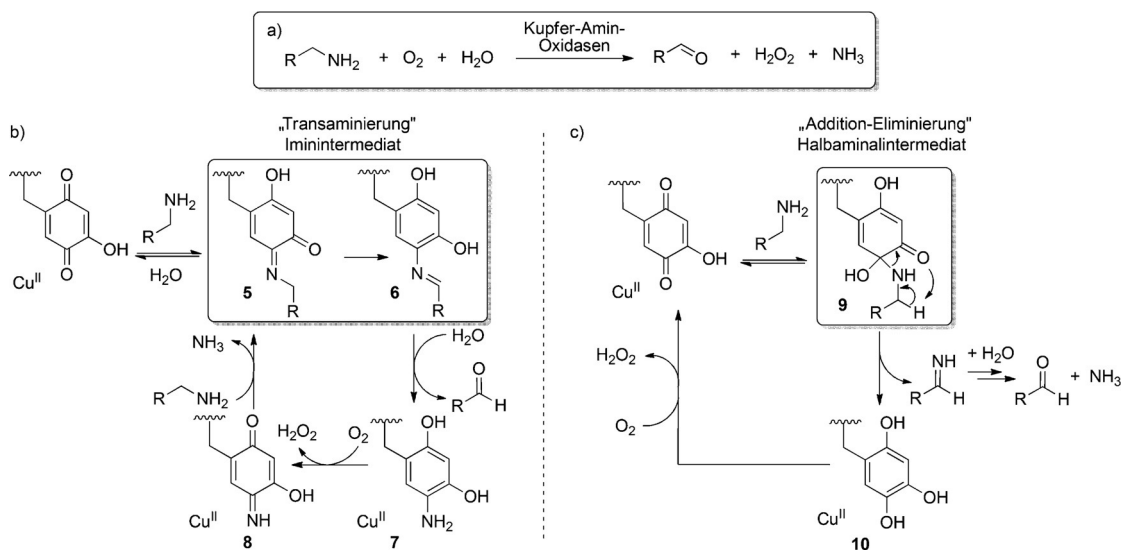


Kupfer-Amin-Oxidasen (CAOs) nutzen molekularen Sauerstoff, um primäre Amine in Aldehyde zu überführen (Schema 26a).<sup>[80]</sup> Das Kupfer im aktiven Zentrum dieser Enzyme reagiert mit Sauerstoff und vermittelt die post-translationale Modifizierung eines Tyrosinrests im aktiven Zentrum, um den *o*-Chinoncofaktor (d. h. TPQ oder LTQ) zu bilden.<sup>[81]</sup> Die Oxidation des Amins substrats wird durch das Chinon ohne direkte Mitwirkung des Cu-Zentrums vermittelt. Ursprünglich wurden zwei Mechanismen für die Oxidation des Substrats durch den Chinoncofaktor vorgeschlagen: ein „Transaminierungs-“ und ein „Additions-Eliminierungs“-Mechanismus (Schema 26b bzw. c). Im Transaminierungsmechanismus findet die Substratoxidation über eine einlei-

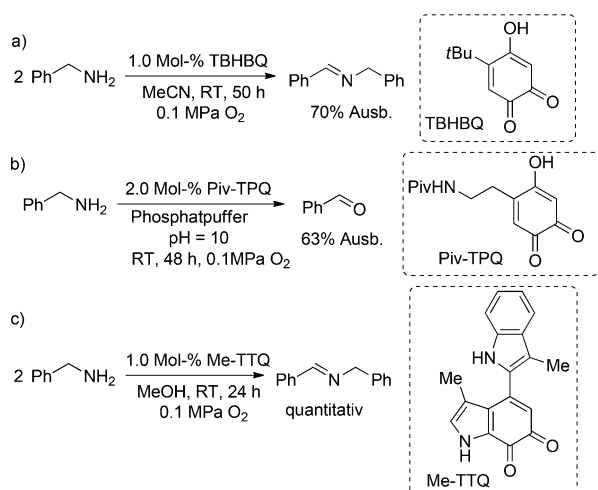
tende Kondensation des primären Amins mit dem Chinoncofaktor und Bildung eines Iminaddukts **5** statt.<sup>[82]</sup> Dieses tautomerisiert über eine rein prototrope Umlagerung zu einer zweiten Iminspezies **6**. Hydrolyse des Imins in **6** setzt das Aldehydprodukt frei und liefert den reduzierten Amino-hydrochinoncofaktor **7**. Die aerobe Reoxidation von **7** zur Iminoquinonspezies **8** und nachfolgende Transaminierung mit einem weiteren Äquivalent des Amins schließen den katalytischen Zyklus (Schema 26b). Im Additions-Eliminierungs-Mechanismus geschieht die Oxidation des Substrats über ein anfangs gebildetes Halbaminalladdukt **9**, das über einen perizyklischen Mechanismus direkt das Aldehydprodukt unter Bildung des reduzierten Hydrochinoncofaktors **10** freisetzt (Schema 26c).

Ausführliche mechanistische Studien ergaben, dass die Aminoxidation in diesen Enzymen nach einem Transaminierungsmechanismus abläuft. In Verbindung mit den mechanistischen Untersuchungen von Chinoenzymen wie CAO und Methylamin-Dehydrogenase entwickelten die Gruppen um Klinman,<sup>[83]</sup> Sayre,<sup>[84]</sup> Itoh<sup>[85]</sup> und andere biomimetische Modellchinone, die eine selektive, aerobe Oxidation primärer Amine zu Iminen und Aldehyden in Abwesenheit der Enzyme vermitteln (Schema 27). Wie bei den natürlichen Enzymen vermutete man bei diesen Modellchinonen, dass die Substratoxidation über einen Transaminierungsmechanismus erfolgt.

Itoh et al. untersuchten weiterhin die mechanistischen Merkmale der C-H-Bindungsspaltung im TTQ-Modellchinon Me-TTQ.<sup>[85a]</sup> Kinetische Studien, einschließlich der Beobachtung von ausgeprägten kinetischen Isotopeneffekten (KIEs) von 7.8 bis 9.2, lieferten Hinweise auf zwei konkurrierende Prozesse bei der C-H-Bindungsspaltung: eine lang-

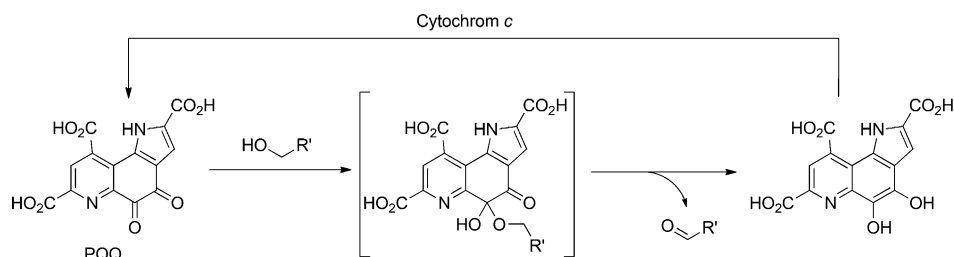


**Schema 26.** Durch Kupfer-Amin-Oxidasen vermittelte a) aerobe Oxidation von primären Aminen in vivo. Zwei ursprünglich vorgeschlagene Substratoxidationsmechanismen: b) ein Transaminierungsmechanismus und c) ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus. Adaptiert aus Lit. [116].

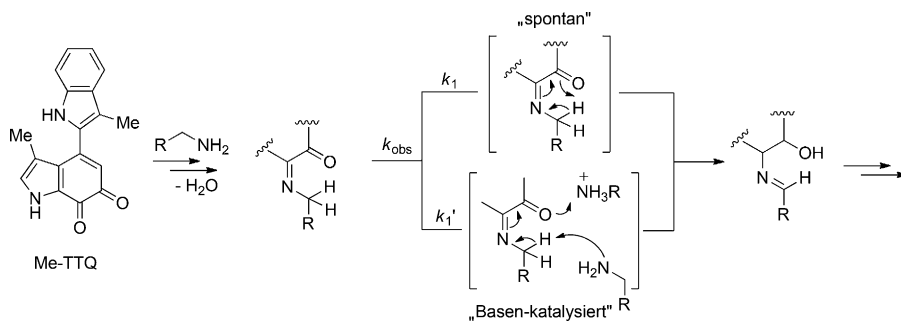


**Schema 27.** Aerobe Oxidation primärer Amine, katalysiert durch die Modellchinoncofaktoren a) TBHBQ,<sup>[83]</sup> b) Piv-TPQ,<sup>[84]</sup> und c) Me-TTQ.<sup>[85]</sup> Piv = Pivaloyl.

same, „spontane“, intramolekulare, prototrope Umlagerung,  $k_1$ ; und einen schnelleren „Basen-katalysierten“ Umlagerungsschritt,  $k_1'$  (Schema 28). Diese Befunde lassen auf einen möglichen Unterschied zwischen diesen biomimetischen *o*-Chinonkatalysatoren mit relativ nied-



**Schema 29.** Vorgeschlagener Mechanismus für die Alkoholorxidation, vermittelt durch Cofaktor PQQ.



**Schema 28.** Mechanistischer Vorschlag für den Schritt der C-H-Bindungsspaltung in der biomimetischen, Modellchinon-katalysierten, aeroben Oxidation von primären Aminen zu Iminen, einschließlich der konkurrierenden intramolekularen („spontanen“) und intermolekularen („Basen-katalysierten“) C-H-Spaltungsschritte.<sup>[85a]</sup>

rigem Reduktionspotential und den oben beschriebenen Chinonen mit hohem Reduktionspotential, wie DDQ, schließen: Erstere induzieren eine C-H-Spaltung durch Deprotonierung, während Letztere die Spaltung der C-H-Bindung über einen Hydridtransfer vermitteln.

Ein weiterer Chinoncofaktor, Pyrrolochinolinchinon (PQQ) kommt in bakteriellen Methan- und Glucose-Dehydrogenasen vor. Biochemische Untersuchungen des PQQ-Cofaktors lassen auf einen komplementären Mechanismus für die Substratoxidation schließen.<sup>[86]</sup> In diesem Fall wird ein

„Additions-Eliminierungs“-Mechanismus begünstigt, wobei die Oxidation des Substrats (typischerweise ein Alkohol wie Methanol) über eine Halbacetalzwischenstufe verläuft (Schema 29).<sup>[87]</sup>

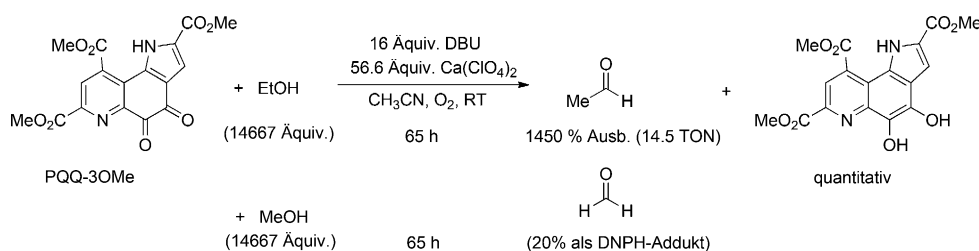
In Modellstudien zeigten Itoh, Fukuzumi und Mitarbeiter, dass Alkohole mit niedrigem Molekulargewicht, wie Ethanol und Methanol, unter Verwendung des Trimethylesters von PQQ zu den entsprechenden Aldehyden oxidiert werden (Schema 30).<sup>[88,89]</sup> PQQ wird natürlicherweise nicht durch O<sub>2</sub> regeneriert, aber das synthetische Modell kann molekularen Sauerstoff als terminales Oxidationsmittel nutzen. Das thermodynamische Potential von PQQ-3OMe ist mit geschätzten 0.05 V niedrig (gegen NHE in MeCN; vgl. freies PQQ: –0.05 V gegen NHE in DMF).<sup>[96]</sup> Demgegenüber hat DDQ ein signifikant höheres Reduktionspotential (0.750 V gegen NHE in MeCN).<sup>[90]</sup> Allerdings ist keine Oxidation von Methanol durch DDQ bekannt, und viele DDQ-vermittelte Substratoxidationen finden in Methanol als Lösungsmittel statt. Zusammen mit der effizienten Dehydrierung von Me-

thanol durch PQQ zeigen diese Beobachtungen deutlich, dass die Reaktivität der Chinone nicht allein vom Reduktionspotential bestimmt wird. Diese Schlussfolgerung hat große Bedeutung für die Planung neuer Chinonkatalysatoren für organische Oxidationsreaktionen.

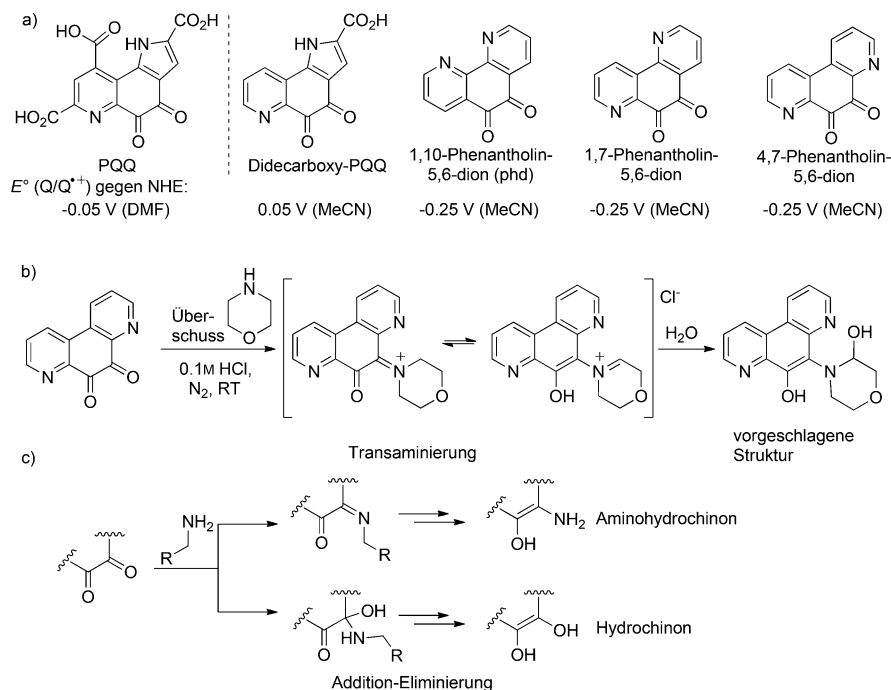
Im Unterschied zu anderen Chinoncofaktoren ist PQQ nicht kovalent an das Enzym gebunden. Das Glucose-Dehydrogenase-Apoenzym kann mit vereinfachten PQQ-Derivaten (verwandt mit 1,7- und 4,7-Phenanthrolinchinonen) rekonstituiert werden, um ein aktives Enzym – wenn auch mit etwas geringerer

Aktivität – zu bilden.<sup>[91]</sup> Bruce und Eckert haben eine Reihe mechanistischer Studien zur nichtenzymatischen Oxidation von Alkoholen und Aminen mit PQQ und vereinfachten PQQ-Analoga, wie Didecarboxy-PQQ sowie 1,10-, 1,7- und 4,7-Phenanthrolin-abgeleiteten Chinonen durchgeführt (Schema 31 a).<sup>[92,93]</sup> Anhand einer Reihe mechanistischer Studien zeigten sie, dass die stöchiometrische Reduktion von Phenanthrolin-abgeleiteten *o*-Chinonen durch primäre Amine (Cyclohexylamin und Glycin) Aminohydrochinonprodukte ergibt, in Einklang mit einem Transaminierungsmechanis-





**Schema 30.** Biomimetische, aerobe Oxidation von Methanol und Ethanol, katalysiert von PQQ-3OMe.<sup>[88]</sup> DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DNPH = 2,4-Dinitrophenylhydrazin, TON = Umsatzzahl.



**Schema 31.** a) PQQ und Modellverbindungen, Didecarboxy-PQQ und Phenanthrolin-abgeleitete Chinone. b) Adduktbildung wird in der Reaktion von 4,7-Phenanthrolin-1,10-dion mit Morpholin im Überschuss beobachtet und impliziert den Transaminierungsmechanismus.<sup>[93]</sup> c) Verschiedene Reaktionsmechanismen führen zu unterschiedlichen Reduktionsprodukten, ermittelt durch Endproduktanalyse.

mus.<sup>[93]</sup> Das sekundäre Amin Morpholin reagiert langsamer und bildet ein Substrat-Chinon-Addukt als Hauptprodukt (Schema 31b), ebenfalls vereinbar mit einem Transaminierungsmechanismus. Die Oxidation des tertiärenamins *N,N*-Dimethylbenzylamin verläuft ebenfalls deutlich langsamer als die Oxidation primärer Amine und führt zu Hydrochinon- sowie Benzaldehyd- und Formaldehydprodukten. Die stöchiometrische Oxidation von *p*-Methylbenzylalkohol wurde ebenso mit diesen Phenanthrolin-abgeleiteten Chinonen untersucht. Nach sieben Tagen bei 60 °C wurden für 1,10- und 1,7-Phenanthroline keine Reaktion und für 4,7-Phenanthroline 6 % Ausbeute beobachtet. Dagegen wurde durch Zugabe von DDQ als Oxidationsmittel unter sonst gleichen Bedingungen 90 % Ausbeute erreicht. Quer durch alle diese Substratklassen stellten die Autoren fest, dass Chinone mit einem Stickstoffatom in Nachbarschaft zu den

Chinon-Carbonylgruppen (z. B. 1,7- und 4,7-Phenanthroline) die Substratoxidation rascher vermitteln als 1,10-Phenanthroline, trotz nahezu identischer elektrochemischer Potentiale.

Die untersuchten Phenanthrolin-abgeleiteten Chinone weisen eine Reihe physikalischer und chemischer Gemeinsamkeiten mit PQQ auf, einschließlich ähnlicher elektrochemischer Potentiale (vgl. Schema 31a), leichter Bildung kovalenter Addukte mit Wasser, Methanol und Aceton sowie der Fähigkeit, stöchiometrische Oxidationen einfacher organischer Verbindungen zu vermitteln.<sup>[94–96]</sup> Demgegenüber reagieren sekundäre und tertiäre Amine mit Phenanthrolin-abgeleiteten Chinonen, sind aber keine Substrate für die Didecarboxy-PQQ-Modellverbindung. Die Analyse der Endprodukte der Reaktion von Didecarboxy-PQQ mit primären Aminen belegt eher die Bildung von Aminohydrochinon (vgl. Schema 31c).<sup>[97]</sup> Diese Befunde sind in Einklang mit den Vorschlägen von Itoh et al., dass die Oxidation primärer Amine durch PQQ selbst über einen „Additions-Eliminierungs“-artigen Mechanismus abläuft.<sup>[98]</sup> Gestützt wurde dieser Vorschlag durch kinetische Hinweise sowie durch die Beobachtung von Gemischen aus Aminohydrochinon- (Transaminierungsprodukt) und Hydrochinonspezies (Additions-Eliminierungsprodukt), die am Ende der Modellreaktionen isoliert wurden.<sup>[99]</sup>

### 3.2. *o*-Chinon-katalysierte Dehydrierungen von C-N-Bindungen

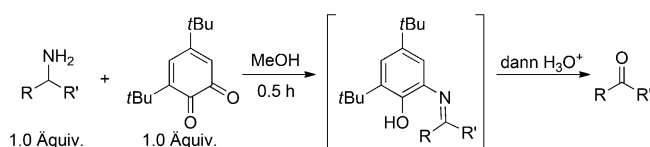
Die in Abschnitt 3.1 diskutierten, frühen mechanistischen und modellgestützten Untersuchungen enzymatischer Chinone haben in den letzten Jahren die Basis für eine Reihe bioinspirierter, Chinon-vermittelter Umwandlungen geliefert. Der Großteil dieser Studien hat sich auf *o*-Chinone konzentriert, die den enzymatischen Chinonen ähneln und sich von DDQ und anderen *p*-Chinonen mit hohem Reduktionspotential aus Abschnitt 2 unterscheiden. Vielleicht nicht überraschend, waren viele der *o*-Chinonanwendungen auf die Dehydrierung von Aminen gerichtet.<sup>[100]</sup>

Noch bevor die Chinoncofaktoren in Amin-Oxidase-Enzymen identifiziert waren, zeigten Corey und Achiwa, dass

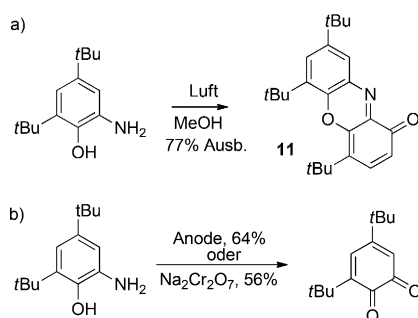
verzweigte primäre Amine mit stöchiometrischem 3,5-Di-*tert*-butyl-*o*-chinon in MeOH zu einem tautomeren Iminprodukt oxidiert werden konnten.<sup>[101]</sup> Nach Hydrolyse wurden Ketonprodukte in exzellenten Ausbeuten erhalten (Schema 32).<sup>[102]</sup> Unverzweigte primäre Amine waren keine effektiven Substrate, da sie stattdessen Benzoxazolprodukte bildeten.<sup>[103]</sup>

Unabhängige Versuche, aus dem reduzierten Aminophenol mittels O<sub>2</sub> 3,5-Di-*tert*-butylchinon zu regenerieren, führten zur dimeren Spezies **11** (Schema 33 a), während die elektrochemische und die Chromatregeneration unter sauren Bedingungen das Chinon in 64 bzw. 56 % Ausbeute lieferten (Schema 33 b).<sup>[104]</sup>

Die katalytische, aerobe Oxidation primärer Amine zu Ketonen und Aldehyden gelang Itoh et al. in wässrigen micellaren Lösungen mit 1 Mol-% des Chinons PQQ und



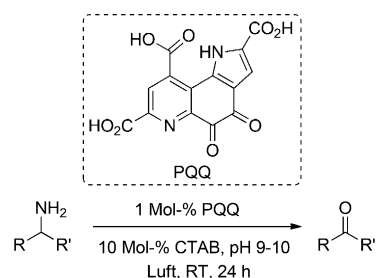
**Schema 32.** Stöchiometrische Oxidation verzweigter primärer Amine zu Ketonen mit 3,5-Di-*tert*-butyl-*o*-chinon. Oxazoladdukte entstehen, wenn unverzweigte primäre Amine als Substrate verwendet werden.<sup>[101]</sup>



**Schema 33.** a) Aerobe Oxidation von Aminohydrochinon führt zur Bildung der dimeren Spezies **11**; b) weitere Ansätze zur Regeneration von Chinon aus reduziertem Aminohydrochinon.<sup>[104]</sup>

10 Mol-% Hexadecyltrimethylammoniumbromid (CTAB) bei pH 9–10 unter Raumluft und bei Raumtemperatur (Schema 34).<sup>[105,106]</sup>

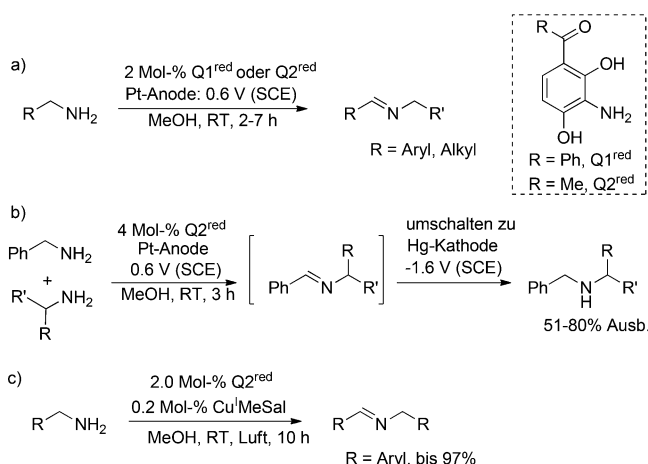
Largeron et al. entwickelten die *o*-Chinone Q1<sup>red</sup> und Q2<sup>red</sup> als Katalysatoren für die elektrochemische Oxidation von primären Aminen zu Iminen.<sup>[107]</sup> Die Potential-kontrollierte Elektrolyse von benzyliischen oder aliphatischen primären Aminen wurde mit 2 Mol-% des Präkatalysators Q1<sup>red</sup> oder Q2<sup>red</sup> bei 0.60 V gegen die Kalomelektrode (SCE) mit einer Pt-Anode in MeOH bei Raumtemperatur erreicht (Schema 35 a). Es wurden gute Katalysatorumsatzzahlen erzielt, doch mussten die Produkte als Dinitrophenylhydrazon isoliert werden. Um diese Einschränkung zu umgehen, stellten Largeron et al. kreuzgekuppelte Iminverbindungen her, indem sie die Oxidation von Benzylamin in Gegenwart eines zweiten, weniger leicht oxidierten Amins



**Schema 34.** Katalytische Oxidation primärer Amine zu Aldehyden und Ketonen mit PQQ, gefördert durch eine micellare Umgebung.<sup>[105]</sup>

durchführten. Nach der Elektrolyse wurde die Pt-Anode mit einer Quecksilberkathode getauscht. Erneute Elektrolyse bei –1.6 V reduzierte die kreuzgekoppelten Iminen innerhalb 1 h zu sekundären Aminen, die nach Aufarbeitung isoliert werden konnten (Schema 35 b).<sup>[108]</sup>

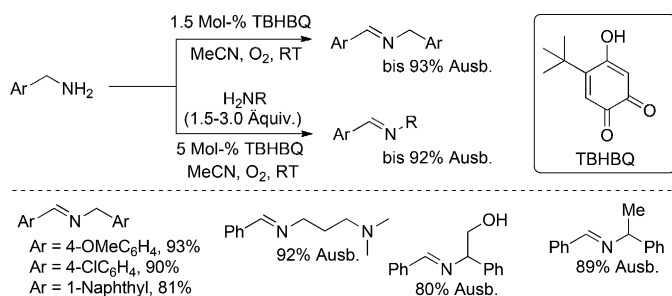
Largeron und Fleury zeigten später, dass der Q2<sup>red</sup>-Katalysator bei aeroben Oxidationen wirksam ist. Primäre Amine werden bei Raumtemperatur unter Raumluft in Gegenwart von 2 Mol-% Q2<sup>red</sup> und 0.2 Mol-% Cu<sup>I</sup>(MeSal) (MeSal = Methylsalicylat) als Cokataly-



**Schema 35.** a) Elektrochemische Oxidation von Aminen zu Iminen<sup>[107]</sup> und b) sekundären Aminen<sup>[108]</sup> durch die CAO-Mimetika Q1<sup>red</sup> und Q2<sup>red</sup>. c) Durch Zugabe von Cu<sup>I</sup> als Cokatalysator wird auch die aerobe Oxidation primärer Amine erreicht.<sup>[109]</sup>

sator effizient aerob oxidiert.<sup>[109]</sup> Dimere und kreuzgekuppelte Iminprodukte wurden in exzellenten Ausbeuten erhalten (Schema 35 c).

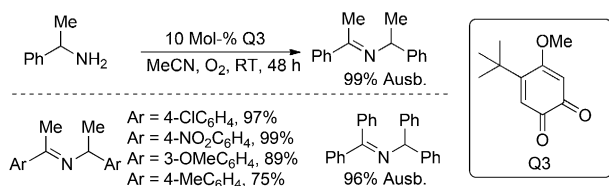
Wendlandt und Stahl haben eine aerobe Oxidation einer Vielzahl von Benzylaminen zu den entsprechenden sekundären Iminen unter Verwendung von TBHQ,<sup>[110,111]</sup> einem ursprünglich von Mure und Klinman<sup>[83]</sup> entwickelten Modellchinon, erreicht (Schema 36). Selektive Kreuzkuppelungsprodukte wurden gebildet, wenn die Reaktion in Gegenwart eines zweiten, unaktivierten (und nicht reaktiven) Amins durchgeführt wurde. In frühen Phasen dieser Reak-



**Schema 36.** Aerobe Oxidation primärer Amine zu Iminen mit dem biomimetischen *o*-Chinonkatalysator TBHQ.<sup>[110]</sup>

tionen wird das homgekuppelte, Benzylamin-abgeleitete Imin gebildet; allerdings ermöglicht der Imin austausch unter diesen Reaktionsbedingungen die vollständige Oxidation des Benzylamins und die selektive Bildung des kreuzgekuppelten Produkts.

Unverzweigte Amine werden durch Q1<sup>red</sup>, Q2<sup>red</sup> und TBHQ leicht oxidiert, aber mit  $\alpha$ -verzweigten Substraten reagieren diese Katalysatoren wenig. Luo et al. berichteten kürzlich, dass verzweigte primäre Benzylamine durch 4-Methoxy-5-*tert*-butyl-*o*-chinon (Q3) einfach dehydriert werden.<sup>[112]</sup> Mit 10 Mol-% Q3 bei Raumtemperatur in einer O<sub>2</sub>-Atmosphäre wurden sehr gute Ausbeuten an dimeren Iminprodukten erhalten (Schema 37).



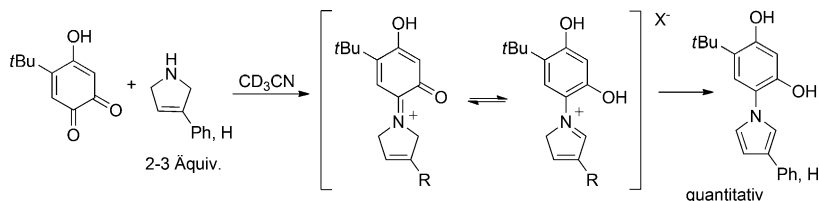
**Schema 37.** Aerobe Oxidation  $\alpha$ -verzweigter, primärer Amine zu Iminen mit dem biomimetischen *o*-Chinonkatalysator Q3.<sup>[112]</sup>

Q1<sup>red</sup>, Q2<sup>red</sup> und TBHQ sind auch bei Dehydrierungen von sekundären und tertiären Aminen nicht wirksam; ebenso wenig werden primäre Alkohole unter den Reaktionsbedingungen oxidiert. Diese Einschränkungen sind günstig für chemoselektive Oxidationsreaktionen, begrenzen aber den Einsatzbereich. Die ausgezeichnete Selektivität für primäre Amine kann durch den Transaminierungsmechanismus erklärt werden, bei dem die Substratoxidation unter Bildung eines Iminadduktes erfolgt. Sekundäre Amine wurden als Mechanismus-basierte Inhibitoren von Chinonen wie TBHQ identifiziert.<sup>[113]</sup> In diesen Fällen sind die Iminiumaddukte Vorstufen für eine irreversible Modifizierung des Katalysators (Schema 38).

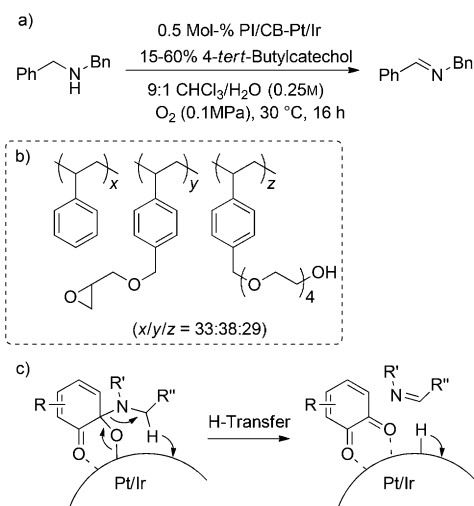
Prinzipiell wäre die Chinon-katalysierte Dehydrierung von sekundären und tertiären Aminen möglich, wenn die Reaktion über einen Additions-Eliminierungs- anstelle eines Transaminierungsmechanismus verlief (vgl. Schema 26). Deshalb hat ein Wechsel zwischen diesen beiden mechanis-

tischen Pfaden wesentliche Auswirkungen auf die Reaktionsbandbreite.

Kobayashi und Mitarbeiter beschrieben eine Methode zur aeroben Dehydrierung von Aminen mit 0.5 Mol-% eines Katalysators aus einer Blockcopolymer-eingeschlossenen Pt/Ir-Legierung in Kombination mit 15–60 Mol-% Brenzcatechin als Cokatalysator (Schema 39a,b).<sup>[114]</sup> Es wurde angenommen, dass die C-H-Spaltung des Amins vom Pt/Ir-Nanocluster vermittelt wird, das *o*-Chinon aber für die Substrataktivierung wesentlich sein könnte. Ähnlich wie beim Additions-Eliminierungs-Mechanismus wurde eine Halbaminalzwischenstufe vorgeschlagen (Sche-



**Schema 38.** Bei Verwendung von 3-Pyrrolinsubstraten wird eine irreversible Pyrrolierung des TBHQ-Katalysators über einen Transaminierungsmechanismus beobachtet.<sup>[113]</sup>



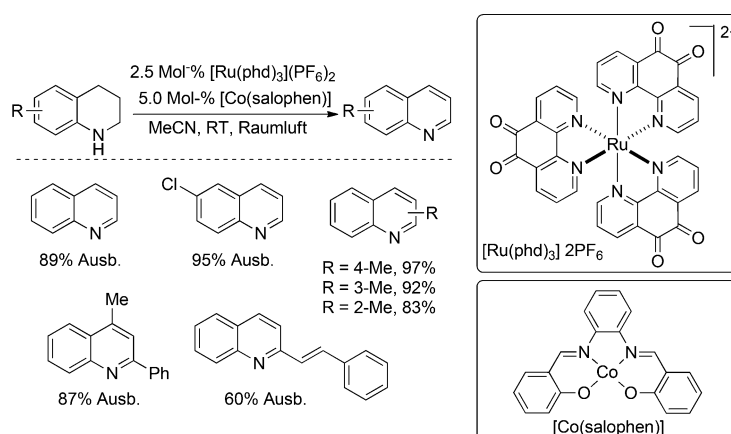
**Schema 39.** a) Dehydrierung von C-N-Bindungen unter Verwendung einer Blockcopolymer-eingeschlossenen Pt/Ir-Legierung als Katalysator und b) in Kombination mit cokatalytischen Catecholadditiven. c) Ein vorgeschlagener Mechanismus, der bei der Substratoxidation durch Pt eine Chinon/Substrat-Halbaminalzwischenstufe einbezieht.<sup>[114]</sup>

ma 39c). Über eine vergleichbare Reaktivität wurde kürzlich von Doris und Mitarbeitern berichtet, die zeigten, dass Rh-Nanopartikel auf Kohlenstoffnanoröhren (Rh-CNTs) leistungsfähige Cokatalysatoren zusammen mit 4-*tert*-Butyl-*o*-chinon in aeroben Dehydrierungen von N-Heterocyclen sind.<sup>[115]</sup>

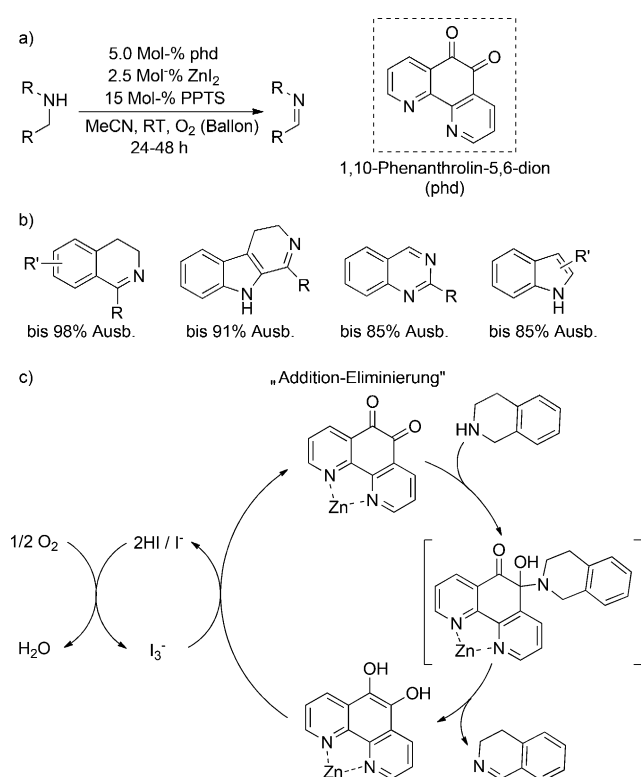
Der erste klare Beleg für einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus wurde von Wendlandt und Stahl unter Verwendung des PQQ-Modells 1,10-Phenanthrolin-5,6-dion (phd) geliefert. Es wurde nachgewiesen, dass dieser Kataly-

sator die aerobe Dehydrierung von sekundären Aminen und diversen N-Heterocyclen in Gegenwart kokatalytischer Mengen von  $\text{ZnI}_2$  und PPTS vermittelt (Schema 40). Die in Schema 40c abgebildete Halbaminazwischenstufe wurde NMR-spektroskopisch charakterisiert.<sup>[116]</sup>

$\text{ZnI}_2$  hat zwei Funktionen in dieser katalytischen Reaktion: Die Koordination der Phenanthrolin-Stickstoffatome an  $\text{Zn}^{2+}$  aktiviert das Chinon und steigert die Geschwindigkeit der Substratoxidation. Zusätzlich fungieren die Iodidgegenionen als redoxaktive Kokatalysatoren, um den aeroben Umsatz des Chinonkatalysators zu erhöhen (Schema 40c). Die Ursache für den Wechsel vom Transaminierungs- zum Additions-Eliminierungs-Mechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt, doch dieser Mechanismus bietet die Grundlage für ein stark erweitertes Substratspektrum; insbesondere ermöglicht er die De-



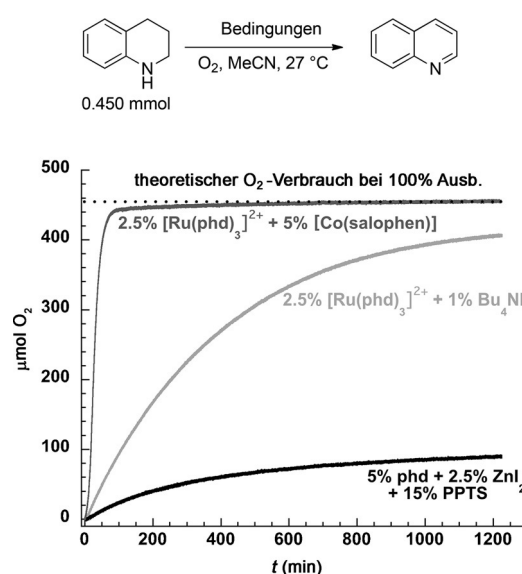
**Schema 41.** Dehydrierung von Tetrahydrochinolinen zu Chinolinen unter Umgebungsbedingungen mit einem kokatalytischen System aus  $[\text{Ru}(\text{phd})_3](\text{PF}_6)_2$  und  $[\text{Co}(\text{salophen})]$ .



**Schema 40.** a) Bedingungen für die aerobe phd-katalysierte Oxidation einer Reihe sekundärer Amine (b). c) Vorgeschlagener „Additions-Eliminierungs“-Mechanismus mit Halbaminazwischenstufe.<sup>[116]</sup>

hydrierung zahlreicher, auf sekundären Aminen basierender Heterocyclen.

Wendlandt und Stahl nutzten die Modularität des Katalysatorsystems, um verbesserte phd-basierte Katalysatoren zu entwickeln. Beispielsweise war die Dehydrierung von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinen zu Chinolinen mit dem phd/ $\text{ZnI}_2$ -Katalysator nicht effektiv, doch konnte durch Einsatz eines  $[\text{Ru}(\text{phd})_3](\text{PF}_6)_2$ -Katalysators in Kombination mit  $[\text{Co}(\text{salophen})]$  als Kokatalysator eine Reihe von Chinolinprodukten



**Schema 42.** Einfluss verschiedener Lewis-Säurepromotoren und Kokatalysatoren auf die Chinon-katalysierte, aerobe Dehydrierung von Tetrahydrochinolin zu Chinolin durch phd und Ru-phd-Komplexe. Adaptiert aus Lit. [117].

hergestellt werden (Schema 41).<sup>[117]</sup> Der Wechsel des Kokatalysators von  $\text{I}^-/\text{I}_3^-$  zu  $[\text{Co}(\text{salophen})]$  führt zur deutlichen Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit (Schema 42) und ermöglicht die Ausführung der Reaktion unter Raumluft anstelle von reinem  $\text{O}_2$ .  $[\text{Co}(\text{salophen})]$  ist ein gebräuchlicher Kokatalysator in aeroben Redoxketten, wie Pd-katalysierten Oxidationsreaktionen, die Benzochinon als Kokatalysator nutzen.<sup>[6-9]</sup>

PQQ und verwandte, Phenanthrolin-abgeleitete Chinone, einschließlich phd und Metall-phd-Komplexe, haben vielfache Anwendungen zur aeroben und elektrochemischen Oxidation von NADH zu  $\text{NAD}^{+}$ <sup>[118,119]</sup> für künstliche enzymatische Umwandlungen<sup>[120]</sup> sowie als Biosensoren gefunden.<sup>[121,122]</sup>



#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Dieser Aufsatz hat sich auf zwei recht unterschiedliche Chinonklassen und deren Verwendung als Katalysatoren für die selektive Oxidation organischer Moleküle konzentriert. Chinone mit hohem Reduktionspotential, wie DDQ und Chloranil, wirken häufig über Hydridabstraktionsmechanismen und reagieren deshalb typischerweise mit elektronenreichen Substraten, um carbokationische Zwischenstufen stabilisieren zu können. Beispiele von Ein-Elektronen-Transferreaktionen und Additions-Eliminierungs-Reaktionen wurden ebenfalls mit diesen Chinonen in Verbindung gebracht. DDQ und verwandte Chinone werden gewöhnlich als stöchiometrische Reagentien verwendet, doch wurden bedeutende Fortschritte in der Entwicklung katalytischer Methoden gemacht, bei denen das Chinon in Kombination mit einem vorteilhafteren terminalen Oxidationsmittel eingesetzt wird. Dazu gehören Methoden, die mit  $O_2$  als stöchiometrischem Oxidationsmittel kompatibel sind. Die erhaltenen Befunde haben beträchtliche Auswirkungen auf die großtechnische Implementierung DDQ-basierter Oxidationsreaktionen.

Die zweite Chinonklasse besteht aus *o*-Chinonkatalysatoren, die durch die Enzymcofaktoren, die Amindehydrierungen katalysieren, inspiriert worden sind. Diese Chinonfamilie hat sich als kompatibel mit elektrochemischen und aeroben katalytischen Umsätzen erwiesen. Mechanistische Studien zeigen, dass diese Chinone elektrophile Pfade, z.B. Transaminierungs- und Additions-Eliminierungs-Mechanismen, nutzen, die sich deutlich von dem durch DDQ und den Chinonen mit hohem Reduktionspotential gewöhnlich vermittelten Pfad unterscheiden. Während sich die Anwendungen auf Aminoxygenationen konzentrieren, hat sich der Syntheseumfang weit über den von den Enzymen bekannten hinaus entwickelt. Die Unterschiede, die die Dehydrierung diverser heterocyclischer, sekundärer Amine einschließen, ergeben sich primär aus der Entwicklung von Katalysatoren, die über einen Additions-Eliminierungs- anstelle eines enzymatischen Transaminierungsmechanismus wirken.

Die bioinspirierten *o*-Chinone haben signifikant geringere Reduktionspotentiale als DDQ oder Chloranil, aber ihre einzigartigen Mechanismen eröffnen kinetisch zugängliche Pfade, die den stärker oxidierenden *p*-Chinonen nicht ohne weiteres zur Verfügung stehen (siehe Schema 29). Diese Beobachtungen lassen auf eine umfassendere, noch weitgehend unerforschte Möglichkeit der Katalysatorkontrolle in Chinon-vermittelten Umwandlungen schließen. Die Reaktivitätsunterschiede zwischen DDQ und Chloranil werden üblicherweise durch die unterschiedlichen Reduktionspotentiale erklärt, doch lassen viele der hier und in anderen Literaturstellen<sup>[37,85a]</sup> diskutierten Befunde vermuten, dass die für diverse Chinonstrukturtypen beobachteten Reaktivitäten keine einfachen Lineare-Freie-Energie-Beziehungen zeigen. Stattdessen ist die Reaktivität eng mit den aufgrund der unterschiedlichen Chinonstrukturen zur Verfügung stehenden Reaktionspfaden verbunden. Die Fähigkeit, verschiedene Reaktionspfade zu nutzen, wird von der engen Kopplung der Versuche zur Entwicklung neuer katalytischer Reaktionen mit mechanistischen Untersuchungen profitieren.

Die hier zusammengefassten Ergebnisse unterstreichen die Möglichkeit, Chinone als Katalysatoren statt als stöchiometrische Reagentien einzusetzen. Die Verwendung und/oder Entwicklung neuer Cokatalysatoren, die einen effizienten katalytischen Umsatz mit  $O_2$  als terminalem Oxidationsmittel ermöglichen, eröffnet gute Perspektiven für „grüne“ großtechnische Anwendungen von Chinonkatalysatoren zur Oxidation organischer Moleküle.

#### Danksagung

Wir danken den NIH (R01-GM100143) für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit an katalytischen Dehydrierungsreaktionen.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14638–14658  
*Angew. Chem.* **2015**, 127, 14848–14868

- [1] Ausgewählte Artikel zu Anwendungen von Nitroxylradikalen mit und ohne Metallocatalysatoren: a) A. E. J. d. Nooy, A. C. Besemer, H. v. Bekkum, *Synthesis* **1996**, 1996, 1153–1176; b) Q. Cao, L. M. Dornan, L. Rogan, N. L. Hughes, M. J. Muldoon, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4524–4543; c) S. Wertz, A. Studer, *Green Chem.* **2013**, 15, 3116–3134; d) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5034–5068; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5138–5174; e) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 251, 200–214; f) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1051–1071; g) J. M. Bobbitt, C. Brückner, N. Merbouh, *Org. React.* **2009**, 74, 106–132; h) B. L. Ryland, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8824–8838; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8968–8983; i) K. C. Miles, S. S. Stahl, *Aldrichimica Acta* **2015**, 48, 8–10.
- [2] Artikel zu Syntheseanwendungen von NHP/PINO: a) F. Recupero, C. Punta, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3800–3842; b) L. Melone, C. Punta, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1296–1310; c) C. Galli, P. Gentili, O. Lanzalunga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4790–4796; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4868–4874; d) S. Coseri, *Catal. Rev.* **2009**, 51, 218–292; e) Y. Ishii, S. Sakaguchi, *Catal. Today* **2006**, 117, 105–113; f) Y. Ishii, S. Sakaguchi, T. Iwahama, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 393–427.
- [3] a) R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 245–251; b) T. Iwahama, K. Sjojyo, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 255–260; c) Y. Ishii, Y. Kajikawa, US Patent 7,015,356 (Daicel Chem. Ind), issued Mar 21, **2006**.
- [4] a) *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1974** and **1988**; b) D. R. Buckle, S. J. Collier, M. D. McLaws, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2001**.
- [5] a) „Hydrogen Peroxide“: G. Goor, J. Glenneberg, S. Jacobi, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; b) „Hydrogen Peroxide“: W. Eul, A. Moeller, N. Steiner in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (Hrsg.: A. Seidel, M. Bickford), Wiley, New York, **2000**; c) *Applications of Hydrogen Peroxide and Derivatives* (Hrsg.: C. W. Jones, J. H. Clark), The Royal Society of Chemistry, London, **1999**.
- [6] a) J. E. Bäckvall, A. K. Awasthi, Z. D. Renko, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4750–4752; b) J. E. Bäckvall, R. B. Hopkins, H. Grennberg, M. Mader, A. K. Awasthi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5160–5166.
- [7] a) J. E. Bäckvall, R. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2885–2888; b) J. E. Bäckvall, R. L. Chowdhury, U. Karlsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 473–475; c) T. Yokota, S. Fujibayashi, Y. Nishiyama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Mol. Catal.*

- A **1996**, 114, 113–122; d) H. Grennberg, K. Bergstad, J.-E. Bäckvall, *J. Mol. Catal. A* **1996**, 113, 355–358; e) K. Bergstad, H. Grennberg, J.-E. Bäckvall, *Organometallics* **1998**, 17, 45–50; f) J. Wöltinger, J.-E. Bäckvall, Á. Zsigmond, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1460–1467; g) J. Piera, K. Närhi, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6914–6917; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7068–7071; h) C. M. R. Volla, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14209–14213; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 14459–14463.
- [8] a) G.-Z. Wang, U. Andreasson, J.-E. Bäckvall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1037–1038; b) G. Csjernyk, A. H. Éll, L. Fadini, B. Pugin, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1657–1662; c) J. S. M. Samec, A. H. Éll, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2327–2334.
- [9] Maßgebliche Literaturstelle: A. N. Campbell, P. B. White, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15116–15119.
- [10] J. Piera, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3506–3523; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3558–3576.
- [11] Wir beschränken unsere Diskussion auf Chinone im Grundzustand. Photoangeregte Chinone haben sich als äußerst leistungsfähige Oxidationsmittel mit einzigartiger Reaktivität erwiesen. Eine aktuelle Übersicht und ein besonderes Beispiel finden sich in: a) S. Lerch, L.-N. Unkel, P. Wienefeld, M. Brasholz, *Synlett* **2014**, 25, 2673–2680; b) K. Ohkubo, A. Fujimoto, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5368–5371.
- [12] Ausgewählte Beispiele zum (über)stöchiometrischen Einsatz von DDQ: a) A. Merschaert, P. Boquel, J.-P. Van Hoeck, H. Gorissen, A. Borghese, B. Bonnier, A. Mockel, F. Napora, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 776–783; b) P. K. Sharma, A. Kolchinski, H. A. Shea, J. J. Nair, Y. Gou, L. J. Romanczyk, H. H. Schmitz, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 422–430; c) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, M. Seger, K. Schreiner, R. Daefler, A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cercus, H. Stettler, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, G.-P. Chen, W. Chen, P. Geng, G. T. Lee, E. Loeser, J. McKenna, F. R. Kinder, K. Königsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, N. Reel, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, S. Xue, G. Florence, I. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 113–121.
- [13] Beispiel zum stöchiometrischen Einsatz von Chloranil: M. Armitage, G. Bret, B. M. Choudary, M. Kingswood, M. Loft, S. Moore, S. Smith, M. W. J. Urquhart, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 1626–1634.
- [14] D. Walker, J. D. Hiebert, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 153–195.
- [15] Dieser Charge-Transfer-Komplex wird durch die Beobachtung einer negativen Reaktionsentropie als echte Zwischenstufe – anstelle einer „Off-cycle“-Spezies – angesehen. Siehe: a) S. Yamamoto, T. Sakurai, L. Yingjin, Y. Sueishi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, 1, 833–837; b) S. Fukuzumi, K. Ohkubo, Y. Tokuda, T. Suenobu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4286–4294. Siehe auch: c) K. M. Zaman, S. Yamamoto, N. Nishimura, J. Maruta, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12099–12100.
- [16] Die Bildung eines Charge-Transfer-Komplexes wird auch durch theoretische Studien gestützt. Beispielsweise: O. R. Luca, T. Wang, S. J. Konezny, V. S. Batista, R. H. Crabtree, *New J. Chem.* **2011**, 35, 998–999.
- [17] M. Lemaire, A. Guy, D. Imbert, J.-P. Guette, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 741–742.
- [18] H. H. Jung, P. E. Floreancig, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10830–10836.
- [19] Ausgewählte mechanistische Studien, die verwandte Wasserstoffatomtransfer-basierte Prozesse vorschlagen: a) C. Höfler, C. Rüchardt, *Liebigs Ann.* **1996**, 1996, 183–188; b) C. Rüchardt, M. Gerst, J. Ebenhoch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1406–1430; *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1474–1498.
- [20] B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1847–1851.
- [21] Mayr et al. haben vermutet, dass im Fall der C-H-Hydrid-donoren die Reaktion am Carbonyl-Sauerstoffatom von DDQ unter Bildung einer neuen O-H-Bindung stattfindet, während bei Sn-H- und B-H-Donoren eine neue C-H-Bindung durch Reaktion an C5 entsteht: X. Guo, H. Zipse, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13863–13873.
- [22] Mechanistische Studien zur Dehydrierung von hydroaromatischen Substraten, die vermuten lassen, dass keine direkte Hydridabstraktion möglich ist: a) P. Mueller, J. Rocek, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2716–2719; b) F. Wurche, W. Sicking, R. Sustmann, F.-G. Klärner, C. Rüchardt, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2707–2721.
- [23] a) E. A. Braude, L. M. Jackman, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3548–3563; b) E. A. Braude, L. M. Jackman, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3564–3568; c) E. A. Braude, A. G. Brook, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3569–3574; d) E. A. Braude, R. P. Linstead, K. R. Wooldridge, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3070–3074; e) J. R. Barnard, L. M. Jackman, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3110–3115; f) E. A. Braude, L. M. Jackman, R. P. Linstead, J. S. Shannon, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3116–3122; g) E. A. Braude, L. M. Jackman, R. P. Linstead, G. Lowe, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3133–3138.
- [24] a) R. Paukstat, M. Brock, A. Heesing, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 2579–2592; b) N. Dost, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1952**, 71, 857–868; c) P. Müller, D. Joly, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1110–1118.
- [25] Repräsentative Beispiele zur DDQ-vermittelten Synthese von Arenen und Heteroarenen: a) P. P. Fu, R. G. Harvey, *Chem. Rev.* **1978**, 78, 317–361, zit. Lit.; b) G. Hilt, M. Danz, *Synthesis* **2008**, 2257–2263; c) D. Pla, A. Marchal, C. A. Olsen, F. Albericio, M. Álvarez, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8231–8234; d) T. Ohmura, K. Masuda, I. Takase, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16624–16625; e) P. Ploypradith, T. Petchmanee, P. Sahakitpichan, N. D. Litvinas, S. Ruchirawat, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9440–9448; f) J. R. Manning, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8602–8603; g) J. Sun, E.-Y. Xia, L.-L. Zhang, C.-G. Yan, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 5247–5254; h) R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2313–2316; i) M. Shimizu, A. Takahashi, S. Kawai, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3585–3587; j) P. Haldar, G. Barman, J. K. Ray, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3049–3056; k) E. Bellur, I. Freifeld, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2185–2187; l) E. C. Taylor, J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 431–432.
- [26] Repräsentative Beispiele: a) K. Peng, F. Chen, X. She, C. Yang, Y. Cui, X. Pan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1217–1220; b) J. A. Steenkamp, C. H. L. Mouton, D. Ferreira, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6705–6716; c) K. Mori, K. Koseki, *Tetrahedron* **1988**, 44, 6013–6020; d) H. D. Becker, A. Bjoerk, E. Adler, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1596–1600; e) A. Ohki, T. Nishiguchi, K. Fukuzumi, *Tetrahedron* **1979**, 35, 1737–1743; f) D. R. Brown, A. B. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 1307–1309; g) B. A. McKittrick, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5897–5898.
- [27] Ausgewählte Beispiele von PMB-Etherentschützungen und verwandten Umwandlungen: a) Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885–888; b) Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5393–5396; c) M. A. Rahim, S. Matsumura, K. Tushima, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7307–7309; d) J.-M. Vattel, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5689–5698; e) G. V. M. Sharma, Rakesh, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5571–5573; f) J. S. Yadav, S. Chandrasekhar, G. Sumithra, R. Kache, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6603–6606; g) K. Jarowicki, P. Kocienski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2109–2135; h) K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021–3028; i) T. Tanaka, Y. Oikawa, T. Hamada, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2209–2218.

- [28] Ausgewählte Beispiele zu dehydrierenden Kreuzkupplungen: a) B.-P. Ying, B. G. Trogden, D. T. Kohlman, S. X. Liang, Y.-C. Xu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1523–1526; b) Z. Li, H. Li, X. Guo, L. Cao, R. Yu, H. Li, S. Pan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 803–805; c) Y. Zhang, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4242–4243; d) Y. Zhang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1949–1952; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1983–1986; e) A. S. K. Tsang, M. H. Todd, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1199–1202; f) A. S. K. Tsang, P. Jensen, J. M. Hook, A. S. K. Hashmi, M. H. Todd, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 655–665; g) L. Liu, P. E. Floreancig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3069–3072; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3133–3136; h) L. Liu, P. E. Floreancig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5894–5897; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6030–6033; i) G. Peh, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5614–5617; j) W. Tu, P. E. Floreancig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4567–4571; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4637–4641; k) W. Tu, L. Liu, P. E. Floreancig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4184–4187; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4252–4255; l) G. J. Brizgys, H. H. Jung, P. E. Floreancig, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 438–442; m) L. Liu, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3152–3155; n) Y. Cui, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1720–1723; o) X. Han, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3808–3811; p) B. Yu, T. Jiang, J. Li, Y. Su, X. Pan, X. She, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3442–3445.
- [29] E. A. Braude, L. M. Jackman, R. P. Linstead, G. Lowe, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3123–3132.
- [30] Repräsentative Beispiele zur oxidativen Funktionalisierung von C-H-Bindungen: a) S. Aubry, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5212–5225; b) E. Marcantonio, M. Petrini, R. Profeta, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2133–2136; c) R. E. Lehr, P. L. Kole, K. D. Tschappat, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1649–1652; d) Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1213–1216; e) K. Tomioka, Y. Kubota, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1622–1624; f) K. Tomioka, Y. Kubota, K. Koga, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1891–1900; g) D. Cheng, W. Bao, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6881–6883; h) D. Cheng, W. Bao, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1263–1266; i) F. Benfatti, M. G. Capdevila, L. Zoli, E. Benedetto, P. G. Cozzi, *Chem. Commun.* **2009**, 5919–5921; j) Y. Li, W. Bao, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 865–868; k) J. Jin, Y. Li, Z.-j. Wang, W.-x. Qian, W.-l. Bao, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1235–1238; l) G. L. V. Damu, J. J. P. Selvam, C. Venkata Rao, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6154–6158; m) D. Ramesh, U. Ramulu, S. Rajaram, P. Prabhakar, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4898–4903.
- [31] Batista et al. haben die Isolierung eines ähnlichen Chinolethers, gebildet aus DDQ und Toluol, sowie seine anschließenden Umwandlungen beschrieben: V. S. Batista, R. H. Crabtree, S. J. Konezny, O. R. Luca, J. M. Praetorius, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1141–1144.
- [32] In vielen Fällen bildeten sich kovalente Chinon-Substrat-Addukte, jedoch eher als ungewünschte Nebenprodukte denn als Zwischenstufen. Ausgewählte Beispiele: Lit. [29] und a) E. F. Kiefer, F. E. Lutz, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1519–1522; b) R. Foster, I. Horman, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 1049–1053; c) F. E. Lutz, E. F. Kiefer, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1722b–1723; d) M. Lemaire, J. Doussot, A. Guy, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1581–1584; e) D. J. Wallace, A. D. Gibb, I. F. Cottrell, D. J. Kennedy, K. M. J. Brandle, U. H. Dolling, *Synthesis* **2001**, 1784–1789; f) J. H. P. Utley, G. G. Rozenberg, *J. Appl. Electrochem.* **2003**, *33*, 525–532.
- [33] a) A. Bhattacharya, L. M. DiMichele, U. H. Dolling, E. J. J. Grabowski, V. J. Grenda, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6118–6120; b) S. Matsuura, M. Iinuma, K. Ishikawa, K. Kagei, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 305–306; c) M. E. Jung, Y.-G. Pan, M. W. Rathke, D. F. Sullivan, R. P. Woodbury, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3961–3963; d) I. Ryu, S. Murai, Y. Hatayama, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3455–3458; e) T. L. Fevig, R. L. Elliott, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064–5067; f) I. Fleming, I. Paterson, *Synthesis* **1979**, 736–738. Siehe auch: g) C. H. Heathcock, C. Mahaim, M. F. Schlecht, T. Utawanit, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3264–3274.
- [34] Schon früher gab es intensive Versuche zur Dehydrierung von Steroiden. Siehe Lit. [14a], zit. Lit. Ausgewählte Beispiele: a) A. B. Turner, H. J. Ringold, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1720–1730; b) P. Westerhof, J. Hartog, *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 918–931; c) J. F. Bagli, P. F. Morand, K. Wiesner, R. Gaudry, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 387–389; d) S. K. Pradhan, H. J. Ringold, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 601–604; e) J. A. Edwards, M. C. Calzada, L. C. Ibáñez, M. E. C. Rivera, R. Urquiza, L. Cardona, J. C. Orr, A. Bowers, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3481–3486; f) J. A. Edwards, C. Orr, A. Bowers, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3378–3384.
- [35] a) A. Bhattacharya, L. M. DiMichele, U. H. Dolling, A. W. Douglas, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3318–3319. Ausführliche Diskussion: b) J. M. Williams, *The Art of Process Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 77–115.
- [36] a) X. Guo, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12377–12387. Frühere Studien: b) S. Fukuzumi, M. Fujita, G. Matsubayashi, J. Otera, *Chem. Lett.* **1993**, 1451–1454.
- [37] X. Guo, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11499–11512.
- [38] Ausgewählte Beispiele von Methoden zur Regeneration von DDQ aus DDQH<sub>2</sub>: a) D. Walker, T. D. Waugh, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3240–3240; b) M. S. Newman, V. K. Khanna, *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 422–423; c) K. H. Kim, G. L. Grunewald, *Org. Prep. Proced. Int.* **1976**, *8*, 141–143; d) J. W. Scott, D. R. Parrish, F. T. Bizzarro, *Org. Prep. Proced. Int.* **1977**, *9*, 91–94.
- [39] Während DDQ in Wasser zerfällt, ist es in wässrigen Mineralsäuren stabil.<sup>[38a]</sup>
- [40] S. Cacchi, F. La Torre, G. Paolucci, *Synthesis* **1978**, 848–849.
- [41] C. C. Cosner, P. J. Cabrera, K. M. Byrd, A. M. A. Thomas, P. Helquist, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2071–2073.
- [42] S. Chandrasekhar, G. Sumithra, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1645–1646.
- [43] G. V. M. Sharma, B. Lavanya, A. K. Mahalingam, P. R. Krishna, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10323–10326.
- [44] L. Liu, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4686–4689.
- [45] A. K. Ghosh, X. Cheng, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4108–4111.
- [46] A. K. Ghosh, X. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2568–2570.
- [47] H. Yi, Q. Liu, J. Liu, Z. Zeng, Y. Yang, A. Lei, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 2143–2146.
- [48] W. Muramatsu, K. Nakano, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3650–3653.
- [49] W. Muramatsu, K. Nakano, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2042–2045.
- [50] U. H. Brinker, M. Tyner III, W. M. Jones, *Synthesis* **1975**, 1975, 671.
- [51] a) R. Francke, R. D. Little, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492–2521. Siehe auch: b) E. Steckhan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 683–701; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 681–699; c) E. Steckhan in *Electrochemistry I*, Bd. 142 (Hrsg.: E. Steckhan), Springer, Berlin, Heidelberg, **1987**, S. 1–69.
- [52] K. Chiba, T. Arakawa, M. Tada, *Chem. Commun.* **1996**, 1763–17.
- [53] K. Chiba, T. Arakawa, M. Tada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2939–2942.
- [54] J. H. P. Utley, G. G. Rozenberg, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5251–5265.
- [55] Diskussion zu Oxidase-artigen aeroben Oxidationsreaktionen siehe Lit. [10] und: a) S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400–3420; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3480–3501; b) S. S. Stahl, *Science* **2005**, *309*, 1824–1826; c) A. E. Wendlandt, A. M. Suess, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062–11087; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11256–11283.



- [56] Beispiel, für das eine direkte aerobe Reoxidation von *p*-Chloranil vorgeschlagen wird: Y. Fan, Z. An, X. Pan, X. Liu, X. Bao, *Chem. Commun.* **2009**, 7488–7490.
- [57] Ausgewählte Beispiele: a) T. Sakamoto, H. Yonehara, C. Pac, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3194–3199; b) B. Sain, P. S. Murthy, T. V. Rao, T. S. R. P. Rao, G. C. Joshi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5083–5084; c) K. Sakai, T. Tsubomura, K. Matsumoto, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 234, 157–161; d) D.-R. Hwang, D.-R. Hwang, C.-Y. Chu, S.-K. Wang, B.-J. Uang, *Synlett* **1999**, 1999, 77–78; e) S. Fujibayashi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Chem. Lett.* **1994**, 23, 1345–1348; f) S. Kim, D. Kim, J. Park, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2573–2578.
- [58] Ausgewählte Beispiele: a) H. Sakamoto, T. Funabiki, S. Yoshida, K. Tarama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2760–2765; b) S. Tsuruya, S. Yanai, M. Masai, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 141–146; c) K. Sakata, T. Kikutake, Y. Shigaki, M. Hashimoto, H. I. Ogawa, Y. Kato, *Inorg. Chim. Acta* **1988**, 144, 1–3; d) L. I. Simándi, T. M. Simándi, Z. May, G. Besenyi, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 245, 85–93.
- [59] H. Miyamura, M. Shiramizu, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **2008**, 37, 360–361.
- [60] H. Miyamura, M. Shiramizu, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8093–8095; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8213–8215.
- [61] H. Miyamura, K. Machata, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8052–8054.
- [62] R. Neumann, A. M. Khenkin, I. Vigdergauz, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 875–882.
- [63] a) E. Bosch, R. Rathore, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2529–2536; b) R. Rathore, E. Bosch, J. K. Kochi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1335–1338.
- [64] NO/NO<sub>2</sub>-Redoxpaare wurden auch genutzt, um die aerobe Reoxidation von Hydrochinonen zu Chinonen in Pd-katalysierten Oxidationsreaktionen zu fördern: a) Z. An, X. Pan, X. Liu, X. Han, X. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16028–16029; b) G. Zhang, X. Xie, Y. Wang, X. Wen, Y. Zhao, C. Ding, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2947–2950.
- [65] a) W. Zhang, H. Ma, L. Zhou, Z. Sun, Z. Du, H. Miao, J. Xu, *Molecules* **2008**, 13, 3236–3245; b) W. Zhang, H. Ma, L. Zhou, H. Miao, J. Xu, *J. Catal.* **2009**, 30, 86–88; c) J. B. Gerken, S. S. Stahl, *ACS Cent. Sci.* **2015**, 1, 234–243.
- [66] Z. Shen, J. Dai, J. Xiong, X. He, W. Mo, B. Hu, N. Sun, X. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3031–3038.
- [67] L. Wang, J. Li, H. Yang, Y. Lv, S. Gao, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 790–794.
- [68] C. S. Lancefield, O. S. Ojo, F. Tran, N. J. Westwood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 258–262; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 260–264.
- [69] Verwandte, frühere Methoden der Ligninoxidation mit photochemischen DDQ/NO<sub>x</sub>- und AcNH-TEMPO/NO<sub>x</sub>-Katalysatorsystemen: a) K. Walsh, H. F. Sneddon, C. J. Moody, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5224–5227; b) A. Rahimi, A. Azarpira, H. Kim, J. Ralph, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6415–6418.
- [70] a) 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; b) X. Tong, Y. Sun, Y. Yan, X. Luo, J. Liu, Z. Wu, *J. Mol. Catal. A* **2014**, 391, 1–6.
- [71] Z. Shen, L. Sheng, X. Zhang, W. Mo, B. Hu, N. Sun, X. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1579–1583.
- [72] K. Walsh, H. F. Sneddon, C. J. Moody, *Tetrahedron* **2014**, 70, 7380–7387.
- [73] D. Cheng, K. Yuan, X. Xu, J. Yan, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1641–1644.
- [74] Prabhu und Mitarbeiter entwickelten dehydrierende Kreuzkupplungen mit katalytischen Mengen von DDQ und AIBN unter aeroben Bedingungen, um mit herkömmlicheren *N*-Aryltetrahydroisochinolinsubstraten C-C- und C-P-Bindungen zu bilden: K. Alagiri, P. Devadig, K. R. Prabhu, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 5160–5164.
- [75] Dehydrierungsreaktionen zur Synthese von Porphyrinen wurden mit katalytischem DDQ oder *p*-Chloranil zusammen mit [Fe(pc)]-Cokatalysatoren unter aeroben Bedingungen durchgeführt: a) M. Ravikanth, C. Achim, J. S. Tyhonas, E. Münck, J. S. Lindsey, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1997**, 1, 385–394; b) J. S. Lindsey, K. A. MacCrum, J. S. Tyhonas, Y. Y. Chuang, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 579–587; c) S. H. H. Zaidi, R. M. Fico, J. S. Lindsey, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 118–134.
- [76] C. Anthony, *Biochem. J.* **1996**, 320, 697–711.
- [77] S. Janes, D. Mu, D. Wemmer, A. Smith, S. Kaur, D. Maltby, A. Burlingame, J. Klinman, *Science* **1990**, 248, 981–987.
- [78] S. X. Wang, M. Mure, K. F. Medzhradzsky, A. L. Burlingame, D. E. Brown, D. M. Dooley, A. J. Smith, H. M. Kagan, J. P. Klinman, *Science* **1996**, 273, 1078–1084.
- [79] W. McIntire, D. Wemmer, A. Chistoserdov, M. Lidstrom, *Science* **1991**, 252, 817–824.
- [80] Im Unterschied zu den von Natur aus aeroben CAO-Enzymen nutzen TTQ und PQQ die enzymatischen Amicyanin, Häm *c*, Cytochrom *c* und Ubichinon als terminale Elektronenakzeptoren für die Substratoxidation; a) K. A. Gray, V. L. Davidson, D. B. Knaff, *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 13987–13990; b) L. Chen, R. Durley, F. Mathews, V. Davidson, *Science* **1994**, 264, 86–90.
- [81] Maßgebliche Übersicht zur Selbstprozessierung von *o*-Chinoncofaktoren: J. P. Klinman, F. Bonnot, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4343–4365.
- [82] a) M. Mure, S. A. Mills, J. P. Klinman, *Biochemistry* **2002**, 41, 9269–9278; b) M. Mure, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 131–139.
- [83] a) M. Mure, J. P. Klinman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8698–8706; b) M. Mure, J. P. Klinman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8707–8718.
- [84] a) Y. Lee, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3096–3105; b) Y. Lee, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11823–11828; c) K.-Q. Ling, J. Kim, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9606–9611.
- [85] a) S. Itoh, N. Takada, S. Haranou, T. Ando, M. Komatsu, Y. Ohshiro, S. Fukuzumi, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8967–8974; b) S. Itoh, N. Takada, T. Ando, S. Haranou, X. Huang, Y. Uenoyama, Y. Ohshiro, M. Komatsu, S. Fukuzumi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5898–5907; c) S. Itoh, M. Taniguchi, S. Fukuzumi, *Chem. Commun.* **2000**, 329–330; d) S. Itoh, M. Ogino, S. Haranou, T. Terasaka, T. Ando, M. Komatsu, Y. Ohshiro, S. Fukuzumi, K. Kano, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1485–1493.
- [86] a) V. L. Davidson in *Advances in Protein Chemistry*, Bd. 58 (Hrsg.: J. P. Klinman, J. E. Dove), Academic Press, San Diego, **2001**, S. 95; b) C. Anthony, M. Ghosh, C. C. Blake, *Biochem. J.* **1994**, 304, 665–674.
- [87] Ausgewählte mechanistische Studien: a) H. S. Forrest, S. A. Salisbury, C. G. Kilty, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, 97, 248–251; b) S. Itoh, H. Kawakami, S. Fukuzumi, *Biochemistry* **1998**, 37, 6562–6571; c) J. Frank, S. H. van Krimpen, P. E. J. Verwiel, J. A. Jongejan, A. C. Mulder, J. A. Duine, *Eur. J. Biochem.* **1989**, 184, 187–195. Computer-gestützte Studien: d) Y.-J. Zheng, T. C. Bruice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 11881–11886; e) J. Andres, V. Moliner, L. R. Domingo, M. T. Picher, J. Krechl, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8807–8815; f) J. Andrés, V. Moliner, J. Krechl, *Bioorg. Chem.* **1994**, 22, 58–71; g) A. Oubrie, *Biochim. Biophys. Acta Proteins Proteomics* **2003**, 1647, 143–151.
- [88] S. Itoh, H. Kawakami, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 439–440. Siehe auch Lit. [87b].
- [89] Itoh et al. demonstrierten auch eine PQQ-vermittelte Oxidation einfacher Zucker zu den entsprechenden Carbonsäuren (z.B. Glucose zu Gluconsäure), indem sie die Aktivität des PQQ-Chinoenzyms Glucose-Dehydrogenase modellierten: S.



- Itoh, M. Mure, Y. Ohshiro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1580–1581.
- [90] K. Sasaki, T. Kashimura, M. Ohura, Y. Ohsaki, N. Ohta, *J. Electrochem. Soc.* **1990**, *137*, 2437–2443.
- [91] J. A. Duine, J. Frank Jzn, P. E. J. Verwiel, *Eur. J. Biochem.* **1980**, *108*, 187–192.
- [92] Vor der Entdeckung von Topachinon wurde angenommen, dass PQQ der mit der Enzymfamilie der Kupfer-Amin-Oxidasen assoziierte Cofaktor sei. Dementsprechend wurde PQQ im Zusammenhang mit sowohl der Aminoxidation als auch der Alkoholoxidation untersucht.
- [93] T. S. Eckert, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4431–4441.
- [94] R. H. Dekker, J. A. Duine, J. Frank, J. P. E. J. Verwiel, J. Westering, *Eur. J. Biochem.* **1982**, *125*, 69–73.
- [95] P. R. Sleath, J. B. Noar, G. A. Eberlein, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3328–3338.
- [96] T. S. Eckert, T. C. Bruice, J. A. Gainor, S. M. Weinreb, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1982**, *79*, 2533–2536.
- [97] E. J. Rodriguez, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7947–7956.
- [98] a) S. Itoh, Y. Kitamura, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1907–1910; b) Y. Ohshiro, S. Itoh, *Bioorg. Chem.* **1991**, *19*, 169–189.
- [99] Die Analysen der Reaktionsprodukte werden durch das Redoxscrambling der Chinon- und Hydrochinonspezies komplexer und sind daher schwer zu interpretieren. Die bereits von einer geringen Menge Chinon katalysierte Interkonversion von Aminochinon und Chinol findet sogar unter anaeroben Bedingungen statt, und die Produktverhältnisse sind abhängig von den Reaktionsbedingungen. Weitere Beispiele: Lit. [84b], [97b] und [98b].
- [100] M. Largeron, M.-B. Fleury, *Science* **2013**, *339*, 43–44.
- [101] E. J. Corey, K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1429–1432.
- [102] Wanner und Koomen verwendeten diese Chinon-vermittelte Aminoxidation, um diverse Alkaloidnaturstoffe herzustellen, einschließlich Anabasin, Lupinamin und Spartein: M. J. Wanner, G.-J. Koomen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5581–5586.
- [103] Ähnliche Benzoxazoladdukte wurden als Zerfallsprodukte in enzymatischen Systemen beobachtet: Y. Lee, E. Shepard, J. Smith, D. M. Dooley, L. M. Sayre, *Biochemistry* **2001**, *40*, 822–829.
- [104] R. F. X. Klein, L. M. Bargas, V. Horak, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5994–5998.
- [105] Y. Ohshiro, S. Itoh, K. Kurokawa, J. Kato, T. Hirao, T. Agawa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3465–3468.
- [106] In einem folgenden Bericht erweiterten Itoh und Mitarbeiter diese Reaktion auf die oxidative Decarboxylierung von Aminosäuren und die oxidative Desaldolisierung von  $\beta$ -Hydroxyaminosäuren zu Aldehyden: a) S. Itoh, N. Kato, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4753–4756; b) M. Mure, A. Suzuki, S. Itoh, Y. Ohshiro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1608–1611. Die aerobe PQQ-katalysierte Oxidation von Thiolen zu Disulfiden wird unter ähnlichen Bedingungen erreicht: c) S. Itoh, N. Kato, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 135–136.
- [107] a) M. Largeron, M.-B. Fleury, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8874–8881; b) M. Largeron, A. Neudorffer, M.-B. Fleury, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1026–1029; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1056–1059; c) M. Largeron, A. Chiaroni, M.-B. Fleury, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 996–1003; d) M. Largeron, M.-B. Fleury, M. Strolin Benedetti, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3796–3800.
- [108] a) M. Largeron, M.-B. Fleury, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 883–886; b) M. Largeron, *Electrochim. Acta* **2009**, *54*, 5109–5115.
- [109] a) M. Largeron, M.-B. Fleury, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5409–5412; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5505–5508; b) M. Largeron, M.-B. Fleury, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3815–3820.
- [110] A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2850–2853.
- [111] K. Yamamoto, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2001**.
- [112] Y. Qin, L. Zhang, J. Lv, S. Luo, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1469–1472.
- [113] a) Y. Lee, H. Huang, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7241–7242; b) Y. Lee, K.-Q. Ling, X. Lu, R. B. Silverman, E. M. Shepard, D. M. Dooley, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12135–12143; c) Y. Zhang, C. Ran, G. Zhou, L. M. Sayre, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1868–1877. Siehe auch Lit. [93].
- [114] a) H. Yuan, W.-J. Yoo, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13970–13973; b) H. Yuan, W.-J. Yoo, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2899–2904.
- [115] D. V. Jawale, E. Gravel, N. Shah, V. Dauvois, H. Li, I. N. N. Namboothiri, E. Doris, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7039–7042.
- [116] A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 506–512.
- [117] A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11910–11913.
- [118] Ausgewählte Berichte zur NADH-Oxidation: a) C. A. Goss, H. D. Abruna, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4263–4267; b) Q. Wu, M. Maskus, F. Pariente, F. Tobalina, V. M. Fernández, E. Lorenzo, H. D. Abruña, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 3688–3696; c) G. Hilt, T. Jarbawi, W. R. Heineman, E. Steckhan, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 79–88; d) A. Pinczewska, M. Sosna, S. Bloodworth, J. D. Kilburn, P. N. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18022–18033; e) K. Yokoyama, Y. Ueda, N. Nakamura, H. Ohno, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1282–1283; f) I. Catalin Popescu, E. Domínguez, A. Narváez, V. Pavlov, I. Katakis, *J. Electroanal. Chem.* **1999**, *464*, 208–214.
- [119] Die Klasse der *o*-Chinone hat sich als besonders effektiv für die elektrokatalytische NADH-Oxidation erwiesen. Beispiele: a) D. C.-S. Tse, T. Kuwana, *Anal. Chem.* **1978**, *50*, 1315–1318; b) H. Jaegfeldt, T. Kuwana, G. Johansson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1805–1814; c) H. Jaegfeldt, A. B. C. Torstensson, L. G. O. Gorton, G. Johansson, *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 1979–1982; d) H. Huck, H.-L. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 402–403; *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 421–422.
- [120] Ausgewählte Beispiele: a) S. Itoh, M. Kinugawa, N. Mita, Y. Ohshiro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 694–695; b) N. Rivera, Y. Colón, A. R. Guadalupe, *Bioelectrochem. Bioenerg.* **1994**, *34*, 169–175; c) S. Itoh, N. Mita, Y. Ohshiro, *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 1949–1952; d) G. Hilt, B. Lewall, G. Montero, J. H. P. Utley, E. Steckhan, *Liebigs Ann.* **1997**, *1997*, 2289–2296; e) G. Hilt, E. Steckhan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1706–1707.
- [121] Übersicht zu Biosensoren auf Basis NAD(P)-abhängiger Dehydrogenasen: M. J. Lobo, A. J. Miranda, P. Tuñón, *Electroanalysis* **1997**, *9*, 191–202.
- [122] Ausgewählte Beispiele: a) M. E. B. Santiago, G. A. Daniel, A. David, B. Casañas, G. Hernández, A. R. Guadalupe, J. L. Colón, *Electroanalysis* **2010**, *22*, 1097–1105; b) M. E. B. Santiago, M. M. Vélez, S. Borrero, A. Díaz, C. A. Casillas, C. Hofmann, A. R. Guadalupe, J. L. Colón, *Electroanalysis* **2006**, *18*, 559–572; c) E. Lorenzo, F. Pariente, L. Hernández, F. Tobalina, M. Darder, Q. Wu, M. Maskus, H. D. Abruña, *Biosens. Bioelectron.* **1998**, *13*, 319–332; d) F. Tobalina, F. Pariente, L. Hernández, H. D. Abruña, E. Lorenzo, *Anal. Chim. Acta* **1999**, *395*, 17–26; e) M. Hedenmo, A. Narvaez, E. Dominguez, I. Katakis, *Analyst* **1996**, *121*, 1891–1895.

Eingegangen am 2. Juni 2015

Online veröffentlicht am 4. November 2015

Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim