

## C-H-Aktivierung

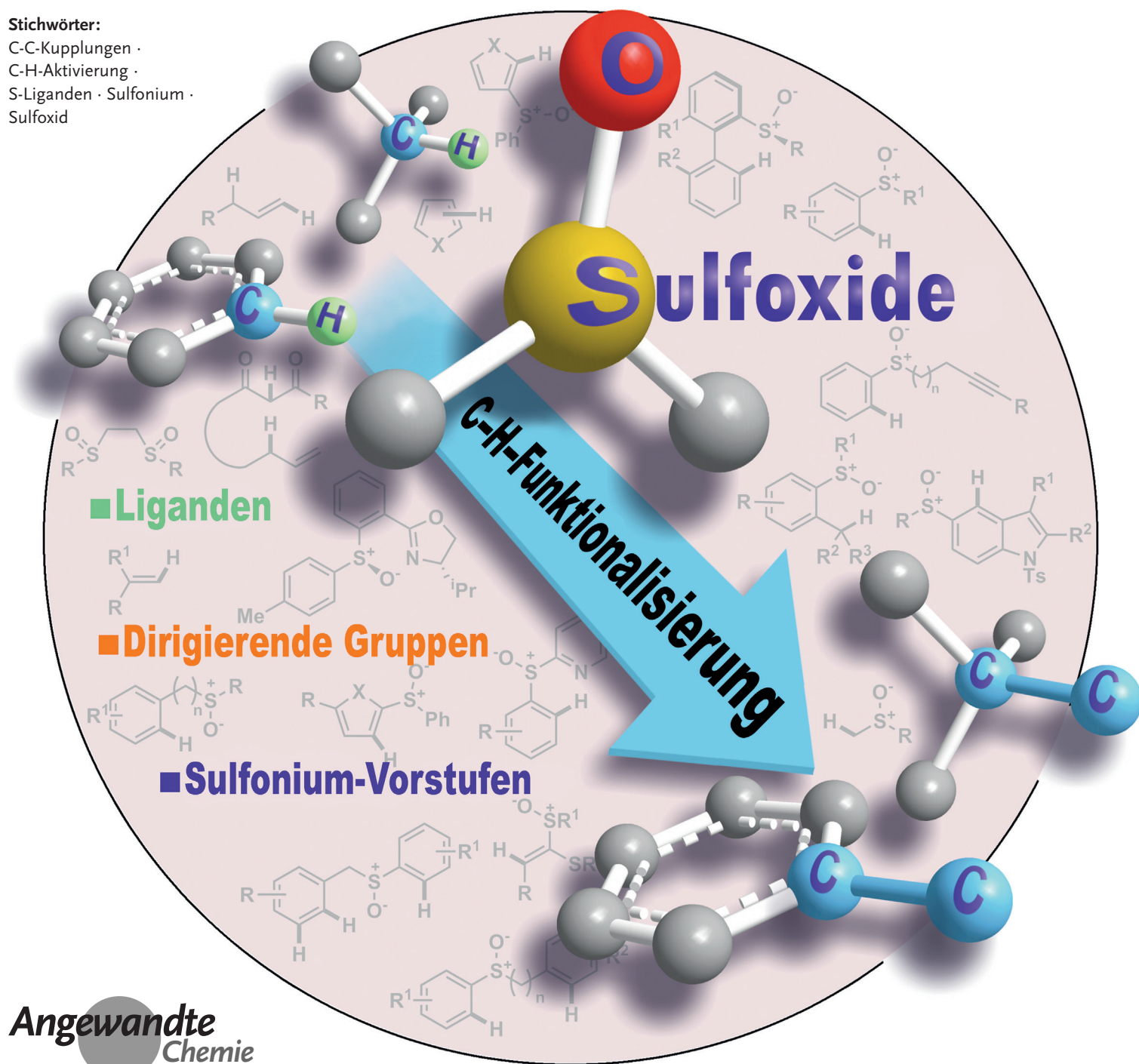
Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201601540  
 Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201601540

# Sulfoxid-gelenkte C-H-Kupplungsreaktionen: Eine alte funktionelle Gruppe lernt neue Tricks

Alexander P. Pulis\* und David J. Procter\*

## Stichwörter:

C-C-Kupplungen ·  
 C-H-Aktivierung ·  
 S-Liganden · Sulfonium ·  
 Sulfoxid



**Sulfoxide** sind klassische funktionelle Gruppen zur Lenkung der stöchiometrischen Metallierung und Funktionalisierung von C-H-Bindungen. Neuerdings machen Sulfoxide durch die Entwicklung moderne Synthesemethoden, die auf ihrer einzigartigen Reaktivität beruhen, wieder auf sich aufmerksam, so etwa kürzlich bei der katalytischen C-H-Aktivierung durch Koordination eines internen Sulfoxids an ein Metall oder die Wirkung eines externen Sulfoxidliganden. Außerdem können Sulfoxide Nukleophile und Elektrophile einfangen und Sulfoniumsalze ergeben, die anschließend die Bildung von C-C-Bindungen auf Kosten von C-H-Bindungen ermöglichen. Dieser Aufsatz fasst eine Renaissance der Sulfoxide zusammen, die auf der Anwendung dieser vielseitigen Gruppe bei der Lenkung von C-H-Funktionalisierungen zurückzuführen ist.

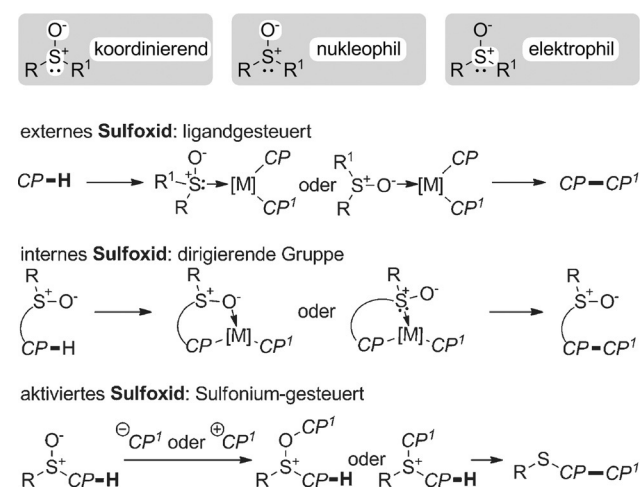
## 1. Einleitung

Die direkte Funktionalisierung von C-H-Bindungen ist wegen ihrer hohen Stufen- und Atomökonomie eine aussichtsreiche Methode zur Ausgestaltung von Molekülen; so kann eine neue C-C-Bindung auf Kosten nur einer C-H-Bindung erzeugt werden. Üblicherweise werden dirigierende Gruppen verwendet, um eine bestimmte C-H-Bindung in der Gegenwart von anderen selektiv zu aktivieren. Sulfoxide sind klassische lenkende Gruppen, die eine Reihe sehr unterschiedlicher C-H-Funktionalisierungsverfahren steuern können. Daher erleben sie zurzeit eine Renaissance.

Durch ihren ambivalenten Charakter können Sulfoxide als Nukleophile sowohl über das Sauerstoff- als auch über das Schwefelatom koordinieren, wobei die Aktivierung am Sauerstoffatom eine Elektrophilie am Schwefelatom zur Folge hat. Diese faszinierende Reaktivität führte zu einer Fülle an fest etablierten Sulfoxid-vermittelten Synthesemethoden. Sulfoxide können eine Metallierung lenken<sup>[1]</sup> und klassische Pummerer-Reaktionen eingehen.<sup>[2,3]</sup> In letzter Zeit haben sie aber auch eine besondere Bedeutung für C-H-Bindungs-

funktionalisierungen erlangt, sodass wir an dieser Stelle die aktuellen Fortschritte auf diesem Gebiet beschreiben, die ein neues Licht auf den Nutzen von Sulfoxiden werfen. Zu diesen Reaktionen gehören der Einsatz von Sulfoxiden bei der übergangsmetallkatalysierten C-H-Aktivierung, entweder gesteuert durch ein Sulfoxid im Substrat oder durch einen metallgebundenen Sulfoxidliganden, sowie In-situ-Vorstufen von Sulfoniumintermediaten, die zu einer C-H-Funktionalisierung unter metallfreien Bedingungen führen (Schema 1). Diese neuen Reaktionen ermöglichen einen zweckmäßigen Zugang zu einer Vielzahl organischer Grundgerüste, in denen C-C-Bindungen auf Kosten von C-H-Bindungen gebildet und Aryl-, Heteroaryl-, Alkenyl-, Allyl-, Propargyl- und  $\alpha$ -Carbonyl-Einheiten mit hoher Effizienz und Ortsselektivität eingeführt werden können.

In diesem Aufsatz beziehen wir die jüngsten Fortschritte in der sulfoxidgelenkten/-vermittelten C-H-Funktionalisierung unter C-C-Bindungsbildung ein, in denen das Sulfoxid eine definierte Funktion ausübt. Der Anwendungsbereich jeder Reaktion wird durch repräsentative Beispiele aufgezeigt, und gegebenenfalls wird der Mechanismus diskutiert.



**Schema 1.** Sulfoxide als Lenker in der C-H-Bindungsfunktionalisierung und anschließenden C-C-Bindungsbildung. CP = Kupplungspartner.

## Aus dem Inhalt

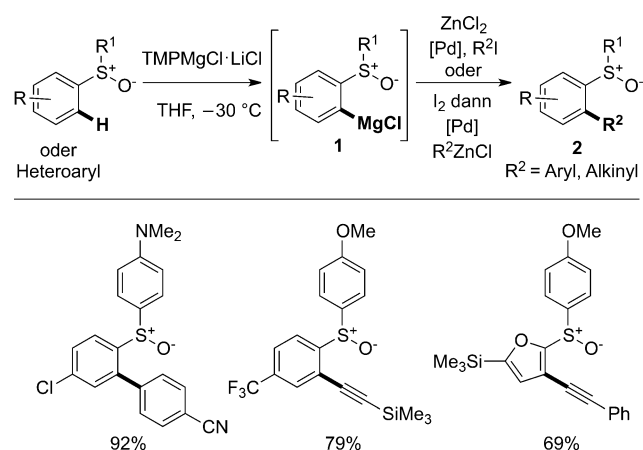
1. Einleitung	9997
2. Sulfoxid-gelenkte stöchiometrische Metallierung	9997
3. Sulfoxide als Liganden in der C-H-Funktionalisierung	9999
4. Sulfoxid-gelenkte übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierung	10002
5. C-H-Kupplung über Sulfoxid-abgeleitete Sulfonium-Intermediate	10006
6. Goldkatalysierte sulfoxidgelenkte C-H-Alkylierung	10011
7. Zusammenfassung und Ausblick	10012

[\*] Dr. A. P. Pulis, Prof. D. J. Procter  
School of Chemistry, University of Manchester  
Oxford Road, Manchester M13 9PL (UK)  
E-Mail: alexander.pulis@manchester.ac.uk  
david.j.procter@manchester.ac.uk

## 2. Sulfoxid-gelenkte stöchiometrische Metallierung

Die Metallierung von C-H-Bindungen mit Alkalimetallen, besonders mit Lithium, ist eine klassische Strategie zum Aufbau von C-C-Bindungen.<sup>[1]</sup> Aufgrund der Lewis-Basizität des Sauerstoffatoms und der Fähigkeit des Schwefelatoms, Carbanionen zu stabilisieren, werden Sulfoxide seit langem zur effizienten Steuerung von stöchiometrischen C-H-Metallierungen eingesetzt. Mithilfe der Sulfoxid-Lenkung können zahlreiche C-H-Bindungen effizient metalliert werden, beispielsweise bei der gerichteten *ortho*-Metallierung, der lateralen Lithiierung und bei  $\alpha$ -Lithiierungen. Die erzeugte metallierte Spezies kann mit vielen Elektrophilen unter Bildung von C-C-Bindungen umgesetzt werden. Angesichts der Tatsache, dass enantiomerenangereicherte Sulfoxide leicht zugänglich sind, überrascht es nicht, dass eine Fülle an asymmetrischen Transformationen basierend auf einer Sulfoxid-gelenkten C-H-Metallierung beschrieben ist. Da dies ein relativ ausgereiftes Gebiet ist, möchten wir nur einige neue Beispiele aufzeigen.

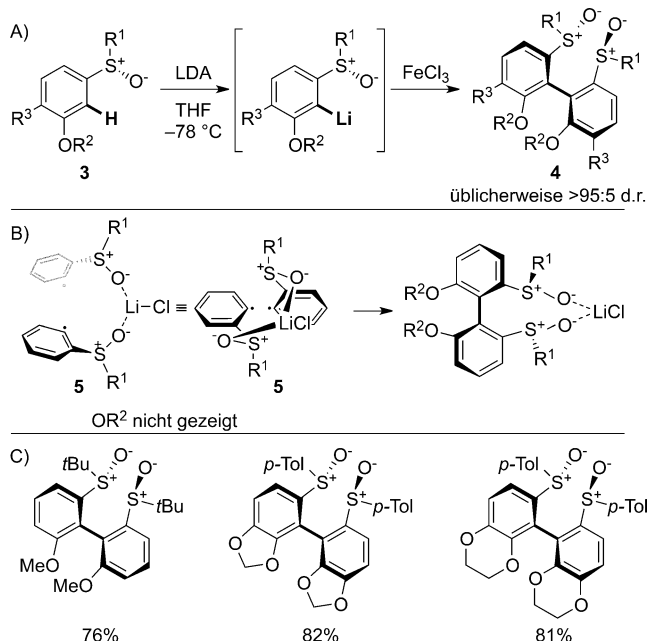
Knochel und Mitarbeiter haben gezeigt, dass die Sulfoxidgruppe die *ortho*-Magnesierung von Aryl- und Heteroaryl-C-H-Bindungen durch TMPMgCl·LiCl ermöglicht (Schema 2).<sup>[4,5]</sup> Die Koordination des Magnesiums an das Sulfoxid lenkt eine Metallierung an die *ortho*-Position des elektronenärmsten Rings im Diarylsulfoxid. Die resultierenden



**Schema 2.** Knochels sulfoxidgelenkte *ortho*-Magnesierung. TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin.

den Organomagnesiumverbindungen **1** können nach Transmetallierung mit Zink eine Negishi-Kreuzkupplung eingehen, oder sie werden vor einer Kreuzkupplung mit Iod abgefangen und liefern die arylierten und alkylierten Arene **2**.

Zhou, Li und Mitarbeiter berichteten, dass die *ortho*-Lithiierung der enantiomerenreinen Sulfoxide **3** und eine nachfolgende atropdiastereoselektive Biaryl-Homokupplung, vermittelt durch das preisgünstige FeCl<sub>3</sub>, die Biaryl-Bissulfoxide **4** ergab (Schema 3).<sup>[6]</sup> Im Anschluss an die *ortho*-Li-



**Schema 3.** Sulfoxidgelenkte *ortho*-Lithiierung und eisenvermittelte Kupplung von Zhou und Li (A) mit einer Rationalisierung des beobachteten stereochemischen Verlaufs (B) und repräsentativen Beispielen (C).

thiierung durch LDA bewirkt FeCl<sub>3</sub> eine Einzelelektronenoxidation der Organolithiumverbindung und erzeugt ein Arylradikal. Man geht davon aus, dass das LiCl danach an zwei Arylradikale über das Sulfoxid-Sauerstoffatom in einer Übergangszustandsstruktur koordiniert ist (**5**), in welcher die großen R<sup>1</sup>-Gruppen voneinander fort weisen (Schema 3B).



Alex Pulis promovierte 2012 an der Universität Bristol bei Prof. Varinder K. Aggarwal. Nach seiner Arbeit als Postdoktorand bei Prof. Douglas W. Stephan an der Universität Toronto, wurde er 2015 Dozent für Organische Chemie an der Universität Manchester in der Arbeitsgruppe von Prof. David J. Procter. Seine gegenwärtigen Forschungsinteressen betreffen die Reaktivität von Hauptgruppenelementen und ihre Anwendung in der Synthese.

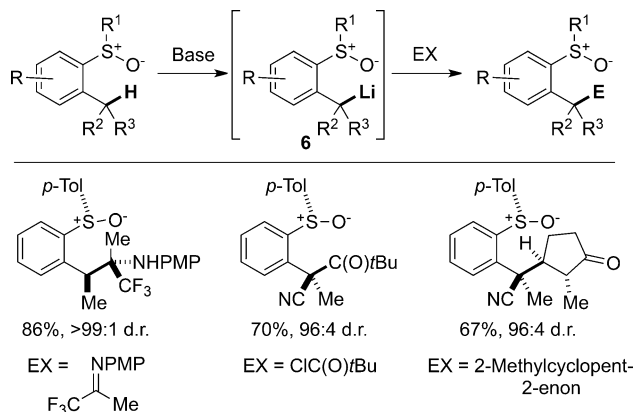


David J. Procter promovierte 1995 an der Universität Leeds bei Professor Christopher Rayner. Danach verbrachte er zwei Jahre als Postdoktorand bei Professor Robert Holton an der Florida State University. 1997 nahm er einen Lehrauftrag an der Universität Glasgow an. Im Jahr 2004 wechselte er an die Universität Manchester, wo er 2008 zum Professor ernannt wurde. Zurzeit ist er EPSRC Established Career Fellow. Seine Forschungsinteressen betreffen die Entwicklung neuer Synthesemethoden, die Katalyse sowie die Synthese natürlicher und nichtnatürlicher Zielmoleküle.



Die Produkte sind hervorragende Liganden zur asymmetrischen Synthese (Schema 3C).

Ruano und Mitarbeiter zeigten das Leistungsvermögen der dirigierenden Sulfoxidgruppe bei der diastereoselektiven nukleophilen Substitution und den nukleophilen Additionen der lateral lithiierten Sulfoxide **6** mit einer Vielzahl von Elektrophilen auf, darunter Benzyl-, Allyl- und Propargylhalogenide, Ketone, Imine, Säurechloride, Chlorformiate und  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylderivate (Schema 4). Alle Reak-



**Schema 4.** Ruano's diastereoselektive, durch Sulfoxide gelenkte laterale Lithiierung. PMP = *para*-Methoxyphenyl.

tionen liefen mit allgemein hoher Diastereokontrolle ab.<sup>[7,8]</sup> Mit prochiralen Elektrophilen bildeten sich 1,2- und 1,2,3-Anordnungen von Stereozentren hoch kontrolliert, sogar wenn anspruchsvolle quartäre Stereozentren aufgebaut wurden.

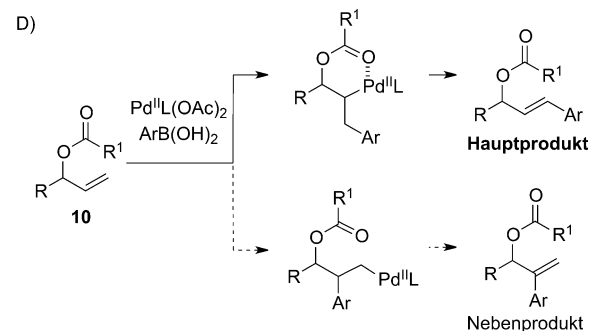
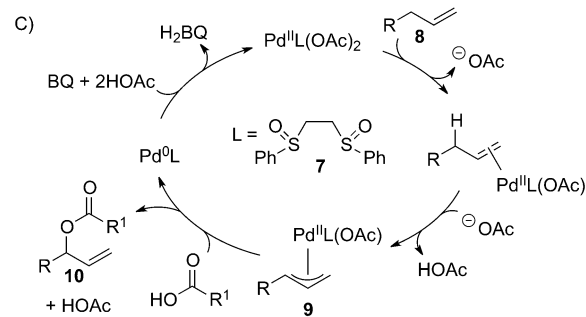
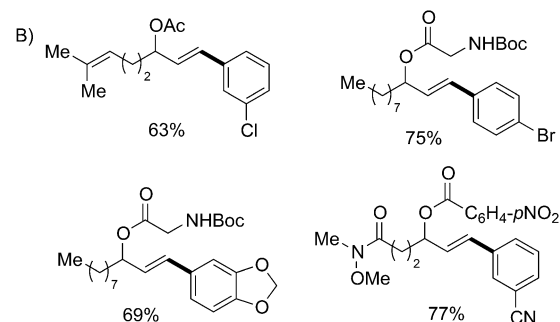
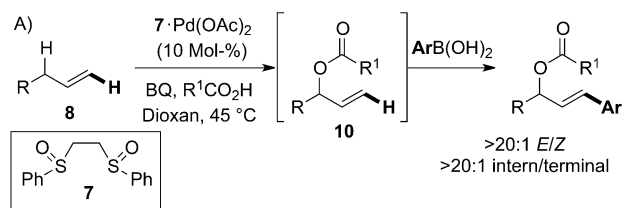
### 3. Sulfoxide als Liganden in der C-H-Funktionalisierung

Infolge des freien Elektronenpaares am Schwefelatom und einer stark polarisierten S-O-Bindung sind Sulfoxide ausgezeichnete Liganden für vielfältige metallkatalysierte Transformationen. Der Bindungsmodus der Sulfoxide (über Sauerstoff- oder Schwefelatom) hängt häufig vom Metall und seiner Oxidationsstufe wie auch von anderen vorhandenen Liganden ab, sodass beide Bindungsmodi innerhalb desselben Systems in Funktion treten können. Für eine weitere Diskussion dieses faszinierenden Aspekts der Sulfoxidchemie verweisen wir den Leser auf einen hervorragenden Übersichtsartikel von Dorta und Kollegen.<sup>[9]</sup>

Sulfoxidliganden verleihen übergangsmetallkatalysierten Transformationen eine einzigartige Reaktivität.<sup>[9,10]</sup> Der weitergehende Abschnitt beschreibt Verfahren, die durch Palladium katalysiert sind – ein Metall, das gewöhnlich über das Schwefelatom an Sulfoxide bindet. Sulfoxide, insbesondere DMSO, sind übliche Zusätze bei palladiumkatalysierten Reaktionen, jedoch ist ihre Funktion häufig ungeklärt. In diesem Abschnitt möchten wir nur solche Reaktionen aufnehmen, in denen der Sulfoxidligand für die erfolgreiche C-H-Funktio-

nalisierungen unter C-C-Bindungsbildung ausschlaggebend sind. Zu diesen Umsetzungen gehören die Alkenyl-C-H-Arylierung und -Alkenylierung, allylische C-H-Alkylierungen sowie dehydrierende Kupplungen, die sämtlich durch einen Sulfoxidliganden gelenkt werden.

Bissulfoxid **7** ist ein bevorzugter Ligand bei allylischen C-H-Funktionalisierungen. White und Mitarbeiter beschrieben zuerst, dass ein aus Pd(OAc)<sub>2</sub> und dem Bissulfoxid **7**<sup>[11]</sup> gebildeter Komplex ebenso ein effizienter Katalysator für die allylische C-H-Oxidation ist.<sup>[12]</sup> Dieses System wurde für eine Eintopfreaktion aus allylischer C-H-Oxidation und vinyli-scher C-H-Arylierung genutzt, die ein Alken (**8**) an eine



**Schema 5.** Whites Sulfoxidliganden-dirigierte allylische C-H-Oxidation/vinyli-sche C-H-Arylierung, katalysiert durch **7** und Pd<sup>II</sup> (A) mit repräsentativen Beispielen (B). Vorgeschlagener Katalysezyklus der C-H-Aktivierung (C) und chelatkontrollierte Regioselektivität bei der C-H-Bindungsarylierung (D). BQ = Benzochinon.

Carbonsäure und eine Arylboronsäure kuppelt (Schema 5).<sup>[13]</sup> Die Anwendungsbreite der Reaktion umfasst eine Vielzahl an Olefinen, Carbonsäuren und Boronsäuren (Schema 5B). Bemerkenswerterweise bilden sich einheitliche Regio- und Olefinisomere trotz des Einsatzes von elektronisch neutralen Olefinen. Zudem ist wichtig, dass dieses Verfahren Arylbromide in der Boronsäureeinheit toleriert, zieht man eine nachfolgende Funktionalisierung in Betracht.

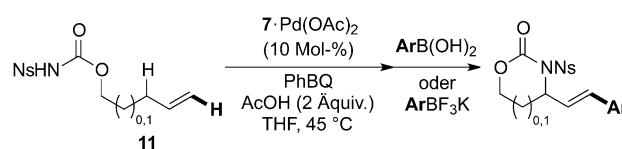
Die Reaktion läuft in zwei Schritten ab, in denen sich C-O- und C-C-Bindungen auf Kosten von zwei C-H-Bindungen bilden. Das Resultat ist eine Umformung einfacher Kohlenwasserstoffe in hoch funktionalisierte Verbindungen. Den Mechanismus der anfänglichen C-H-Funktionalisierung/C-O-Bindungsbildung untersuchten Fristrup und Mitarbeiter mit einer Kombination experimenteller und theoretischer Methoden.<sup>[14]</sup> Sie fanden heraus, dass die C-H-Bindungsspaltung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, und dass es sich bei diesem Schritt um eine intermolekulare Protonenabstraktion durch eine Acetateinheit (oder Carboxylat) als Base handelt (Schema 5C). Die nukleophile Addition von Carboxylat an den resultierenden  $\pi$ -Allylpalladiumkomplex **9** setzt die oxidierte Allylspezies **10** und Pd<sup>0</sup> frei, das mit Benzochinon oxidiert wird, um den Katalysezyklus zu schließen.

Die vinyliche C-H-Kupplung verläuft wahrscheinlich über einen Mechanismus mit elektrophiler, Pd<sup>II</sup>-vermittelter Transmetallierung und C=C-Bindungsinsertion, vergleichbar einer oxidativen Heck-Reaktion.<sup>[15]</sup> Eine intramolekulare Chelatisierung im erzeugten Palladacyclus wird als ursächlich für die Regioselektivität betrachtet, die auf der Stufe der C-C-Bindungsbildung zu beobachten ist (Schema 5D).

Der genaue Charakter und die Funktion der Wechselwirkung zwischen Bissulfoxid **7** und Palladium sind unklar: Kein erkennbarer Unterschied zwischen einer Mischung von **7** und Pd(OAc)<sub>2</sub> und dem freien Liganden war durch NMR- oder IR-Spektroskopie zu beobachten.<sup>[16]</sup> Der Sulfoxidligand ist jedoch für beide Schritte der Reaktion von entscheidender Bedeutung, es wird angenommen, dass er dem Pd günstige, eine C-H-Bindungsspaltung fördernde elektronische Eigenschaften verleiht, da eine Koordination von Pd<sup>II</sup> an das Alken den pK<sub>a</sub> der Allyl-Wasserstoffatome herabsetzt.<sup>[14]</sup> Ferner gewährleistet der Bissulfoxidligand **7** eine hoch regioselektive C-O-Bindungsbildung: Die Verwendung von DMSO und Pd(OAc)<sub>2</sub> liefert lineare Carboxylate, während der Pd-Komplex des Bissulfoxids **7** fast ausschließlich zu den verzweigten Carboxylaten **10** führt.<sup>[12]</sup> Beachtenswert ist, dass in Abwesenheit des Sulfoxidliganden die Produkte einer Wacker-Oxidation entstehen. Zudem ist keine wirksame Katalyse ohne den Sulfoxidliganden bei der vinylichen Arylierung von C-H-Bindungen festzustellen.<sup>[13]</sup>

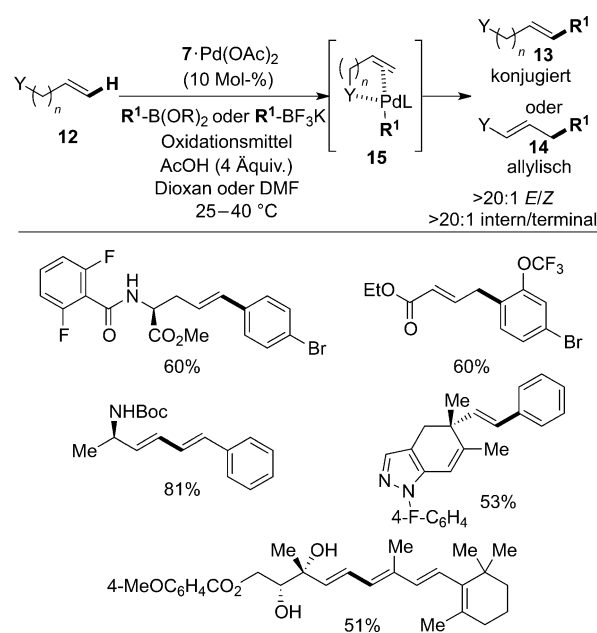
Bei einer analogen, durch das Bissulfoxid **7** und Pd(OAc)<sub>2</sub> vermittelten Reaktion berichtete Whites Gruppe über eine intramolekulare allyliche C-H-Aminierung und intermolekulare vinyliche C-H-Arylierung bei Umsetzung der Alkenyl-*N*-nosylcarbamate **11** mit Arylboronsäuren oder Trifluoroboratsalzen (Schema 6).<sup>[17]</sup> Der Mechanismus gleicht dem der C-H-Oxidation/vinylichen C-H-Arylierung von White (Schema 5C,D).<sup>[14]</sup>

Um die oxidative Heck-Komponente der genannten Reaktionen zu erweitern, beschrieben White und Mitarbeiter



**Schema 6.** Whites Sulfoxidliganden-dirigierte intramolekulare allyliche C-H-Aminierung/intermolekulare vinyliche C-H-Arylierung. PhBQ = 2-Phenyl-1,4-benzochinon, Ns = Nosyl.

die chelatkontrollierte oxidative Heck-Reaktion von terminalen Olefinen **12** mit Aryl- und Vinylborverbindungen, vermittelt durch den Pd<sup>II</sup>-Komplex des Bissulfoxids **7** (Schema 7).<sup>[18]</sup> In allen Fällen waren trotz der Verwendung



**Schema 7.** Whites Sulfoxidliganden-dirigierte chelatkontrollierte intermolekulare oxidative Heck-Reaktion. Y = Chelatisierende Gruppe, Oxidationsmittel = BQ oder 2,6-Dimethylbenzochinon (DMBQ), (OR)<sub>2</sub> = (OH)<sub>2</sub> oder Pinakolat.

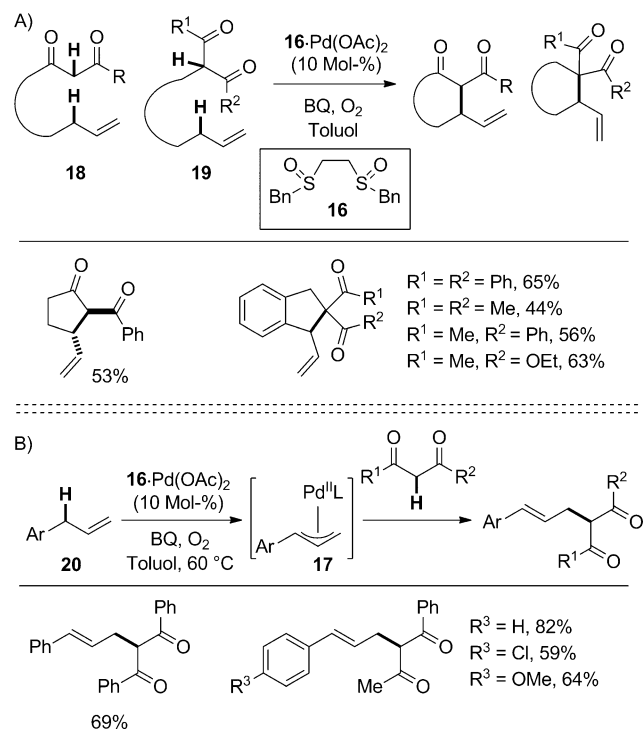
elektronisch neutraler Olefine mustergültige *E/Z*- und Regioselektivitäten zu beobachten. Die Bildung von konjugierten (**13**) oder allylischen Produkten (**14**) hing von dem Charakter der chelatisierenden Gruppe (Y) und deren Nähe zur Alken-Doppelbindung im Ausgangsstoff ab: Wurde ein  $\beta,\gamma$ -ungesättigter Ester eingesetzt, verschob sich diese Doppelbindung in Konjugation zur Carbonylgruppe, was zum Allylkupplungsprodukt führte. Andere chelatisierende Gruppen ergaben Alkene, die zur neu eingeführten Aryl- oder Alkenylgruppe konjugiert sind. In beiden Fällen wird eine hohe Selektivität erzielt. Die hohe Regioselektivität während des Insertionsschritts und die entsprechend hohe Produktselektivität bezüglich des internen Alkens gehen aus der chelatisierten Pd<sup>II</sup>-Spezies **15** hervor (Schema 7; siehe auch Schema 5D). Das Verfahren hat eine große Anwendungsbreite, und es ermöglichte sogar den Aufbau anspruchsvoller Pol-

yene und die Kupplung von Vinylverbindungen mit einem quartären Kohlenstoffzentrum in  $\alpha$ -Stellung. Außerdem ist keine Beeinträchtigung des e.r. zu verzeichnen, wenn stereogene Zentren in allylischer Position vorhanden sind. Vermutlich wird unter diesen milden Bedingungen eine Pd-H-vermittelte Isomerisierung unterdrückt. Der Bissulfoxidligand **7** ist wiederum für eine wirksame Katalyse ausschlaggebend, denn die Ausbeuten nehmen bei seinem Fehlen stark ab.

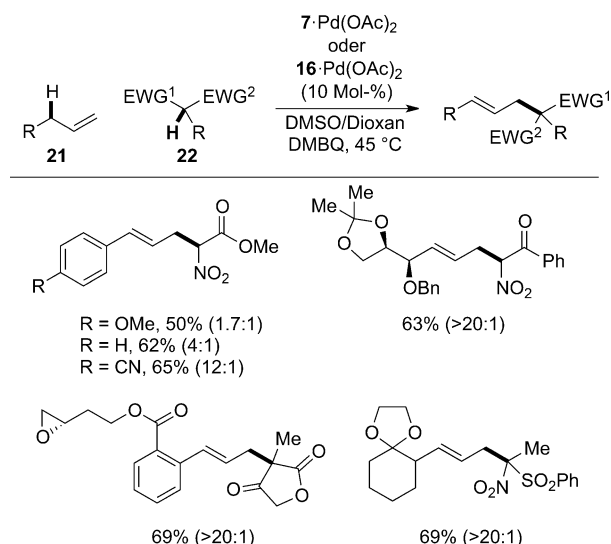
Unabhängig voneinander veröffentlichten die Gruppen um Shi<sup>[19]</sup> und White<sup>[20]</sup> die ersten direkten allylischen C-H-Alkylierungen mithilfe von Pd-Komplexen der Bissulfoxidliganden **16** und **7** (Schema 8 bzw. 9). Diese Reaktionen sind mit der Tsuji-Trost-Reaktion verwandt, da ein  $\pi$ -Allyl-Pd-Komplex mit einem Nukleophil umgesetzt wird. Nach einer acetatvermittelten C-H-Bindungsspaltung (siehe Schema 5C)<sup>[14]</sup> reagieren Kohlenstoffnukleophile mit dem resultierenden  $\pi$ -Allyl-Pd-Komplex (zum Beispiel **17**) zu den C-C-gekuppelten Produkten sowie Pd<sup>0</sup>. Das Gesamtergebnis ist die Bildung von C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungen aus allylischen C-H-Bindungen.

In der Arbeit von Shi liefert die intramolekulare allylische Alkylierung von 1,3-Diketonen oder Ketoestern (**18** und **19**) cyclische Verbindungen mit vollständiger Selektivität bezüglich des terminalen Alkens (Schema 8A). Die intermolekulare Variante verknüpft Arylallylverbindungen **20** mit 1,3-Diketonen und ergibt ausschließlich interne *E*-Alkene (Schema 8B).<sup>[19]</sup>

Bei der allylischen C-H-Alkylierung von White wurde eine Vielzahl aktivierter und nichtaktivierter allylischer Systeme (**21**) mit Kohlenstoffnukleophilen (**22**) in Gegenwart der



**Schema 8.** Shis Sulfoxidliganden-dirigierte intramolekulare (A) und intermolekulare (B) allylische C-H-Alkylierung. Bn = Benzyl.

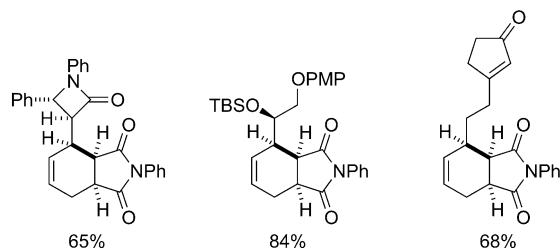
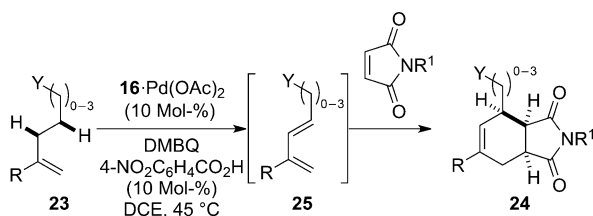


**Schema 9.** Whites Sulfoxidliganden-dirigierte allylische C-H-Alkylierung. In Klammern ist das Verhältnis lineare/verzweigte Substitution angegeben. EWG = elektronenziehende Gruppe.

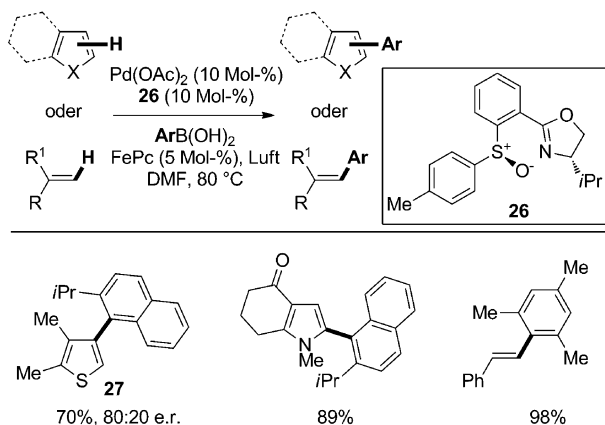
Bissulfoxide **7** oder **16** gekuppelt (Schema 9).<sup>[20]</sup> Beachtenswert ist, dass tertiäre Nukleophile zur Bildung problematischer quartärer Kohlenstoffzentren genutzt werden konnten. In allen Fällen wurden ausschließlich die *E*-Isomere des Kupplungsprodukts erhalten, und das lineare Produkt war im Allgemeinen begünstigt. Die Auswahl an Allylkupplungspartnern erwies sich als groß, und das Verfahren tolerierte sowohl aktivierte (z.B. arylsubstituierte) als auch nichtaktivierte (z.B. alkylsubstituierte) Allylsysteme **21**. Stereozentren in der Nähe oder entfernt vom Allyl-C-H wurden außerdem nicht racemisiert. Die Anwesenheit von DMSO erwies sich als entscheidend für das Gelingen der Umsetzung, da ein feines Zusammenspiel zwischen DMSO und der Bissulfoxid-Ligation an Pd besteht: Das Bissulfoxid ist für den C-H-Aktivierungsvorgang unentbehrlich, während DMSO für die C-C-Bindungsbildung entscheidend ist. Die Abwesenheit von entweder DMSO oder Bissulfoxid beeinträchtigte die Leistungsfähigkeit der Reaktion.

Die mit dem Bissulfoxid **16** und Pd(OAc)<sub>2</sub> vermittelte allylische C-H-Funktionalisierung wurde ebenfalls bei dehydrierenden Diels-Alder-Reaktionen genutzt, um terminale Alkene **23** und Maleimide zu kuppeln und hoch funktionalisierte Cyclohexene **24** zu erzeugen (Schema 10).<sup>[21]</sup> Dieses Verfahren dehydriert eine Vielzahl einfacher und leicht zugänglicher terminaler Alkene (über den entsprechenden  $\pi$ -Allyl-Pd-Komplex, gefolgt von  $\beta$ -Hydrideliminierung) und bildet reaktive 1,3-Diene **25** in situ. Mit 1,3-Dienen verbundene Nebenreaktionen werden weitgehend zurückgedrängt, da die erzeugten Diene nur in geringen Konzentrationen bezüglich des Maleimid-Kupplungspartners vorliegen.

Kürzlich stellten Yamaguchi, Itami und Mitarbeiter die oxidative Kupplung von fünfgliedrigen Heterocyclen und Alkenen mit Arylboronsäuren vor, die durch das Sulfoxid-Oxazolin **26** und Pd<sup>II</sup> vermittelt wird und Luft als Oxidationsmittel verwendet (Schema 11).<sup>[22]</sup> Obwohl auch andere Liganden wie DMSO, Tetramethylsulfoxid und Whites



**Schema 10.** Whites Sulfoxidliganden-vermittelte dehydrierende Diels-Alder-Reaktion. DCE = 1,2-Dichlorethan, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



**Schema 11.** Yamaguchis und Itamis Sulfoxidliganden-dirigierte aerobe oxidative C-H/C-B-Kupplung. FePc = Eisenphthalocyanin.

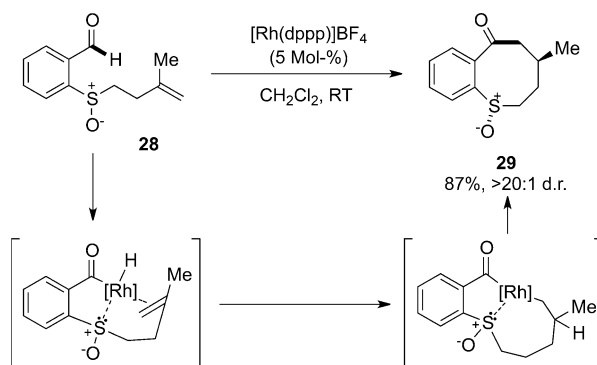
Ligand **7** wirksam waren, zeigte sich Ligand **26** sowohl hinsichtlich Aktivität als auch Anwendungsbreite als überlegen. Die Reaktion nutzt Thiophene, Benzothiophene, Indole, Pyrrole und Furane als C-H-Kupplungspartner in hoch regioselektiver Weise. Ferner sind Acrylate und Styrole verwendbar. Bemerkenswert ist, dass gehinderte Kupplungspartner gut toleriert werden, die bei anderen C-H/C-B-Kupplungen häufig versagen. Wie gezeigt wurde, induziert der Ligand **26** in einem Beispiel ein mäßiges Enantiomerenverhältnis (**27**, 80:20 e.r.).

#### 4. Sulfoxid-gelenkte übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierung

Die häufigste Strategie, um die Regioselektivität bei der C-H-Aktivierung zu beeinflussen, beruht auf dem Einsatz dirigierender Gruppen.<sup>[23]</sup> Erst seit kurzem wurde die Verwendung von Sulfoxiden für derartige Zwecke erforscht. Bei diesen Verfahren unterliegen Arylringe, die entweder *ortho*-

oder entfernte Sulfoxidgruppen tragen, einer C-H-Aktivierung unter Cyclometallierung, an die sich C-C-Bindungen mit Alkenen, Alkinen und Arenen anschließen. Das weitaus häufigste in Verbindung mit einer lenkenden Sulfoxidgruppe genutzte Übergangsmetall war Palladium, jedoch wurden auch Rhodium und Ruthenium verwendet. Viele der frühen Beispiele waren intramolekulare Vorgänge, während aktuellere Publikationen Sulfoxide als leistungsfähige Lenker in intermolekularen C-H-Kupplungsreaktionen ausweisen. In diesem Abschnitt beschreiben wir die grundlegenden Veröffentlichungen der durch Sulfoxide gelenkten katalytischen C-H-Aktivierung und präsentieren die Entwicklung dieser dirigierenden Gruppe in übergangsmetallkatalysierten C-C-Kupplungen.

Dong beschrieb als ein frühes Beispiel der sulfoxidgelenkten übergangsmetallkatalysierten C-H-Aktivierung die Rh-katalysierte intramolekulare Alkenhydroacylierung von **28** zum achtgliedrigen heterocyclischen Keton **29**.<sup>[24]</sup> Die Sulfoxidgruppe koordiniert an Rh und unterstützt vermutlich die Alkenhydroacylierung gegenüber der Alkenisomerisierung, der Aldehyddecarbonylierung und dem Katalysatorabbau (Schema 12).

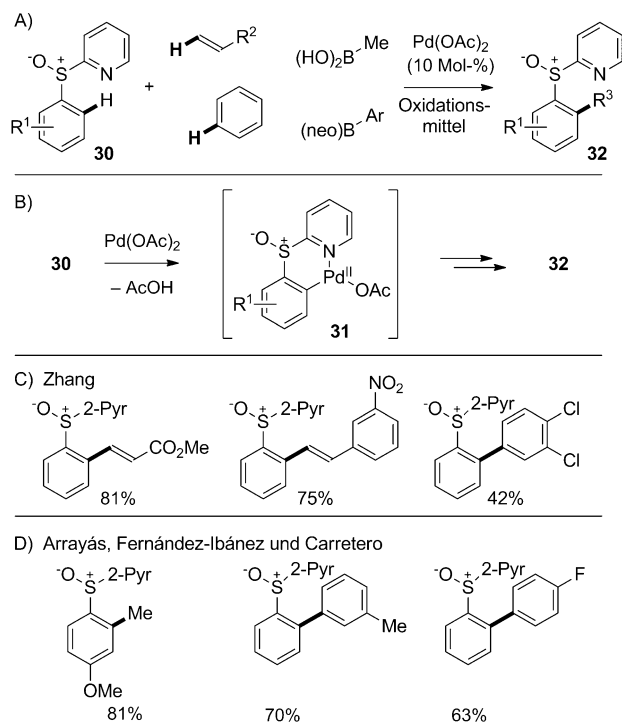


**Schema 12.** Dongs sulfoxidgelenkte Rh-katalysierte intramolekulare Alkenhydroacylierung. dppp = 1.3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

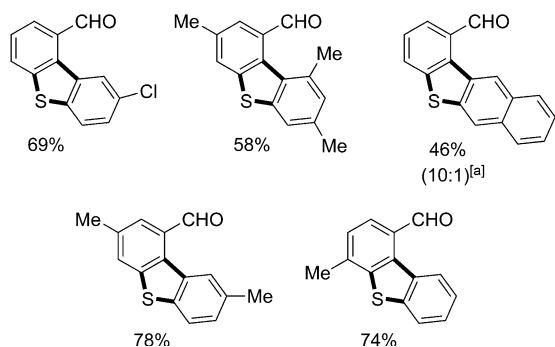
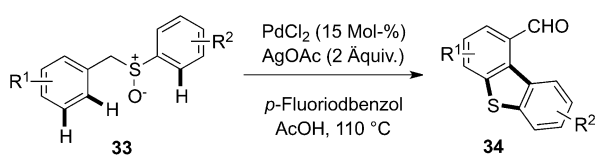
Die ersten allgemeinen Studien zur sulfoxidgelenkten metallkatalysierten C-H-Aktivierung betrafen die 2-Pyridylsulfoxid-Gruppe (**30**, Schema 13). Das nach der C-H-Aktivierung gebildete cyclopalladierte Schlüsselintermediat **31** ist ein über das Stickstoffatom gebundenes Chelat (Schema 13B). Zhang und Mitarbeiter zeigten, dass derartige Intermediate eine C-H/C-H-Kupplung der Arene **30** mit elektronenarmen Alkenen, Styrolen und Arenen ermöglichen (Schema 13C).<sup>[25,26]</sup> Darüber hinaus wurde die 2-Pyridylsulfinyl-Gruppe von Arrayás, Fernández-Ibáñez, Carretero und Mitarbeitern als dirigierende Gruppe eingesetzt, um eine Pd<sup>II</sup>-katalysierte C-H-Kupplung von **30** mit Methylboronsäure und Arylboronsäureneopentylestern zu vermitteln (Schema 13D).<sup>[27]</sup>

Antonchick und Samanta gebrauchten ein Sulfoxid als lenkende Gruppe in einer beeindruckenden Pd-katalysierten dreifachen C-H-Aktivierung, welche die Arylbenzylsulfoxide **33** in die wichtigen Dibenzothiophene **34** umwandelt.<sup>[28]</sup> Eine Substitution wurde sowohl an den Aryl- als auch den Benzylkomponenten der Sulfoxide **33** toleriert, und die Produkte





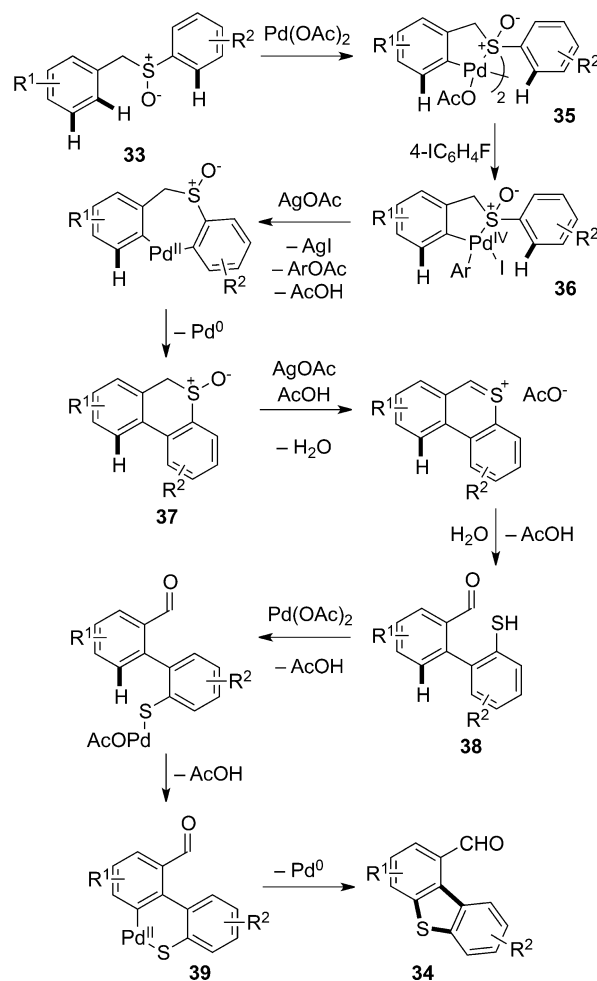
**Schema 13.** 2-Pyridylsulfoxid-dirigierte, Pd-katalysierte C-H-Kupplungsreaktionen (A) mit dem palladierten Schlüsselintermediat (B) und repräsentativen Beispielen, veröffentlicht durch Zhang (C) sowie Arrayás, Fernández-Ibáñez und Carretero (D). neo = Neopentylglycolato, 2-Pyr = 2-Pyridyl.



**Schema 14.** Antonchicks sulfoxidgelenktes Pd-katalysiertes dreifaches C-H-Aktivierungsverfahren für Dibenzothiophene. [a] Verhältnis 3-/1-substituiertes Naphthalin.

waren in guter Ausbeute und mit hoher Regioselektivität isolierbar (Schema 14). Die Verwendung eines Aryliodids als Additiv war für die katalytische Reaktionsführung entscheidend.

Es wird angenommen, dass die dreifache C-H-Aktivierungskaskade über eine anfängliche sulfoxidgelenkte C-H-Palladierung zur dimeren Pd<sup>II</sup>-Spezies **35** verläuft, in welcher



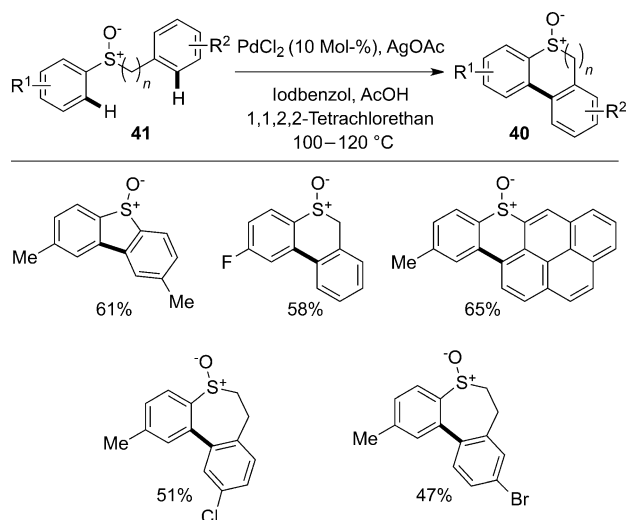
**Schema 15.** Vorgeschlagener Mechanismus der sulfoxidgelenkten Pd-katalysierten Dibenzothiophen-Synthese von Antonchick.

das Schwefelatom der Sulfoxidgruppe an das Pd<sup>II</sup> koordiniert ist (Schema 15). Eine oxidative Addition des Aryliodid-Additivs, die eine transiente Pd<sup>IV</sup>-Spezies **36** ergibt, gefolgt von einer reduktiven Eliminierung, könnte die C-H-Aktivierung einleiten. Die weitere reduktive Eliminierung liefert dann das cyclische Sulfoxid **37**, und Pd<sup>II</sup> wird durch AgOAc aus Pd<sup>0</sup> regeneriert. Im nächsten Schritt der Katalyse kaskade unterliegt das cyclische Sulfoxid **37** einer Pummerer-Umlagerung<sup>[3]</sup> und einer Hydrolyse zum Thiolaldehyd **38**. Koordination von Pd<sup>II</sup> und C-H-Aktivierung führen dann zum Palladacyclus **39**, bevor eine reduktive Eliminierung die Kaskade beendet und **34** ergibt.<sup>[28]</sup>

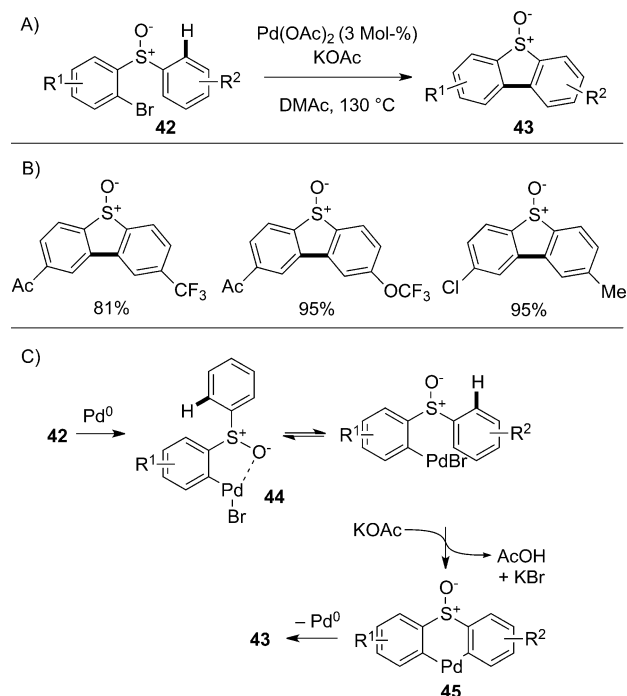
Angeregt von Antonchicks bahnbrechenden Untersuchungen beschrieb Zhangs Gruppe eine sulfoxidgelenkte C-H-Aktivierung als einen Zugang zu den Polycyclen **40**, der ebenfalls eine Pd-katalysierte intramolekulare oxidative C-H/C-H-Kupplung beinhaltet (Schema 16).<sup>[29]</sup> Eine Veränderung der Sulfoxidbrücke zwischen den beiden Arylringen in **41** gestattet die Synthese der fünf-, sechs- und siebengliedrigen Schwefelheterocyclen **40**.

Colobert und Mitarbeiter nutzten Arylsulfoxid-Substrate in einem ähnlichen palladiumkatalysierten C-H-Aktivierungsverfahren für Dibenzothiophen-S-oxide.<sup>[30]</sup> Eine Reihe



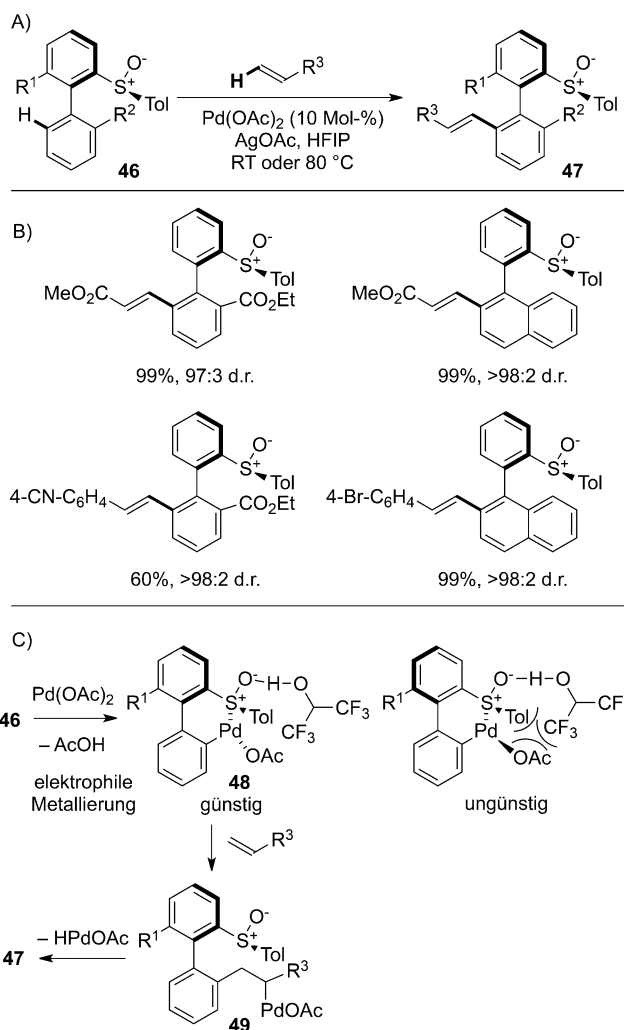


**Scheme 16.** Zhangs sulfoxidgelenktes C-H-Aktivierungsverfahren zu sulfoxidhaltigen Polycyclen.



**Scheme 17.** Coloberts sulfoxidgelenktes Pd-katalysiertes C-H-Aktivierungsverfahren zu Dibenzothiophen-S-oxiden (A) mit repräsentativen Beispielen (B) und dem vorgeschlagenen Mechanismus (C). DMAc = Dimethylacetamid.

von 2-Bromdiarylsulfoxiden **42** ging nach Behandlung mit  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  eine Cyclisierung ein und ergab mit guter Ausbeute die Produkte **43** (Schema 17). Statt der C-H-Aktivierung nutzt das Verfahren die  $\text{Pd}^0$ -Insertion in eine *ortho*-C-Br-Bindung in Arylsulfoxiden, um das sulfoxidgebundene  $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Schlüsselintermediat **44** zu erzeugen, in welchem das Sulfoxid-Sauerstoffatom wahrscheinlich an  $\text{Pd}^{\text{II}}$  koordiniert ist (Schema 17C). Die C-H-Aktivierung ergibt dann den sechsgliedrigen Palladacyclus **45**, der eine reduktive Eliminierung zu **43** und  $\text{Pd}^0$  eingeht.

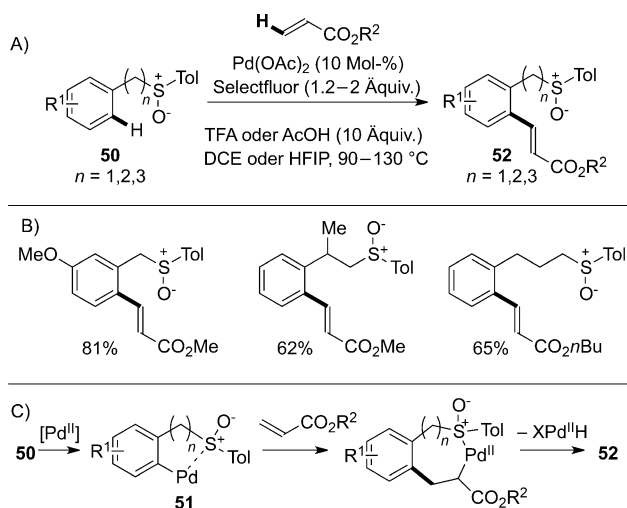


**Scheme 18.** Coloberts Einsatz einer enantiomerenreinen dirigierenden Sulfoxidgruppe in der intermolekularen atropdiastereoselektiven Pd-katalysierten C-H-Alkenylierung von Biarylsulfoxiden (A) mit repräsentativen Beispielen (B) und dem Vorschlag einer stereochemischen Rationalisierung (C). HFIP = 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropanol.

Coloberts Gruppe verwendete auch eine enantiomerenreine Sulfoxidgruppe bei der intermolekularen atropdiastereoselektiven Pd-katalysierten C-H-Alkenylierung von Biarylsulfoxiden **46** mithilfe von Methylacrylat<sup>[31]</sup> und Styrolen<sup>[32]</sup> (Schema 18).<sup>[33]</sup> Die biarylalkenylierten Produkte **47** wurden mit guter Ausbeute und Diastereoselektivität erhalten. Diese Methode ist insofern bedeutsam, als die Sulfoxideinheit bei der C-H-Aktivierung sowohl als dirigierende Gruppe als auch als chirales Auxiliar dient. Weiterhin wird die Asymmetrie bei den meisten asymmetrischen C-H-Bindungsfunktionalisierungen nach der C-H-Bindungsaktivierung induziert. Dagegen ist in der Methode von Colobert die Aktivierung der C-H-Bindung der diastereoselektivitätsbestimmende Schritt. Die Verwendung von 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP) als Solvens ermöglichte es, weniger Oxidationsmittel einzusetzen und die Umsetzungen bei Raumtemperatur, wenn auch mit langen Reaktionszeiten, durchzuführen. Unter diesen Bedingungen wurden hohe Ausbeuten und Atropdiastereoselektivitäten erzielt.

Das Sulfoxid lenkt die elektrophile C-H-Palladierung, wie man vermutet, über eine Koordination an das Schwefelatom, die zu einem sechsgliedrigen Palladacyclus-Intermediat **48** führt (Schema 18C). Die nachfolgende Insertion des Alken-Reaktionspartners in die Pd-C-Bindung erzeugt **49**.  $\beta$ -Hydrideliminierung und reduktive Eliminierung von AcOH ergeben dann das Produkt sowie Pd<sup>0</sup>, welches durch AgOAc zu Pd<sup>II</sup> reoxidiert wird. Die beobachtete Atropdiastereoselektivität entsteht wahrscheinlich während der Bildung des Palladacyclus **48**. HFIP beeinflusst sowohl die Effizienz als auch die Atropdiastereoselektivität der Kupplung. Mithilfe von NMR- und IR-Untersuchungen wies Colobert nach, dass sich das Wasserstoffbrückendonator-Solvens an das Sauerstoffatom der Sulfoxidgruppe koordiniert. Diese Koordination verändert die elektronischen Eigenschaften der dirigierenden Sulfoxidgruppe und scheint den geschwindigkeitsbestimmenden C-H-Aktivierungsschritt zu beschleunigen. Die Sulfoxid-HFIP-Wechselwirkung spielt eine Schlüsselrolle bei der Erzielung hoher Atropdiastereoselektivitäten, möglicherweise durch den vergrößerten effektiven Umfang der lenkenden Sulfoxidgruppe bei Koordination an HFIP.

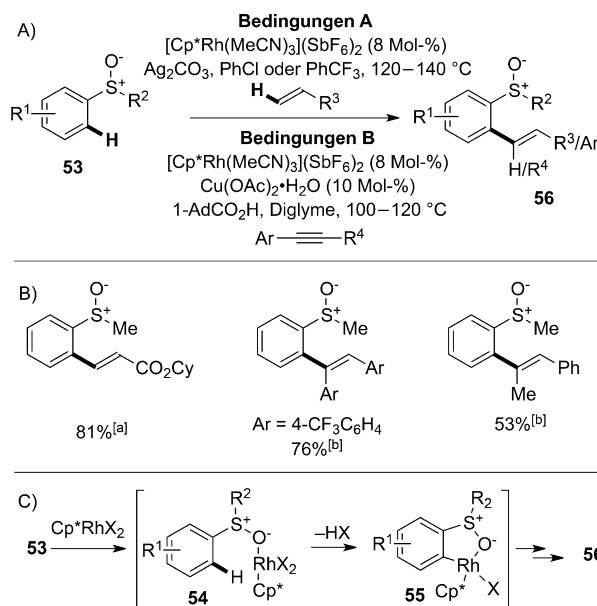
Zhang und Mitarbeiter haben die Allgemeingültigkeit der sulfoxidgelenkten Pd<sup>II</sup>-katalysierten *ortho*-C-H-Alkenylierung anhand der Arene **50** und verschiedener Acrylate bewertet (Schema 19).<sup>[34]</sup> Eine gerichtete C-H-Aktivierung, die



**Schema 19.** Zhangs Verwendung einer entfernten dirigierenden Sulfoxidgruppe in der Pd-katalysierten C-H-Alkenylierung von Arenen (A) mit repräsentativen Beispielen (B) und einem vorgeschlagenen Mechanismus (C). TFA = Trifluoressigsäure.

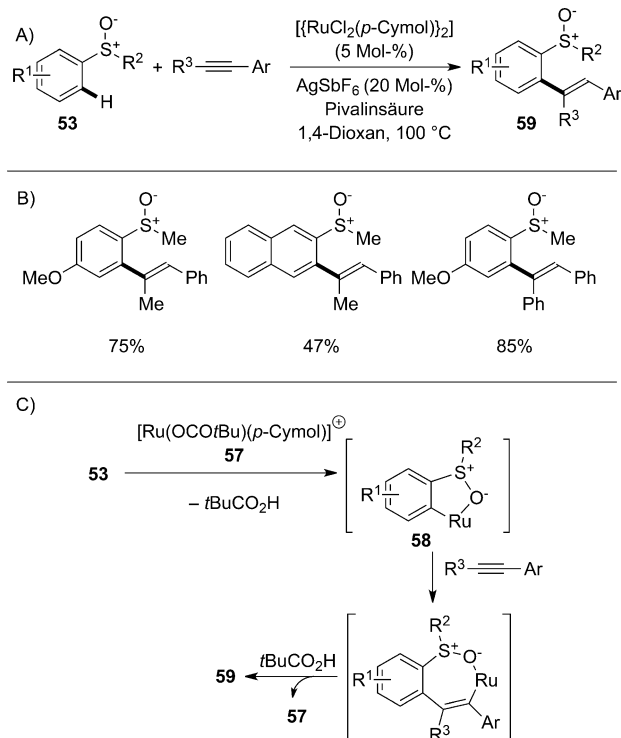
ein Sulfoxid in einem fünf- und sechsgliedrigen Palladacyclus durch Koordination des Schwefelatoms an Palladium enthält, war besonders effektiv; bemerkenswerterweise war auch ein analoger siebengliedriger Palladacyclus geeignet (Schema 19C, **51**). Das Verfahren tolerierte eine Reihe von Substituenten an verschiedenen Positionen des Arylrings.

Eine dirigierende Sulfoxidgruppe nutzten auch Satoh und Miura in der Rh-katalysierten *ortho*-C-H-Alkenylierung der Arylsulfoxide **53** durch elektronenarme Alkene oder Arylalkine (Schema 20).<sup>[35]</sup> Die C-H-Alkenylierung durch Alkene



**Schema 20.** Satohs und Miuras sulfoxidgelenkte Rh-katalysierte *ortho*-C-H-Alkenylierung von Arylsulfoxiden (A) mit repräsentativen Beispielen (B) und einem vorgeschlagenen Mechanismus (C). [a] Bedingungen A. [b] Bedingungen B. Ad = Adamantyl.

verläuft über eine Koordination des Sulfoxid-Sauerstoffatoms an Rh<sup>III</sup> (vgl. **54**, Schema 20C). Dies gestattet eine anschließende Cyclometallierung zu dem Rhodacyclus **55**, der dann eine Alkeninsertion eingeht. Eine  $\beta$ -Hydrideliminierung liefert die Alkenylarylsulfoxid-Produkte **56**, und die Oxidation



**Schema 21.** Jeganmohans sulfoxidgelenkte Ru<sup>II</sup>-katalysierte C-H-Alkenylierung von Arylsulfoxiden mit Arylalkinen (A). Repräsentative Beispiele (B) und vorgeschlagener Mechanismus (C).

von  $\text{Rh}^{\text{I}}$  zu  $\text{Rh}^{\text{III}}$  durch  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  schließt den Katalysezyklus.<sup>[35]</sup>

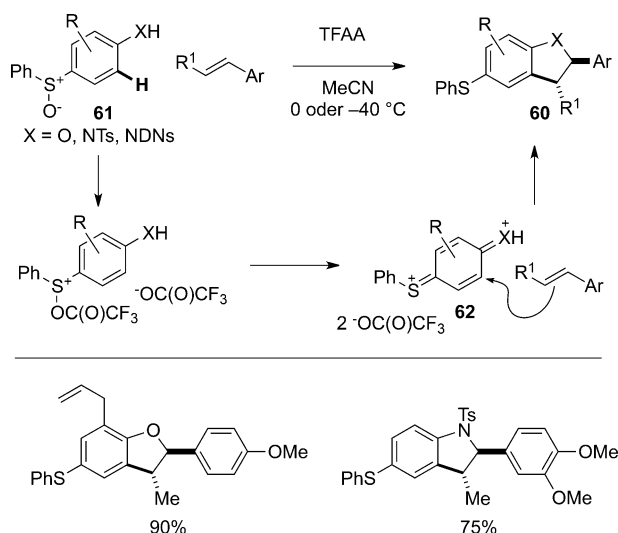
In einer verwandten Transformation setzten Jeganmohan und Padala eine Sulfoxidgruppe ein, um die  $\text{Ru}^{\text{II}}$ -katalysierte C-H-Alkenylierung von Arylsulfoxiden **53** mit Arylalkinen als Kreuzkupplungspartner zu steuern (Schema 21).<sup>[36]</sup> Man glaubt, dass dieses Ru-katalysierte System ausschließlich auf der Oxidationsstufe  $\text{Ru}^{\text{II}}$  wirksam ist (Schema 21 C). Eine kationische  $\text{Ru}^{\text{II}}$ -Spezies **57** koordiniert mit dem Sauerstoffatom der dirigierenden Sulfoxidgruppe, was zur *ortho*-Deprotonierung/Metallierung und zur Bildung des Intermediats **58** führt. Die darauffolgende Alkininsertion sowie eine Protonierung ergeben danach das Produkt **59** und regenerieren den  $\text{Ru}^{\text{II}}$ -Katalysator **57**.

### 5. C-H-Kupplung über Sulfoxid-abgeleitete Sulfonium-Intermediate

In der Vergangenheit dienten Sulfoxide als Vorstufen für Sulfoniumsalze,<sup>[2,3]</sup> die in metallfreien C-H-Kupplungsverfahren zum Einsatz kamen. Sobald sie aktiviert sind, reagieren Sulfoxide mit nukleophilen Kupplungspartnern am Schwefelatom und erzeugen Sulfoniumsalze, welche die Vereinigung einer Vielzahl von Kohlenstoffeinheiten in ortsselektiver Weise ermöglichen. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 3 und 4 beschriebenen übergangsmetallvermittelten Reaktionen, in denen ein stöchiometrisches Oxidationsmittel die aktive Metallspezies regeneriert und so eine katalytische Reaktionsführung ermöglicht, dient das Sulfoxid hier als interner redoxaktiver Lenker und wird nach der C-C-Bindungsbildung zum Sulfid reduziert. Dies schließt aus, dass weitere C-H-Funktionalisierungen ablaufen, und gewährleistet eine mono- und positionsselektive C-C-Bindungsbildung. Die frühen Entwicklungen auf diesem Gebiet nutzten ein begrenztes Spektrum von Substraten, doch die Strategie wurde in den letzten Jahren erheblich erweitert und umfasst jetzt eine Vielzahl an Kupplungspartnern. Zudem sind nichtaktivierte Sulfoxide am Sauerstoffatom nukleophil und reagieren mit elektrophilen Kupplungspartnern unter Bildung von Sulfoxoniumsalzen. Diese Facette der Sulfoxid-Reaktivität wurde vor kurzem ebenfalls bei C-H-Funktionalisierungen genutzt. Außerdem sind kürzlich weitere Strategien zur Sulfoxidlenkung bei metallfreien C-H-Bindungsfunktionalisierungen bekannt geworden. Diese Aspekte werden im folgenden Abschnitt untersucht.

#### 5.1. Über Reaktion aktivierter Sulfoxide mit nukleophilen Kupplungspartnern

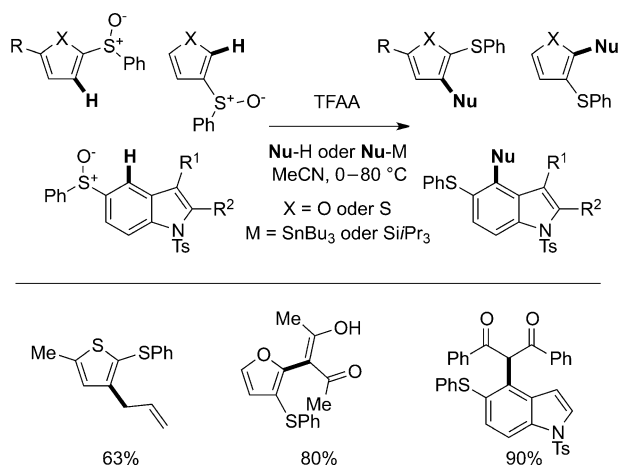
Anfang der 2000er berichteten Kita und Mitarbeiter über die Synthese von Dihydrobenzofuranen<sup>[37]</sup> und Indolinen<sup>[38]</sup> (**60**) durch eine C3-H-Funktionalisierung von 4-Sulfinylphenolen und -anilinen (**61**) mit Styrolen (Schema 22). Die Reaktion läuft über einen Pummerer-Mechanismus für aromatische Substrate ab; nach Behandlung der Arylsulfoxide mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) sowie anschließender Eliminierung von Trifluoressigsäure geht das entstandene Thio-



**Schema 22.** Kitas sulfoxidvermittelte *meta*-Funktionalisierung von Phenolen und Anilinen. DNS = *N*-(2,4-Dinitrobenzolsulfonyl), Ts = *para*-Toluolsulfonyl.

niumion **62** eine 1,4-Addition mit einem Styrolnukleophil ein. Das O- oder N-Atom greift dann spontan am Carbokation an und schließt den fünfgliedrigen Ring. In allen Fällen wurde eine vollständige Regio- und Diastereoselektivität beobachtet. Das Verfahren ist insofern außergewöhnlich, da es die übliche Reaktivität elektronenreicher Arene umkehrt: Die Positionen *ortho* zum Sauerstoff-/Stickstoffatom erhalten einen elektrophilen Charakter.

Kitas Gruppe beschrieb zudem die sulfoxidgelenkte aromatische C-H-Kupplung von sulfinylsubstituierten Furanen, Thiophenen<sup>[39]</sup> und Indolen<sup>[40]</sup> mit Nukleophilen (Schema 23).

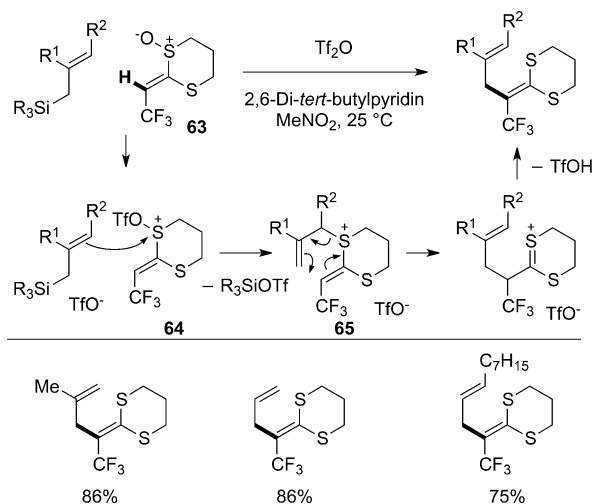


**Schema 23.** Kitas sulfoxidvermittelte *ortho*-Funktionalisierung von Sulfinylfuranen, -thiophenen und -indolen. TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid.

Die Sulfoxideinheit wurde mit TFAA aktiviert, das insgesamt eine Kupplung unter Verlust einer aromatischen C-H-Bindung nach Bildung einer neuen C-C-Bindung auslöste. Sie schlugen einen direkten Additionsmechanismus vor, demzufolge das Nukleophil am Kohlenstoffatom unter gleichzeiti-

gem Verlust von Trifluoracetat angreift. Allylstannane und Acetylaceton wurden mit 2- oder 3-Sulfinylthiophenen und Furanen gekuppelt. Neben diesen Nukleophilen wurden 5-Sulfinylindole ebenfalls mit Vinylsulfiden, Allylsilanen und weiteren 1,3-Dicarbonylnukleophilen gekuppelt, sodass anspruchsvolle C4-substituierte Indole entstanden. In allen Fällen war eine sehr hohe Regioselektivität festzustellen.

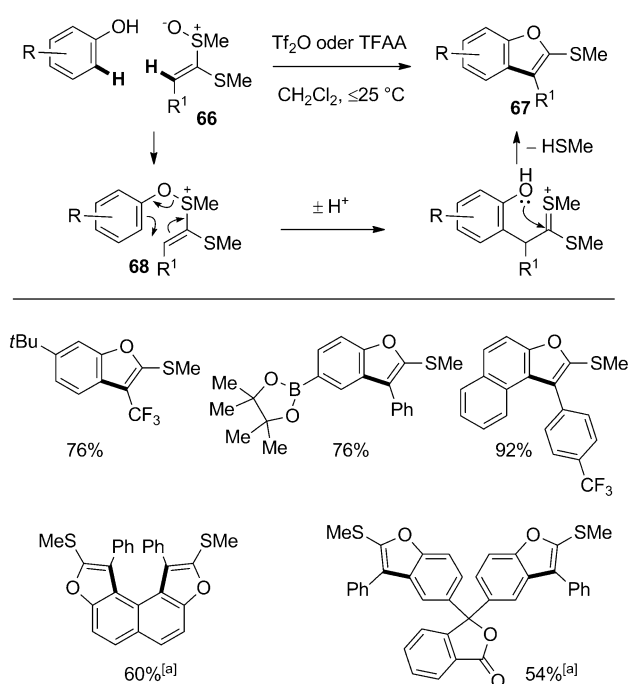
Wie Yorimitsu, Oshima und Yoshida berichteten, eignen sich Ketendithioacetalmonoxide, um eine Vielzahl von C-H-Funktionalisierungen zu lenken.<sup>[41]</sup> Sie zeigten insbesondere, dass die trifluormethylierten Ketendithioacetalmonoxide **63** mit Allylsilanen gekuppelt werden können (Schema 24).<sup>[42]</sup>



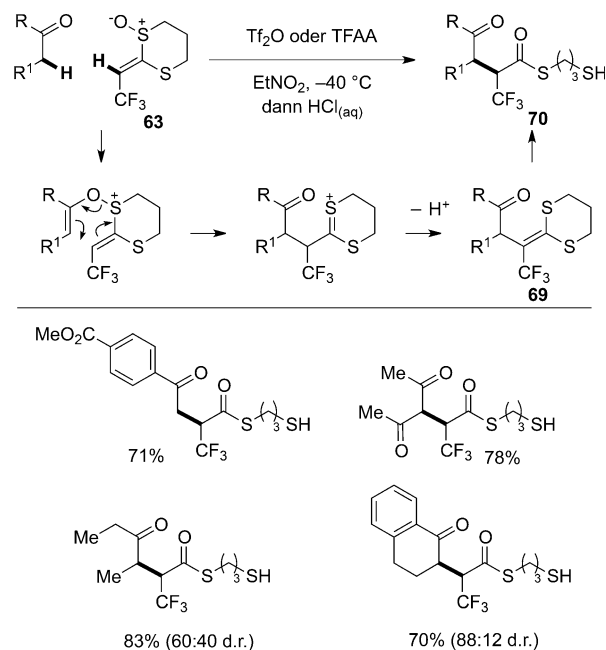
**Schema 24.** Yorimitsus und Oshimas C-H-Kupplung von Ketendithioacetalmonoxiden mit Allylsilanen. Tf = Trifluormethansulfonyl.

Die Addition des Allylsilans an das elektrophile Schwefelatom im aktivierten Ketendithioacetalmonoxid **64** führt zu einem vinyl- und allylsubstituierten Sulfoniumsalz **65**, das für eine einfache [3,3]-sigmatrope Umlagerung prädisponiert ist.<sup>[43]</sup> Dieses Konzept, den Sulfoxidlenker zu aktivieren und zunächst eine Bindung zum Schwefelkupplungspartner herzustellen, bevor der Kupplungspartner freigesetzt wird, hat sich zu einer nützlichen Methode zum Aufbau von C-C-Bindungen aus C-H-Bindungen entwickelt und wurde durch Yorimitsu, Oshima und andere verallgemeinert.

Yorimitsu, Oshima und Mitarbeiter entwickelten ein Verfahren zur C-H-Kupplung zwischen Phenolen und den Ketendithioacetalmonoxiden **66**, das die äußerst vielseitigen Benzofurane **67** hervorbrachte (Schema 25).<sup>[44]</sup> Die Reaktion verläuft über die Addition des Sauerstoffatoms an das kationische Schwefelzentrum des aktivierten Ketendithioacetalmonoxids. Die neue C-C-Bindung entsteht anschließend durch sigmatrope Umlagerung von **68**. Die Umsetzung zeigte eine sehr hohe Regioselektivität, wenn zwei nichtäquivalente *ortho*-Positionen im Phenolkupplungspartner vorlagen. Weiterhin trat eine doppelte C-H-Funktionalisierung mit einem aromatischen Partner ein, der zwei phenolische Einheiten enthält. Weitere Transformationen der SMe-Einheit des Produkts **67** sind über Pd- oder Ni-vermittelte Kupplungen möglich.



**Schema 25.** Yorimitsus und Oshimas Synthese von Benzofuranen über die C-H-Kupplung von Phenolen und Ketendithioacetalmonoxiden. [a] Eintopfverfahren aus dem entsprechenden Diphenol.



**Schema 26.** Yorimitsus und Oshimas Kupplung von Ketendithioacetalmonoxiden und Ketonen zur Synthese von 1,4-Dicarbonylderivaten.

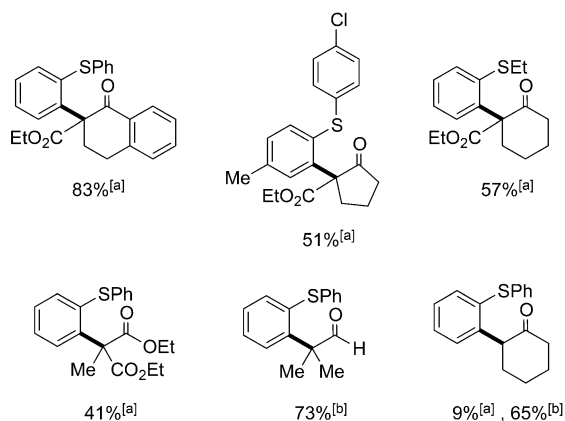
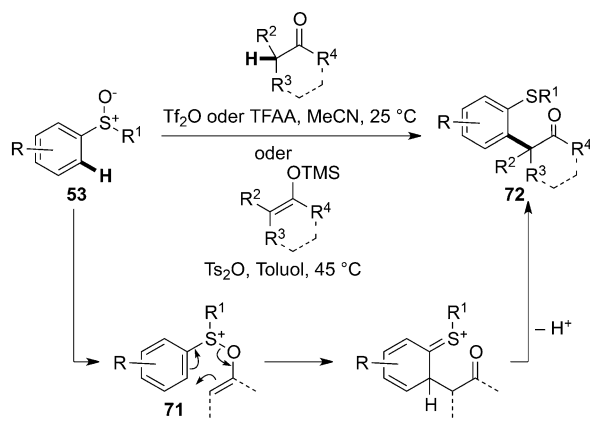
Eine Gruppe um Yorimitsu und Oshima beschrieb außerdem die Kupplung nichtaromatischer C-H-Bindungen durch die Reaktion zwischen enolisierbaren Ketonen und den Ketendithioacetalmonoxiden **63** (Schema 26).<sup>[45]</sup> Die Umsetzung liefert die  $\beta,\gamma$ -ungesättigten  $\gamma,\gamma$ -Disulfanyl-Carbonylverbindungen **69** und, nach deren Hydrolyse, die 1,4-Dicarbonylverbindungen **70**, die wichtige Ausgangsstoffe zur Heterocyclenbil-



dung sind. Vorgeschlagen wurde ein Mechanismus ähnlich zur Reaktion mit Phenolen (siehe Schema 25).

Kürzlich haben die Arbeitsgruppen von Maulide und Procter die von Kita, Yorimitsu und Oshima veröffentlichten Konzepte um allgemeinere Untersuchungen zur sulfoxidgelenkten C-H-Funktionalisierung durch Sulfoniumintermediate erweitert.

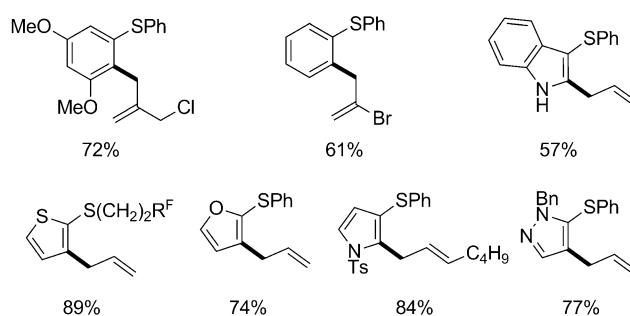
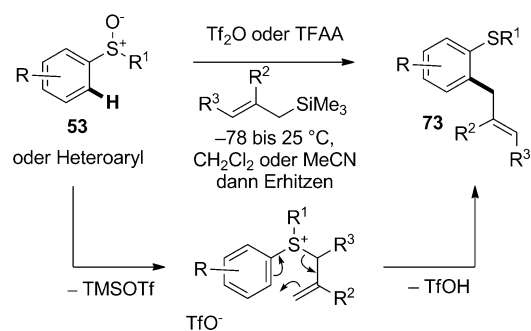
Maulide berichtete über eine sulfoxidgelenkte C-H-Alkylierung der Arene **53** mit Ketonen oder Enolsilanen (Schema 27).<sup>[46]</sup> Nach seiner Aktivierung reagierte das Sulf-



**Schema 27.** Maulides sulfoxidgelenkte Synthese von  $\alpha$ -arylierten Ketonen. [a] Aus dem Keton. [b] Aus dem Enolsilan. TMS = Trimethylsilyl.

oxid mit den nukleophilen Kupplungspartnern am Schwefelatom. Die resultierenden Sulfoxoniumsalze **71** gehen eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung ein, die nach einer Rearomatisierung die  $\alpha$ -arylierten Ketone **72** ergab. Ketone oder Enolsilane lieferten einheitliche *ortho*-monosubstituierte Produkte. Interessanterweise fand eine bevorzugte Substitution am elektronenreicheren Ring statt, wenn elektronisch unterschiedliche Arylgruppen an das Schwefelatom gebunden waren. Zudem gestattete die Reaktion die Synthese von  $\alpha$ -quartären Carbonylderivaten. Der Einsatz von Enolsilanen verbesserte die Effizienz der  $\alpha$ -Arylierung von einfacheren Carbonylderivaten.

Procter et al. berichteten über die C-H-Kupplung von Benzolen und Heteroarenen wie Furanen, Thiophenen, Pyrrolen, Pyrazolen und Indolen, die lenkende Sulfoxidgruppen

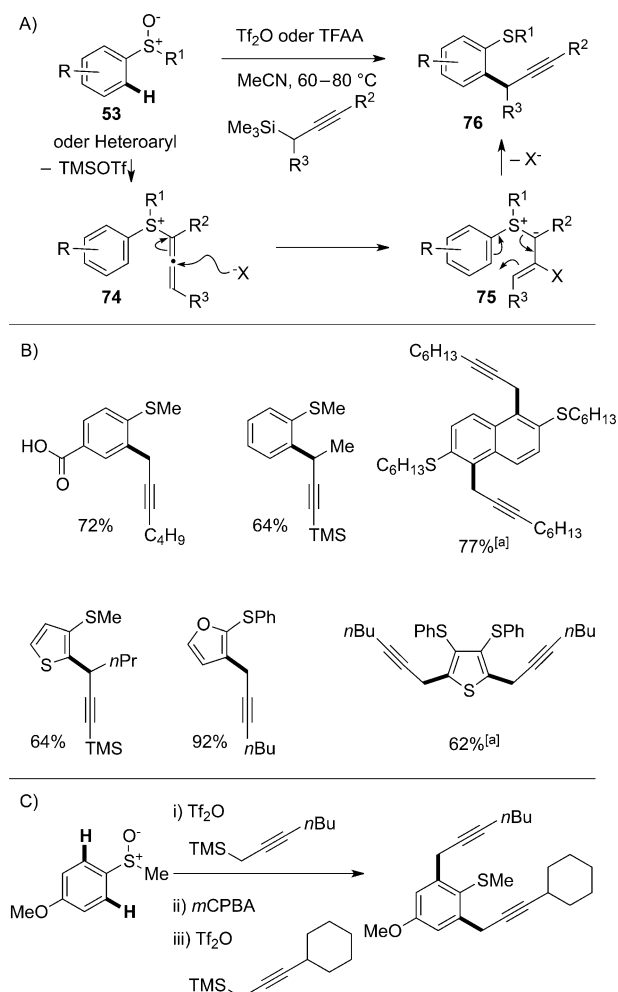


**Schema 28.** Procters sulfoxidgelenkte C-H-Kupplung von Arenen mit Allylsilanen.  $\text{R}^F = \text{C}_8\text{F}_{17}$ .

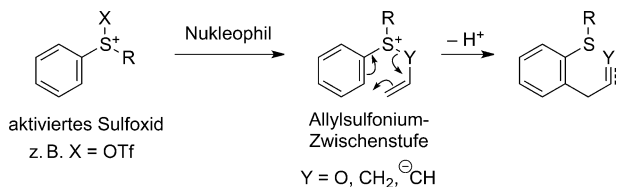
tragen. Diese Substrate lieferten mit Allylsilanen ausschließlich die *ortho*-allylierten Produkte **73** (Schema 28).<sup>[47]</sup> Die Sulfoxidgruppe wurde mithilfe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder TFAA aktiviert und mit verschiedenen nukleophilen Allylsilanen umgesetzt. Nach der Addition des Allylsilans an das aktivierte Sulfoxid tritt eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung ein. Die Produkte der C-H-Kupplung könnten über eine Ni-Katalyse weiter funktionalisiert werden, um verschiedene Aryl- und Alkylgruppen anstelle der  $\text{SR}^1$ -Einheit einzuführen.

Ferner demonstrierten Procter und Mitarbeiter, dass die sulfoxidgelenkte Kupplung von Propargylsilanen mit Arenen und Heteroarenen unter vollständiger *ortho*-Regioselektivität abläuft (Schema 29).<sup>[48]</sup> Das Propargylsilan addiert sich an das aktivierte Sulfoxid und bildet das isolierbare Allenylintermediat **74**. Wie man annimmt, unterliegt **74**, sofort oder nach Addition eines Nukleophils (z. B. Base, Triflat, Solvens) an das elektrophile Allenylsulfonium, dann einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung zum Ylid **75**. Eine Sequenz aus Propargylierung, Oxidation am Schwefelatom und erneuter Propargylierung ermöglicht eine kontrollierte iterative doppelte C-H-Funktionalisierung (Schema 29C). Durch eine Behandlung mit Iod wurden die propargylierten Produkte **76** problemlos in Benzothiophene umgewandelt, sodass die kombinierte Methode für eine metallfreie Synthese von Benzothiophen-basierten organischen Materialien geeignet ist.

Mechanistische Aspekte verbinden die Arbeiten von Yorimitsu und Oshima (Schemata 24–26), Maulide (Schema 27) und Procter (Schema 28 und 29). Einmal aktiviert, ist das Sulfoxid am Schwefelatom elektrophil und reagiert mit dem ausgewählten Nukleophil zu einem Aryl-



**Schema 29.** Procters sulfoxidgelenkte C-H-Kupplung von Arenen mit Propargylsilanen. [a] Eintopfreaktion aus dem Bissulfinylaren.

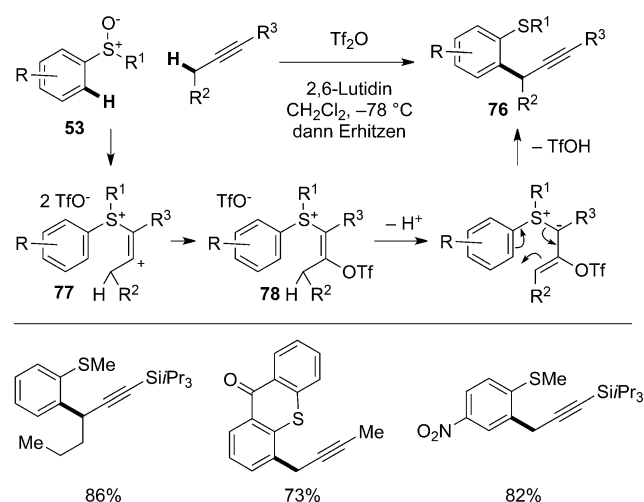


**Schema 30.** Vorgeschlagener Mechanismus der sulfoxidgelenkten C-H-Allylierungen, -Propargylierungen und -Alkylierungen.

allylsulfonium-Derivat (Schema 30). Zum Beispiel reagieren Allyl- und Propargylsilane am terminalen Kohlenstoffatom (Yorimitsu und Oshima, Procter), Ketone am Enol-Sauerstoffatom (Yorimitsu und Oshima, Maulide). Dieses Schlüsselintermediat ist für eine ladungsbeschleunigte [3,3]-sigmatrope Umlagerung prädisponiert,<sup>[43]</sup> welche die neue C-C-Bindung aufbaut. Eine Rearomatisierung liefert die C-H-funktionalisierten Produkte. Diese mechanistische Hypothese wird gestützt durch die beobachtete hohe Regioselektivität (gegenüber dem von Kita vorgeschlagenen direkten Additions- und Weg; Schema 22 und 23) sowie durch die Isolierung/Beobachtung der Allylsulfonium-Schlüsselintermediate vor der Umlagerung. Darüber hinaus ist bei der Kupplung von Allyl-

und Propargylsilanen mit Arenen eine doppelte Allylinversion festzustellen: zuerst bei der Addition an das vom Sulfoxonium stammende Sulfoxid, dann nach Freisetzung zum Aren. Außerdem untersuchte Maulide rechnergestützt die Reaktion von Ketonen und aktivierten Sulfoxiden. Hierbei ist der Übergangszustand während der C-C-Bindungsbildung am besten als intramolekulare Abgabe eines Nukleophils zu beschreiben. Somit erfüllt die Sulfoxideinheit eine doppelte dirigierende Funktion: Durch den Einfang des nukleophilen Kupplungspartners gewährleistet sie eine vollständige Regioselektivität, da die C-C-Bindungsbildung nur an der *ortho*-Position auftreten kann, zudem ist durch ihre Reduktion zum Sulfid eine Überfunktionalisierung ausgeschlossen.

Procter et al. zeigten kürzlich, dass die Sulfoxidgruppe C-H/C-H-Kupplungen von Alkinen und Arenen **53** dirigieren kann, und propargylierte Arene **76** mit vollständiger Ortsselektivität bezüglich der *ortho*-Position liefert (Schema 31).<sup>[49]</sup>

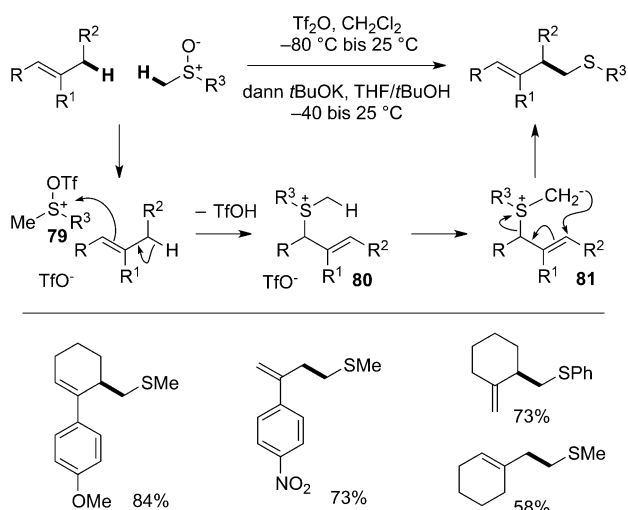


**Schema 31.** Procters sulfoxidgelenkte C-H/C-H-Kupplung von Arenen und Alkinen.

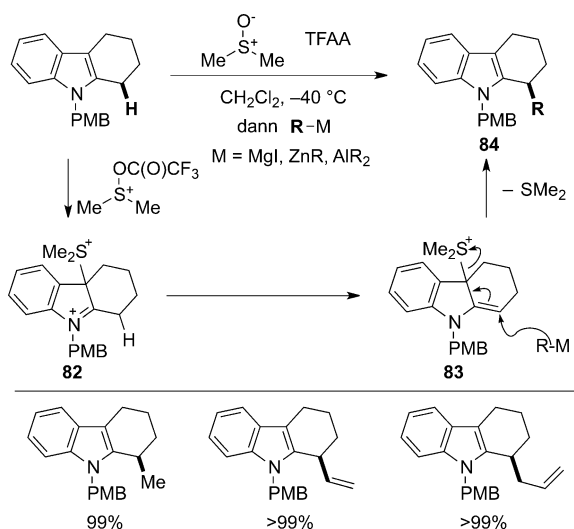
Überraschenderweise ist sogar ein Alkin ein geeignetes Nukleophil für dieses sulfoxidgelenkte Verfahren. Nach dem nukleophilen Angriff am Schwefelatom des aktivierten Sulfoxids wird das resultierende Vinylkation **77** anschließend durch Triflat abgefangen und bildet das beobachtbare Intermediat **78**. Eine Deprotonierung von **78**, gefolgt von einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung sowie Eliminierung von Trifluormethansulfonsäure ergibt das Kupplungsprodukt **76**.

Eine andere Vorgehensweise bei sulfoxidgelenkten C-H-Kupplungen beschrieben Xu, Li und Hu kürzlich mit der Kupplung zweier sp<sup>3</sup>-hybridisierten Kohlenstoffatome in einer C-H/C-H-Allylalkylierung (Schema 32).<sup>[50]</sup> Die Reaktion verläuft vermutlich über eine En-artige Addition des Alkens an das aktivierte Sulfoxid **79**. Das Allylsulfonium-Intermediat **80** wird deprotoniert, und das entstandene Ylid **81** vollendet die C-C-Bindungsbildung durch eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung.

Eine interessante, durch DMSO gelenkte C2 $\alpha$ -H-Funktionalisierung von Indolen beschrieben Higuchi und Kawa-



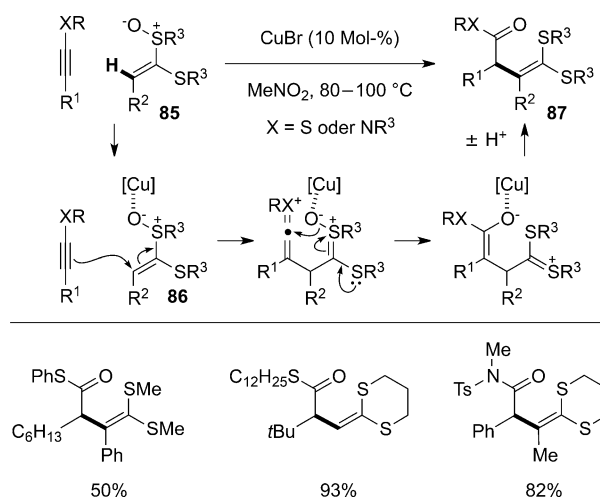
**Schema 32.** Sulfoxidvermittelte C-H/C-H-Allylalkylierung von Xu und Li.



**Schema 33.** Higuchis und Kawasakis spurlose sulfoxidgelenkte C2 $\alpha$ -Funktionalisierung von Indolderivaten.

saki (Schema 33).<sup>[51]</sup> Nach Aktivierung des DMSO mit TFAA reagiert das Indol am kationischen Schwefelzentrum über C3 zur Bildung von **82**. Eine Tautomerisierung ermöglicht Nukleophilen einen S<sub>N</sub>2'-artigen Angriff an C2 $\alpha$  von **83**. Ebenso wie heteroatombasierte Nukleophile waren verschiedene Alkylmetallspezies effiziente Kupplungspartner. Da die Schwefeleinheit nicht im Produkt **84** erhalten bleibt, wirkt das Sulfoxid als eine spurlose dirigierende Gruppe. Somit steht eine geschickte Methode für die Aktivierung einer unreaktiven C-H-Bindung mithilfe eines Sulfoxids bereit.

Matsubara, Yorimitsu und Oshima bewiesen, dass auch die Ketendithioacetalmonoxide **85** mit Alkynylsulfiden oder Inamiden unter Kupferkatalyse gekuppelt werden können (Schema 34).<sup>[52]</sup> Das Kupfer aktiviert in diesem Fall das Sulfoxid bei einer Pummerer-artigen Reaktion, wodurch das elektronenreiche Alkin mit der Vinylposition des aktivierten Sulfoxids **86** reagiert. Sauerstoffatomübertragung und Tautomerisierung führen anschließend zu  $\beta,\gamma$ -ungesättigte  $\gamma,\gamma$ -

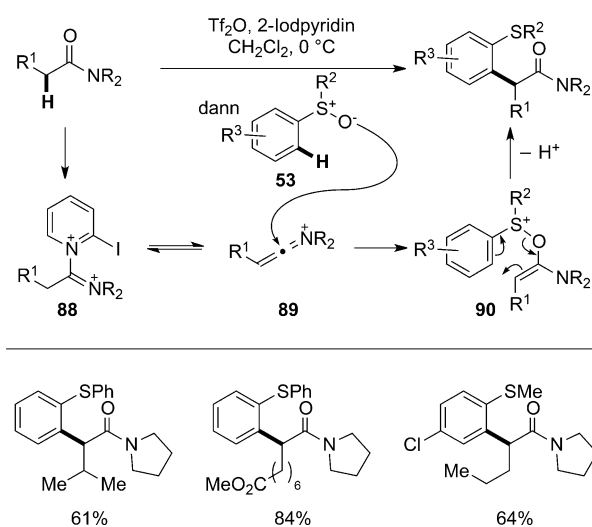


**Schema 34.** Sulfoxidgelenkte kupferkatalysierte Kupplung von Ketendithioacetalmonoxiden mit Alkynylsulfiden und Inamiden nach Matsubara, Yorimitsu und Oshima.

Disulfanyl-Amiden oder Thioestern **87**. Dieses Verfahren unterscheidet sich insofern von den beschriebenen Reaktionen, als ein Lewis-Säure-Katalysator zur Aktivierung der S-O-Bindung vor der C-C-Bindungsbildung eingesetzt wird. Computergestützte Untersuchungen geben einem schrittweisen Mechanismus den Vorzug gegenüber einem Diels-Alder-Cycloadditionsmechanismus. Bei dieser Reaktion handelt es sich um die erste metallkatalysierte Pummerer-Reaktion, in welcher das Sulfoxid direkt durch das Metall aktiviert ist.

## 5.2. Durch Reaktion von Sulfoxiden mit elektrophilen Kupplungspartnern

Im vorangehenden Abschnitt wurde die Elektrophilie von aktivierten Sulfoxiden genutzt, um C-H-Bindungsfunktionalisierungen zu lenken. Hier wird die Nukleophilie von Sulf-

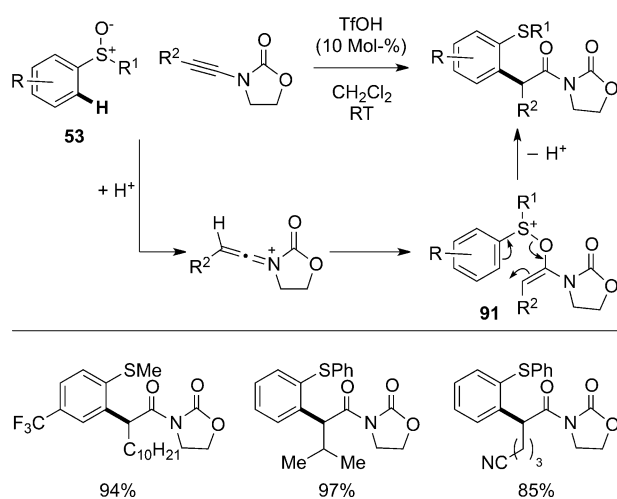


**Schema 35.** Nutzung von aktivierten Amiden durch Maulide bei der sulfoxidgelenkten *ortho*-Alkylierung von Arenen.

oxiden verwendet, indem Sulfoxide direkt mit elektrophilen Kupplungspartnern zu Sulfoxoniumsalzen reagieren, die eine anschließende C-H-Funktionalisierung ermöglichen.

Maulide und Mitarbeiter zeigten, dass die Arylsulfoxide **53** nach Behandlung mit aktivierten Amiden eine *ortho*-C-H-Alkylierung eingehen (Schema 35).<sup>[53]</sup> Die Amide wurden mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von 2-Iodpyridin aktiviert und bildeten die Iminiumdikationen **88** über Iminiumtriflate. Entweder reagierte das Dikation **88** oder das Keteniminiumtriflat **89** mit dem nukleophilen Sulfoxid-Sauerstoffatom zum Sulfoxoniumsalz **90**, das einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung unterliegen kann. Diese C-H/C-H-Kupplung hat einen breiten Anwendungsbereich und gestattet sogar den Einsatz gehinderter Amide sowie eine eindrucksvolle selektive  $\alpha$ -Arylierung von Amiden in Gegenwart von Estern und Ketonen.

Als mechanistisch verwandte Reaktion beschrieb Maulides Gruppe die *ortho*-Alkylierung von Arylsulfoxiden **53** mithilfe von Inamiden, vermittelt durch eine katalytische Brønsted-Säure, zur Bildung von  $\alpha$ -arylierten Acyloxazolidinonen (Schema 36).<sup>[54]</sup> Nach einer Protonierung mit Trifluor-

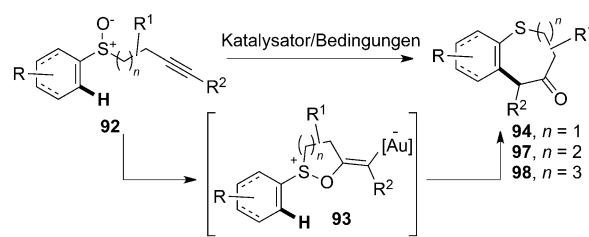


**Schema 36.** Nutzung von Inamiden durch Maulide in der sulfoxid-gelenkten *ortho*-Alkylierung von Arenen.

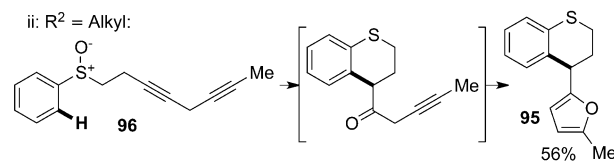
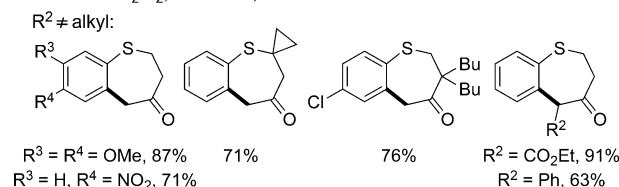
methansulfonsäure ist das Inamid anfällig für einen nukleophilen Angriff durch das Sulfoxid, und das dadurch erzeugte Intermediat **91** geht eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung ein. Bemerkenswerterweise wurden enolisierbare funktionelle Gruppen gut toleriert.

## 6. Goldkatalysierte sulfoxidgelenkte C-H-Alkylierung

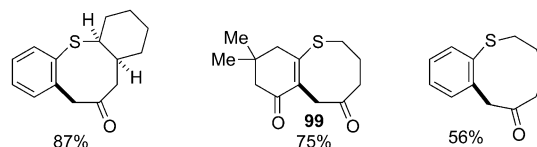
Die Goldkatalyse hat sich zu einer leistungsfähigen Methode entwickelt, um ungesättigte C-C-Bindungen für eine Vielzahl von Transformationen zu aktivieren.<sup>[55]</sup> Die Nukleophilie des Sauerstoffatoms nutzend, ist das Gold in der Lage, die Addition von Sulfoxiden an ungesättigte C-C-Bindungen unter sehr milden Bedingungen zu katalysieren. Die oxyaurierten Intermediate lagern sich unter Bildung neuer C-C-Bindungen auf Kosten von C-H-Bindungen um, was ins-



A) i: Toste: IMesAuCl/AgSbF<sub>6</sub> oder Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> (5 Mol-%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25–60 °C, *n* = 1



B) Zhang: IPrAuNTf<sub>2</sub> oder Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (5–10 Mol-%), oder Hg(OTf)<sub>2</sub> (2 Mol-%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder DCE, 25–60 °C, *n* = 2, 3



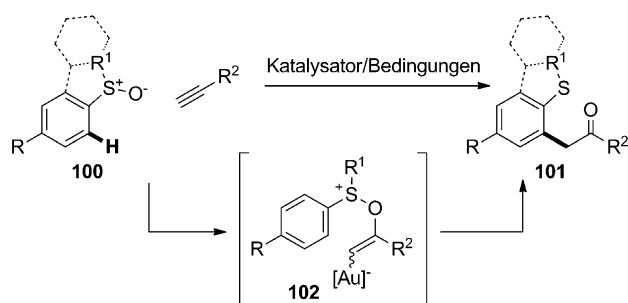
**Schema 37.** Tostes (A) und Zhangs (B) sulfoxidgelenkte Synthese von S-Heterocyclen aus homologen Propargylsulfoxiden. IMes = 1,3-Dimesitylimidazol-2-yliden, IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden.

gesamt der Oxyarylierung eines Alkins entspricht. Erste Veröffentlichungen beschrieben intramolekulare Versionen der Reaktion, die zu schwefelhaltigen Heterocyclen führten, während neuere Fortschritte zeigten, dass das Sulfoxid die intermolekularen C-H-Kupplungen von Arenen und Alkinen in effizienter Weise steuern kann.

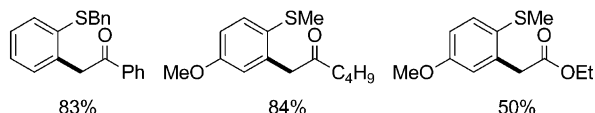
Die Arbeitsgruppe von Toste berichtete als erste über den Einsatz von Gold in der sulfoxidgelenkten C-H-Alkylierung (Schema 37 A).<sup>[56]</sup> Arylsulfoxide **92**, die über Ethyleneinheiten mit terminalen, ester- oder arylsubstituierten Alkinylgruppen verknüpft waren, wurden mit einem Au<sup>I</sup>-Katalysator behandelt, um eine 5-*exo*-dig-Oxyaurierung zu **93** zu bewirken. Dies führte nach weiterer Reaktion zu einer Oxyarylierung des Alkins und erzeugte die Tetrahydrobenzothiepine **94** (Schema 37 A-i, siehe auch Schema 39 zu einer Diskussion des Mechanismus). Werden dagegen alkylsubstituierte Alkine eingesetzt (*R*<sup>2</sup> = Alkyl), ändert sich die Regioselektivität des Cyclisierungsvorgangs, und eine Oxyaurierung nach dem 6-*endo*-dig-Modus liefert Thiochromane **95** (Schema 37 A-ii). Diese Regiodivergenz wurde in einer interessanten Furansynthese ausgehend von dem 1,4-Diin **96** genutzt.

Etwa gleichzeitig stellten Zhang und Li eine ähnliche sulfoxidgelenkte C-H-Alkylierung zur Synthese der Tetrahy-

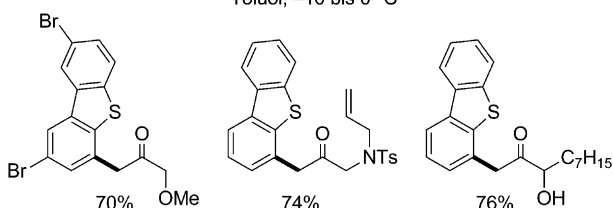




A) Ujaque und Asensio:  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  (5 Mol-%),  $\text{AgSbF}_6$  (7.5 Mol-%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70 °C



B) Davies und Grainger:  $(\text{ArO})_3\text{PAu}(\text{NCCH}_3)\text{SbF}_6$  (1–5 Mol-%), Toluol, –10 bis 0 °C



**Schema 38.** Sulfoxidgelenkte Kupplung von Arenen und Alkinen von Ujaque und Asensio (A) sowie Davies und Graingers Erweiterung auf Dibenzothiophen-S-oxide (B). Ar = 2,4-Di-*tert*-butylphenyl.

drobenzothiopine **94** vor, deren Anwendungsbereich in der Folge auf den Aufbau achtgliedriger Tetrahydrobenzothiocine **97** und neungliedriger Hexahydrobenzothiocine **98** durch die Gruppe erweitert wurde (Schema 37B).<sup>[57]</sup> **97** und **98** entstehen nach 6-*exo*-dig- bzw. 7-*exo*-dig-Oxyaurierungen. Daneben waren nichtaromatische Sulfoxide geeignete Vorstufen für die Tetrahydrobenzothiocine **99**. Als vergleichbarer Katalysator war  $\text{Hg}(\text{OTf})_2$  (2 Mol-%) bei dieser Transformation ebenfalls wirksam.

Eine Gruppe um Ujaque und Asensio beschrieb als erste eine intermolekulare Variante dieser Reaktion, in der ter-

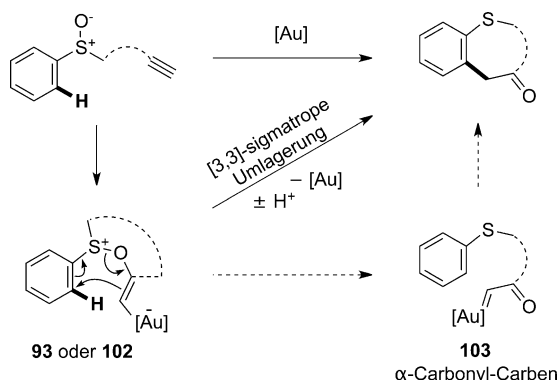
minale Alkine und Arylsulfoxide **100** unter Goldkatalyse gekuppelt werden und  $\alpha$ -arylierte Ketone und Ester **101** über die Zwischenstufe **102** bilden (Schema 38A).<sup>[58]</sup> Darüber hinaus erweiterten Davies, Grainger und Barrett den Anwendungsbereich, sodass dieser Dibenzothiophen-S-oxide und eine große Auswahl an Alkinen umfasste, die zu funktionalisierten Dibenzothiophenen führten (Schema 38B).<sup>[59,60]</sup>

Der Mechanismus der Oxyarylierung von Alkinen mit Sulfoxiden verläuft dem ursprünglichen Vorschlag zufolge über  $\alpha$ -Carbonylgoldcarbene (**103**, Schema 39).<sup>[56]</sup> Zunächst liefert eine Oxyaurierung des Alkins eine Sulfideinheit und ein  $\alpha$ -Carbonylgoldcarben. Das Intermediat **103** sollte danach eine Friedel-Crafts-Alkylierung des Arylsulfids eingehen. Jedoch weisen wichtige theoretische und experimentelle Befunde auf einen anderen Mechanismus hin.<sup>[57,58,60]</sup> Der überzeugendste stammte aus den intermolekularen Reaktionen: In allen Fällen traten einheitliche Regioisomere auf, auch wenn elektronische Einflüsse die Bildung eines anderen Regioisomers bei der Friedel-Crafts-Alkylierung begünstigen sollten; das Goldcarben konnte weiterhin nicht mit anderen externen Nukleophilen abgefangen werden, und Konkurrenzexperimente mit anderen Sulfiden ergaben keine Kreuzprodukte. Bei der Untersuchung der intramolekularen Reaktion synthetisierten Zhang und Mitarbeiter außerdem davon unabhängig ein entsprechendes  $\alpha$ -Carbonylgoldcarben und stellten fest, dass es nicht die erwarteten Tetrahydrobenzothiopine bildet. In einem vorgeschlagenen alternativen Reaktionsmechanismus folgt auf den anfänglichen Oxyaurierungsschritt eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung.<sup>[43a,61]</sup> Dies ist in Einklang mit der beobachteten ausschließlichen *ortho*-Regioselektivität und wird durch Rechnungen unterstützt. Das Intermediat (**93** und **102**), welches eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung eingeht, hat überdies eine verblüffende Ähnlichkeit mit Intermediaten, die für viele metallfreie sulfoxidgelenkte C-H-Kupplungen im vorhergehenden Abschnitt beschrieben wurden.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

Sulfoxide sind leistungsfähige Lenker für den Aufbau neuer C-C-Bindungen auf Kosten von C-H-Bindungen, sodass sie eine direkte Ausgestaltung von einfachen Molekülen zu komplexeren Systemen ermöglichen. Der dirigierende Effekt ist durch die Koordination eines internen Sulfoxids an ein Metall, die Wirkung eines externen Sulfoxidliganden oder durch den Einfang von Nukleophilen und Elektrophilen zu Sulfoniumsalzen erzielbar.

Intermolekulare Kupplungen unter sulfoxidgelenkter Übergangsmetallvermittelter C-H-Aktivierung sind gegenwärtig auf die Aktivierung von Aryl-C-H-Bindungen und die Einführung von Alkenylsubstituenten beschränkt. Die Einführung anderer kohlenstoffbasierter Kupplungspartner und die Aktivierung von  $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Bindungen sind Bereiche, in denen erhebliche Fortschritte abzusehen sind. Die Sulfoxid-abgeleiteten Sulfonium-basierten Strategien sind instande, eine Vielzahl von Kohlenstoffsubstituenten unter typischerweise metallfreien Bedingungen einzuführen, jedoch würden



**Schema 39.** Vorgeschlagener Mechanismus der sulfoxidgelenkten intra- oder intermolekularen goldkatalysierten *ortho*-C-H-Alkylierung von Arenen mithilfe von Alkinen.

katalytische Methoden zur S-O-Bindungsaktivierung einen bedeutenden Fortschritt darstellen. Brønsted-Säure-, kupfer- und goldkatalysierte Verfahren sind bereits entwickelt worden, diese sind aber noch zu verallgemeinern. Auch sind erste Versuche mit sulfoxidabgeleiteten Sulfoniumsalze als spurlosen Lenkern zwar vielversprechend, aber auf eine spezifische Reaktion begrenzt, sodass wir diesbezüglich weitere Entwicklungen erwarten. In Anbetracht der leicht zugänglichen enantiomerenangereicherten Sulfoxide<sup>[62]</sup> ist es schließlich überraschend, dass so wenige der hier beschriebenen katalytischen oder metallfreien C-H-Bindungsfunktionalisierungen diese genutzt haben. Für die nächste Zeit erwarten wir daher ihre verstärkte Anwendung in der asymmetrischen C-H-Kupplung.

Obwohl die sulfoxidvermittelte C-H-Funktionalisierung noch verbessert werden muss, konnten dieser klassischen lenkenden Gruppe einige neue Tricks beigebracht werden, die weitere Methoden für den Aufbau von C-C-Bindungen auf Kosten von C-H-Bindungen beisteuern.

## Danksagung

Wir danken der EPSRC (Established Career Fellowship für D.J.P.), The Leverhulme Trust (Stipendium für D.J.P.) und der School of Chemistry, Universität Manchester.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9842–9860  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9996–10014

- [1] Übersichten bezüglich  $\alpha$ -Lithiierung, *ortho*-Lithiierung und lateraler Lithiierung: a) *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) J. L. G. Ruano, A. Parra, J. Alemán in *Lithium Compounds in Organic Synthesis* (Hrsg.: R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, S. 225–270; c) A. J. Walker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961.
- [2] Die Sulfoniumchemie blickt auf eine lange Geschichte zurück und wird überwiegend als Ylid- und Pummerer-Reaktivität verstanden. In der klassischen Pummerer-Chemie liefert die elektrophile aromatische Substitution mit Thioniumionen (abgeleitet von Sulfoxiden) die Produkte der C-H-Kupplung. Dieses Reaktionsmuster ist seit längerer Zeit bekannt, und über die allgemeine Pummerer-Chemie wurde ausführlich berichtet. Für Übersichten, siehe a) K. S. Feldman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5003–5034; b) S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401–2432; c) D. K. Bates, R. T. Winters, J. A. Picard, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3094–3097 und Lit. [3].
- [3] L. H. S. Smith, S. C. Coote, H. F. Sneddon, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5832–5844; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5968–5980.
- [4] Grundlegende Veröffentlichungen zur *ortho*-dirigierenden Metallierung von Arylsulfoxiden: a) S. Ogawa, N. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5723–5726; b) C. Quesnelle, T. Iihama, T. Aubert, H. Perrier, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2625–2628; für eine Übersicht zur *ortho*-Lithiierung, gelenkt durch Sulfoxide, siehe: c) B. Ferbera, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 493–507.
- [5] a) C. B. Rauhut, L. Melzig, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3891–3894; b) L. Melzig, C. B. Rauhut, P. Knochel, *Synthesis* **2009**, 1041–1048; c) L. Melzig, C. B. Rauhut, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2009**, 3536–3538; d) L. Melzig, C. B. Rauhut, N. Naredi-Rainer, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5362–5372.
- [6] Q.-A. Chen, X. Dong, M.-W. Chen, D.-S. Wang, Y.-G. Zhou, Y.-X. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1928–1931.
- [7] Ein Übersichtsartikel zur lateralen Lithiierung, dirigiert durch Sulfoxide: J. L. G. Ruano, A. M. M. Castro, *Heteroatom Chem.* **2007**, *18*, 537–548.
- [8] a) J. L. G. Ruano, J. Alemán, S. Catalán, V. Marcos, S. Montegudo, A. Parra, C. del Pozo, S. Fustero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7941–7944; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8059–8062; b) J. L. G. Ruano, V. Marcos, J. Alemán, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6836–6839; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6942–6945; c) J. L. G. Ruano, V. Marcos, J. Alemán, *Synthesis* **2009**, 3339–3349; d) J. L. G. Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, E. Torrente, A. M. Poveda, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6317–6325; e) S. Fustero, C. del Pozo, S. Catalán, J. Alemán, A. Parra, V. Marcos, J. L. G. Ruano, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 641–644; f) Y. Arroyo, A. Meana, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. G. Ruano, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2151–2154; g) Y. Arroyo, M. A. Sanz-Tejedor, I. Alonso, J. L. G. Ruano, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4534–4537; h) J. L. G. Ruano, E. Torrente, A. M. Martín-Castro, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 647–657; i) J. L. G. Ruano, J. A. Fernández-Salas, M. C. Maestro, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2893–2900.
- [9] Übersicht bezüglich Sulfoxidliganden: G. Sipos, E. E. Drinkel, R. Dorta, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3834–3860.
- [10] Übersichten zu Sulfoxidliganden in der asymmetrischen Synthese: a) B. M. Trost, M. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026–5043; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5112–5130; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1297–1330; c) M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133–5209.
- [11] Für Übersichten zu dieser Ligandenklasse mit Pd und anderen Metallen, siehe Lit. [9], zit. Lit.
- [12] Originalveröffentlichungen zu Sulfoxidliganden in der allylischen C-H-Oxidation: a) M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346–1347; b) M. S. Chen, N. Prabakaran, N. A. Labenz, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970–6971.
- [13] J. H. Delcamp, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15076–15077.
- [14] C. Engelin, T. Jensen, S. Rodriguez-Rodriguez, P. Fristrup, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 294–302.
- [15] Übersichten: a) B. Karimi, H. Behzadnia, D. Elhamifar, P. F. Akhavan, F. K. Esfahani, A. Zamani, *Synthesis* **2010**, 1399–1427; b) J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170–1214.
- [16] D. J. Covell, M. C. White, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6448–6451; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6548–6551.
- [17] C. Jiang, D. J. Covell, A. F. Stepan, M. S. Plummer, M. C. White, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1386–1389.
- [18] a) J. H. Delcamp, A. P. Brucks, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11270–11271; b) J. H. Delcamp, P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8460–8463.
- [19] S. Lin, C.-X. Song, G.-X. Cai, W.-H. Wang, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901–12903.
- [20] a) A. J. Young, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090–14091; b) A. J. Young, M. C. White, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6824–6827; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6956–6959; c) J. M. Howell, W. Liu, A. J. Young, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5750–5754.
- [21] E. M. Stang, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14892–14895.
- [22] K. Yamaguchi, H. Kondo, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3753–3757.
- [23] Eine neuere Übersicht zur übergangsmetallvermittelten C-H-Aktivierung: Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107–1295.
- [24] M. M. Coulter, P. K. Dornan, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6932–6933.
- [25] M. Yu, Z. Liang, Y. Wang, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4987–4994.

- [26] Zur Anwendung dieser Reaktion bei der Funktionalisierung des oberen Randes von Calix[4]arenen, siehe J. Holub, V. Eigner, L. Vrzal, H. Dvořáková, P. Lhoták, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2798–2800.
- [27] J. A. Romero-Revilla, A. García-Rubia, R. G. Arrayás, M. Á. Fernández-Ibáñez, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9525–9530.
- [28] R. Samanta, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5217–5220; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5323–5326.
- [29] B. Wang, Y. Liu, C. Lin, Y. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4574–4577.
- [30] T. Wesch, A. Berthelot-Bréhier, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2490–2493.
- [31] T. Wesch, F. R. Leroux, F. Colobert, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2139–2144.
- [32] Q. Dherbassy, G. Schwertz, M. Chessé, C. K. Hazra, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 1735–1743.
- [33] Eine Übersicht über Sulfoxide, welche die axiale Chiralität bei C-H-Bindungsaktivierungen kontrollieren: Q. Dherbassy, G. Schwertz, C. K. Hazra, T. Wesch, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 1339–1351.
- [34] B. Wang, C. Shen, J. Yao, H. Yin, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2014**, 16, 46–49.
- [35] K. Nobushige, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1188–1191.
- [36] K. Padala, M. Jeganmohan, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14573–14576.
- [37] S. Akai, N. Morita, K. Iio, Y. Nakamura, Y. Kita, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2279–2282.
- [38] S. Akai, N. Kawashita, N. Morita, Y. Nakamura, K. Iio, Y. Kita, *Heterocycles* **2002**, 58, 75–78.
- [39] S. Akai, N. Kawashita, H. Satoh, Y. Wada, K. Kakiguchi, I. Kuriwaki, Y. Kita, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3793–3796.
- [40] S. Akai, N. Kawashita, Y. Wada, H. Satoh, A. H. Alinejad, K. Kakiguchi, I. Kuriwaki, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1881–1884.
- [41] Zur Reaktion von Arenen mit aktivierten Ketendithioacetalmonoxiden, die über einen direkten additionsartigen Reaktionsweg abläuft, siehe: S. Yoshida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2008**, 37, 786–787.
- [42] S. Yoshida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2185–2188.
- [43] Übersichten zu Reaktionen des Thio-Claisen-Typs: a) X. Huang, S. Klimczyk, N. Maulide, *Synthesis* **2012**, 175–183; b) K. C. Majumdar, *Synlett* **2008**, 2400–2411.
- [44] a) T. Kobatake, D. Fujino, S. Yoshida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11838–11840; b) Y. Ookubo, A. Wakamiya, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12690–12697; c) K. Murakami, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7510–7513; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 7640–7643; d) K. Murakami, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, 87, 1349–1366.
- [45] T. Kobatake, S. Yoshida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2340–2343; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2390–2393.
- [46] a) X. Huang, N. Maulide, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8510–8513; b) X. Huang, M. Patil, C. Farès, W. Thiel, N. Maulide, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7312–7323.
- [47] a) A. J. Eberhart, J. E. Imbriglio, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5882–5885; b) A. J. Eberhart, C. Cicoira, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3994–3997.
- [48] a) A. J. Eberhart, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4008–4011; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4100–4103; b) A. J. Eberhart, H. J. Shriver, E. Álvarez, A. Carrër, Y. Zhang, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 7428–7434; c) A. J. Eberhart, H. Shriver, Y. Zhang, A. Carrër, A. V. S. Parry, D. J. Tate, M. L. Turner, D. J. Procter, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 1281–1285.
- [49] J. A. Fernández-Salas, A. J. Eberhart, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 790–793.
- [50] G. Hu, J. Xu, P. Li, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6036–6039.
- [51] a) K. Higuchi, M. Tayu, T. Kawasaki, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6728–6730; b) M. Tayu, K. Higuchi, M. Inaba, T. Kawasaki, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 496–502; c) M. Tayu, K. Higuchi, T. Ishizaki, T. Kawasaki, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3613–3615.
- [52] K. Murakami, J. Imoto, H. Matsubara, S. Yoshida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5625–5630.
- [53] B. Peng, D. Geerdink, C. Farès, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5462–5466; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 5566–5570.
- [54] B. Peng, X. Huang, L.-G. Xie, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8718–8721; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8862–8866.
- [55] Übersichtsartikel zu goldkatalysierten C-H-Funktionalisierungen: a) T. C. Boorman, I. Larrosa, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1910–1925. Weitere allgemeine Übersichten: b) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, 675–691; c) H. A. Wegner, M. Auzias, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8236–8247; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8386–8397; d) D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 1331–1367; e) Z. Zheng, Z. Wang, Y. Wang, L. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, DOI: 10.1039/c5cs00887e.
- [56] N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4160–4161.
- [57] a) G. Li, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5156–5159; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5248–5251; b) B. Lu, Y. Li, Y. Wang, D. H. Aue, Y. Luo, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8512–8524.
- [58] A. B. Cuenca, S. Montserrat, K. M. Hossain, G. Mancha, A. Lledós, M. Medio-Simón, G. Ujaque, G. Asensio, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4906–4909.
- [59] M. J. Barrett, P. W. Davies, R. S. Grainger, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8676–8686.
- [60] Für ein Einzelbeispiel einer goldvermittelten intermolekularen Oxyarylierung zwischen Sulfoxiden und Alkinen siehe C.-W. Li, K. Pati, G.-Y. Lin, S. M. A. Sohel, H.-H. Hung, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9891–9894; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 10087–10090.
- [61] Für weitere Behandlungen des Mechanismus siehe: a) R. Fang, L. Yang, *Organometallics* **2012**, 31, 3043–3055; b) V. M. Lau, C. F. Gorin, M. W. Kanan, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4975–4979.
- [62] Übersichten der enantioselektiven Synthese von Sulfoxiden und ihre Verwendung: a) E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4303–4356; b) I. Fernández, N. Khiar, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651–3706; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559–5601; d) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 6129–6144.

Eingegangen am 12. Februar 2016  
Online veröffentlicht am 13. Juli 2016  
Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel