

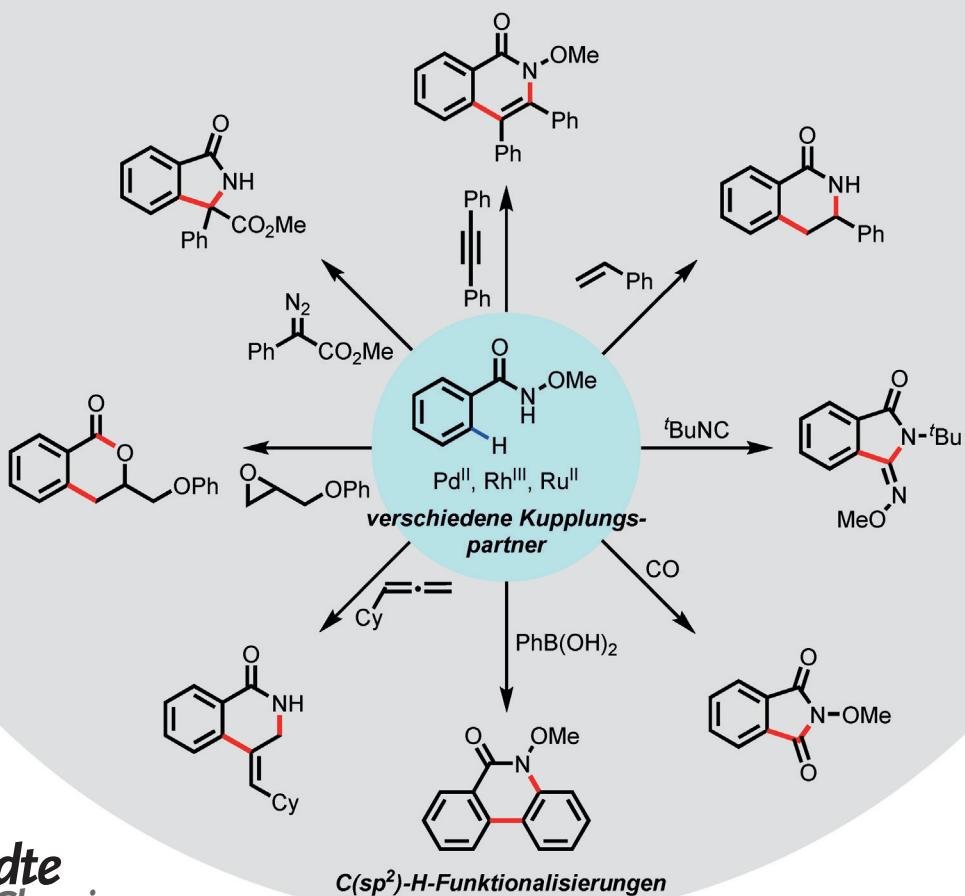
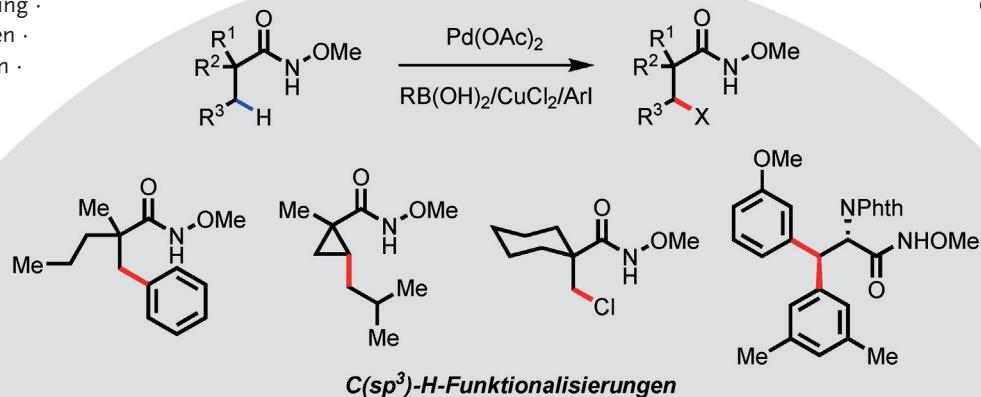
Eine einfache und vielseitige dirigierende Amidgruppe zur Funktionalisierung von C-H-Bindungen

Ru-Yi Zhu, Marcus E. Farmer, Yan-Qiao Chen und Jin-Quan Yu*

Stichwörter:

C-H-Funktionalisierung ·
Dirigierende Gruppen ·
Palladium · Rhodium ·
Ruthenium

Professor K. C. Nicolaou zum 70.
Geburtstag gewidmet



Die selektive C-H-Aktivierung an einer einzigen und strategisch wichtigen Position in Gegenwart von zahlreichen weiteren C-H-Bindungen kann einen leistungsfähigen und allgemein nützlichen Schritt in der Syntheseplanung darstellen. In diesem Zusammenhang dient die dirigierende Gruppe als ein „Kompass“, um – mittels Abständen und Geometrien als Erkennungsparameter zur Unterscheidung zwischen proximalen und distalen C-H-Bindungen – das Übergangsmetall an C-H-Bindungen zu lenken. Die Einführung und Abspaltung dirigierender Gruppen ist allerdings ein Nachteil für die Synthesepraxis. Um diese Ansätze nützlicher zu gestalten, kann man in drei Richtungen nach Lösungen suchen. Erstens, durch Vereinfachung der dirigierenden Gruppe; zweitens, durch Verwendung von gängigen funktionellen Gruppen oder Schutzgruppen als dirigierende Gruppen; drittens, durch Anbindung der dirigierenden Gruppe an Substrate über eine transiente kovalente Bindung, um die dirigierende Gruppe zu einem Katalysator zu machen. Dieser Aufsatz beschreibt die rationale Entwicklung einer sehr einfachen und dennoch breit anwendbaren dirigierenden Gruppe für Pd^{II} -, Rh^{III} - und Ru^{II} -Katalysatoren, nämlich die *N*-Methoxyamidgruppe (CONHOMe). Eine Vielzahl von Transformationen unter C-H-Aktivierung wurde mithilfe dieser einfachen dirigierenden Gruppen bereits entwickelt.

1. Einleitung

1.1. Regioselektivität

Die übergangsmetallkatalysierte Aktivierung und Funktionalisierung von Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen (C-H-Bindungen) hat sich zu einem bedeutenden Forschungsgebiet der synthetischen organischen Chemie entwickelt. In den letzten zehn Jahren wurden Unmengen an Transformationen erarbeitet, die auf direkte Weise „inerte“ C-H-Bindungen funktionalisieren.^[1] Die in organischen Molekülen allgegenwärtigen C-H-Bindungen bieten überwältigende Möglichkeiten für Modifikationen der Struktur. Andererseits kann aus denselben Gründen, die C-H-Funktionalisierungen so attraktiv machen, die Verwirklichung regioselektiver Umsetzungen eine enorme Aufgabe darstellen. Die grundlegende Herausforderung bei der Lösung dieses Problems ist die Identifizierung von Parametern, die genutzt werden können, um den Katalysator zur gewünschten C-H-Bindung zu lenken. Inspiriert von der Chemie enzymatischer Oxidationen (Cytochrom-P450-Oxygenase)^[2] wurden biomimetische Katalysatoren für selektive C-H-Oxidationen entwickelt, deren molekulare Erkennung auf intrinsischen elektronischen und sterischen Effekten basiert.^[3] Es ist unvermeidlich, dass solche Methoden auf Substrate mit mehreren C-H-Bindungen mit ähnlichen Bindungsstärken und elektronischen Eigenschaften schwer anwendbar ist. Eine alternative Möglichkeit sind katalytische Systeme, die C-H-Bindungen aufgrund ihrer distalen und geometrischen Beziehung zu einer existierenden funktionellen Gruppe unterscheiden können.^[1i] In diesem Zusammenhang spielt die Wechselwirkung zwis-

Aus dem Inhalt

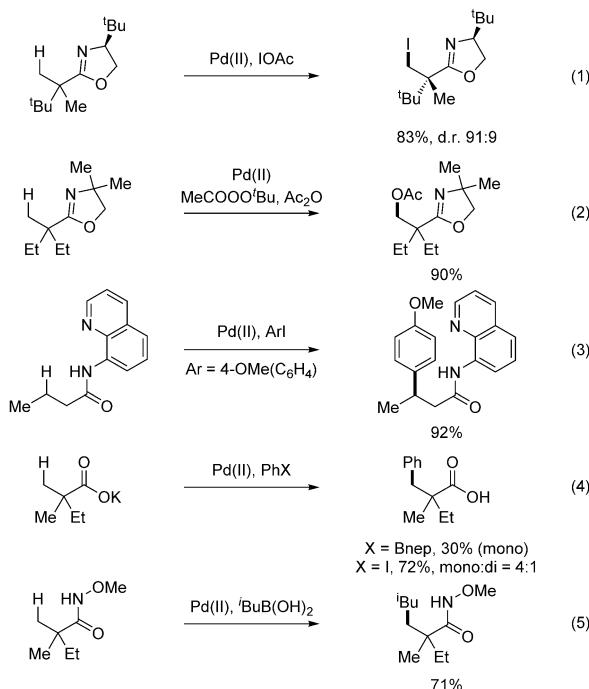
1. Einleitung	10735
2. Palladiumkatalyse	10737
3. Rhodiumkatalyse	10741
4. Rutheniumkatalyse	10753
5. Schlussfolgerungen	10754

schen dem Katalysator und der existierenden oder eingeführten funktionellen Gruppe eine entscheidende Rolle sowohl bei der Förderung der C-H-Aktivierung als auch der Kontrolle der Selektivität. Um diesen Ansatz voranzutreiben, bedarf es der Entwicklung praktischer und einfacher dirigierender Gruppen, die 1) einfach einzuführen und abzuspalten sind, 2) möglichst klein sind und 3) relativ schwach an einen Metallkatalysator koordinieren, sodass externe Liganden an den Metallkatalysator koordinieren können, um auf diese Weise Reaktivität, Stereoselektivität und Regioselektivität zu steuern. Während die Bandbreite aktivierbarer C-H-Bindungen in Nachbarschaft zu einer funktionellen Gruppe eingeschränkt scheint, könnte die Entwicklung dirigierender Gruppen und Liganden zur Aktivierung distaler C-H-Bindungen die Anwendungsbreite dieser Methode deutlich vergrößern, wie vor kurzem demonstriert wurde.^[4]

1.2. Reaktivität

Historisch wurden für die dirigierte C-H-Aktivierung mit Übergangsmetallkatalysatoren überwiegend stark koordinierende Heteroatome genutzt, um über einen Chelateffekt Reaktivität zu generieren. In diesem Zusammenhang wurden Pyridine,^[5a,b] Oxazoline^[5c,d] und Imine^[5e] häufig als dirigierende Gruppen eingesetzt [Gl. (1)–(3), Schema 1]. Diese dirigierenden Gruppen erwiesen sich als hocheffizient in übergangsmetallkatalysierten Spaltungen von C-H-Bindungen und wurden in der Literatur vielfach angewendet,^[1,5] vor allem auch deshalb, weil die cyclometallierten Intermediate thermodynamisch stabil und einfach isolierbar sind. Aufgrund

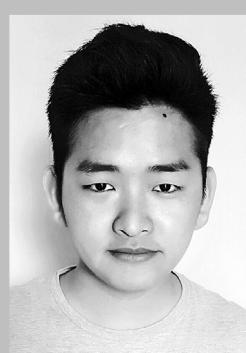
[*] R.-Y. Zhu, M. E. Farmer, Y.-Q. Chen, Prof. J.-Q. Yu
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute (TSRI)
10550 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
E-Mail: yu200@scripps.edu
Homepage: <http://www.scripps.edu/chem/yu/index/html>



Schema 1. Entwicklung von β -C(sp^3)-H-Funktionalisierungen aliphatischer Säuren.

der thermodynamischen Stabilität der metallacyclischen Komplexe, die mit stark koordinierenden dirigierenden Gruppen gebildet werden, kann jedoch der Funktionalisierungsschritt mangels Reaktivität manchmal schwierig sein. Man könnte argumentieren, dass die relativ geringe Reakti-

vität der stabilen Metallacyclen die Entdeckung katalytischer Bedingungen für C-H-Funktionalisierungen deutlich erschwert.^[1j] Ein entscheidender Nachteil stark koordinierender dirigierender Gruppen tritt zudem bei der Entwicklung von ligandenkontrollierten und -beschleunigten C-H-Aktivierungen in Erscheinung.^[6] Hierfür gibt es zwei Gründe: Zum einen können zwei Äquivalente stark koordinierender Substrate gleichzeitig an $\text{Pd}^{\text{II}}\text{X}_2$ binden und dadurch die Bindung eines Liganden verhindern. Zum zweiten kann es sein, dass Pd^{II} , das an Liganden und Substrate mit starken Elektronendonoreigenschaften koordiniert, nicht die benötigten elektronischen Eigenschaften für die Spaltung von C-H-Bindungen aufweist. Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen hat unsere Arbeitsgruppe einen alternativen Ansatz entwickelt, bei dem schwach koordinierende dirigierende Gruppen oder existierende funktionelle Gruppen für die dirigierte Metallierung von C-H-Bindungen genutzt werden. Diese Strategie erlaubt die Bildung von thermodynamisch weniger stabilen metallacyclischen Komplexen, die sich einfacher funktionalisieren lassen als stark koordinierte Komplexe. Wichtig dabei ist, dass zahlreiche Liganden ermittelt wurden, die auf diese schwach koordinierenden dirigierenden Gruppen geeignet abgestimmt sind und C-H-Aktivierungen ermöglichen, die ausschließlich durch den Liganden gesteuert werden und nicht durch die dirigierende Gruppe.^[6] Die dirigierende *N*-Methoxyamidgruppe ist ein typisches Beispiel für diesen Ansatz. Ursachen für die überlegene Reaktivität dieser dirigierenden Gruppe sowie ihrer einfachen Einführung und Abspaltung werden in Abschnitt 2 (Palladiumkatalyse) diskutiert.



Ru-Yi Zhu erhielt 2013 den B.Sc. an der University of Beijing, wo er unter der Anleitung von Prof. Zhang-Jie Shi über die übergangsmetallkatalysierte Aktivierung chemisch inerter Bindungen forschte. Im gleichen Jahr begann er seine Promotion am Scripps Research Institute in der Gruppe von Prof. Jin-Quan Yu. Er forscht über die ligandbeschleunigte Pd^{II} -katalysierte Aktivierung von C(sp^3)-H-Bindungen.



Yan-Qiao Chen erhielt 2015 den BSc in Chemie an der Cornell University, wo er unter der Anleitung von Prof. Chad A. Lewis im Bereich der supramolekularen Katalyse forschte. Zurzeit promoviert er bei Prof. Jin-Quan Yu mit Forschungen zur Pd^{II} -katalysierten Aktivierung von C(sp^3)-H-Bindungen ungeschützter Amine mithilfe transienter dirigierender Gruppen.



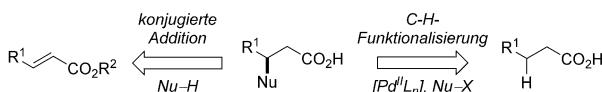
Marcus E. Farmer erhielt 2013 den B.S. in Chemie an der University of South Florida, wo er unter der Anleitung von Prof. Jon C. Antilla über die asymmetrische Katalyse mit chiralen Phosphorsäuren und chiralen Metallphosphaten forschte. Im Herbst 2013 begann er seine Promotion bei Prof. Jin-Quan Yu und Prof. Phil S. Baran am Scripps Research Institute. Sein Schwerpunkt ist die Entwicklung von Liganden für die Pd^{II} -katalysierte Aktivierung von C-H-Bindungen.



Jin-Quan Yu studierte Chemie an der East China Normal University (BSc) und am Guangzhou Institute of Chemistry (MSc) und promovierte im Jahr 2000 an der University of Cambridge bei Prof. J. B. Spencer. Nach einer Forschungsstelle in Cambridge und einem Postdoktorat bei Prof. E. J. Corey an der Harvard University begann er seine unabhängige Laufbahn in Cambridge (2003–2004), bevor er an die Brandeis University (2004–2007) und schließlich an das Scripps Research Institute wechselte, wo er derzeit als Professor für Chemie tätig ist. Sein Arbeitskreis erforscht die übergangsmetallkatalysierte Aktivierung von C-H-Bindungen.

1.3. Retrosynthese

Für die Diversifizierung fortgeschrittener Intermediate oder Endprodukte einer Synthese ist es von entscheidender Bedeutung, unterschiedliche Katalysatoren oder Strategien zur Verfügung zu haben, die C-H-Bindungen selektiv an verschiedenen Stellen im Molekül aktivieren können.^[7] Andererseits reicht eine selektive C-H-Aktivierung an einer einzigen, strategisch bedeutsamen Stelle in Nachbarschaft einer existierenden funktionellen Gruppe in Gegenwart mehrerer C-H-Bindungen aus, um einen leistungsfähigen und allgemein nützlichen Syntheseschritt planen zu können. Tatsächlich ist die Beziehung zwischen den existierenden und neu erzeugten funktionellen Gruppen ein Grundstein der retrosynthetischen Analyse.^[8] In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass die beabsichtigte dirigierte C-H-Aktivierung und -Funktionalisierung in der Synthese häufig vorkommende Strukturmotive erschafft, sodass die dirigierende Gruppe keine Bürde darstellt, sondern zu einem wesentlichen Bestandteil des neuen Strukturmotivs wird, das die nächste Komplexitätsebene konstituiert. Vor diesem Hintergrund befassten wir uns in ersten Studien mit der Funktionalisierung der β -C(sp³)-H-Bindung aliphatischer Säuren, welche die gut etablierte retrosynthetische Spaltung im Zusammenhang der konjugierten Addition an α,β -ungesättigte Carbonsäuren spiegelt (Schema 2). In diesem Aufsatz erläutern wir die



Schema 2. Verschiedene Spaltungen (konjugierte Addition vs. C-H-Funktionalisierung) zur Synthese β -funktionalisierter aliphatischer Säuren.

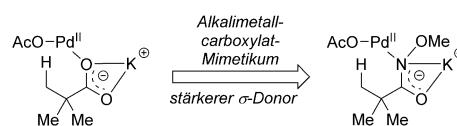
systematische Entwicklung von dirigierenden Gruppen für β -C(sp³)-H-Funktionalisierungen aliphatischer Säuren, einschließlich der relativ einfachen und schwach koordinierenden dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe (Schema 3). Der Nutzen dieser dirigierenden Gruppe für die C-H-Aktivierung vielfältiger Substrate mit verschiedenen Übergangsmetallkatalysatoren wird ebenfalls diskutiert. Die Methoxyamidgruppe ist mit einer Vielzahl von Substraten, Transformationen und Metallkatalysatoren (Pd, Rh und Ru) kompatibel und ermöglicht milde Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur). Vor allem aber kann sie mit Liganden kooperieren, um die Reaktivität von C(sp³)-H-Aktivierungen deutlich zu erhöhen.

2. Palladiumkatalyse

Nach unseren frühen Untersuchungen mit metallorganischen Reagenzien als C-H-Kupplungspartnern (z.B. Organozinn^[9] und Organoborreagenzien^[10,11a]) setzten wir diese auch mit einfachen Substraten wie Carbonsäuren um. Während die *ortho*-C(sp²)-H-Kupplung von Benzoesäuren und

Phenylsäuren mit Organoborverbindungen in hohen Ausbeuten erfolgte,^[11] erwies sich die Kupplung der β -C(sp³)-H-Bindungen aliphatischer Säuren mit Organoborverbindungen als ineffizient, da es zur Homokupplung der metallorganischen Reagenzien vor der C-H-Aktivierung kommt.^[11a] Aufgrund der präparativen Bedeutung von Aryl- und Alkylboronsäuren waren wir fest entschlossen, diese Einschränkungen zu überwinden. Wir überlegten, dass ein schwach koordinierendes Kaliumcarboxylat zwar eine C-H-Aktivierung dirigieren kann, die Nebenreaktion der Aryl- oder Alkylboronsäuren mit Pd^{II} aber leichter abläuft. Daher war es nötig, die Bindungsstärke der dirigierenden Gruppe geringfügig zu erhöhen, um das Pd^{II} wirksamer zu maskieren.

Basierend auf strukturellen Informationen zur Koordination von Alkalimetallcarboxylaten an Pd^{II}^[11,12] schlugen wir vor, dass das Alkalimetallcarboxylat im Übergangszustand als neutraler σ -Donor an Pd^{II} koordiniert (Schema 3). Die

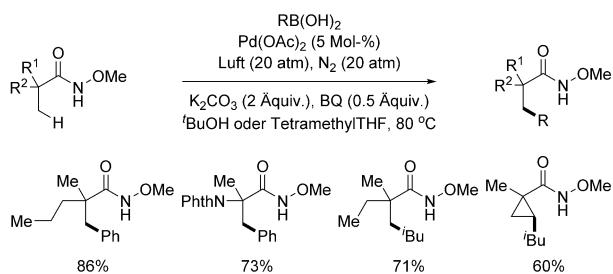


Schema 3. Das rationale Design der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe aus der dirigierenden Alkalimetallcarboxylatgruppe.

Überlegung war, dass ein Lewis-basisches Carboxylat-Mimetikum effizienter an Pd^{II} bindet und dadurch die unerwünschte Homokupplung der Boronsäurederivate im Pd^{II}/Pd⁰-Katalysezyklus zurückgedrängt wird. Gleichzeitig hofften wir, dass das Carboxylat-Mimetikum einen ähnlichen Koordinationsmodus eingeht, um den Schritt der C-H-Insertion leicht ausführen zu können. Vorstellbar war, dass eine saure Amidfunktion unter Bildung einer Imidatstruktur ähnlich einem Carboxylat deprotoniert werden könnte. Bei einer kurzen Literaturrecherche wurden wir darauf aufmerksam, dass *O*-Methylhydroxamsäure als maskierter Ester in der Synthese verwendet wurde.^[13a,b] Darüber hinaus wurden einige Beispiele einer *ortho*-Lithiierung mithilfe dieser Chelatgruppe beschrieben.^[13c,d] Wir überlegten, dass die gut ausgewogene Azidität dieses Moleküls es uns erlauben müsste, unter milden basischen Bedingungen eine Imidatstruktur zu erzeugen. Es ist davon auszugehen, dass ein solches Imidat im Vergleich zu einem Alkalimetallcarboxylat eine etwas bessere Koordinationsfähigkeit gegenüber Pd^{II} aufweisen sollte. Außerdem wird vermutet, dass die sp²-Hybridisierung des koordinierenden Atoms günstig dazu ist, den Diederwinkel zwischen Pd^{II} und der betreffenden C-H-Bindung im gewünschten Übergangszustand zu minimieren.^[14] Die Koordination über den anionischen Stickstoff des Amids könnte ebenfalls für die erhöhte Reaktivität verantwortlich sein, was durch die Röntgenstruktur einer isolierten Verbindungen gestützt wird.^[18,19] Die einfache Einführung und Abspaltung der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe – wie vor kurzem in β -C(sp³)-H-Arylierungen demonstriert – ist ebenfalls ein wichtiger praktischer Vorteil.^[27]

Vor diesem Hintergrund begannen wir 2008 mit Tests der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe in Kupplungen der β -

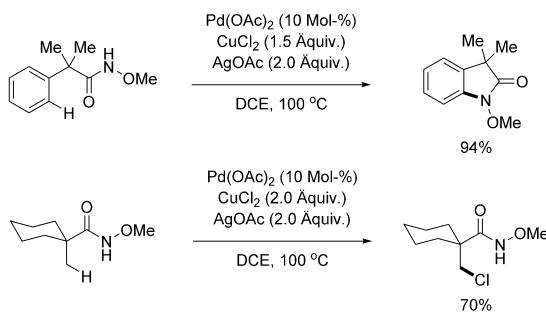
$C(sp^3)$ -H-Bindung mit Organoboronsäuren (Schema 4). Erfreulicherweise gelang mit dieser dirigierenden Gruppe die β - $C(sp^3)$ -H-Alkylierung von Carboxylatderivaten mit Alkyl-



Schema 4. Pd^{II} -katalysierte $C(sp^3)$ -H-Kreuzkupplungen mit Aryl(Alkyl)boronsäuren mithilfe der dirigierenden N -Methoxyamidgruppe (Yu et al., 2008).^[15] BQ = Benzochinon, TetramethylTHF = 2,2,5,5-Tetramethyltetrahydrofuran.

boronsäuren. Dadurch wurde erstmals eine Methode für $C(sp^3)$ -H/ $C(sp^3)$ -B-Kreuzkupplungen etabliert.^[15] Bemerkenswert ist, dass die Kupplungen in diesem Pd^{II}/Pd^0 -Katalysezyklus mit Druckluft als einzigem Oxidationsmittel durchgeführt werden können.

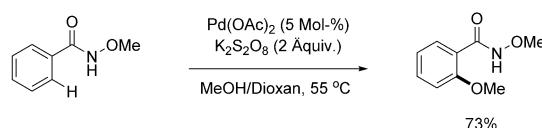
Noch im gleichen Jahr setzten wir diese dirigierende Gruppe in intramolekularen $C(sp^2)$ -H-Amidierungen und einer intermolekularen $C(sp^3)$ -H-Chlorierung mittels Pd^{II}/Pd^0 -Katalyse ein (Schema 5).^[16] Der erfolgreiche Verlauf



Schema 5. Pd^{II} -katalysierte $C(sp^2)$ -H-Amidierung und $C(sp^3)$ -H-Chlorierung mittels Pd^{II}/Pd^0 -Katalyse mithilfe der dirigierenden N -Methoxyamidgruppe (Yu et al., 2008).^[16] DCE = 1,2-Dichlorehthan.

beider Reaktionen wies darauf hin, dass N -Methoxyamid als dirigierende Gruppe sowohl in $C(sp^2)$ -H- als auch $C(sp^3)$ -H-Aktivierungen allgemein anwendbar sein sollte.

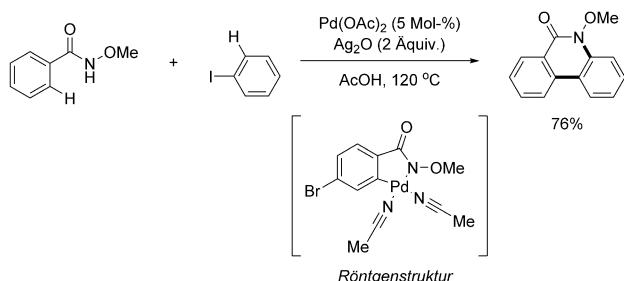
Wang und Mitarbeiter berichteten 2009 über effiziente $C(sp^2)$ -H-Alkoxylierungen mithilfe der dirigierenden N -Methoxyamidgruppe und einem starken externen Oxidationsmittel. Aufgrund des starken Oxidationsmittels wurde vorgeschlagen, dass die Reaktion über einen Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalysezyklus verläuft (Schema 6).^[17] Interessanterweise fand man bei Tests verschiedener Oxidationsmittel für die direkte $C(sp^2)$ -H-Methoxylierung von Benzoesäure mithilfe der dirigierenden N -Methoxyamidgruppe, dass $PhI(OAc)_2$ nur Spuren an Oxidationsprodukten ergab. In Anbetracht der



Schema 6. Das erste Beispiel für eine Pd^{II} -katalysierte $C(sp^2)$ -H-Alkoxylierung mittels Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalyse mithilfe der dirigierenden N -Methoxyamidgruppe (Wang et al., 2010).^[17]

strukturellen Ähnlichkeit zwischen der Oxim- und der Imidform des N -Methoxyamids schien es überraschend, dass mit diesem Oxidationsmittel kein Produkt gebildet wurde, obwohl es bei Oxim-gesteuerten C-H-Oxidationen häufig zum Einsatz kommt.^[5e] Dieses Ergebnis illustriert, dass sich das N -Methoxyamid anders verhält als dirigierende Oximgruppen und eher nicht mit diesen stark koordinierenden Gruppen verwandt ist. Nach weiteren Tests gelang Wang und Mitarbeitern die direkte Alkoxylierung von Benzoesäurederivaten mithilfe der dirigierenden N -Methoxyamidgruppe in einem Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalysesystem mit $K_2S_2O_8$ als Oxidationsmittel.

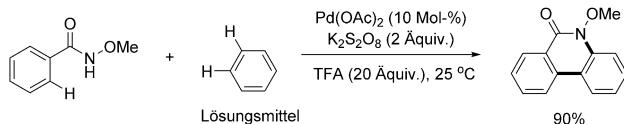
Wang und Mitarbeiter demonstrierten 2011 zudem die Robustheit dieser dirigierenden Gruppe in verschiedenen Redoxzyklen, indem sie die dirigierte Pd^{II}/Pd^{IV} - $C(sp^2)$ -H-Arylierung mit einer intramolekularen Pd^{II}/Pd^0 - $C(sp^2)$ -H-Amidierung kombinierten, um aus Benzoesäurederivaten und Aryliodiden Phenanthridinone herzustellen (Schema 7).^[18a] Bemerkenswerterweise wurde nach der Spaltung



Schema 7. Pd^{II} -katalysierte zweifache $C(sp^2)$ -H-Aktivierung mittels Pd^{II}/Pd^{IV} - und Pd^{II}/Pd^0 -Katalyse mithilfe der dirigierenden N -Methoxyamidgruppe (Wang et al., 2011).^[18a]

der C-H-Bindung ein stabiler fünfgliedriger Pd^{II} -Metallcyclus erhalten, wobei die N -Methoxyamidgruppe als anionischer Ligand koordiniert. Allerdings kann die N -Methoxyamidgruppe als neutrale dirigierende Gruppe (Typ L) in Form eines Imidats im Übergangszustand an den Pd^{II} -Katalysator koordinieren, wie es auch für die ähnliche acide dirigierende Amidgruppe gezeigt wurde (Schema 3).^[19] Die nachfolgende Isomerisierung der dirigierenden Gruppe von einer Imidatstruktur zu einer stabileren Amidstruktur könnte die Bildung dieses Palladacyclus erklären. Erst vor kurzem berichteten Bhanage und Mitarbeiter über einen ähnlichen Ansatz, bei dem Aryliodide durch Aryldiazoniumsalze ersetzt wurden, die in situ durch Diazotierung von Anilinen in Gegenwart von *tert*-Butylnitrit (*t*-BuONO) erzeugt wurden.^[18b]

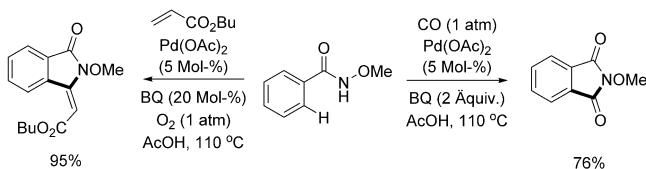
Im gleichen Jahr entwickelten Cheng und Mitarbeiter eine alternative Strategie zur Synthese von Phenanthridinonen über die oxidative Kupplung von *N*-Methoxybenzamiden und aromatischen Lösungsmitteln (Schema 8).^[20] Die Reaktionsbedingungen waren überraschend mild, und die gewünschten Produkte wurden nach drei separaten C(sp²)-H-Aktivierungen



Schema 8. Pd^{II}-katalysierte dreifache C(sp²)-H-Aktivierung mittels Pd^{II}/Pd^{IV}- und Pd^{II}/Pd⁰-Katalyse mithilfe der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe (Cheng et al., 2011).^[20] TFA = Trifluoressigsäure.

Aktivierungen bei Raumtemperatur erhalten. Die Tatsache, dass die *N*-Methoxyamidgruppe drei C-H-Aktivierungen bei einer so milden Temperatur ermöglicht, demonstriert eindrucksvoll die Effizienz der Methode. Zusammen bieten diese beiden 2011 entwickelten Methoden einen schnellen Zugang zu Phenanthridinonderivaten.

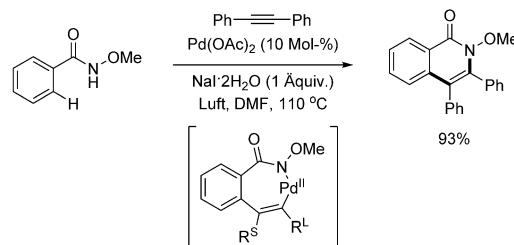
Ebenfalls 2011 beschrieben die Arbeitsgruppen von Brooker-Milburn und Lloyd-Jones eine Tandemreaktion aus C(sp²)-H-Olefinierung/Wacker-Oxidation und der C(sp²)-H-Carbonylierung von *N*-Methoxybenzamiden (Schema 9).^[21a] Bei dieser Reaktion ist erwähnenswert, dass auf die anfängliche C(sp²)-H-Olefinierung eine intramolekulare Wacker-



Schema 9. Pd^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Olefinierung und Carbonylierung mittels Pd^{II}/Pd⁰-Katalyse mithilfe der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe (Lloyd-Jones, Booker-Milburn und Wang et al., 2011).^[21a,b]

Oxidation folgt. Dies war zum damaligen Zeitpunkt ein deutlicher Unterschied zu der Art und Weise, wie Olefinierungen mit aciden Amiden als dirigierende Gruppe durchgeführt wurden, da die Cyclisierung nach C(sp²)-H-Aktivierung üblicherweise durch eine konjugierte Addition bewerkstelligt wurde. Der Reaktionsverlauf unterscheidet sich auch deutlich von den weiter unten Rhodiumsystemen, mit denen ausschließlich das Olefinierungsprodukt entsteht (Schema 26). Zur gleichen Zeit berichteten Wang und Mitarbeiter über eine C(sp²)-H-Olefinierung von *N*-Methoxybenzamiden zur Bildung von Isoindolinonen.^[21b]

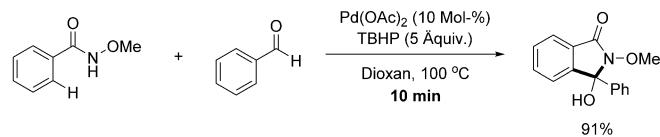
Huang und Mitarbeitern führten interne Alkine als Kupplungspartner zur Herstellung von Isochinolinonen mittels Pd^{II}/Pd⁰-Katalyse ein (Schema 10).^[22] Interessant ist, dass die Untersuchung von Additiven einen begünstigenden Effekt von Alkalimetallsalzen ergab. Als das wirksamste Additiv erwies sich NaI·2H₂O. Atmosphärische Luft war das



Schema 10. Pd^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit internen Alkinen mittels Pd^{II}/Pd⁰-Katalyse mithilfe der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe (Huang et al., 2012).^[22] DMF = Dimethylformamid, R^S = kleine Gruppe, R^L = große Gruppe.

einige Oxidationsmittel in dieser Reaktion, das zur Oxidation von Pd⁰ und Regeneration des Pd^{II}-Katalysators diente.

Ein weiteres schönes Beispiel einer Palladiumkatalyse wurde 2013 von Zhao und Mitarbeitern beschrieben, nämlich die C(sp²)-H-Acylierung von *N*-Methoxybenzamiden mit Aldehyden als Kupplungspartnern (Schema 11).^[23a] Eine nachfolgende Cyclisierung ergab hydroxysubstituierte Isoindolone. Sowohl aromatische als auch aliphatische Aldehyde

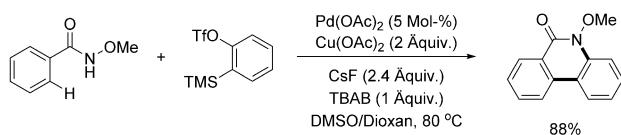


Schema 11. Pd^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Aldehyden mithilfe der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe (Zhao und Huang et al., 2013).^[23a] TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid.

wurden umgesetzt, was auf eine breite Auswahl von Kupplungspartnern hinweist. Mechanistische Studien offenbarten, dass die Reaktion wahrscheinlich mit einem radikalischen Prozess einhergeht, da die Zugabe eines Radikalfängers die Reaktion beendete. Zhang und Mitarbeiter beschrieben 2016 eine ähnliche Reaktion, bei der Toluolderivate in großem Überschuss als Benzaldehyd-Vorstufen eingesetzt wurden.^[23b]

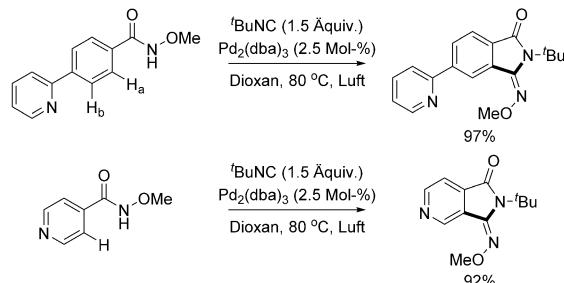
In Anlehnung an die Anellierung interner Alkine berichteten unabhängig voneinander die Arbeitsgruppen von Jeganmohan^[24a] und Xu^[24b] über eine Pd^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit Arien unter Anwendung der *N*-Methoxyamidfunktion als dirigierende Gruppe zur Bildung von Phenanthridinonderivaten (Schema 12).

Eine große Herausforderung bei der C-H-Funktionalisierung ist die robuste Kontrolle der Regioselektivität. Die Verwendung einer schwach koordinierenden dirigierenden Gruppe zur Kontrolle der Selektivität erscheint auf prinzipieller Ebene problematisch für die meisten der medizinisch relevanten heterocyclischen Substrate, da die stark koordinierenden Heteroatome mit dem Katalysator wechselwirken können, was entweder zu dessen Vergiftung oder unerwünschter Selektivität führt. Um diese Einschränkung zu überwinden, überlegten wir, dass diese acide dirigierende Amidfunktion als Acetat-Surrogat zur Unterstützung der aeroben Oxidation von Pd⁰ zu Pd^{II} dienen könnte, um auf diese



Schema 12. Pd^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Arinen mittels Pd^{II}/Pd⁰-Katalyse mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Jeganmohan und Xu et al., 2014).^[24a,b] TBAB = Tetra-*n*-butylammoniumbromid, DMSO = Dimethylsulfoxid.

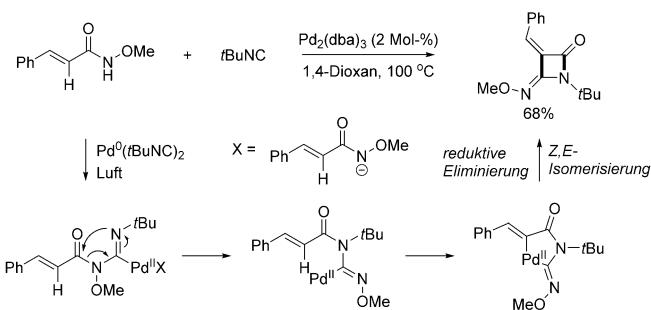
Weise den Katalysator zu verankern und die proximalen C-H-Bindungen trotz vorhandener Lewis-basischer Heterocyclen zu spalten. Der Schlüssel hierfür wäre, den Reaktionsbedingungen sämtliche externen Anionen zu entziehen und einen Pd⁰-Präkatalysator zu verwenden. Vor diesem Hintergrund entwickelten wir 2014 eine aerobe C(sp²)-H-Anellierung mit einem Isocyanid mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe, die auf effektive Weise einer Vergiftung des Katalysators durch Heterocyclen entgeht und die sonst übliche, von Heterocyclen diktierte Regioselektivität überwindet. Der Erfolg dieser Reaktion mit Pyridinsubstraten demonstrierte, wie der negative Effekt eines Heterocyclus in C-H-Funktionalisierungen durch die richtige Wahl der dirigierenden Gruppe und der Katalysebedingungen überwunden werden kann (Schema 13).^[25]



Schema 13. Pd^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit einem Isocyanid mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Dai und Yu et al., 2014).^[25] dba = Dibenzylidenacetone.

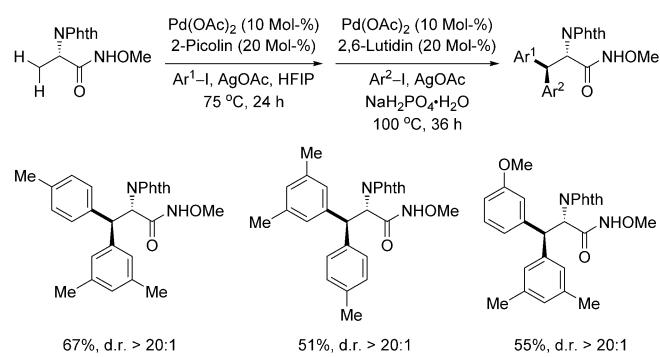
In weiteren Studien fanden wir, dass diese Strategie auf die Aktivierung olefinischer C-H-Bindungen angewendet werden kann. Anders als bei der Aktivierung β -olefinischer C-H-Bindungen sind die gleichen fünfgliedrigen cyclometallierten Intermediate beteiligt wie bei der dirigierten C-H-Aktivierung von Arenen. Erstmals wurde beobachtet, dass der Palladiumkatalysator selektiv α -olefinische C-H-Bindungen in α,β -ungesättigten Olefinen spaltet (Schema 14).^[26] Mithilfe dieser Methode wurde eine Auswahl von 4-Imino- β -lactamen auf einfache Weise synthetisiert. Zu erwähnen ist, dass auch eine β -olefinische C-H-Aktivierung stattfinden kann, wenn die α -Position des α,β -ungesättigten Oleins blockiert ist.

Während die Verwendung von dirigierenden Gruppen in C-H-Aktivierungen bereits zur Entwicklung einer Vielzahl verschiedenster Transformationen geführt hat, wird es von



Schema 14. Mechanismus der Pd^{II}-katalysierten C(sp²)-H-Anellierung mit einem Isocyanid mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Dai und Yu et al., 2016).^[26] dba = Dibenzylidenacetone.

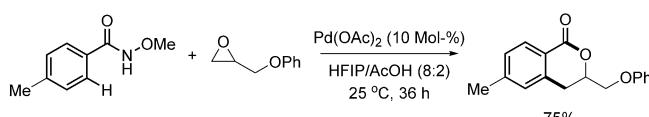
entscheidender Bedeutung für dieses Gebiet sein, C-H-Aktivierungen zu entwickeln, deren Reaktivität durch Liganden ermöglicht wird. Dies ist vor allem deshalb wichtig, weil die Option besteht, sowohl Enantioselektivitäten als auch Regioselektivitäten durch katalytische Mengen eines Liganden zu steuern. In einem ersten Versuch in diese Richtung entwickelten wir 2014 die ligandkontrollierte β -C(sp³)-H-Monoarylierung oder β -C(sp³)-H-Diarylierung von Alaninderivaten mit einem sauren Amid (CONHAr_F, Ar_F=4-CF₃-(C₆F₄)) als dirigierende Gruppe.^[6g] Allerdings war die in diesem Protokoll verwendete Gruppe schwer wieder abzuspalten, wenn sie in sterisch anspruchsvolle Substrate eingebunden war (beispielsweise aus Diarylierungsprodukten). Um die Methode praktikabler zu machen, entwickelten wir Bedingungen und Liganden, die uns die Verwendung des N-Methoxyamid-Auxiliars für diese Transformation ermöglichen, da dieses deutlich einfacher abzuspalten ist (Schema 15).^[27] Die einfache Abspaltung des N-Methoxyamids zur Freisetzung des entsprechenden Esters oder der Säure erfolgt mit quantitativer Ausbeute und unter vollständiger Retention der Chiralität. Mittels C(sp³)-H-Aktivierung unter Verwendung dieser Methode wurde eine Vielzahl von β -(Hetero)Aryalaninderivaten hergestellt. Durch einen einfachen Wechsel des Liganden konnte die N-Methoxyamidfunktion zudem die sekundäre benzylische C(sp³)-H-Bindung der Phenylalaninderivate aktivieren. Mithilfe dieser Methode konnte eine Reihe von β,β' -Homo- und β,β' -Heterodiaryl-



Schema 15. Ligandkontrollierte Pd^{II}-katalysierte C(sp³)-H-Arylierung von α -Aminosäuren mittels Pd^{II}/Pd^{IV}-Katalyse mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Yu et al., 2015).^[27] 2-Picolin = 2-Methylpyridin, 2,6-Lutidin = 2,6-Dimethylpyridin, HFIP = Hexafluor-2-propanol.

alaninen im Eintopfverfahren erhalten werden. Das *N*-Methoxyamid wurde unter vollständiger Retention der Chiralität einfach in den Methylester umgewandelt.

Kanai und Mitarbeiter berichteten 2015 über das erste Beispiel einer Pd^{II}-katalysierten C(sp²)-H-Funktionalisierung mit Epoxiden unter sehr milden Bedingungen mithilfe einer dirigierenden Pyridylgruppe. Interessant ist, dass auch die dirigierende *N*-Methoxyamidgruppe in dieser Reaktion verwendet werden kann (Schema 16).^[28] Durch eine C-H-Alkylierung mit Epoxiden und nachfolgende intramolekulare Kondensation wurden mehrere 3-substituierte Isochroman-1-one synthetisiert.



Schema 16. Pd^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Epoxiden mithilfe der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe (Kanai et al., 2015).^[28] HFIP = Hexafluor-2-propanol.

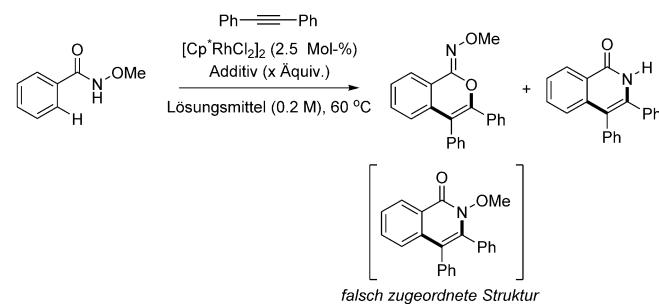
Es ist klar ersichtlich, dass die dirigierende *N*-Methoxyamidgruppe von großem Nutzen in der Palladiumkatalyse ist, insbesondere in der Synthese von Heterocyclen über C(sp²)-H-Anellierungen mit verschiedenen Kupplungspartnern. Sowohl Pd^{II}/Pd⁰- als auch Pd^{II}/Pd^{IV}-Katalysezyklen erwiesen sich als kompatibel mit der *N*-Methoxyamidgruppe, was ihren vielseitigen Nutzen in unterschiedlichen Katalysearten demonstriert. Da sich die Ligandeneinflüsse auf diese dirigierende Gruppe allmählich aufklären, besteht die Aussicht auf eine Vielzahl von Palladium-katalysierten Transformationen. Angesichts der Vielseitigkeit dieser *N*-Methoxyamidgruppe überrascht es nicht, dass sie auch im Zusammenhang mit anderen Metallkatalysatoren zur Aktivierung von C-H-Bindungen beliebt geworden ist, was nachfolgend diskutiert wird.

3. Rhodiumkatalyse

3.1. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit Alkinen

Die *N*-Methoxyamidgruppe ist auch auf dem Gebiet der Rhodium-katalysierten C-H-Aktivierungen weit verbreitet. Die erste Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mithilfe des *N*-Methoxyamids wurde 2010 von Fagnou und Guimond zur Synthese von Stickstoff-Heterocyclen durch Anellierung mit Alkinen vorgestellt (Tabelle 1).^[29] Ihre ursprüngliche Wahl der Reaktionsbedingungen orientierte sich an zuvor entwickelten Methoden für Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierungen mit Alkinen in Gegenwart anderer dirigierender Gruppen,^[30–32] allerdings lieferte die *N*-Methoxyamidgruppe nur ein Produktgemisch. Das Nebenprodukt wurde zunächst fälschlicherweise als C-N-Cyclisierungsprodukt formuliert, später aber von Huang^[22] korrekt als Produkt einer C-O-Cyclisierung unter Erhaltung der N-OMe-Funktion identifiziert (Tabelle 1), was aussagekräftige mechanistische Schlussfolgerungen zulässt. Faszinierenderweise scheint

Tabelle 1: Der erste Bericht zu Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Anellierungen mit internen Alkinen mithilfe der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe (Guimond und Fagnou et al., 2010).^[29]

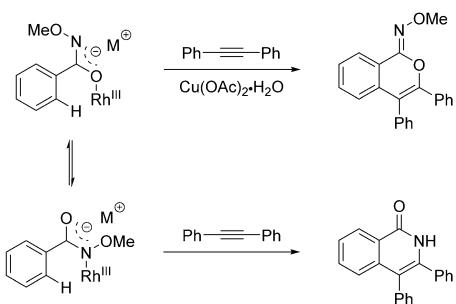


Eintrag	Lösungsmittel	Additiv (x Äquiv.)	Ausbeute [%] ^[a] (O+N)-CP ^[c]	Verhältnis (O:N)-CP ^[c]
1	DMF	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (2)	89	1:1.1
2	DMF	CsOAc (2)	38	1:20
3	MeOH	CsOAc (2)	97 (92) ^[b]	1:20
4	MeOH	CsOAc (0.3)	97 (90) ^[b]	1:20

[a] ¹H-NMR-Ausbeute. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] CP = Cyclisiertes Produkt. Cp* = Pentamethylcyclopentadienyl.

das O-cyclisierte Produkt über eine direkte reduktive Eliminierung an einem Rh^{III}-Zentrum unter Bildung der C-O-Bindung gebildet zu werden, was mit einem Koordinationsmodus ähnlich einem Alkalimetallcarboxylat übereinstimmt (Schema 3). Es ist wahrscheinlich, dass bei der reduktiven Eliminierung der C-O-Bindung das Rh^I zur Regeneration des Rh^{III}-Katalysators durch Cu(OAc)₂·H₂O oxidiert wird und so den Katalysezyklus schließt. Unter Bildung einer C-N-Bindung wird das gewünschte Isochinolon erhalten, bevor das Rh^I unter Spaltung einer N-O-Bindung oxidiert wird. Basierend auf diesem Befund wurde zur Erhöhung der Selektivität das Cu(OAc)₂·H₂O durch das redoxunempfindliche CsOAc ersetzt, wodurch das Isochinolon sauber in hoher Ausbeute gebildet wurde. Dieses Ergebnis deutete darauf hin, dass die dirigierende *N*-Methoxyamidgruppe in Abwesenheit eines externen Oxidationsmittels als internes Oxidationsmittel wirken könnte. Unter den optimierten Bedingungen wurden verschiedene Benzoesäurederivate mit internen Alkinen zu Isochinolonen umgesetzt. Bemerkenswert ist, dass in Gegenwart eines geeigneten externen Oxidationsmittels mittels Pd^{II}/Pd⁰-Katalyse das Produkt einer C-N-Bindungsbildung entsteht und die N-OMe-Bindung nicht gespalten wird (Schema 10), wohingegen mittels Rh^{III}/Rh^I-Katalyse das durch C-O-Bindungsbildung entstehende Nebenprodukt erhalten wird.^[22] Wahrscheinlich bevorzugt Pd^{II} eine Koordination an das Stickstoffatom der dirigierenden Gruppe, während Rh^{III} zwischen Rh-O- und Rh-N-Isomeren äquilibriert (Schema 17). Dieses neu etablierte System erwies sich als sehr allgemein anwendbar in der Rhodium- und Rutheniumkatalyse.

Glorius und Mitarbeiter beschrieben 2011 die Reaktivität einer ähnlichen dirigierenden *N*-Pivaloyloxyamidgruppe (Schema 26), die von der Fagnou-Gruppe später in ihren Anellierungsreaktionen mit internen Alkinen eingesetzt wurde.^[33] Zwar waren die Reaktionsbedingungen bei Verwendung des *N*-Methoxyamids relativ mild, dennoch began-



Schema 17. Verschiedene Koordinationsweisen in der Rhodiumkatalyse unter Beteiligung der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe.^[29]

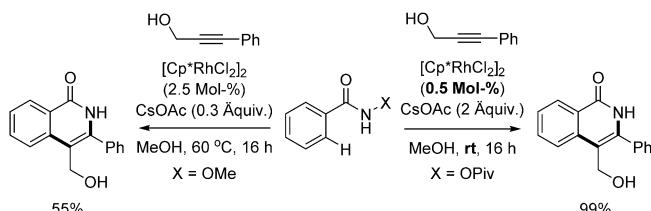
Tabelle 2: Optimierung der dirigierenden Gruppe (Guimond und Fagnou et al., 2011).^[33]

X	Ausb. ^[a] A [%]	Ausb. ^[a] B [%]	X	Ausb. ^[a] A [%]	Ausb. ^[a] B [%]
1	90	12	7	86	63
2	52	n/d	8	78	63
3	74	14	9	0	n/d
4	93	77	10	0	n/d
5	98	85	11	0	n/d
6	97	85			

[a] ¹H-NMR-Ausbeute mit Trimethoxybenzol als internem Standard.

nen die Autoren, die Eigenschaften der dirigierenden Gruppe so zu modifizieren, dass verbesserte Bedingungen möglich würden, die niedrigere Katalysatorbeladungen und eine höhere Substratbreite zuließen. Es wurde gefolgt, dass die Verwendung von Hydroxamsäuren mit besseren Abgangsgruppen oder Funktionalitäten, die die Intermediate des Katalysezyklus besser stabilisieren können, für die Reaktion von Vorteil sein könnten. Um zu sicherzustellen, dass die dirigierende *N*-Pivaloyloxyamidgruppe optimal ist, wurde eine Reihe von Hydroxamsäurederivaten synthetisiert und zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus unter den Standardbedingungen untersucht (Tabelle 2). Wenngleich die meisten dirigierenden Gruppen effizient in Kupplungen mit Diphenylacetylen waren, zeigte sich, dass nur auf *O*-Carboxylaten basierende dirigierende Gruppen sowohl interne Diarylalkine als auch die weniger reaktiven internen

Dialkylalkine effektiv umsetzen. Die erhöhte Reaktivität könnte eine Folge der besseren Abgangsgruppenfähigkeit und der Wechselwirkung des freien Elektronenpaares des Carbonylsauerstoffs mit dem Rhodiumkatalysator sein. Mit der verbesserten dirigierenden *N*-Pivaloyloxyamidgruppe wurde ein neues System mit einer niedrigeren Rhodiumkatalysatorbeladung (hinab bis 0.5 Mol-%) bei Raumtemperatur etabliert, das eine größere Substratbreite sowohl interner als auch terminaler Alkine umsetzt (Schema 18).

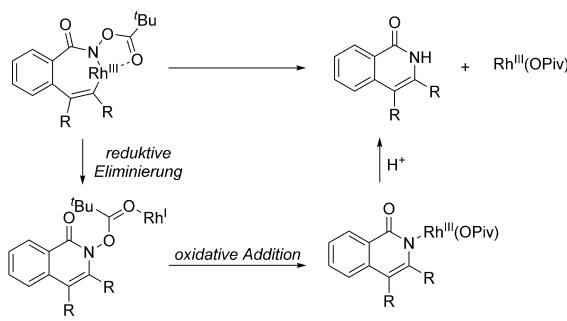


Schema 18. Direkter Vergleich zwischen dem früheren und neu gestalteten System (Guimond und Fagnou et al., 2011).^[33]

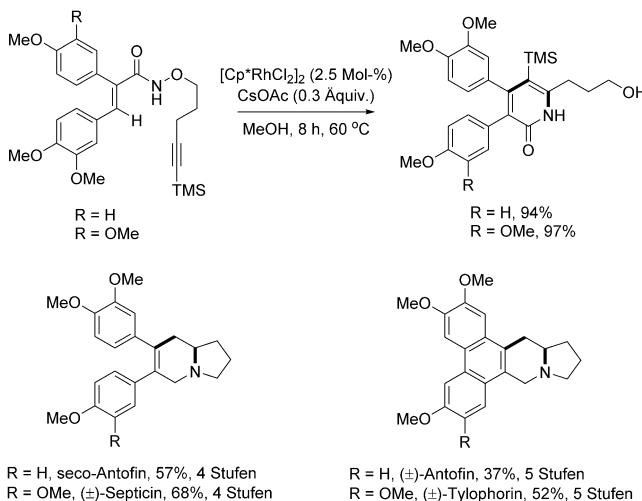
Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus dieser Anellierung wurde eine systematische mechanistische Untersuchung vorgenommen. Hierzu wurde zunächst die Reaktion des *N*-Methoxybenzamids mit Diphenylacetylen unter den Standardreaktionsbedingungen in deuteriertem Methanol bei partieller Umsetzung durchgeführt. Nicht abreagiertes Benzamid und Produkt wurden isoliert und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie auf den Deuteriumeinbau untersucht. In keiner der Verbindungen wurde ein Einbau von Deuterium festgestellt, was darauf hindeutete, dass der Schritt der C-H-Aktivierung irreversibel verläuft, oder dass der nachfolgende Schritt im Vergleich zur C-H-Spaltung extrem schnell erfolgt. Als nächstes wurde die Anfangsreaktionsgeschwindigkeit des Substrats und des deuterierten Substrats parallel in Gegenwart der *N*-Methoxy- und *N*-Pivaloyloxyamidgruppen gemessen, wobei ein großer KIE-Wert für die durch das *N*-Pivaloyloxyamid dirigierte C-H-Aktivierung gefunden wurde, was mit der Schlussfolgerung übereinstimmt, dass die C-H-Aktivierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Mit der *N*-Methoxyamidgruppe wurde hingegen kein kinetischer Isotopeneffekt beobachtet. Basierend auf diesem Befund sowie anhand von DFT-Rechnungen wurde ein stufenweiser Mechanismus zur Erklärung der C-N-Bindungsbildung und der N-O-Bindungsspaltung in einem Rh^{III}/Rh^I-Katalysezyklus vorgeschlagen (Schema 19).

In einer nachfolgenden Studie knüpften Park und Mitarbeiter den Alkin-Kupplungspartner an das Substrat an, um über eine Rh^{III}-katalysierte intramolekulare C(sp²)-H-Aktivierung und Anellierung das Indolizidingerüst aufzubauen (Schema 20).^[34] Diese Methode eröffnete einen Zugang zur Totalsynthese von (±)-Antofin, (±)-Septicin und (±)-Tylophorin.

Glorius und Mitarbeiter untersuchten Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierungen mit Alkinen und nutzten ihre neu entwickelten dirigierenden *N*-Pivaloyloxyamidgruppe sowie ein MIDA-Boronat als Kupplungspartner zur Herstellung von

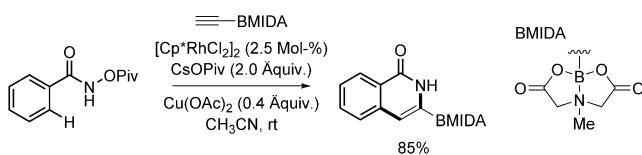


Schema 19. Stufenweiser Mechanismus für die N-O-Bindungsspaltung (Guimond und Fagnou et al., 2011).^[33]



Schema 20. Rh^{III}-katalysierte intramolekulare C(sp²)-H-Anellierung mit Alkinen und Anwendung in der Totalsynthese (Park et al., 2012).^[34]
TMS = Trimethylsilyl.

heterocyclischen Boronsäurederivaten (Schema 21).^[35] Interessant ist, dass die MIDA-Gruppe für den Ablauf der Reaktion essenziell war. Der Substratumbau wird dadurch ein-

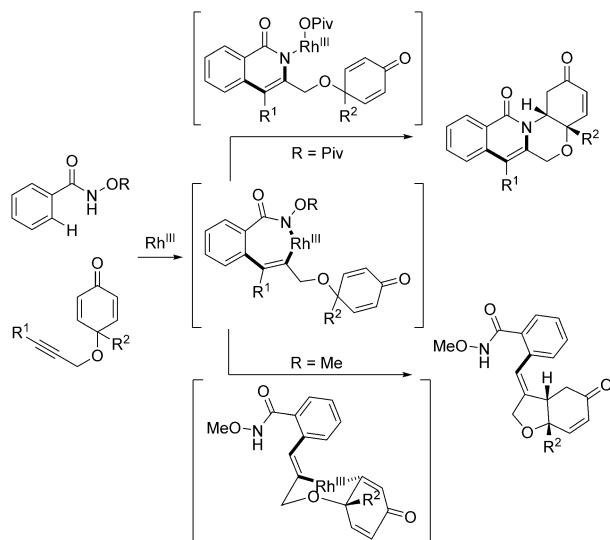


Schema 21. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Alkin-MIDA-Boronaten mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Glorius et al., 2012).^[35]

geschränkt, dass interne Alkinyl-MIDA-Boronate kein Produkt ergeben. Die heterocyclischen Boronsäureprodukte konnten durch Pd⁰-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplungen zu den entsprechenden arylierten Verbindungen umgesetzt werden.

In Anlehnung an die Arbeiten von Fagnou und Park entwarfen Lin und Mitarbeiter ein 1,6-Enin als Kupplungs-

partner für die Reaktion mit N-Methoxybenzamid oder N-Pivaloyloxybenzamid zur Bildung von Hydrobenzofuranen bzw. Isochinolonen (Schema 22).^[36] Die sterische Überfrach-

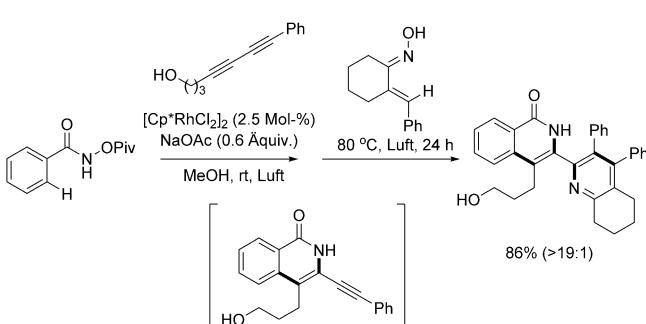


Schema 22. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit 1,6-Eninen mit Hilfe der dirigierenden N-Methoxy- oder N-Pivaloyloxyamidgruppe (Tian und Lin et al., 2014).^[36]

tung des Cyclohexadienonmotivs durch die Gegenwart von R² verhinderte die direkte Michael-Addition zwischen den Benzamiden und ihren Kupplungspartnern. Die unterschiedliche Reaktivität resultiert aus der andersartigen Koordination der dirigierenden N-Pivaloyloxy- und N-Methoxyamidgruppen. Im Falle des N-Pivaloyloxybenzamids ermöglicht der Chelateffekt eine direkte reduktive Eliminierung zum Aufbau der C-N-Bindung gefolgt von einer intramolekularen konjugierten Addition der N-Rh-Bindung zur Bildung des Produkts. Die geringere Koordinationsfähigkeit des N-Methoxybenzamids führt dagegen zur Protonierung und liefert ein offenes Vinyl-Rh^{III}-Intermediat. Im Anschluss addiert die C-Rh-Bindung auf Michael-artige Weise an das Cyclohexadienon und bildet das Produkt.

Glorius und Mitarbeiter erforschten 2014 die Reaktivität von 1,3-Diinen in der Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierung von N-Pivaloyloxybenzamiden zur Synthese diverser Bisheterocyclen.^[37] Die Herausforderung bei der Verwendung von 1,3-Diinen als Kupplungspartner bestand aus der Kontrolle der Chemoselektivität, Regioselektivität und Mono-/Diselektivität. Erfreulicherweise wurde gefunden, dass das N-Pivaloyloxybenzamid sowohl mit symmetrischen als auch unsymmetrischen 1,3-Diinen mit guten bis hervorragenden Selektivitäten zu Bisisochinolinen reagiert. Mit N-Pivaloyloxybenzamid und 1,3-Diinen im Verhältnis 1:1 unter milden Bedingungen wurde ein hohes Maß an Monoselektivität erreicht. Ferner wurde das monoanellierte Produkt Rh^{III}-katalysierten Reaktionen mit vielen anderen Substraten unterworfen und so zu verschiedenen unsymmetrischen Bisheterocyclen umgesetzt. Diese Vorschrift konnte auf ein Eintopfverfahren zur raschen Herstellung diverser Bishete-

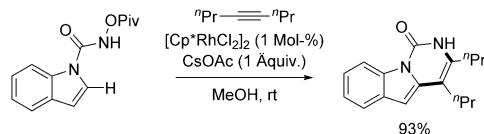
rocyclen übertragen werden (Schema 23). Aus der Studie geht hervor, dass die Regioselektivität der migratorischen Insertion in hohem Maße von der Hybridisierung des Kohlen-



Schema 23. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit 1,3-Diinen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Glorius et al., 2014).^[37]

stoffatoms und der Koordinationsfähigkeit der Substituenten beeinflusst wird, die in der Reihenfolge Alkinyl und Isochinalonyl, Phenyl und schließlich Alkyl bevorzugt in der dem Heteroatom des Heterocyclus benachbarten Position verbleiben.

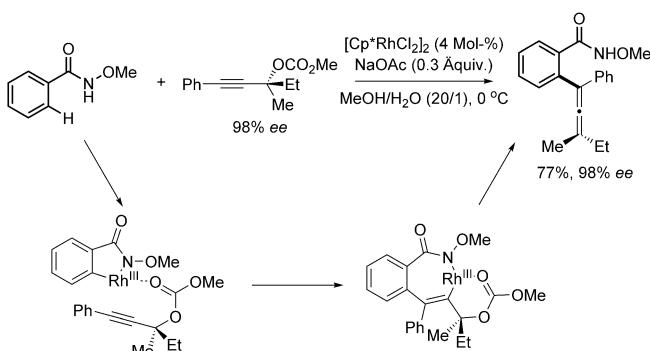
Mithilfe von N-Pivaloyloxyharnstoff als dirigierende Gruppe gelang Cui und Mitarbeitern die Funktionalisierung der 2-Position von Indolen und Pyrrolen mit verschiedenen Alkinen unter Bedingungen, die den von Fagnou entwickelten ähnelten (Schema 24).^[38]



Schema 24. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung von Alkinen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Cui et al., 2014).^[38]

Ma und Mitarbeiter berichteten 2015 über eine elegante Methode zur Bildung tetrasubstituierter Allene mit 2-Alkinylcarbonaten als Kupplungspartner in Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierungen von N-Methoxybenzamiden. Der gezielte Entwurf eines Kupplungspartners sah eine Abgangsgruppe in Nachbarschaft zur Alkinylfunktion vor, die eine der Alkininsertion nachfolgende β -Eliminierung zum Allen ermöglichen kann. Unter mehreren getesteten Abgangsgruppen erwies sich Carbonat als optimale Wahl, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass es auch eine passende dirigierende Gruppe ist, um die Regioselektivität im Verlauf der Alkininsertion zu steuern und das Rh^{III}-Zentrum *syn* zur Carbonatabgangsgruppe anzuordnen, um die *syn*- β -Sauerstoff-Eliminierung zu erleichtern. Bemerkenswert ist, dass nur tertiäre Propargylcarbonate in dieser Reaktion eingesetzt werden können. Da die Alkininsertion und die *syn*- β -Sauerstoff-Eliminierung stereospezifisch erfolgen, konnten enantiomerenangereicherte Kupplungspartner zur Bildung

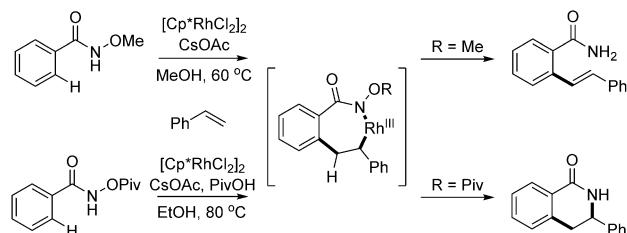
chiraler tetrasubstituierter Allene unter Chiralitätstransfer eingesetzt werden (Schema 25).^[39]



Schema 25. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung von tertiären Propargylcarbonaten mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Ma et al., 2015).^[39]

3.2. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit Alkenen

Glorius und Mitarbeiter berichteten über eine Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Olefinition mit einer dirigierenden N-Methoxyamidgruppe und einem internen Oxidationsmittel unter ähnlichen Bedingungen wie für die Kupplung von Alkinen.^[40] Interessant ist die festgestellte unterschiedliche Reaktivität des N-Methoxyamids und N-Pivaloyloxyamids (Schema 26). Vermutlich begünstigt die Koordination der

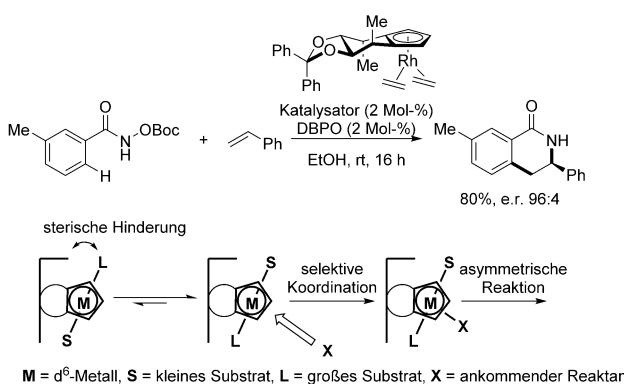


Schema 26. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Olefinition mithilfe der dirigierenden N-Methoxy- oder N-Pivaloyloxyamidgruppe (Glorius et al., 2011).^[40]

Pivaloyl-Carbonylgruppe an das Rhodiumzentrum eine direkte reduktive Eliminierung der C-N-Bindung mit nachfolgender Spaltung der N-O-Bindung. Das Fehlen dieser sekundären Bindung an den Rh-Katalysator beim Einsatz des N-Methoxyamids scheint die Reaktion in Richtung des Produkts der β -Hydrid-Eliminierung zu lenken. Es ist wahrscheinlich, dass die einzähnige N-Methoxyamidgruppe im Gegensatz zur zweizähnigen N-Pivaloyloxyamidgruppe Rh^{III} freisetzt, was die Rotation um die C-C-Bindung und die β -Hydrid-Eliminierung ermöglicht. Der Chelateffekt der N-Pivaloyloxyamidgruppe verhindert hingegen die Freisetzung von Rh^{III} (was eine Voraussetzung für die β -Hydrid-Eliminierung wäre) und fördert dadurch den alternativen Reaktionsweg über die reduktive Eliminierung. In beiden Fällen

dient die N-O-Bindung als internes Oxidationsmittel für diese Reaktion.

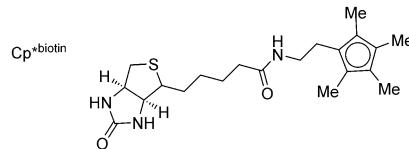
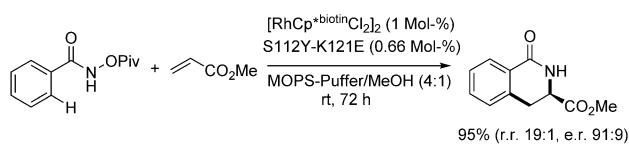
Trotz der Fülle an Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Funktionalisierungen, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, sind nur wenige asymmetrische Varianten bekannt. Ein Grund hierfür ist die schwierige Einbindung eines effektiven chiralen Liganden in die Rhodiumkatalyse. Mit Blick auf die starke Koordination des Cyclopentadienylliganden (Cp) an Rhodium folgerten Cramer und Mitarbeiter, dass ein passender chiraler Cp-Ligand die räumliche Ausrichtung der Reaktanten um das Rhodiumzentrum effektiv kontrollieren könnte. Entsprechend berichtete diese Gruppe 2012 erstmals über die Anwendung einer Klasse von C₂-symmetrischen Cp-Liganden, die, basierend auf den wegweisenden Arbeiten von Glorius und Fagnou über Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierungen mit Alkenen mithilfe der dirigierenden N-Methoxy- und N-Pivaloyloxyamidgruppen, die Synthese chiraler Dihydrochinolone ermöglichten.^[41] Diese chiralen Rhodiumkatalysatoren besitzen mehrere Schlüsseleigenschaften, die von entscheidender Bedeutung für die beobachtete Enantioselektivität sind (Schema 27). Die anhängenden Alkylgruppen dienen als „Rückwand“, welche die Annäherung



Schema 27. Das erste Beispiel für eine durch einen chiralen Cp-Ligand ermöglichte asymmetrische Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Olefinierung mithilfe der dirigierenden N-*tert*-Butoxycarbonyloxyamidgruppe (Cramer et al., 2012).^[41] DBPO = Dibenzoylperoxid.

des Reaktanten aus dieser Richtung verhindert, während die fixierten axialen Methylgruppen als „Seitenwände“ fungieren, welche die Substrate ohne sterischen Konflikt anordnen. Das Substrat wird in einer festen Konformation ausgerichtet, der sich das reagierende Olefin nur von einer Seite annähern kann, was eine selektive Koordination des Olefins zur Folge hat, die die nachfolgende hohe Enantioselektivität erbringt.

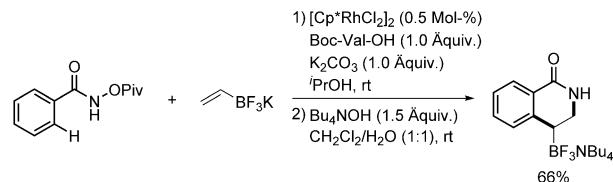
Zur gleichen Zeit berichteten Rovis und Mitarbeiter über die rhodiumkatalysierte enantioselektive Kupplung von Benzamiden mit Alkenen durch artificielle metalloenzymatische Katalyse (Schema 28).^[42] Im Unterschied zu anderen chiralen Liganden bietet die hoch optimierte chirale Umgebung innerhalb des Enzyms den ausgeprägten Vorteil einer höheren Reaktivität und Selektivität. Allerdings sind Enzymstrukturen für gewöhnlich auf spezifische biochemische Reaktionen zugeschnitten, was ihren Reaktionsspielraum einschränkt. Um diese Einschränkungen zu überwinden,



Schema 28. Das erste Beispiel für eine durch einen biotinylierten chiralen Cp-Ligand ermöglichte asymmetrische Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Olefinierung mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Rovis et al., 2012).^[42]

führten die Autoren Carboxylatreste in Streptavidin ein, die in Kombination mit dem biotinylierten Rhodium(III)-Komplex den Schritt der C(sp²)-H-Aktivierung fördern. Die Einbindung einer Glutamin- oder Asparaginsäurefunktion an einer spezifischen Position im Inneren des chiralen Hohlraums des Metalloenzymes erbrachte eine höhere Reaktivität (fast 100-fach), eine gesteigerte Regioselektivität und eine hervorragende Enantioselektivität (bis zu 93:7 er).

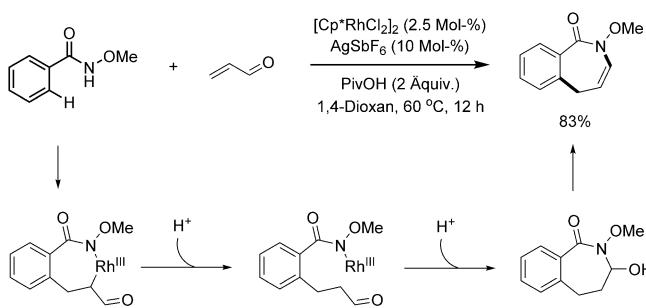
In einem sehr interessanten Beispiel verwendeten Molander und Mitarbeiter Kaliumvinyltrifluorborat als Oleinpartner in Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierungen und erhielten ein Substitutionsmuster mit komplementärer Regioselektivität im Vergleich zu anderen Alkenen in ähnlichen Reaktionen (Schema 29).^[43] Die ungewöhnliche Regioselektivität wird wahrscheinlich durch elektronische Faktoren des



Schema 29. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Olefinierung mit Kaliumvinyltrifluorborat mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Molander et al., 2013).^[43]

Kaliumvinyltrifluorborats reguliert. Der Borsubstituent konnte in eine Hydroxygruppe umgewandelt werden.

Die Rh^{III}-katalysierte Anellierung von Benzamiden ist einer der effektivsten Wege zum Aufbau von fünf- oder sechsgliedrigen Azaheterocyclen. Die Synthese größerer Ringe mit dieser Methode blieb jedoch lange Zeit unbekannt. Glorius und Mitarbeiter beschrieben 2013 eine rhodiumkatalysierte Methode für den effektiven Aufbau siebengliedriger Azepinone, wobei α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone als Kupplungspartner mit N-Methoxybenzamid unter Rhodiumkatalyse umgesetzt wurden (Schema 30).^[44] Um einen Einblick in den Mechanismus dieser Reaktion zu erhalten, wurde die Halbaminal-Zwischenstufe unabhängig unter Standardbedingungen bei Raumtemperatur synthetisiert und separat mit jeder einzelnen Komponente umgesetzt. Es

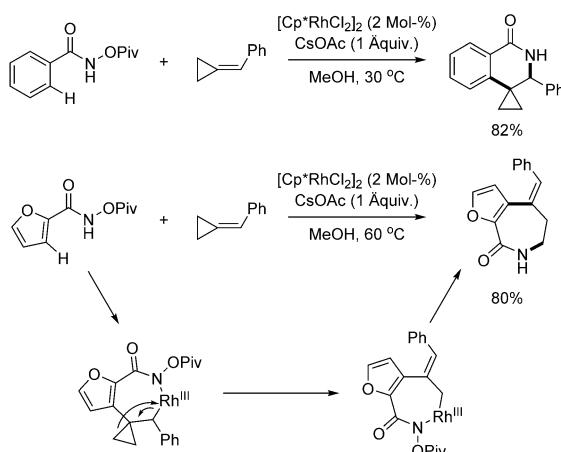


Schema 30. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Glorius et al., 2013).^[44]

wurde gefunden, dass nur der Rhodiumkatalysator und/oder die Silberspezies zum Dehydratisierungsprodukt führen. Nach dem vorgeschlagenen Mechanismus geht der Rh^{III}-Katalysator nach der Alkeninsertion eine Protonolyse anstatt einer β -Hydrid-Eliminierung ein. Die gebildete Rh-N-Bindung kann intramolekular an die Carbonylgruppe addieren, wodurch das cyclische Rhodiumintermediat freigesetzt wird, das anschließend über eine Protonolyse zum siebengliedrigen Halbaminal reagiert. Die Dehydratisierung des Halbaminals bildet das Endprodukt. Die Methode wurde genutzt, um das Grundgerüst des Naturstoffs Homoprotuberberin zu synthetisieren.

Cui und Mitarbeiter setzten hochgespannte Methylen-cyclopropane in Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierungen mit der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe ein, um verschiedenste Spirodihydroisochinoline herzustellen (Schema 31).^[45] Interessant ist, dass mit N-Pivaloyloxyfuran-2-carboxamid eine unerwartete Umlagerung zum siebengliedrigen Azepinongerüst erfolgte.

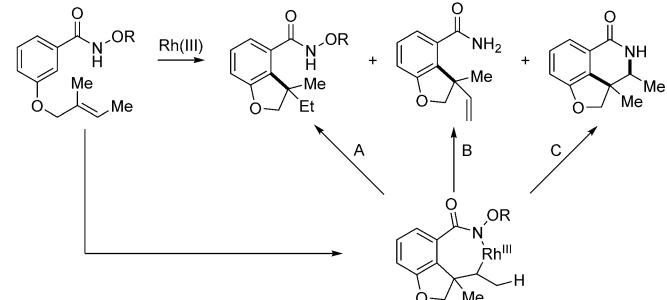
Die Gruppe von Rovis untersuchte 2013 systematisch den Einfluss der dirigierenden Gruppe auf die Rh^{III}-katalysierte intramolekulare C(sp²)-H-Aktivierung verschiedener Substrate mit anhängenden Alkenen.^[46] In Abhängigkeit von der dirigierenden Gruppen und den Reaktionsbedingungen sind



Schema 31. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Olefinierung mit Methylencyclopropanen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Cui et al., 2013).^[45]

drei unterschiedliche Reaktionswege möglich. Nach intramolekularer Alkeninsertion führen entweder eine Protonolyse, eine β -Hydrid-Eliminierung oder eine reduktive Eliminierung zu unterschiedlichen Strukturgerüsten (Tabelle 3). Mit der N-Methoxyamidgruppe finden bevorzugt Protonoly-

Tabelle 3: Einfluss der dirigierenden Gruppe auf die Rh^{III}-katalysierte intramolekulare C(sp²)-H-Olefinierung (Rovis et al., 2013).^[46]



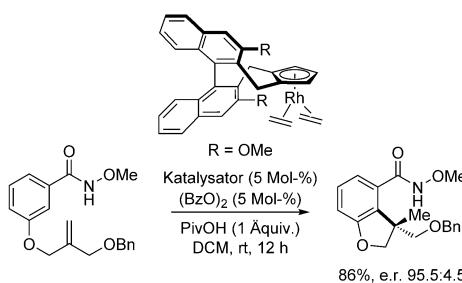
Eintrag	R	Bedingungen ^[a]	Verhältnis (A:B:C)	Umsatz ^[b] [%]
1	Me	A, 17 h	71:29:0	53
2	Piv	A, 17 h	0:0:100	61
3	Me	B, 2 h	0:100:0	100
4	Piv	B, 12 h	0:22:78	100

[a] A: [Cp*Rh(MeCN)₃](SbF₆)₂ (1 Mol-%), PivOH (1 Äquiv.), DCE (0.2 M), 80 °C; B: [Cp*RhCl₂] (2.5 Mol-%), CsOAc (2 Äquiv.), MeOH (0.2 M), rt.

[b] Mittels ¹H-NMR ermittelter Umsatz.

se und β -Hydrid-Eliminierung statt, während mit der N-Pivaloyloxyamidgruppe eher die reduktive Eliminierung zur Bildung der C-N-Bindung abläuft. Die Erklärung für die beobachtete Selektivität ist analog zu den bereits diskutierten einfacheren Systemen (Schema 26). Glorius und Mitarbeiter entwickelten außerdem eine milde und effiziente Methode zur Synthese anellierter oligocyclischer Lactamgerüste über den Reaktionsweg C.^[47a] Erst vor kurzem veröffentlichten Chabaud und Guillou eine eng verwandte Synthese von arylierten Spirocyclen über eine Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung in Verbindung mit einer intramolekularen Heck-Reaktion (Reaktionsweg B).^[47b]

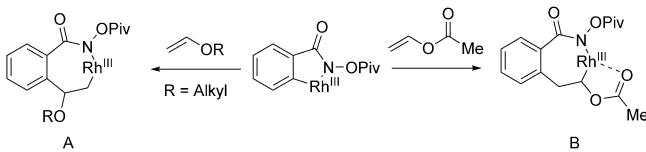
Nachfolgend zum Bericht der Rh^{III}-katalysierten intramolekularen C(sp²)-H-Olefinierung von Rovis erweiterten Cramer und Mitarbeiter diese neue Klasse von chiralen Cp-Liganden durch die Einführung eines Biarylgrats mit einstellbarer Sterik für eine enantioselektive Variante der Reaktion (Schema 32).^[48] Durch gezielte Anpassung der Größe der R-Gruppe am Biarylgrat gelang die enantioselektive Hydroarylierung anhängender Alkene unter Bildung von enantiomerenangereicherten Dihydrobenzofuran-derivaten. Es stellte sich heraus, dass in der Hydroarylierung die *meta*-Alkoxygruppe als zusätzliche dirigierende Gruppe dient, was die Aktivierung der stärker gehinderten *ortho*-C(sp²)-H-Bindung ermöglichte. Die Befähigung zur modularen Abstimmung des sterischen Anspruchs des Cp-Liganden sollte prinzipiell den Zugang zu einer Fülle anderer enantioselektiver Transformationen in Kombination mit einer C-H-Aktivierung ermöglichen.



Schema 32. Durch einen chiralen Cp-Ligand ermöglichte asymmetrische intramolekulare Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Olefinierung mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Cramer et al., 2014).^[48] Bz = Benzoyl, DCM = Dichlormethan.

Die Gruppe von Marsden untersuchte 2014 das Verhalten elektronenreicher Alkene in Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierungen.^[49] Es wurde gefunden, dass Vinylether geeignete Acetylen-Äquivalente für eine vereinfachte Synthese von 3,4-unsubstituierten Isochinolonen sind. Die Autoren postulieren, dass elektronische Faktoren die Bildung des Intermediats A begünstigen, die durch Migration des Rhodiums zum elektronenreicherem Kohlenstoff des Enolethers erfolgt. In Gegenwart koordinierender Gruppen wurde die umgekehrte Regioselektivität beobachtet, was wahrscheinlich auf eine dirigierende Wirkung der OAc-Gruppe zurückzuführen ist (Schema 33).

Die Regioselektivität von Styrolinsertionen wird in Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Olefinierungen im Allgemeinen durch

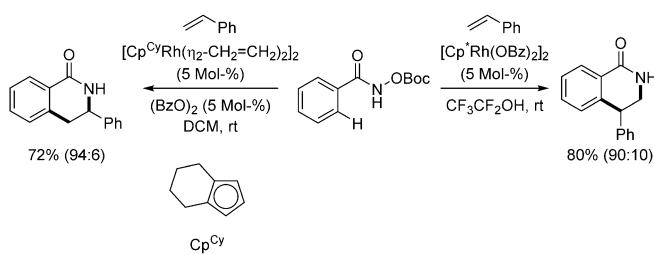


Schema 33. Ursache der Regioselektivität in der Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Olefinierung mit elektronenreichen Alkenen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Marsden et al., 2014).^[49]

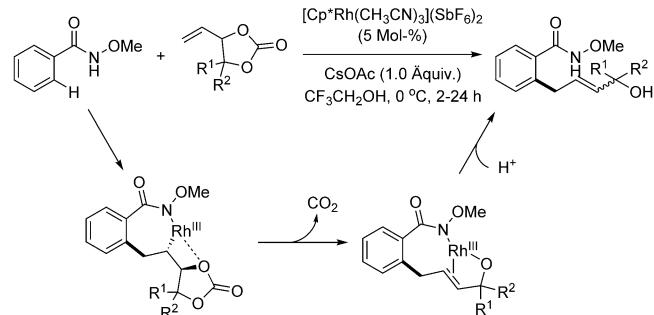
eine intrinsische Substratkontrolle festgelegt. Die Gruppe von Cramer berichtete hingegen über einen Cp-gesteuerten Weg, der die regiodivergente Synthese von 3- oder 4-Aryldihydroisochinolonen ermöglichte (Schema 34).^[50]

Wang und Mitarbeiter beschrieben 2014 ein modifiziertes terminales Olefin zur Durchführung einer Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Allylierung von N-Methoxybenzamiden (Schema 35).^[51] Für R¹ = R² = H oder Me, war das E/Z-Verhältnis des Produkts im Allgemeinen größer als 20:1. Waren hingegen entweder R¹ oder R² eine Alkyl- oder Arylgruppe und der jeweils andere Rest H, war das E/Z-Verhältnis nur mäßig. Ein vorläufiger Mechanismus wurde vorgeschlagen, der nach der Alkeninsertion eine β-Sauerstoff-Eliminierung unter Freisetzung von CO₂ vorsieht.

Mit der dirigierenden N-Pivaloyloxyharnstoffgruppe gelang der Gruppe von Cui die Funktionalisierung der 2-Position von Indolen und Pyrrolen mit verschiedenen Alkenen unter ähnlichen Bedingungen wie bei Fagnou und Glorius

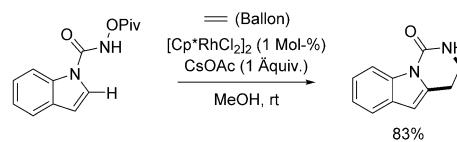


Schema 34. Durch einen Cp-Ligand kontrollierte regiodivergente Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Olefinierung mithilfe der dirigierenden N-tert-Butyloxycarbonylamidgruppe (Cramer et al., 2014).^[50]



Schema 35. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Allylierung mit 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-onen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Wang et al., 2014).^[51]

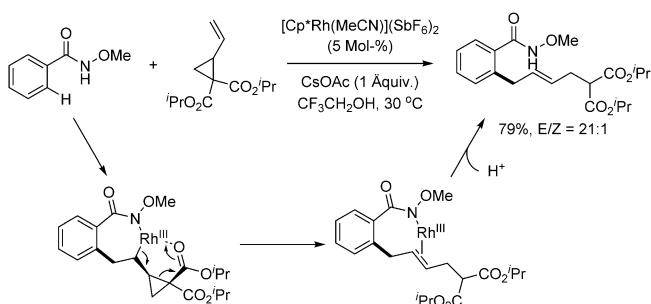
(Schema 36).^[38] Interessanterweise konnte in dieser Reaktion Ethylengas als Kupplungspartner eingesetzt werden.



Schema 36. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Alkenen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Cui et al., 2014).^[38]

Erst vor kurzem verwendeten Wang und Mitarbeiter ein vielseitiges Vinylcyclopropan in der durch ein N-Methoxyamid dirigierten Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierung zur Herstellung des allylierten Produkts (Schema 37).^[52] Durch Anpassung des sterischen Anspruchs des Esters konnten hohe E/Z-Selektivitäten des Produkts erreicht werden. Der Reaktionsweg umfasst wahrscheinlich eine β-Kohlenstoff-Eliminierung zur Öffnung des Cyclopropanrings.

Obwohl eine Alkeninsertion in die durch C(sp²)-H-Aktivierung entstehende C-Rh-Bindung zu zahlreichen nützlichen Reaktionen führt, wird bei der Umsetzung sterisch weniger anspruchsvoller terminaler Alkene, wie 1-Decen, die Regioselektivität problematisch. Vor kurzem entwickelten Rovis und Mitarbeiter einen originellen, sterisch anspruchsvollen Di-tert-butyl-substituierten Cyclopentadienylligand für eine regioselektive Synthese von Dihydroisochinolonen.^[53] Dieser



Schema 37. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Allylierung mit Vinylcyclopropanen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Wang et al., 2015).^[52]

Cp-Ligand verbesserte die Regioselektivität der migratorischen Insertion im Vergleich zu dem üblicherweise eingesetzten Cp*-Liganden sowie anderen Cp-Liganden deutlich (Tabelle 4). Dagegen sank die Regioselektivität der C(sp²)-H-Aktivierung bei der Umsetzung von *meta*-substituierten

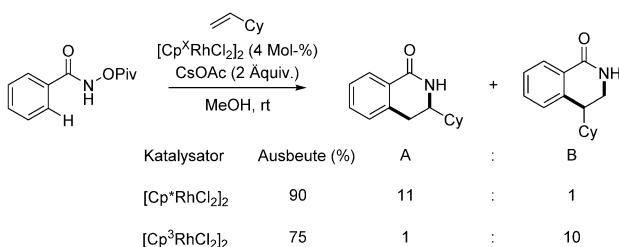
Tabelle 4: Design des Cp-Liganden für die regioselektive Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit alkylsubstituierten terminalen Alkenen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Rovis et al., 2015).^[53]

Eintrag	Katalysator	Ausbeute [%] ^[a]	Regioselektivität			
			Cp [*]	Cp ¹	Cp ²	Cp ³
1	[Cp [*] RhCl ₂] ₂	90		2.4:1		
2	[Cp ¹ RhCl ₂] ₂	85		2.4:1		
3	[Cp ² RhCl ₂] ₂	82		12:1		
4	[Cp ³ RhCl ₂] ₂	92		15:1		

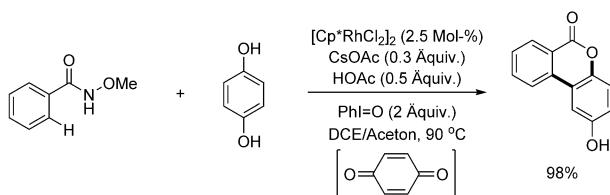
[a] ¹H-NMR-Ausbeute.

Substraten, was mit der ungleichmäßigen Verteilung des sterischen Anspruchs des Cp³-Liganden erklärt werden kann. Erwähnenswert ist, dass bei der Umsetzung des sperrigen Vinylcyclohexans das alternative Regioisomer B mit guter Selektivität erhalten wurde (Schema 38).

Basierend auf den Arbeit von Glorius und Fagnou erweiterten Xu und Mitarbeiter die Bandbreite der Alken-Kupplungspartner auf Chinone und synthetisierten Dibenzo-[*b,d*]pyran-6-one (Schema 39).^[54] Die dirigierende N-Methoxyamidgruppe war für die Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung von entscheidender Bedeutung. Die Autoren verwendeten Iodosylbenzol, um Hydrochinone in situ zu Chinonen zu oxidiieren.



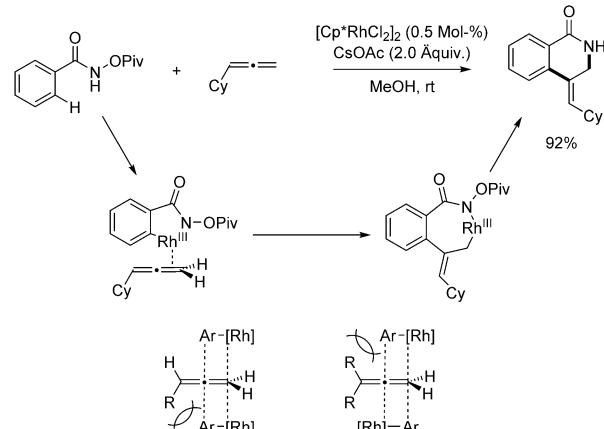
Schema 38. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Vinylcyclohexanen in Gegenwart unterschiedlicher Katalysatoren mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Rovis et al., 2015).^[53]



Schema 39. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Hydrochinonen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Xu et al., 2015).^[54]

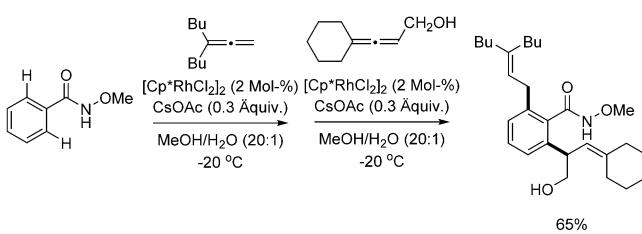
3.3. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit Allenen

Bis 2012 wurden nur Alkine und Alkene als Kupplungspartner in Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierungen mit dirigierenden N-Methoxy- und N-Pivaloyloxyamidgruppen eingesetzt, die verwandten Allene hingegen nicht. Um diese Lücke zu schließen, untersuchten Glorius und Mitarbeiter die Reaktivität von Allenen in der Rh^{III}-Katalyse mit diesen beiden dirigierenden Gruppen (Schema 40).^[55] Die Reaktion von N-Methoxybenzamid mit Cyclohexylallen unter Standardbedingungen brachte kein gewünschtes Produkt hervor. Mit dem N-Pivaloyloxyamid gelang hingegen die Bildung des Allen-Insertionsprodukts. Für monosubstituierte Allenen wurde die Regioselektivität entsprechend Schema 40 ermittelt. Mit sterisch anspruchsvolleren Allenen resultierten andere Regioselektivitäten.



Schema 40. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Allenen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe und Ursprung der Regioselektivität des Insertionsschrittes (Glorius et al., 2012).^[55]

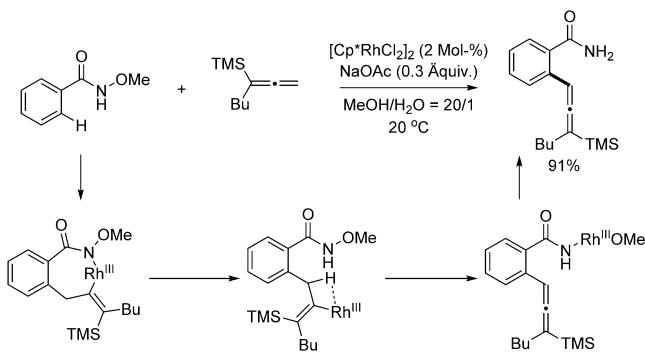
Zur gleichen Zeit untersuchten Ma und Mitarbeiter die Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit 1,1-disubstituierten und trisubstituierten Allenen unter Verwendung der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Schema 41).^[56] Eine



Schema 41. Stufenweise Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Allenen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Ma et al., 2012).^[56]

geringfügige Abwandlung der Reaktionsbedingungen ermöglichte eine erfolgreiche Durchführung der Reaktion mit der N-Methoxyamidgruppe, und die Regioselektivität der migratorischen Insertion stimmte mit den Ergebnissen von Glorius für sperrige Allenen überein. Allerdings erfolgte mit der N-Methoxyamidgruppe nach der Insertion des Allens Protolyse anstatt einer direkten reduktiven Eliminierung, was eine redoxneutrale Katalyse erlaubt. Die Reaktion verläuft in beachtlichem Maße monoselektiv, was eine schrittweise Allylierung von Benzoesäuren ermöglicht.

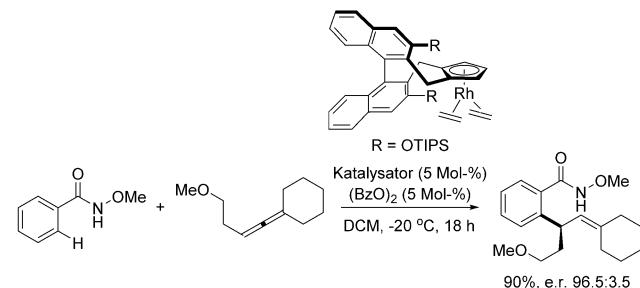
Für die Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit 1,1-disubstituierten Allenen entdeckte die Gruppe von Ma zufälligerweise einen gänzlich anderen Reaktionsweg, wenn einer der Substituenten im 1,1-disubstituierten Allen gegen eine TMS-Gruppe ausgetauscht wurde (Schema 42).^[57] In-



Schema 42. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Allenylierung mit Allenylsilanen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Ma et al., 2013).^[57] TMS = Trimethylsilyl.

teressanterweise verhielten sich diese Allene wie terminale Olefine in ähnlichen Reaktionen. Nach der Alleninsertion geht das Rh^{III}-Intermediat eine β -H-Eliminierung anstatt einer Protonolyse oder einer reduktiven Eliminierung ein, um mittels Rh^{III}/Rh^I-Katalyse trisubstituierte Allenylsilane zu bilden.

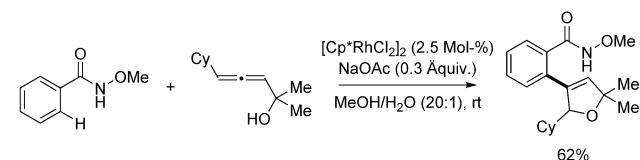
Kurz nach Einführung der Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierung mit Allenen durch Glorius und Ma begann die Gruppe von Cramer mit der Suche nach geeigneten chiralen Cp-Liganden für die enantioselektive Durchführung des Insertionsschritts (Schema 43).^[58] Durch gezielte Anpassung



Schema 43. Durch einen chiralen Cp-Ligand ermöglichte asymmetrische Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Allenylierung mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Cramer et al., 2013).^[58]

der Größe der R-Gruppe im Biarylückgrat des modifizierten Cp-Liganden gelang die enantioselektive Allylierung von Benzamiden.

Die Gruppe von Ma kombinierte 2013 die Robustheit der Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierung mittels der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe mit der vielseitigen Reaktivität von Allenen, um Allenole zu 2,5-Dihydrofuran-Derivaten umzusetzen (Schema 44).^[59]

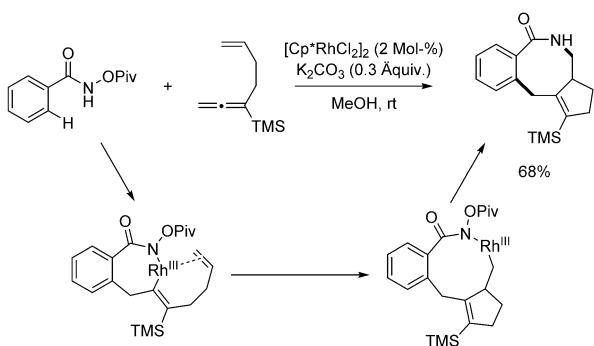


Schema 44. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit Allenolen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Ma et al., 2013).^[59] Cy = Cyclohexyl.

In einer jüngsten Studie nutzte die Gruppe von Ma 1,6-Allenene als Kupplungspartner in Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierungen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe zum Aufbau von achtgliedrigen Lactamen (Schema 45).^[60]

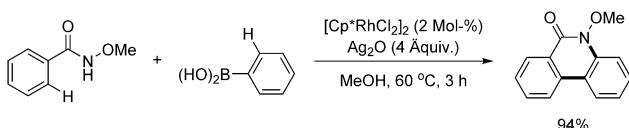
3.4. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Kreuzkupplung mit organometallischen Reagenzien

Obwohl Pd-katalysierte Kupplungen von C-H-Bindungen mit organometallischen Reagenzien bereits seit 2005 ausführlich untersucht wurden,^[9-11] sind analoge Transformationen mit Rh^{III}-Katalysatoren kaum bekannt. Die Gruppe von Cheng berichtete 2012 über ein seltenes Beispiel für eine solche katalytische Transformation, wobei über eine Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Kupplung mit Arylboronsäuren mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe Phenanthri-



Schema 45. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit 1,6-Allen-Enen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Ma et al., 2015).^[60]

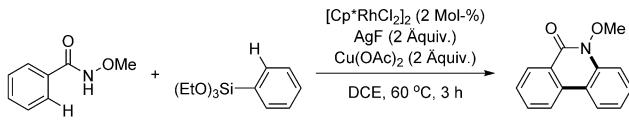
dinone hergestellt wurden. Die Reaktion erfolgte mittels Rh^{III}/Rh^I-Katalyse auf eine der Pd^{II}/Pd⁰-Redoxkatalyse ähnende Weise (Schema 46).^[61] Als externes Oxidationsmittel



Schema 46. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Kreuzkupplung mit Arylboronsäuren mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Cheng et al., 2012).^[61]

für die zweifache C(sp²)-H-Aktivierung diente Ag₂O. Interessant ist, dass ausschließlich das Produkt der reduktiven Eliminierung einer C-N-Bindung gebildet wurde, was im Gegensatz zu dem ursprünglichen Bericht von Fagnou steht, demzufolge mit einem externen Oxidationsmittel reduktive Eliminierungen von C-N- und C-O-Bindungen stattfanden. Die KIE-Werte wurden anhand intermolekularer KIE-Experimente für sowohl das Substrat als auch den Kupplungspartner bestimmt und ergaben, dass die erste C-H-Aktivierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.

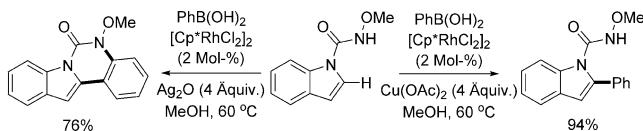
Nach Entwicklung der Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierung und Kreuzkupplung mit Organoboronsäuren unter Verwendung von N-Methoxybenzamiden als Substrate präsentierte die Gruppe von Cheng ferner die Verwendung von Arylsilanen als effiziente Kupplungspartner im gleichen katalytischen System in einer komplementären Methode zur Synthese von Phenanthridinonen (Schema 47).^[62] AgF wurde eingesetzt, um die Transmetallierung von Arylsilanen zu



Schema 47. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Kreuzkupplung mit Arylsilanen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Cheng et al., 2013).^[62]

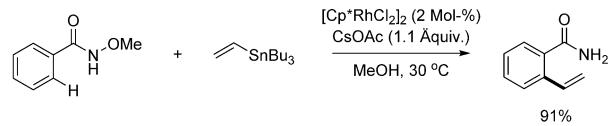
fördern, und könnte zusätzlich eine Rolle als externes Oxidationsmittel spielen.

Basierend auf der Arbeit von Cheng zu Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Kreuzkupplungen von Benzoësäuren mit Arylboronsäuren mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe setzten Cui und Mitarbeiter Indole als Substrate ein, wobei die dirigierende Gruppe am Stickstoffatom des Indols angebracht wurde. Durch einen Wechsel des externen Oxidationsmittels gelang ihnen die Herstellung von 2-arylierten Produkten sowie cyclisierten Folgeprodukten (Schema 48).^[63]



Schema 48. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Kreuzkupplung mit Arylboronsäuren mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Cui et al., 2014).^[63]

Mit ihrem Bericht zur Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Vinylierung von N-Methoxybenzamiden mit Vinylstannanen erweiterte die Gruppe von Cheng 2015 den Umfang der Kupplungspartner auf Organozinnverbindungen. Da die dirigierende Gruppe als internes Oxidationsmittel fungiert, erfordert diese Reaktion kein externes Oxidationsmittel (Schema 49).^[64]

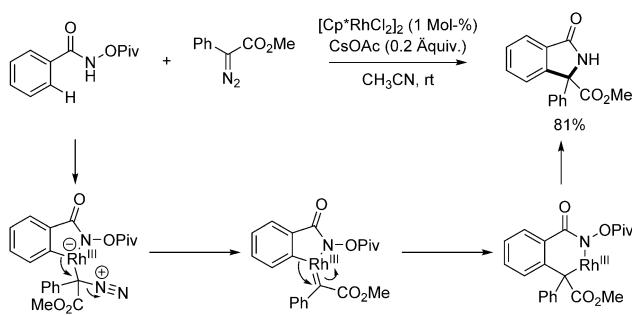


Schema 49. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Vinylierung mit Vinylstannanen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Cheng et al., 2015).^[64]

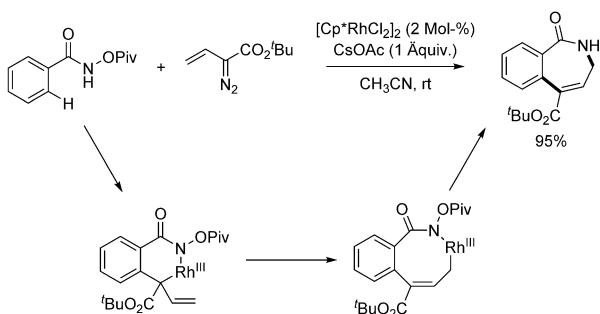
3.5. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit Diazoverbindungen

Diazoverbindungen sind vielseitige Kupplungspartner in übergangsmetallkatalysierten C(sp²)-H-Aktivierungen. Die Gruppe von Rovis untersuchte die Reaktivität von Donor-Akzeptor-Diazoverbindungen in der Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierung mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Schema 50).^[65] und synthetisierte mit dieser Methode eine Vielzahl von γ -Lactamen. Der Mechanismus umfasst die Bildung eines Rhodiumcarbenoids, das eine 1,1-migratorische Insertion zu sechsgliedrigen rhodacyclischen Intermediaten eingehen kann. Wing-Yiu Yu und Mitarbeiter berichteten über eine ähnliche Reaktion mit einer dirigierenden N-Acetoxyamidgruppe.^[66]

Im Anschluss an die Arbeit von Rovis zur Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Anellierung mit Diazoverbindungen entwickelte die Gruppe von Cui 2013 eine Kaskadenreaktion mit Diazoverbindungen als Kupplungspartner zur Synthese siebgliedriger Azepinone (Schema 51).^[67] Der Reaktionsweg



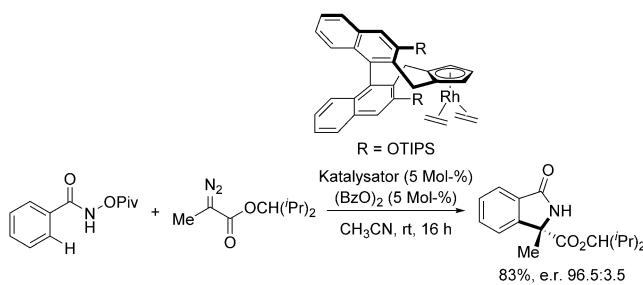
Schema 50. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Diazoverbindungen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Rovis et al., 2013).^[65]



Schema 51. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Vinyldiazoverbindungen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Cui et al., 2013).^[67]

beinhaltet wahrscheinlich eine 1,3-allylwanderung nach der Insertion der Diazoverbindung.

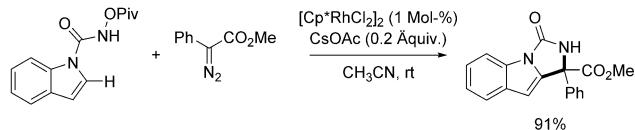
Cramer und Mitarbeiter untersuchten das Verhalten ihrer chiralen Cp-Liganden ebenfalls in Anellierungsreaktionen mit Diazoverbindungen als Kupplungspartner (Schema 52).^[68] Sie



Schema 52. Durch einen chiralen Cp-Liganden ermöglichte Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Diazoverbindungen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Cramer et al., 2014).^[68] Bz = Benzoyl.

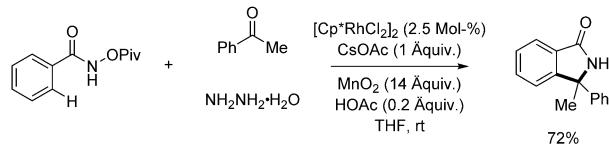
fanden, dass der Estersubstituent die Enantioselektivität stark beeinflusst und alkylsubstituierte Diazoverbindungen bessere Enantioselektivitäten liefern als arylsubstituierte. Nach Optimierung der Ligandenstruktur durch gezielte Anpassung der R-Gruppen konnte mithilfe dieser Methode eine Reihe von enantiomerenangereicherten Isoindolonen erhalten werden.

Nach dem Bericht von Rovis zur Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierung von Benzoësäuren mit Diazoverbindungen erweiterte die Gruppe von Cui den Substratbereich auf Indole und Pyrrole. Die dirigierende Gruppe wurde am Indol- oder Pyrrolstickstoff eingeführt und dann die 2-Position mit verschiedenen Diazoverbindungen funktionalisiert (Schema 53).^[38]



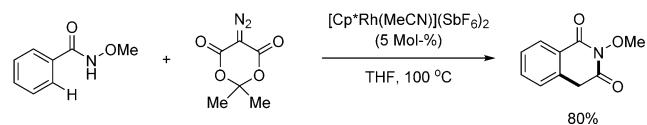
Schema 53. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Diazoverbindungen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Cui et al., 2014).^[38]

Bei Versuchen, die Auswahl der Kupplungspartner in Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierungen mit Diazoverbindungen zu erweitern, entdeckte die Gruppe von Cui, dass auch Donor/Donor-Diazoverbindungen umgesetzt werden können, wenn die Diazoverbindung aus Ketonen und Hydrazinen mit einem Überschuss an MnO₂ in situ hergestellt wird (Schema 54).^[69] Sowohl Arylalkylketone als auch Diarylketone wurden zur Synthese von Isoindolinonen eingesetzt.



Schema 54. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit in situ erzeugten Diazoverbindungen mithilfe der dirigierenden N-Pivaloyloxyamidgruppe (Cui et al., 2015).^[69]

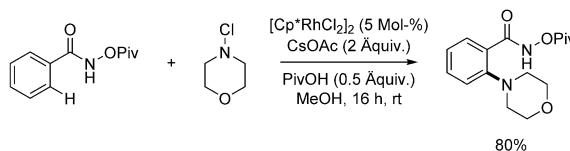
Die Gruppe von Yi entdeckte 2015 die Reaktion zwischen N-Methoxybenzamiden und einem α -diazotierten Derivat der Meldrumsäure über eine Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung und eröffnete damit einen Zugang zu N-Methoxyisochinolindionen (Schema 55).^[70]



Schema 55. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit α -diazotierter Meldrumsäure mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Xu und Yi et al., 2015).^[70]

3.6. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aminierung

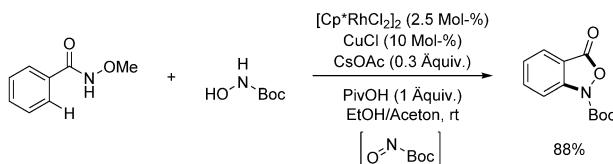
Die Gruppe von Glorius beschrieb 2012 eine elegante Rh-katalysierte C-H-Aminierung mithilfe der dirigierenden *N*-Pivaloyloxyamidgruppe unter milden Bedingungen (Schema 56).^[71] Eine Reihe sechsgliedriger heterocyclischer



Schema 56. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aminierung mithilfe der dirigierenden *N*-Pivaloyloxyamidgruppe (Glorius et al., 2012).^[71]

Amine wurde zu monoaminierten Benzoesäurederivaten umgesetzt. Die Reaktion scheint jedoch auf cyclische Amine begrenzt zu sein, da nur ein acyclisches Amin mit niedriger Ausbeute berichtet wurde. Der in Abwesenheit eines Aminierungsreagens beobachtete Deuterium-Einbau verweist auf eine effiziente und reversible Rh^{III}-katalysierte Spaltung der C-H-Bindung, wohingegen bei der Durchführung der Modellreaktion in deuteriertem MeOH weder im Edukt noch im Produkt Deuterium-Einbau nachgewiesen wurde. Dies deutet darauf hin, dass die Bildung der C-N-Bindung deutlich schneller erfolgt als die C-H-Aktivierung. Durch Anwendung der Standardbedingungen auf ein 1:1-Gemisch aus Benzamid und deuteriertem Benzamid konnte ein großer KIE-Wert gemessen werden. Ein plausibler Mechanismus wurde vorgeschlagen, der eine elektrophile Aminierung nach dem Schritt der C-H-Aktivierung unter redoxneutraler Katalyse umfasst.

Die Gruppe von Zhang und Xu berichtete über eine einzigartige Hydroxyamidierung, bei der *N*-Hydroxycarbamate als Amidierungsreagenzien unter synergistischer Rh/Cu-Katalyse mit *N*-Methoxybenzamiden umgesetzt wurden (Schema 57).^[72] Für den erfolgreichen Ablauf der Reaktion



Schema 57. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Hydroxyamidierung mithilfe der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe (Xu und Zhang et al., 2015).^[72]

waren 10 Mol-% CuCl notwendig. Die Autoren spekulieren, dass Cu¹ die Oxidation des *N*-Hydroxycarbamats zur Nitrosocarbonylverbindung katalysiert, die dann als Elektrophil wirkt und mit dem aus der Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierung stammenden Rhodacyclus reagiert. Die C-Rh-Bindung addiert an die N=O-Bindung, und eine Protonolyse mit nachfolgender intramolekulare Kondensation führt in guten Ausbeuten zu Benzo[c]isoxazol-3(1H)-onen.

3.7. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit anderen Kupplungspartnern

Die Gruppe von Glorius führte 2014 erstmals α -Halogen- und Pseudoohalogenketone als terminale Alkin-Äquivalente ein, um mittels Rh^{III}-katalysierter C(sp²)-H-Aktivierung von *N*-Methoxybenzamiden die Synthese von N-Heterocyclen zu realisieren.^[73] Von den getesteten (Pseudo-)Halogeniden (Tabelle 5) erwiesen sich Cl, OTs und OMs als effektiv. Die

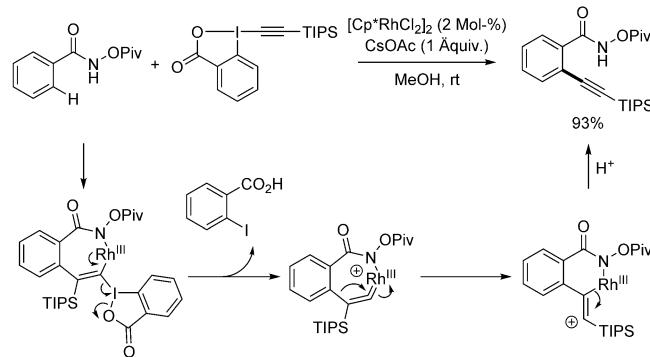
Tabelle 5: Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit α -(Pseudo-)Halogenketonen mithilfe der dirigierenden *N*-Methoxyamidgruppe (Glorius et al., 2014).^[73]

Eintrag	X	Ausbeute ^[a] [%]
1	Br	10 ^[b]
2	Cl	62
3	OTs	86
4	OMs	86
5	OBz	0

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] ¹H-NMR-Ausbeute.

Autoren schlugen einen Mechanismus mit einer Rh^{III}-katalysierten Grignard-ähnlichen C-H-Alkylierung, einer intramolekularen Kondensation und einer Dehydratisierung vor.

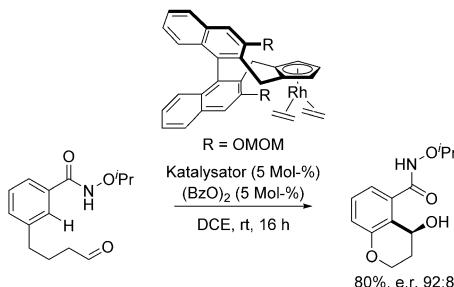
Loh und Mitarbeiter verwendeten 2014 erstmals ein hypervalentes Iodreagenz für Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierungen mit der dirigierenden *N*-Pivaloyloxyamidgruppe, um *ortho*-Alkinylierungen von Benzoesäurederivaten durchzuführen (Schema 58).^[74] Die Reaktion verlief mit bemer-



Schema 58. Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Alkinylierung mithilfe der dirigierenden *N*-Pivaloyloxyamidgruppe (Loh et al., 2014).^[74]

kenswerter Monoselektivität und tolerierte viele funktionelle Gruppen an den Benzamiden. Der Substratumbereich der Alkine war hingegen auf Vertreter mit sterisch gehinderten Gruppen (TIPS und 'Bu) beschränkt. Es ist möglich, dass das hypervalente Iodreagenz sich im Schritt der Alkininsertion wie ein internes Alkin verhält.

Cramer und Mitarbeiter demonstrierten erneut die Vielseitigkeit ihrer chiralen Cp-Liganden anhand der intramolekularen Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierung mit anhängenden Aldehyden. Die Reaktion führte mit mäßigen bis guten Enantioselektivitäten zu Hydroxychromanen (Schema 59).^[75]

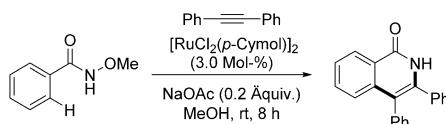


Schema 59. Intramolekulare Rh^{III}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit Aldehyden mithilfe der dirigierenden N-Isopropoxymidgruppe (Cramer et al., 2015).^[75] MOM = Methoxymethyl.

Seit der ersten Beschreibung des einfachen N-Methoxyamids als effiziente dirigierende Gruppe in Pd^{II}-katalysierten C-H-Aktivierungen konnte in den vergangenen fünf Jahren eine Fülle an Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Aktivierungen mithilfe der N-Methoxy- oder der verwandten N-Pivaloyloxymidgruppe entwickelt werden. Bis heute erweist sich die N-Methoxyamidgruppe nur in rhodiumkatalysierten C(sp²)-H-Aktivierungen als effektiv. Es ist aber wahrscheinlich, dass sich die Anwendung dieser dirigierenden Gruppe in Zukunft auch auf die Aktivierung von C(sp³)-H-Bindungen, wie in der Palladiumkatalyse demonstriert, erweitern lässt.^[15,16,27]

4. Rutheniumkatalyse

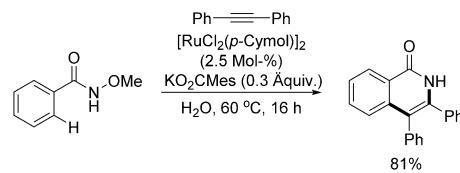
Ru^{II}-Komplexe katalysieren C-H-Aktivierungen über eine zur Pd^{II}/Pd⁰- und Rh^{III}/Rh^I-Katalyse analoge Redoxchemie. Wang und Mitarbeiter beschrieben das erste Beispiel für die Verwendung eines kostengünstigen Rutheniumkatalysators in Anellierungen von Alkinen mit N-Methoxybenzamiden zur Synthese von Isochinolonen (Schema 60).^[76] Die Reaktionsbedingungen und Substratbreite waren ähnlich wie bei der entsprechenden Rhodiumkatalyse. Bei der Umsetzung von *meta*-substituierten Benzamiden wird allerdings eine nennenswerte Menge des durch Aktivierung der gehinderten C(sp²)-H-Bindung entstehenden Regioisomers gebildet. Dieses unübliche Regioisomer dominiert insbesondere dann, wenn es sich bei dem Substituenten um ein elektrone-



Schema 60. Das erste Beispiel für eine Ru^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit internen Alkinen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Wang et al., 2011).^[76] p-Cymol = 4-Isopropyltoluol.

gatives Heteroatom handelt, wie Sauerstoff oder Brom. Es wird vorgeschlagen, dass die beobachtete Selektivität auf die Azidität der C-H-Bindung oder die Stabilität der Ru-C-Bindung zurückzuführen ist.

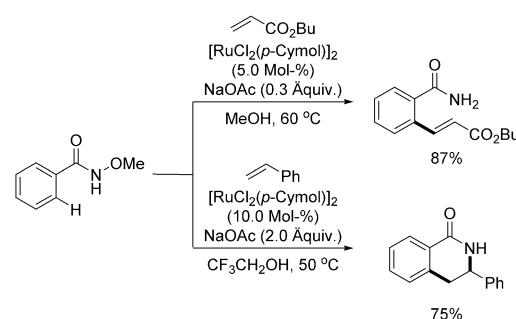
Im Anschluss an ihre eigenen umfangreichen Studien zu Ru^{II}-katalysierten C-H-Aktivierungen^[77] stellte die Gruppe von Ackermann ebenfalls 2011 die Robustheit der Alkin-Anellierungen in H₂O als Reaktionsmedium in Gegenwart des sterisch gehinderten Carboxylatsalzes KO₂CMe₅ heraus (Schema 61).^[78] Mit KO₂CMe₅ als Additiv konnte die freie



Schema 61. Ru^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit internen Alkinen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Ackermann et al., 2011).^[78] Mes = Mesityl.

Hydroxamsäure direkt als dirigierende Gruppe eingesetzt werden. Die Kombination aus dem positivem Carboxylat-Effekt und der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe in rutheniumkatalysierten C(sp²)-H-Funktionalisierungen erlaubt milde und umweltschonende Reaktionsbedingungen, was einen einfachen Zugang zu Isochinolonderivaten eröffnete. Eine vergleichbare Regioselektivität wurde auch für *meta*-substituierte Substrate beobachtet, was die Allgemeingültigkeit dieses Trends belegt.

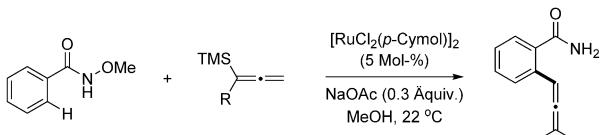
Analog zur Rh^{III}-katalysierten C(sp²)-H-Olefinierung verwendete die Gruppe von Wang Rutheniumkomplexe, um Olefinierungen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe zu katalysieren (Schema 62).^[79] Bei der Umsetzung



Schema 62. Ru^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Aktivierung mit Alkenen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Wang et al., 2011).^[79]

von Acrylatderivaten wurde eine ähnliche Reaktivität wie bei der Rhodiumkatalyse beobachtet. Mit Styrol oder cyclischen Alkenen wurden hingegen cyclische Produkte gebildet, was in diesem Fall auf eine unterschiedliche Reaktivität in der Rhodium- und Rutheniumkatalyse hindeutet. Für *meta*-substituierte Substrate wurde auch in rutheniumkatalysierten Umsetzungen die übliche Reaktivität beobachtet.

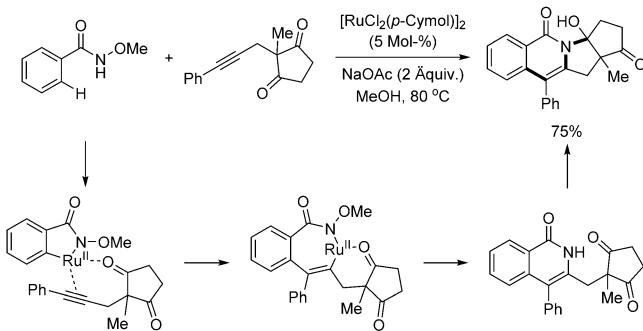
Nach ausführlichen Studien der Ru^{II}-katalysierten C(sp²)-H-Funktionalisierung mit Alkinen und Alkenen gelang der Gruppe von Ackermann 2015 auch die Umsetzung von Allenen, wenn auch für eine relativ begrenzte Substratauswahl im Vergleich zur entsprechenden Rhodiumkatalyse (Schema 63).^[80] Die Reaktion wird auffallend träge, wenn es



Schema 63. Ru^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Allenlyierung mit Allenylsilanen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Ackermann et al., 2015).^[80]

sich bei R um eine Methyl-, Cyclopropyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe handelte. Die sperrige TMS-Gruppe ist für diese Reaktion von entscheidender Bedeutung, und ein Austausch gegen die *tert*-Butylgruppe führte zu deutlich niedrigeren Ausbeuten.

Chegondi und Mitarbeiter berichteten 2016 über eine Carbonyl-gestützte Kaskadenreaktion mit umgekehrter Regioselektivität zum Aufbau komplexer Moleküle mittels Ru^{II}-katalysierter C(sp²)-H-Anellierung der N-Methoxybenzamide mit 2-acetylenischen Ketonen (Schema 64).^[81] Die schwä-



Schema 64. Ru^{II}-katalysierte C(sp²)-H-Anellierung mit 2-acetylenischen Ketonen mithilfe der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe (Chegondi et al., 2016).^[81]

che intermolekulare Koordination der Carbonylgruppe an das Ru^{II}-Zentrum legt die Regioselektivität für die Insertion des Alkins fest. Eine nachfolgende reduktive Eliminierung und die Reoxidation des Katalysators gefolgt von einem intramolekularen nukleophilen Angriff des Amids an der Carbonylgruppe liefert das Produkt.

Ru^{II}-katalysierte Reaktionen mithilfe der dirigierenden N-Methoxy- und N-Pivaloyloxyamidgruppen sind derzeit noch nicht weit entwickelt, weitere Forschungen in diese Richtung sind aber zu erwarten, vor allem wegen der geringeren Kosten von Rutheniumkomplexen. Hier stellt sich insbesondere die Frage, inwieweit Ruthenium die teuren Rhodiumkatalysatoren gleichwertig ersetzen kann oder ob

die Entdeckung abweichender Reaktivitäten vielleicht ohnehin interessanter sein wird.

5. Schlussfolgerungen

Eine der attraktivsten Eigenschaften der dirigierten C-H-Aktivierung ist, dass sie trotz zahlreicher weiterer C-H-Bindungen in ähnlichen elektronischen und sterischen Umgebungen hochselektiv an einer strategisch gewünschten Position ausgeführt werden kann. Um diese Vorgehensweise weitreichend nutzbar zu machen, ist das Design einfacher, effektiver und breit anwendbarer dirigierender Gruppen von entscheidender Bedeutung. In diesem Aufsatz haben wir beschrieben, wie die frühen Studien zur Koordinationsweise von Alkalimetallcarboxylaten in Pd^{II}-Katalysatoren für die carbonylatgesteuerte C-H-Aktivierung als Grundlage der Entwicklung der dirigierenden N-Methoxyamidgruppe dienten. Eine Fülle an Beispielen von C-H-Aktivierungen durch zahlreiche Metallkatalysatoren demonstriert die außergewöhnliche Vielseitigkeit der N-Methoxyamidfunktion und verwandter dirigierender Gruppen. Es ist höchst spannend, dass diese einfache dirigierende Gruppe mit Pyridinliganden kooperieren kann, um eine Aktivierung von C(sp³)-H-Bindungen mit Pd^{II}-Katalysatoren herbeizuführen. Wir sind gespannt auf die verstärkte Anwendung dieser dirigierenden Gruppe in der Entwicklung wirklich praktischer C-H-Aktivierungsreaktionen.

Danksagung

Wir danken dem TSRI, der NSF (CHE-0615716, den NIH (NIGMS, 1 R01 GM084019-01A1) und dem NSF Center for Stereoselective C-H Functionalization (CHE-0943980). Außerdem danken wir Professor K. C. Nicolaou für die Nachfrage, ob das Weinreb-Amid eine geeignete dirigierende Gruppe für die C-H-Aktivierung darstellt.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10578–10599
Angew. Chem. **2016**, *128*, 10734–10756

- [1] Ausgewählte Aufsätze über C-H-Funktionalisierungen: a) F. Kakuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077–1101; b) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193; c) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; d) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086; e) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; f) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; g) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; h) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761; i) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; j) K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8927–8955; k) G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11942–11959; l) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281–295.
- [2] P. R. Ortiz de Montellano, *Cytochrome P-450. Structure, Mechanism and Biochemistry*, 2. Aufl., Plenum, New York, London, **1995**.

- [3] Ausgewählte Beispiele von C-H-Oxidationen mithilfe biomimetischer Katalysatoren: a) J. T. Groves, P. Viski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8537–8538; b) J. F. Larro, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12129–12130; c) C. Kim, K. Chen, J. Kim, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5964–5965; d) M. Havranek, A. Singh, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8965–8966; e) S. Das, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, G. W. Brudvig, *Science* **2006**, *312*, 1941–1943; f) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783–787.
- [4] Ausgewählte Beispiele von Funktionalisierungen entfernt liegender C-H-Bindungen: a) D. Leow, G. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Nature* **2012**, *486*, 518–522; b) L. Wan, N. Dastbaravardeh, G. Li, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18056–18059; c) R.-Y. Tang, G. Li, J.-Q. Yu, *Nature* **2014**, *507*, 215–220; d) S. Li, G. Chen, C.-G. Feng, W. Gong, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5267–5270.
- [5] Ausgewählte Beispiele von stark koordinierenden dirigierenden Gruppen in C-H-Funktionalisierungen; Pyridine: a) A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300–2301; b) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155; Oxazoline: c) R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112–2115; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2150–2153; d) R. Giri, J. Liang, J.-G. Lei, J.-J. Li, D.-H. Wang, X. Chen, I. C. Naggard, C. Guo, B. M. Foxman, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420–7424; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7586–7590; Imine: e) L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542–9543.
- [6] Ausgewählte Beispiele von ligandbeschleunigten C-H-Funktionalisierungen; monogeschützte Aminosäureliganden (MPAA-Liganden): a) B.-F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882–4886; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4960–4964; b) D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, *327*, 315–319; c) K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14137–14151; d) M. Wasa, K. M. Engle, D. W. Lin, E. J. Yoo, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19598–19601; Pyridinliganden: e) Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072–5074; f) M. Wasa, K. S. L. Chan, X.-G. Zhang, J. He, M. Miura, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18570–18572; g) J. He, S. Li, Y. Deng, H. Fu, B. N. Laforteza, J. E. Spangler, A. Homs, J.-Q. Yu, *Science* **2014**, *343*, 1216–1220; h) X.-C. Wang, W. Gong, L.-Z. Fang, R.-Y. Zhu, S. Li, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *Nature* **2015**, *519*, 334–338.
- [7] H.-X. Dai, A. F. Stepan, M. S. Plummer, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222–7228.
- [8] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 1995.
- [9] X. Chen, J.-J. Li, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78–79.
- [10] X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634–12635.
- [11] a) R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511; b) D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676–17677; c) P. S. Thuy-Boun, G. Villa, D. Dang, P. Richardson, S. Su, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17508–17513.
- [12] R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14082–14083.
- [13] a) R. J. Crawford, R. Raap, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2419–2424; b) J. H. Cooley, M. W. Mosher, M. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1867–1871; c) R. N. Misra, C. M. Botti, M. F. Haslanger, J. R. Engebretsch, E. M. Mahoney, C. P. Ciosek, Jr., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 295–298; d) L. E. Fisher, J. M. Caroon, J. S. R. Stabler, S. Lundberg, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3643–3647.
- [14] R. Giri, Y. Lan, P. Liu, K. N. Houk, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14118–14126.
- [15] D.-H. Wang, M. Wasa, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190–7191.
- [16] M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14058–14059.
- [17] G.-W. Wang, T.-T. Yuan, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 476–479.
- [18] a) G.-W. Wang, T.-T. Yuan, D.-D. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1380–1383; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1416–1419; b) S. L. Yedage, B. M. Bhanage, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4103–4111.
- [19] X.-G. Zhang, H.-X. Dai, M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11948–11951.
- [20] J. Karthikeyan, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9880–9883; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10054–10057.
- [21] a) J. W. Wrigglesworth, B. Cox, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5326–5329; b) D.-D. Li, T.-T. Yuan, G.-W. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12789–12791.
- [22] H. Zhong, D. Yang, S. Wang, J. Huang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3236–3238.
- [23] a) Q. Yu, N. Zhang, J. Huang, S. Lu, Y. Zhu, X. Yu, K. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11184–11188; b) L. Yang, L. Han, B. Xu, L. Zhao, J. Zhou, H. Zhang, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 62–65.
- [24] a) S. Pimparkar, M. Jegannmohan, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12116–12119; b) X. Peng, W. Wang, C. Jiang, D. Sun, Z. Xu, C.-H. Tung, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5354–5357.
- [25] Y.-J. Liu, H. Xu, W.-J. Kong, M. Shang, H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *Nature* **2014**, *515*, 389–393.
- [26] W.-J. Kong, Y.-J. Liu, H. Xu, Y.-Q. Chen, H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2146–2149.
- [27] G. Chen, T. Shigenari, P. Jain, Z. Zhang, Z. Jin, J. He, S. Li, C. Mapelli, M. M. Miller, M. A. Poss, P. M. Scola, K.-S. Yeung, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3338–3351.
- [28] Z. Wang, Y. Kuninobu, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6140–6143.
- [29] N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908–6909.
- [30] K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362–5367.
- [31] D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474–16475.
- [32] N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050–12051.
- [33] N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449–6457.
- [34] X. Xu, Y. Liu, C.-M. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9372–9376; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9506–9510.
- [35] H. Wang, C. Grohmann, C. Nimpfius, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19592–19595.
- [36] Y. Fukui, P. Liu, Q. Liu, Z.-T. He, N.-Y. Wu, P. Tian, G.-Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15607–15614.
- [37] D.-G. Yu, F. de Azambuja, T. Gensch, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9650–9654; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9804–9809.
- [38] Y. Zhang, J. Zheng, S. Cui, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6490–6500.
- [39] S. Wu, X. Huang, W. Wu, P. Li, C. Fu, S. Ma, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7946.
- [40] S. Rakshit, C. Grohmann, T. Besset, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350–2353.
- [41] B. Ye, N. Cramer, *Science* **2012**, *338*, 504–506.
- [42] T. K. Hyster, L. Knörr, T. R. Ward, T. Rovis, *Science* **2012**, *338*, 500–503.
- [43] M. Presset, D. Oehlrich, F. Rombouts, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1528–1531.
- [44] Z. Shi, C. Grohmann, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5393–5397; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5503–5507.
- [45] S. Cui, Y. Zhang, Q. Wu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3421–3426.
- [46] T. A. Davis, T. K. Hyster, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14181–14185; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14431–14435.

- [47] a) Z. Shi, M. Boultadakis-Arapinis, D. C. Koester, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2650–2652; b) L. Chabaud, Q. Raynal, E. Barre, C. Guillou, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3880–3884.
- [48] B. Ye, P. A. Donets, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 507–511; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 517–521.
- [49] N. J. Webb, S. P. Marsden, S. A. Raw, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4718–4721.
- [50] M. D. Wodrich, B. Ye, J. F. Gonthier, C. Corminboeuf, N. Cramer, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15409–15418.
- [51] S.-S. Zhang, J.-Q. Wu, Y.-X. Lao, X.-G. Liu, Y. Liu, W.-X. Lv, D.-H. Tan, Y.-F. Zeng, H. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6412–6415.
- [52] J.-Q. Wu, Z.-P. Qiu, S.-S. Zhang, J.-G. Liu, Y.-X. Lao, L.-Q. Gu, Z.-S. Huang, J. Li, H. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 77–80.
- [53] T. K. Hyster, D. M. Dalton, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 254–258.
- [54] W. Yang, S. Wang, Q. Zhang, Q. Liu, X. Xu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 661–664.
- [55] H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318–7322; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7430–7434.
- [56] R. Zeng, C. Fu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9597–9600.
- [57] R. Zeng, S. Wu, C. Fu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18284–18287.
- [58] B. Ye, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 636–639.
- [59] R. Zeng, J. Ye, C. Fu, S. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1963–1970.
- [60] S. Wu, R. Zeng, C. Fu, Y. Yu, X. Zhang, S. Ma, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2275–2285.
- [61] J. Karthikeyan, R. Haridharan, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12343–12347; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12509–12513.
- [62] N. Senthilkumar, K. Parthasarathy, P. Gandeepan, C.-H. Cheng, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2175–2181.
- [63] J. Zheng, Y. Zhang, S. Cui, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3560–3563.
- [64] S. Prakash, K. Muralirajan, C.-H. Cheng, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13362–13364.
- [65] T. K. Hyster, K. E. Ruhl, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5364–5367.
- [66] H.-W. Lam, K.-Y. Man, W.-W. Chan, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4112–4116.
- [67] S. Cui, Y. Zhang, D. Wang, Q. Wu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3912–3916.
- [68] B. Ye, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7896–7899; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8030–8033.
- [69] Y. Zhang, D. Wang, S. Cui, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2494–2497.
- [70] J. Shi, J. Zhou, Y. Yan, J. Jia, X. Liu, H. Song, H. E. Xu, W. Yi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 668–671.
- [71] C. Grohmann, H. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 656–659.
- [72] W. Yang, J. Sun, X. Xu, Q. Zhang, Q. Liu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4420–4422.
- [73] D.-G. Yu, F. de Azambuja, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2754–2758; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2792–2796.
- [74] C. Feng, T.-P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2722–2726; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2760–2764.
- [75] B. Ye, N. Cramer, *Synlett* **2015**, *26*, 1490–1495.
- [76] B. Li, H. Feng, S. Xu, B. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12573–12577.
- [77] S. De Sarkar, W. Liu, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1461–1479.
- [78] L. Ackermann, S. Fenner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548–6551.
- [79] a) B. Li, J. Ma, N. Wang, H. Feng, S. Xu, B. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 736–739; b) R. Manikandan, P. Madasamy, M. Jeganmohan, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 230–234.
- [80] S. Nakanowatari, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16246–16251.
- [81] K. K. Gollapelli, S. Kallepu, N. Govindappa, J. B. Nanubolu, R. Chegondi, *Chem. Sci.* DOI: 10.1039/c6sc01456a.

Eingegangen am 23. Januar 2016
Online veröffentlicht am 1. August 2016
Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen