

Synthesemethoden

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201606599
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201606599

Sterisch anspruchsvolle 2,6-disubstituierte Aniline durch direkte C-N-Bindungsknüpfung an Iod(III)-Zentren

Nicola Lucchetti, Michelangelo Scalone, Serena Fantasia und Kilian Muñiz*

Abstract: 2,6-Disubstituierte Aniline werden bequem durch eine direkte Reaktion zwischen Amidinen und Diaryliodonium-Salzen synthetisiert. Wie anhand von 24 unterschiedlichen Beispielen gezeigt wird, weist die Reaktion eine ungewöhnlich große Substratbreite bezüglich der sterisch anspruchsvollen Aren- und der Stickstoffgruppierung auf, benötigt keinen weiteren Promotor und verläuft über eine direkte reduktive Eliminierung am Iod(III)-Zentrum. Die Effizienz dieses Kupplungsprotokolls wird zudem anhand der kurzen Synthese eines Chemerin-Bindungsinhibitors demonstriert.

Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungsknüpfungen sind für die Synthesechemie von äußerster Wichtigkeit. Direkte Aminierungsverfahren können organische Synthesen entscheidend verschlanken, und sie sind gerade in jenen Fällen von besonderer Bedeutung, in denen keine biosynthetischen Vorläufer existieren.^[1] Ein besonders bekanntes Beispiel einer innovativen C-N-Bindungsbildung besteht in der Synthese von Anilinen mittels übergangsmetallkatalysierter Kupplung von Aminquellen mit Arylhalogeniden oder verwandten Arenquellen. Auf diesem Gebiet haben Palladium^[2] und Kupfer^[3] traditionell die größte Aufmerksamkeit erfahren. Ein alternativer Ansatz beruht auf Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungsknüpfungen unter Verwendung von aktivierten Diaryliodonium-Derivaten,^[4] die als verlässliche Partner in Kupplungsprozessen mit Übergangsmetallen fungieren.^[5] Alternativ können sie an direkten C-N-Kupplungsreaktionen auch in Abwesenheit von Metallpromotoren beteiligt werden – ein Aspekt, der beachtliches Interesse auf biomedizinischem Gebiet geweckt hat. Derartige Beispiele beinhalten

Anilin-Synthesen durch Arylierung von Amidinen,^[6a,b] aromatischen Aminen,^[6c,d] Methoxyaminen,^[6e] Ammoniak^[6f] und Heterocyclen^[6g,h] sowie radikalische Umlagerungen.^[6i] Obwohl Synthesen von Anilinen bereits für eine große Bandbreite von Substraten und Produkten bekannt sind,^[7] bemerkten wir, dass für direkte C-N-Bindungsknüpfungen auf dem Gebiet von 2,6-disubstituierten Anilinderivaten nur wenige Synthesevorschläge existieren.^[8] Dieses Strukturmotiv ist von erheblichem Interesse, da es in einer Reihe von pharmazeutisch interessanten Verbindungen und Herbiziden auftritt. Ausgewählte Beispiele sind in Abbildung 1 gezeigt.

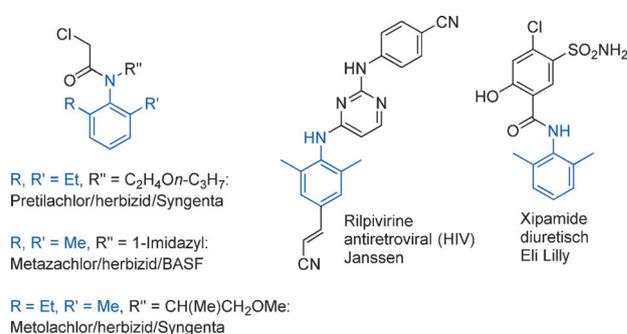


Abbildung 1. Beispiele von Pharmazeutika und Herbiziden, die eine 2,6-Dialkylanilin-Gruppe beinhalten.

Wir weisen hier nach, dass Iod(III)-Verbindungen der generellen Formel $Ar_2I-NPhth$ ($HNPhth = Phthalimid$), die in situ durch Anionenaustausch an bekannten Diaryliodonium-Salzen^[4b,c] erzeugt werden können, eine effiziente reduktive $C(sp^2)-N$ -Bindungsbildung mit besonderer Anwendungsbreite hinsichtlich sterisch anspruchsvoller Arylgruppen eingehen. Im Unterschied zu bestehenden Vorschriften auf diesem Gebiet werden für diese Reaktion keine Übergangsmetallpromotoren benötigt.

Die Reaktion wurde eingangs mit dem Diphenyliodonium-Salz **1a** und Phthalimid als nukleophiler Stickstoffkomponente entwickelt (Tabelle 1).^[9] Durch Behandlung von **1a** mit 5 Äquivalenten an Kaliumphthalimid in siedendem Dichlormethan wurde eine geringe Ausbeute des gewünschten Produkts erhalten (Nr. 1). Ein Wechsel des Lösungsmittels initiierte die Optimierung, und Ausbeuten von 60 % und 54 % wurden für die entsprechenden Reaktionen in Toluol mit 4 bzw. 3 Äquivalenten an Phthalimid erzielt (Nr. 2,3). Alternative Lösungsmittel wie Dichlorethan, Dioxan oder DMF ergaben wenig bis keinen Umsatz.^[10] Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C konnte die Ausbeute auf 67 % gesteigert werden (Nr. 4), während die Zugabe von Chlorbenzol die Löslichkeit von Kaliumphthalimid erhöhte,

[*] N. Lucchetti, Prof. Dr. K. Muñiz
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)
The Barcelona Institute of Science and Technology
Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spanien)
E-Mail: kmuniz@icq.es

Dr. M. Scalone, Dr. S. Fantasia
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Process Research & Development
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel (Schweiz)

Prof. Dr. K. Muñiz
ICREA, Pg. Lluís Companys 23, 08010 Barcelona (Spanien)

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201606599> zu finden.

© 2016 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.

Tabelle 1: Metallfreie C-N-Bindungsknüpfung mit Diphenyliodonium-Salzen: Optimierung der Reaktion.

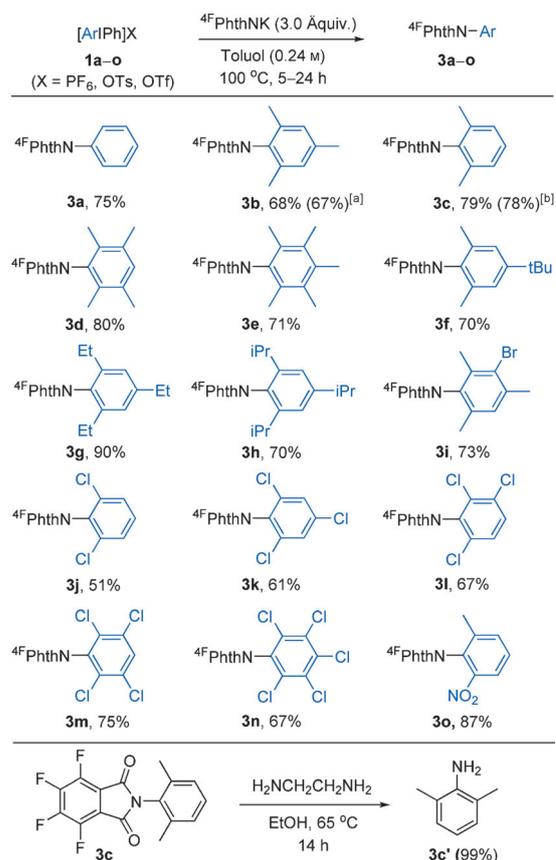

Nr.	Amid (Äquiv)	Lösungsmittel	t [h]	T [°C]	Ausb. [%] ^[a]
1	Phthalimid (5.0)	CH ₂ Cl ₂	44	40	9
2	Phthalimid (4.0)	Toluol	24	84	60
3	Phthalimid (3.0)	Toluol	24	84	54
4	Phthalimid (3.0)	Toluol	24	100	67
5	Phthalimid (2.0)	Toluol/PhCl	24	100	23
6	Phthalimid (2.0)	Toluol/PhCl	24	110	50
7	Phthalimid (2.0)	Toluol/PhCl	24	120	50
8	⁴ FPhthalimid (3.0) ^[b]	Toluol	24	100	75

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Aufreinigung. [b] ⁴FPhthalimid = Tetrafluorphthalimid. Das Produkt ist *N*-Phenyl-Tetrafluorphthalimid **3a**.

jedoch auf Kosten der Ausbeute (Nr. 5–7). Letztendlich wurde Tetrafluorphthalimid getestet (Nr. 8). Unter den vormalig besten Bedingungen für Phthalimid führte das Tetrafluorderivat zur Bildung von **3a** mit einer verbesserten Ausbeute von 75 % isoliertem Material.

Der Ersatz des Diphenyliodonium-Salzes **1a** durch das gemischte Reagenz [MesIPh]OTs **1b** ergab eine ausschließliche C-N-Bindungsknüpfung mit der Mesitylgruppe, und *N*-Mesityl-tetrafluorphthalimid **3b** wurde in 68 % Ausbeute erhalten. Ein vergleichbarer bevorzugter Transfer von Mesitylen wurde in verwandten Studien zu Anilinsynthesen mit Diaryliodonium-Reagenzien einschließlich einer Aminierung mit Acetamid beobachtet.^[6c,11] Diese Reaktionen werden durch von hypervalentem Iod initiierte elektrophile Aminierungen von Arenen ergänzt,^[12] obwohl diese Verfahren bislang noch nicht zur Synthese der hier diskutierten 2,6-disubstituierten Aniline eingesetzt wurden.

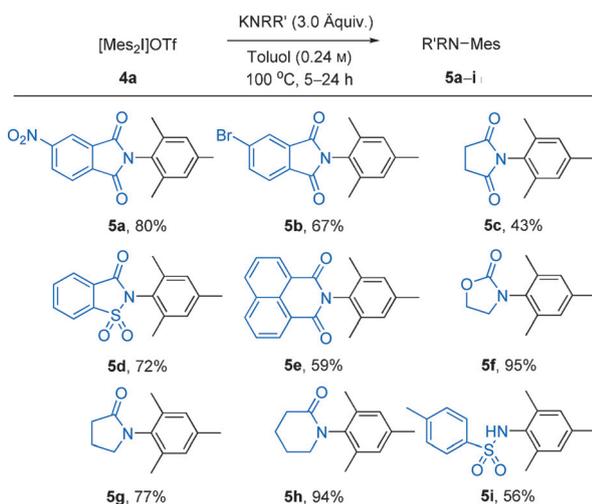
Basierend auf dieser Beobachtung wurde die Arylaminierung für weitere sterisch anspruchsvolle Arylgruppen untersucht (Schema 1). Aufbauend auf der erfolgreichen Bildung von **3b** wurde die 2,6-Disubstitution bevorzugt. In der Tat liefert die gegenwärtige Reaktion für diese spezielle Klasse von Verbindungen exzellente Bedingungen. Die Untersuchung von [Mes₂I]OTf zeigte ein der ursprünglichen Synthese von **3b** identisches Resultat. Aufgrund ihrer ökonomischeren Synthese^[4] wurden im Nachfolgenden gemischte Aryl(phenyl)iodonium-Salze eingesetzt. Auf diesem Weg wird die Aufreinigung erleichtert, da die Verbindungen **3** in Gegenwart von PhI als weiterem Produkt zumeist durch eine einfache Kristallisation erhalten werden. Zusätzlich zu **3a** und **3b** konnten zahlreiche weitere 2,6-disubstituierte Derivate zu den Aminierungsprodukten **3c–f** umgesetzt werden (isoliert in 70–80 % Ausbeute). Das Anilinderivat **3c** wurde zudem in einem 4.6-mmol-Ansatz synthetisiert. Größere *ortho*-Substituenten wie Ethyl oder sogar 2-Propyl wurde ebenfalls toleriert (**3g** und **3h**; 90 bzw. 70 % Ausbeute). Halogensubstitution ist problemlos kompatibel, wie für das Produkt **3i** gezeigt, das über herkömmliche Übergangsmetallkatalyse schwer zugänglich wäre.^[2] Das 2,6-Dichlormotiv und dessen höhersubstituierte Derivate wurden am Beispiel

**Schema 1.** Aminierung von 2,6-disubstituierten Arenen: Anwendungsbreite. [a] Reaktion mit [Mes₂I]OTf (**4a**). [b] Reaktion im 4.6-mmol-Maßstab.

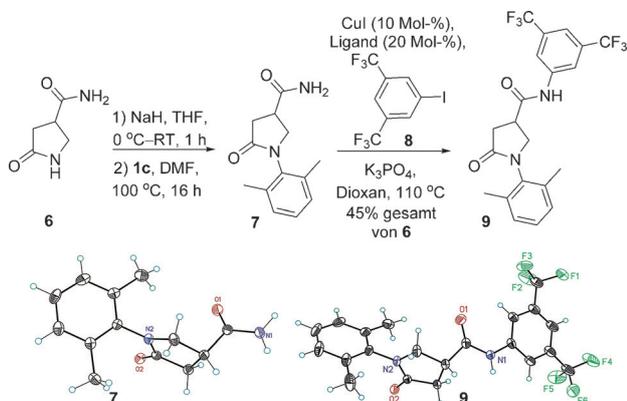
von **3j–3n** untersucht (51–75 % Ausbeute). Schließlich bewies **3o**, mit dem gemischten 2-Nitro-6-Methyl-Muster, dass selbst stereoelektronisch anspruchsvolle Nitrosubstituenten verwendet werden können (87 % Ausbeute). In allen diesen Reaktionen findet ausschließlich die Übertragung des höhersubstituierten Arylrests statt, und das alternative Produkt **3a** wurde in keinem Fall detektiert. Die Attraktivität von Tetrafluorphthalimid als Ammoniakersatz wurde anhand der Entschützung von **3c** durch bequeme Aminolyse zu 2,6-Dimethylanilin **3c'** in quantitativer Ausbeute bestätigt.

Die erfolgreiche Synthese von **3b–o** stellt eine wichtige Erweiterung des Zugangs zu 2,6-disubstituierten Anilinen und ihren höhersubstituierten Derivaten dar.

Die vorgestellte Aminierung ist nicht auf Phthalimid und Tetrafluorphthalimid beschränkt. Unter Verwendung von Dimesityliodonium(III)-triflat als Arylpartner ergeben andere Phthalimide wie 4-Nitrophthalimid und 4-Bromphthalimid ähnliche gute Ergebnisse (Schema 2, Produkte **5a,b**). Weitere erfolgreiche Stickstoffquellen schließen Succinimid (Produkt **5c**), Saccharin (Produkt **5d**) und 1,8-Naphthalimid (Produkt **5e**) ein, die zu 43–72 % Ausbeute führen. Zudem gehen die pharmazeutisch wichtigen Substanzklassen der Oxazolidinone und Lactame ebenfalls entsprechende Arylierungen ein, wie anhand der drei Beispiele **5f–h** gezeigt werden konnte (77–95 % Ausbeute). Während gewöhnliche Carboxamide nur geringe Reaktivität aufwei-



Scheme 2. Aminierung von $[\text{Mes}_2]\text{OTf}$ (**4a**) mit verschiedenen Stickstoffquellen: Anwendungsbreite.



Scheme 3. Synthese von N,N' -diaryliertem Pyrrolidinoncarboxamid **9** und Strukturen von **7** und **9** im Festkörper. Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

sen, lieferte Tosylamid eine glatte Arylierung zu **5i** (56% Ausbeute).

Die Bedeutung der neuen Kupplung wurde weiterhin anhand einer kurzen Synthese des N,N' -diarylierten Pyrrolidinoncarboxamids **9** verdeutlicht (Scheme 3). Diese Verbindung ist repräsentativ für eine Gruppe von Bindungsinhibitoren des chemischen Lockstoffpeptids Chemerin an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor ChemR23. Eine beschriebene Synthese beinhaltet eine lineare Sequenz basierend auf vorgefertigten Anilinen.^[13] Mit unserer neuen C-N-Kupplungsmethode als Schlüsselumsetzung konnte die bequeme schutzgruppenfreie Synthese von der selektiven N-Arylierung des kommerziell erhältlichen Carboxamids **6** ausgehen. Die zweite N-Arylierung an der freien Amidgruppe in **7** erzeugt den Inhibitor **9**, der ausgehend von **6** in 45% Gesamtausbeute erhalten wird.^[14,15] In Abhängigkeit von der gewählten Arylgruppe sollte somit eine schnelle strukturelle Diversifizierung zum Aufbau von neuen Pharmakandidaten durch verbesserte C-N-Kupplung möglich sein.

Mechanistisch betrachtet sollte die Reaktion unter Anionenaustausch am Iodzentrum erfolgen, wobei der Eintritt



Scheme 4. Synthese der Diaryliodonium(III)-Amidato-Komplexe **11a,b** und Strukturen der Produkte im Festkörper.^[14] Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: **11a**: N1-I1 2.874(1); N1-I1-C1 170.09(5), N1-I1-C7 79.57(5). **11b**: N1-I1 2.758(2), N1-I1-C1 174.95(9), N1-I1-C7 86.29(8).

des Tetrafluorphthalimids vor der eigentlichen Anilinbildung erfolgt. Um diesen Zusammenhang einer direkten C-N-Bindungsknüpfung ausgehend von Diaryliodonium-Salzen mit definierten Imidatogruppen zu untersuchen, synthetisierten wir zwei Derivate mit unterschiedlichen Stickstoffeinheiten (Scheme 4). Verbindung **11a** enthält die Bistosylimidgruppe, die die Standard-Stickstoffquelle in unserer kürzlich entwickelten Iod(III)-vermittelten Aminierungsschemie darstellt.^[16,17] Durch elektrophile Aktivierung von Benzol war **11a** ausgehend von dem bekannten Iod(III)-Derivat **10**^[16a] leicht zugänglich. Verbindung **11b** weist das Tetrafluorphthalimid-Anion auf und wurde durch Amidaustausch an **11a** oder aus **1a** hergestellt. Diese letzte Synthese beweist die generelle Möglichkeit des Anionenaustauschs zugunsten von Phthalimiden in den Komplexen **1a–o**. Laut Röntgenstrukturanalyse zeigen beide Verbindungen **11a,b** die erwartete T-förmige Konstitution am zentralen Iodatome unter lediglich geringer Abweichung des N-I-C-Bindungswinkel von der Linearität.^[14] Die jeweiligen Iod-Stickstoff-Bindungen von 2.874(1) und 2.758(2) Å sind vergleichbar und länger als die N-I-Bindung in einem verwandten Iod(III)-Derivat von Minakata, das eine nukleophile Phthalimidquelle unter oxidativen Bedingungen erzeugt.^[18] Das vorliegende Reaktivitätsbild verdeutlicht den anionischen Charakter von Tetrafluorphthalimid in **11b**, was die Beteiligung von elektrophilen Aminierungswegen, wie sie häufig in der hypervalenten Iodchemie auftreten,^[12,19] ausschließt.

Es ist zudem illustrativ, dass **11a** und **11b** ein wesentlich unterschiedliches chemisches Reaktionsverhalten zeigen. Aufgrund der starken Stabilisierung der Bistosylimid-Gruppe als Stickstoffquelle ist die Iod(III)-Verbindung **11a** beständig gegen die reduktive Bildung einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung.^[10] Selbst bei langem Erwärmen in Toluol-Lösung wurde lediglich nicht umgesetztes Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Dagegen geht isoliertes **11b** bereitwillig eine thermisch induzierte quantitative Bildung des C-N-Kupplungsproduktes **3a** ein, die mit einer ausgeprägten Kinetik erster Ordnung und der erwarteten Temperaturabhängigkeit

einhergeht.^[10] Die Reaktion konnte somit mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie bei unterschiedlichen Temperaturen zwischen 80 und 110 °C unter Verwendung einer Toluol-DMF-Lösung zur Gewährleistung homogener Bedingungen beobachtet werden.^[20] Eine Arrhenius-Auftragung^[10] liefert einen Wert für die Aktivierungsenergie von 34.8 kcal mol⁻¹ hinsichtlich der C-N-Bindungsbildung aus **11b**, die im Einklang mit der experimentell benötigten hohen Reaktionstemperatur ist. Die entsprechende Eyring-Auftragung führt zu einer Reaktionsenthalpie $\Delta\Delta H^\ddagger$ von 34.1 kcal mol⁻¹ und einer Entropie von $\Delta\Delta S^\ddagger = 105.5$ JK⁻¹. Dieses Bild stützt die Annahme eines geordneten Übergangszustands **A**, in dem die ursprüngliche N-I-Bindung dissoziiert ist und die Produktbildung über ein Drei-Zentren-vier-Elektronen-Motiv erfolgt (Abbildung 2).^[2,21,22] Dieser Schritt erinnert an verwandte

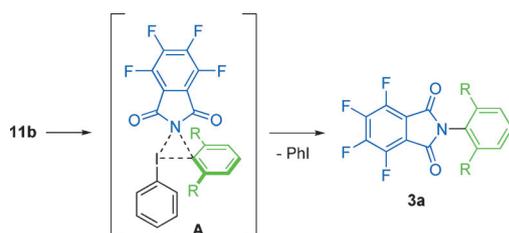


Abbildung 2. Mechanistischer Verlauf der C-N-Bindungsknüpfung.

Mechanismen in der Übergangsmetallchemie. Er wird weiterhin durch das 2,6-Disubstitutionsmuster begünstigt, das zusätzliche sterische Anforderungen an den Übergangszustand **A** einbringt und somit die reduktive Eliminierung mit vorhersagbarer Regioselektivität vermittelt.^[23] Reduktive Eliminierungen an Diaryliodonium(III)-Derivaten durch einen **A** entsprechenden Übergangszustand wurden bereits früher von Ochiai angenommen.^[24]

Zusammengefasst haben wir eine neue Vorschrift für die schnelle und produktive Synthese von 2,6-disubstituierten Anilinen und ihren höhersubstituierten Derivaten entwickelt. Diese Reaktion verläuft über eine direkte reduktive C-N-Bindungsbildung, die ein übergangsmetallartiges Verhalten des Iod(III)-Reagenzes beinhaltet. Dieser Ansatz ist auf viele Arylgruppen und Stickstoffquellen anwendbar. Er vereinfacht die Synthese dieser Klasse von Verbindungen deutlich und sollte eine größere strukturelle Diversifizierung derartiger Anilineinheiten für pharmazeutische Screenings bereitstellen.

Danksagung

Wir danken F. Hoffmann-La Roche Ltd., dem Spanischen Ministerium für Wirtschaft und Wettbewerbsfähigkeit (MEC) und FEDER (CTQ2014-56474R-Projekt für K.M., Severo-Ochoa-Exzellenz-Akkreditierung 2014–2018 für ICIQ, SEV-2013-0319) für finanzielle Unterstützung sowie E. Escudero-Adán für die Kristallstrukturanalysen.

Stichwörter: Aminierungen · Aniline · Arylierungen · Hypervalente Iodverbindungen · Phthalimid

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13335–13339
Angew. Chem. **2016**, *128*, 13529–13533

- [1] a) A. Ricci, *Modern Amination Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) A. Ricci, *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; c) R. Hili, A. K. Yudin, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284–287.
- [2] a) L. Jiang, S. L. Buchwald in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Vol. 2, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 699; b) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131–209; c) J. F. Hartwig, *Synlett* **2006**, 1283–1294; d) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–1544; e) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27–50; f) J. Kim, H. J. Kim, S. Chang, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3201–3213; g) J. Jiao, K. Murakami, K. Itami, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 610–633.
- [3] a) F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185; b) F. Ullmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *332*, 38–81; c) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131; d) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068–5083; e) B. Renger, *Synthesis* **1985**, 856–860.
- [4] a) V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, Chichester, **2013**; b) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9214–9234; c) K. Aradi, B. L. Tóth, G. L. Tolnai, Z. Novák, *Synlett* **2016**, 1456–1485.
- [5] a) B. Berzina, I. Sokolovs, E. Suna, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 7008–7014; b) I. Sokolovs, D. Lubriks, E. Suna, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6920–6928; c) K. Matsuzaki, K. Okuyama, E. Tokunaga, N. Saito, M. Shiro, N. Shibata, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3038–3041; d) D. Lubriks, I. Sokolovs, E. Suna, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15436–15442; e) F. Xie, Z. Zhang, X. Yu, G. Tang, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7405–7409; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7513–7517; f) P. Li, G. Cheng, H. Zhang, X. Xu, J. Gao, X. Cui, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8156–8162.
- [6] a) F. Tinnis, E. Stridfeldt, H. Lundberg, H. Adolfsson, B. Olofsson, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2688–2691; b) J. Bergman, B. Stensland, *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1–10; c) J. Malmgren, S. Santoro, N. Jalalian, F. Himo, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10334–10342; d) M. A. Carroll, R. A. Wood, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11349–11354; e) N. Lucchetti, M. Scalone, S. Fantasia, K. Muñoz, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2093–2099; f) J. Li, L. Liu, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 10485–10487; g) Z. Gonda, Z. Novák, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16801–16806; h) T. Bihari, B. Babinszki, Z. Gonda, S. Kovács, Z. Novák, A. Stirling, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5417–5422; i) J. Peng, C. Chen, Y. Wang, Z. Lou, M. Li, C. Xi, H. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7574–7578; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7722–7726.
- [7] *The Chemistry of Anilines*, Vol. 1,2 (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley, New York, **2007**.
- [8] Für einen nichtverwandten Ansatz unter Verwendung von Triarylbismut-Verbindungen: A. Fedorov, S. Combes, J.-P. Finet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1341–1352.
- [9] Für nichtverwandte metallfreie Aminierungen von Arenen mit Phthalimid: a) T. W. Greulich, C. G. Daniluc, A. Studer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 254–257; b) H. J. Kim, J. Kim, S. H. Cho, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16382–16385; c) A. A. Kantak, S. Potavathri, R. A. Barham, K. M. Romano, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19960–19965.
- [10] Siehe die Hintergrundinformationen für Details.
- [11] a) T. B. Petersen, R. Khan, B. Olofsson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3462–3465; b) B. Wang, J. W. Graskemper, L. Qin, S. G. Di-Magno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4079–4083; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4173–4177.

- [12] Reviews: a) R. Narayan, S. Manna, A. P. Antonchick, *Synlett* **2015**, 1785–1803; b) R. Samanta, K. Matcha, A. P. Antonchick, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5769–5804.
- [13] T. T. Charvat, H. Chu, A. Krasinski, C. W. Lange, M. R. Leleti, J. P. Powers, S. Punna, T. J. Sullivan, S. Ungashe, WO 035332A1, **2011**.
- [14] CCDC-1491279 (**11a**), -1491280 (**11b**), -1491282 (**9**) und -1491281 (**7**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.
- [15] In einer unabhängigen Synthese wird **7** in 35% Ausbeute erhalten.^[10]
- [16] Ausgewählte Beispiele: a) J. A. Souto, C. Martínez, I. Velilla, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1324–1328; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1363–1367; b) J. A. Souto, Y. González, Á. Iglesias, D. Zian, A. Lishchynskiy, K. Muñiz, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1103–1111; c) L. Fra, A. Millán, J. A. Souto, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7349–7353; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 7477–7481.
- [17] K. Kiyokawa, S. Yahata, T. Kojima, S. Minakata, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4646–4649.
- [18] K. Kiyokawa, T. Kosaka, T. Kojima, S. Minakata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13719–13723; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 13923–13927.
- [19] Für Reaktionen mit elektrophilen Stickstoffatomen nach Aktivierung mit PIFA: I. Tellitu, E. Domínguez, *Trends Heterocycl. Chem.* **2011**, 15, 23–32.
- [20] Dieser positive Aktivierungsparameter unter den Bedingungen der NMR-Studie deutet auf die Beteiligung eines stark gebundenen DMF-Moleküls am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt hin. Damit wird die reduktive Eliminierung durch ein vorgeschaltetes Gleichgewicht zwischen **11b** und **11b(dmf)** verzögert. Es ist bekannt, dass koordinierende Lösungsmittel im Allgemeinen die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung von Aryliodiden aus Diaryliodonium-Salzen herabsetzen. Siehe Lit. [4b] für Details.
- [21] Ein alternativer Mechanismus würde ein anfängliches O-I-Intermediat beinhalten, wie es bereits für die Enolat-Arylierung diskutiert wurde (für Einzelheiten siehe Lit. [6c] und P.-O. Norrby, T. B. Petersen, M. Bielawski, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8251–8254). Dieses ambidente Verhalten kann für unsymmetrische Amide wie Saccharin in Betracht kommen. Eine derartige O-I-Bindungsbildung wäre jedoch für nichtpolarisierte Fälle wie Phthalimide, die ausschließlich über ihr Stickstoffatom koordinieren, unwahrscheinlich. Für eine neuere Diskussion zu diesem Zusammenhang: C. Martínez, E. Pérez, Á. Iglesias, E. C. Escudero-Adán, K. Muñiz, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2998–3001.
- [22] a) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8232–8245; b) S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3584–3591.
- [23] a) K. M. Lancer, G. H. Wiegand, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3360–3364; b) Y. Yamada, K. Kashima, M. Okawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 3179–3180; c) Y. Yamada, M. Okawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 1860–1863; d) S. Martín-Santamaría, M. A. Carroll, C. M. Carroll, C. D. Carter, V. W. Pike, H. S. Rzepa, D. A. Widdowson, *Chem. Commun.* **2000**, 649–650; e) M. A. Carroll, S. Martín-Santamaría, V. W. Pike, H. S. Rzepa, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 2707–2714.
- [24] a) T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3360–3367; b) M. Ochiai, Y. Takaoka, K. Sumi, Y. Nagao, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1382–1384; c) M. Ochiai, T. Shu, T. Nagaoka, Y. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2130–2138.

Eingegangen am 7. Juli 2016

Online veröffentlicht am 21. September 2016