

# Kombinierte Rhodium- und Photoredoxkatalyse in der C-H-Funktionalisierung von Arenen: oxidative Heck-Reaktionen mit sichtbarem Licht\*\*

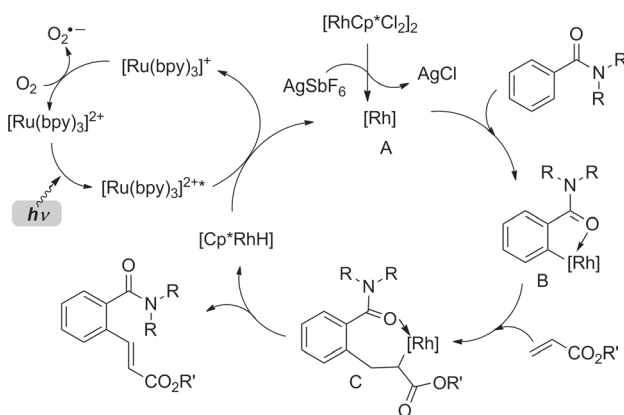
David C. Fabry, Jochen Zoller, Sadiya Raja und Magnus Rueping\*

**Abstract:** Direkte oxidative metallkatalysierte C-H-Funktionalisierungen von Arenen haben sich in den letzten Jahren zu einem wichtigen Gebiet der organischen Synthesechemie entwickelt. Häufig werden in diesen Reaktionen (über)stöchiometrische Mengen an organischen oder anorganischen Oxidantien verwendet. Die Kombination von Rhodiumkatalyse und Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht ermöglichte nun die direkte katalytische C-H-Olefinierung von Arenen. Geringe Mengen (1 Mol-%) des Photoredoxkatalysators und milde Reaktionsbedingungen erlauben eine effiziente C-H-Funktionalisierung mit guter Substratbreite.

C-H-Aktivierung und -Funktionalisierung haben sich in den vergangenen Jahren als vielseitiges Werkzeug in der organischen Chemie bewährt.<sup>[1]</sup> Außerdem hat sich die metallkatalysierte C-H-Funktionalisierung als eine gute Methode zum Aufbau komplexer Naturstoffe etabliert,<sup>[2]</sup> wobei hier die oxidative Heck-Reaktion besondere Aufmerksamkeit erhielt, da bei ihr eine Vielzahl an Metallen, z. B. Palladium, Rhodium oder Ruthenium, die Einführung präparativ wertvoller Bausteine ermöglicht.<sup>[3]</sup> So beschrieben Miura et al. die erste Rh-katalysierte *ortho*-Mono- und -Bisolefinierung von Phenylpyrazolen mit Alkenen.<sup>[1a,o,p,4,5]</sup> Dabei stellte Cu(OAc)<sub>2</sub> das Regenerieren des Rhodiumkatalysators sicher. Glorius et al. berichteten über eine rhodiumkatalysierte Olefinierung und Vinylierung von Arenen mithilfe eines dirigierenden Acetamidmotivs bzw. mit Cu(OAc)<sub>2</sub> als Oxidans.<sup>[6,7]</sup> Liu et al.<sup>[7a]</sup> sowie Feng und Loh<sup>[7b]</sup> zeigten, dass dieses Katalysesystem auch auf Phenylcarbamate mit überstöchiometrischen Mengen Cu(OAc)<sub>2</sub> übertragbar ist. Wie mehrere Arbeitskreise unabhängig voneinander nachgewiesen haben, ist die oxidative Heck-Reaktion bei Verwendung eines Rh-<sup>[6a,7c,d]</sup> oder Ru-Katalysators<sup>[8,9]</sup> und unterschiedlicher Mengen Cu(OAc)<sub>2</sub> auch mit anderen Substratklassen möglich.

Nichtsdestotrotz bedeutet die Notwendigkeit dirigierender Strukturmodule und relativ harscher Reaktionsbedingungen, dass diese Methode nicht sonderlich nachhaltig ist,

und insbesondere die Abhängigkeit von stöchiometrischen Mengen eines externen Oxidans ist ein erheblicher Nachteil dieser Olefinierungen. Das externe Oxidans dient zur Reoxidation des intermediär durch  $\beta$ -H-Eliminierung gebildeten Metall-Hydrid-Komplexes. Auch wenn in den letzten Jahren vermehrt Umsetzungen beschrieben wurden, die ein internes Oxidans nutzen, bleibt die Abhängigkeit von speziellen funktionellen Gruppen bestehen, die eine generelle Eignung für die Synthese komplexer Substratklassen verhindert.<sup>[10]</sup> Basierend auf unseren Arbeiten zur Photoredoxkatalyse<sup>[11]</sup> stellten wir uns die Frage, ob die Rezyklisierung des Metallkatalysators in der oxidativen Olefinierungsreaktion mithilfe eines photoredoxbasierten Prozesses gelingen könnte (Schema 1).<sup>[12,13]</sup>



**Schema 1.** Arbeitshypothese für die kombinierte rhodium-/photoredoxkatalysierte C-H-Funktionalisierung.

Hier berichten wir über die erste Kombination von Rhodium- und Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht in der direkten, oxidativen C-H-Olefinierung von Arylamiden.

Erste Studien mit dem Photoredoxkatalysator [Ru(bpy)<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> bei der rhodiumkatalysierten C-H-Funktionalisierung von Amid **1a** mit Akzeptor **2a** ergaben nach 16 h Reaktionszeit eine beachtliche Ausbeute (65 %) an olefiniertem Produkt **3a** (Tabelle 1, Eintrag 7).<sup>[14,15]</sup> Dabei ist nicht nur hervorzuheben, dass 1 Mol-% des Photoredoxkatalysators für die beschriebene Reaktion ausreicht, sondern auch, dass die sonst üblichen hohen Temperaturen von 120 °C auf moderate 80 °C gesenkt werden konnten. Ein Lösungsmitteltest legte anschließend offen, dass chlorierte Lösungsmittel zu Umsatz führen und Chlorbenzol mit einer Ausbeute an **3a** von 89 % das beste Lösungsmittel ist (Tabelle 1, Eintrag 8).

Um die Rolle des Photoredoxkatalysators genauer zu beleuchten, wurde die Standardreaktion einmal ohne Pho-

[\*] M. Sc. D. C. Fabry, Dipl.-Chem. J. Zoller, Dr. S. Raja, Prof. Dr. M. Rueping  
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen  
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)  
E-Mail: magnus.rueping@rwth-aachen.de

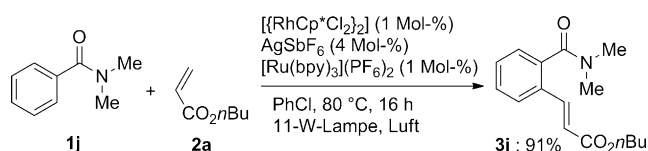
[\*\*] Wir danken dem Europäischen Forschungsrat für die Förderung dieser Forschung (siebtes Rahmenprogramm der Europäischen Union (FP/2007-2013) / ERC Grant Agreement 617044 (SunCat-Chem)).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201400560> zu finden.



Reaktion hat. Da Glorius et al.<sup>[19]</sup> über halogenierte Arene als stöchiometrische Oxidationsmittel berichtet haben, testeten wir deuteriertes Chlorbenzol, beobachteten damit aber keine Bildung von Pentadeuteriumbenzol. Somit kann Chlorbenzol als Oxidationsmittel ausgeschlossen werden. Weiterhin war kein Einbau von Deuterium in das olefinierte Produkt **3a** nachweisbar.

Um auszuschließen, dass die *N*-Methoxygruppe des Weinreb-Amids als internes Oxidationsmittel dient,<sup>[10b]</sup> wurde eine Reaktion mit dem Dialkylamid **1j** durchgeführt (Schema 2). Angesichts einer Ausbeute von 91% für das



**Schema 2.** Kontrollreaktion zum Ausschluss eines internen Oxidationsmittels.

korrespondierende Produkt **3j** lässt sich ein internes Oxidationsmittel ausschließen, und die Reoxidation ist ausschließlich auf den Photoredoxkatalysator zurückzuführen. Dies zeigt außerdem, dass das Carbonylsauerstoffatom oder das Amidstickstoffatom als dirigierende Gruppe fungiert, um den Rh-Komplex zu stabilisieren und die C-H-Insertion zu ermöglichen.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen und einem generellen Verständnis des Mechanismus in Händen wurde die Substratbreite der Reaktion untersucht. Elektronenarme Arylamide konnten in sehr guten Ausbeuten (Tabelle 3, **3b** 84%) umgesetzt werden. Gute Ausbeuten wurden auch für elektronenreiche Arene erzielt (Tabelle 3, **3c** 63%, **3d** 59%). Um den präparativen Nutzen der dualen Katalyse weiter zu untersuchen, wurden verschiedenste terminale Olefine getestet. Dabei ergab sich, dass die Reaktion nicht auf unterschiedliche Acrylate beschränkt ist, die in guten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden konnten (**3e–g**), sondern auch Vinylsulfone (**3h**) und -silane (**3i**) als Elektrophil akzeptiert wurden.

Da beim Ausschluss eines internen Oxidans bereits gezeigt werden konnte, dass nicht nur Weinreb-Amide, sondern auch Alkylamide umgesetzt werden können (Schema 2), wurden für diese Substratklasse ebenfalls elektronische und sterische Einflüsse untersucht. Ähnlich wie bei den Weinreb-Amiden werden elektronenreiche ebenso wie elektronenarme Arene akzeptiert (**3k–m**). Auch cyclische Amide (**3q,r**) und Hydroxyalkylamide (**3s**) konnten in guten Ausbeuten umgesetzt werden. Letzteres belegt zudem die Toleranz der Reaktion gegenüber ungeschützten Hydroxygruppen und damit die Attraktivität der Methode für die Synthese komplexerer Verbindungen. Wie bei den Weinreb-Amiden haben Änderungen am eingesetzten Acrylat einen eher geringen Einfluss. Die Substratbreite ließ sich mit moderaten bis sehr guten Ausbeuten auf sekundäre (**3t,u**) und primäre Alkylamide (**3n**) erweitern, was die Reaktion als eine generell anwendbare Methode für die *ortho*-Olefinierung unterschiedlicher Amide kennzeichnet.

**Tabelle 3:** Substratbereich der Arylamidolefinierung.<sup>[a]</sup>

<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3c</b>
91%	84%	63%
<b>3d</b>	<b>3e</b>	<b>3f</b>
59%	96%	71%
<b>3g</b>	<b>3h</b>	<b>3i</b>
72%	69%	47%
<b>3j</b>	<b>3k</b>	<b>3l</b>
91%	62%	70%
<b>3m</b>	<b>3n</b>	<b>3o</b>
54%	57%	77%
<b>3p</b>	<b>3q</b>	<b>3r</b>
65%	60%	89%
<b>3s</b>	<b>3t</b>	<b>3u</b>
67%	71%	64%

[a] Reaktionsbedingungen: 0.2 mmol Arylamid **1**, 2 Äquiv. Acrylat **2**, 1 mL Chlorbenzol, Bestrahlung aus 3 cm Entfernung. Ausbeute nach chromatographischer Reinigung.

Wir haben hier somit ein duales Katalysekonzept zur *ortho*-Olefinierung von Arylamiden vorgestellt und seine Eignung für eine Vielzahl an Substraten aufgezeigt. Der Ersatz von häufig (über)stöchiometrischen Mengen Oxidans durch einen Photoredoxkatalysator macht dieses System zu einer umweltfreundlicheren Alternative. Derzeit versuchen wir, diese neue Art der kombinierten Katalyse auf andere Substratklassen und Metallkatalysatoren zu übertragen.

Eingegangen am 18. Januar 2014  
Online veröffentlicht am 27. August 2014

**Stichwörter:** C-H-Aktivierung · Olefinierungen ·  
Oxidative Heck-Reaktionen · Photoredoxkatalyse ·  
Rhodiumkatalyse

- [1] Übersichten zur C-H-Aktivierung und -Funktionalisierung: a) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; c) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931; d) J.-Q. Yu, Z.-J. Shi, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 1–383; e) P. Herrmann, T. Bach, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2022–2038; f) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345; g) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780–1824; h) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; i) O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902–4911; j) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068–5083; k) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761; l) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; m) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946; n) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918; o) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678; p) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814–825; q) K. Hirano, M. Miura, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10704–10714; r) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382–10401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236–10254; s) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375.
- [2] Übersichten zur C-H-Aktivierung in Totalsynthesen: a) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417–424; b) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885–1898; c) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976–1991; d) D. Y.-K. Chen, S. W. Youn, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452–9474; e) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9092–9142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009.
- [3] a) „Oxidative Heck-Type Reactions“: E. M. Ferreira, H. Zhang, B. M. Stoltz, *The Mizoroki-Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 345–382; b) J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170–1214.
- [4] N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7094–7099.
- [5] Übersichten zur Rh-katalysierten oxidativen Kupplung von aromatischen Substraten mit Alkenen, Alkinen und Arenen: a) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; b) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31–41.
- [6] a) F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9982–9983; b) F. W. Patureau, T. Besset, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1096–1099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1064–1067.
- [7] Einige Veröffentlichungen über Rh-katalysierte *ortho*-C-H-Aktivierungen/Olefinierungen von Arenen: a) T.-J. Gong, B. Xiao, Z.-J. Liu, J. Wan, J. Xu, D.-F. Luo, Y. Fu, L. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3235–3237; b) C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10458–10460; c) S. H. Park, J. Y. Kim, S. Chang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2372–2375; d) N. Schröder, T. Besset, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 579–583; e) C. Wang, H. Chen, Z. Wang, J. Chen, Y. Huang, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7354–7357; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7242–7245; f) B. Liu, Y. Fan, Y. Gao, C. Sun, C. Xu, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 468–473; einige rhodiumkatalysierte C-H-Funktionalisierungen unter Bildung von Heterocyclen: Lit. [1a,o,p,5].
- [8] a) K. Padala, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6144–6147; b) P. B. Arockiam, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3075–3078; c) K. Padala, S. Pimparkar, P. Madasamy, M. Jeganmohan, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7140–7142; d) Y. Hashimoto, T. Orloff, K. Hirano, T. Satoh, C. Bolm, M. Miura, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 151–153; e) K. Padala, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1134–1137.
- [9] Eine Übersicht über die Ru-katalysierte direkte oxidative Alkenylierung von Arenen: S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 886–896.
- [10] Beispiele für interne Oxidantien: a) F. W. Patureau, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2021–2023; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1977–1979; b) S. Rakshit, C. Grohmann, T. Besset, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350–2353; c) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449–6457; d) L. Ackermann, S. Fenner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548–6551; e) B. Li, J. Ma, N. Wang, H. Feng, S. Xu, B. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 736–739; f) L. Xu, Q. Zhu, G. Huang, B. Cheng, Y. Xia, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3017–3024; g) B. Ye, N. Cramer, *Science* **2012**, *338*, 504–506; h) T. K. Hyster, L. Knörr, T. R. Ward, T. Rovis, *Science* **2012**, *338*, 500–503; i) Y. Shen, G. Liu, Z. Zhou, X. Lu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3366–3369.
- [11] Ausgewählte Arbeiten unserer Gruppe: a) M. Rueping, J. Zoller, D. C. Fabry, K. Poschary, R. M. Koenigs, T. E. Weirich, J. Mayer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3478–3481; b) M. Rueping, C. Vila, A. Szadkowska, R. M. Koenigs, J. Fronert, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2810–2815; c) S. Zhu, A. Das, L. Bui, H. Z. Zhou, D. P. Curran, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1823–1829; d) E. Sugiono, M. Rueping, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2457–2462; e) Q. Lefebvre, M. Jentsch, M. Rueping, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1883–1890; f) M. Rueping, C. Vila, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2092–2095; g) C. Vila, M. Rueping, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2056–2059; h) C.-C. Hsiao, H.-H. Liao, E. Sugiono, I. Atodiresei, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9775–9779; i) M. Rueping, C. Vila, T. Bootwicha, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1676–1680; j) H.-H. Liao, C.-C. Hsiao, E. Sugiono, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7953–7955; k) H. Hou, S. Zhu, F. Pan, M. Rueping, *Org. Lett.* **2014**, *16*; l) C. Vila, J. Lau, M. Rueping, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, im Druck; m) M. Nakajima, Q. Lefebvre, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3619–3622; Übersicht: n) M. Rueping, R. M. Königs, I. Atodiresei, *Chemical Photocatalysis* (Hrsg.: B. König), de Gruyter, Berlin, **2013**, S. 169–184.
- [12] Neuester Übersichtsartikel zur kombinierten Photoredox- und Metallkatalyse: N. Hoffmann, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 352–371.
- [13] Jüngste Beispiele kombinierter Übergangsmetall- und Photoredoxkatalyse: a) D. Kalyani, K. B. McMurtrey, S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566–18569; b) M. Rueping, R. M. Koenigs, K. Poschary, D. C. Fabry, D. Leonori, C. Vila, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5170–5174; c) S. Zhu, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11960–11962; d) Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034–9037; e) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505–5508.
- [14] Y. Wang, C. Li, Y. Li, F. Yin, X.-S. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1724–1728.
- [15] Eine Ru-katalysierte C-H-Oxygenierung von zu **1a** ähnlichen Weinreb-Amiden: F. Yang, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 718–720.
- [16] Dies könnte auf ein geringeres Redoxpotential von Iridium in Chlorbenzol zurückgeführt werden, das keine Hydridoxidation mehr ermöglicht. Versuche, die Redoxpotentiale für die verwendeten Katalysatoren zu ermitteln, blieben wegen der geringen Ionenleitfähigkeiten der Komponenten in Chlorbenzol auch bei höheren Temperaturen ohne Erfolg.

- [17] a) A. Bakac, *Dalton Trans.* **2006**, 1589–1596; b) T. S. Teets, D. G. Nocera, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 7192–7201; c) T. S. Teets, T. R. Cook, B. D. McCarthy, D. G. Nocera, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 5223–5233.
- [18] a) P. B. Merkel, R. Nilsson, D. R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1030–1031; b) P. R. Ogilby, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1219–1221; c) P. R. Ogilby, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3423–3430.
- [19] J. Wencel-Delord, C. Nimphius, H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13175–13180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13001–13005.
-