

C-H-Aktivierung

 Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202210825

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202210825

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202210825

Silberfreie C–H-Aktivierung: Strategische Ansätze zur Erschließung des vollen Potenzials von C–H-Aktivierungen in der nachhaltigen organischen Synthese

Arup Mondal und Manuel van Gemmeren*

Professor Frank Glorius zum 50. Geburtstag gewidmet

Ag-Ersatz in der C-H-Aktivierung



Ag-Additive

- schlechte Ökobilanz
- stöchiometrische Metallabfälle
- kostspielig
- nicht skalierbar



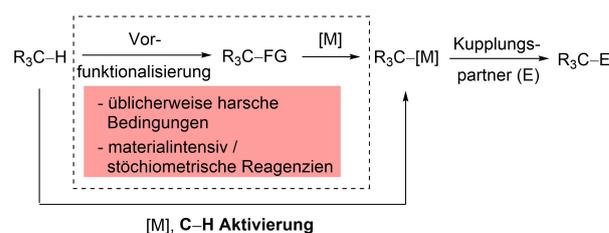
- nachhaltige Synthese
- Elektrochemie
- Photokatalyse
- alternative Oxidationsmittel
- Halogenidfänger
- Skalierbarkeit

Abstract: Die Aktivierung von C–H-Bindungen gilt als eine der attraktivsten Methoden in der organischen Synthesechemie, da sie das Potenzial hat, Synthesewege zu verkürzen und eine gegenüber herkömmlichen Synthesestrategien komplementäre Produktpalette zu erzeugen. Bei vielen aktuellen Methoden werden jedoch Silbersalze als Additive eingesetzt, was zu stöchiometrischem Metallabfall führt und so verhindert, dass das volle Potenzial der C–H-Aktivierung ausgeschöpft werden kann. Daher erhält die Entwicklung von silberfreien Protokollen in letzter Zeit immer mehr Aufmerksamkeit. Mechanistisch kann Silber bei der C–H-Aktivierung verschiedene Funktionen erfüllen, sodass die Vermeidung des Einsatzes von Silber unterschiedliche Ansätze erfordert, je nachdem, welche Funktion es in einem bestimmten Prozess erfüllt. In diesem Aufsatz wird ein Vergleich von silberbasierten und -freien Methoden vorgestellt. Wir konzentrieren uns auf die strategischen Ansätze zur Entwicklung einer silberfreien C–H-Aktivierung und statten den Leser mit dem nötigen Grundwissen aus, um nachhaltige Methoden für die C–H-Aktivierung zu entwickeln.

1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten wurde die Übergangsmetall-katalysierte Aktivierung und Funktionalisierung von C–H-Bindungen als eine der Schlüsselstrategien für die Entwicklung nachhaltiger Methoden in der organischen Synthese erkannt.^[1] Die Möglichkeit, komplexe Moleküle aus einfachen Kohlenwasserstoffen zu bilden, ist im Vergleich zu traditionellen Kreuzkupplungsansätzen von Natur aus wirtschaftlicher, und es können oft komplementäre Produktpaletten erhalten werden (Schema 1 A).^[2] In der Praxis wurden viele Methoden zur C–H-Aktivierung entwickelt, bei denen Silbersalze als Additive zusammen mit dem katalytisch aktiven Übergangsmetall verwendet werden.^[3–5] Trotz ihrer Effizienz bleiben diese Protokolle automatisch weit hinter dem Potenzial zurück, welches die C–H-Aktivierung für die nachhaltige organische Synthese bietet. Daher ist die Entwicklung einer silberfreien C–H-Aktivierung ein wichtiger Schritt in Richtung Nachhaltigkeit und Skalierbarkeit solcher Methoden. Studien, welche mittels verschiedener Strategien den Einsatz von Silberadditiven vermeiden, zeigen, dass Silber für die Funktionsweise dieser Methoden oft nicht grundsätzlich erforderlich ist. In diesem Aufsatz werden wir repräsentative Methoden zur C–H-Aktivierung, die stöchiometrische Silbersalze verwenden, mit verwandten Verfahren vergleichen, die ohne solche Zusätze ablaufen. Allgemeine Ansätze zur Entwicklung silberfreier C–H-Aktivierungsverfahren werden anhand der Rolle, die Silber in den jeweiligen Methoden spielt, diskutiert. Die Diskussion wird dem Leser helfen, Wege zu einer nachhaltigen und skalierbaren C–H-Aktivierung zu

A: Potenzial der C-H-Aktivierung



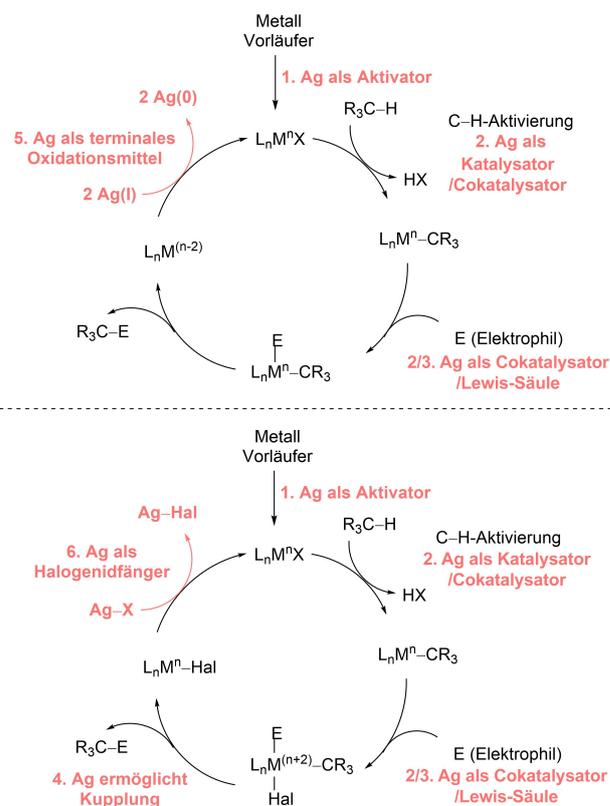
Potenzial:

- umweltfreundliche Synthese
- katalytische Aktivierung
- ökonomische Vorteile
- komplementäre Produkte

Heutige Verfahren verwenden oft stöchiometrisch Silberadditive:

- kostenintensiv
- schlechte Ökobilanz
- nicht skalierbar
- übermäßiger Metallabfall

B: Verschiedene mechanistische Rollen von Silber bei C-H-Aktivierungen



Scheme 1. A) Potenzial von C–H-Aktivierungen. B) Mechanistische Rollen von Silber bei C–H-Aktivierungen.

[*] Prof. Dr. M. van Gemmeren
Otto-Diels-Institut für Organische Chemie
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Otto-Hahn-Platz 4, 24118 Kiel (Deutschland)
E-mail: vangemmeren@oc.uni-kiel.de

Dr. A. Mondal
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 36, 48149 Münster (Deutschland)

© 2022 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. 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.

finden und anzuwenden, die keine stöchiometrischen Silber-salze erfordern.

1.1. Mechanistische Rollen von Silber bei C–H-Aktivierungen

Die Rollen, die Silber bei Übergangsmetall-katalysierten C–H-Aktivierungen einnehmen kann, wurden in verschiedenen experimentellen und computergestützten Arbeiten untersucht und kürzlich in der Literatur zusammengefasst.^[5,6] Die häufigsten Rollen sind in Schema 1B dargestellt. Silber kann dazu beitragen, die aktive Spezies aus einem Metallvorläufer zu erzeugen (1) und kann als Katalysator oder Cokatalysator bei der C–H-Aktivierung fungieren (oft durch Bildung von bi- oder multimetallischen M-Ag-Komplexen)^[4,7] (2). Als Lewis-Säure kann es die Reaktivität des Elektrophils erhöhen (3) und den Kupplungsschritt fördern (4). Zusätzlich kann es als terminales Oxidationsmittel zur Regeneration des aktiven Katalysators (5) oder als Halogenidfänger (6) dienen. In einigen dieser Funktionen, insbesondere bei der Erzeugung des aktiven Katalysators, dient Silber als Katalysator/Cokatalysator oder als Lewis-Säure und wird nur in einer katalytischen Menge eingesetzt. Wenn Silber zentraler Teil des Katalysezyklus ist, kann außerdem keine verallgemeinerbare Strategie vorgeschlagen werden, um es zu ersetzen. Im Gegensatz dazu erfordert die Rolle als terminales Oxidationsmittel oder Halogenidfänger die Verwendung von Silbersalzen in stöchiometrischen Mengen. Im Folgenden werden wir uns auf solche Fälle konzentrieren, bei denen stöchiometrische Mengen von Silber verwendet werden und bei denen somit der Effekt durch die Vermeidung von Silber maximal ist. Diese werden anhand der mechanistischen Rolle von Silber und der Strategien zum Ersatz der stöchiometrischen Silberzusätze dargestellt.

2. Silber als Oxidationsmittel

Der Ersatz von Silber als Oxidationsmittel erfordert einen alternativen Weg, Elektronen aus dem Metall zu entfernen und die aktive Spezies zu regenerieren. Dies wurde mit Hilfe

von Photochemie, Elektrochemie, anderen Oxidationsmitteln und redoxaktiven dirigierenden Gruppen (DG) erreicht. In den nächsten Unterkapiteln werden wir diese Techniken vorstellen und sie mit den entsprechenden, eng verwandten Methoden auf Silberbasis vergleichen. Es sollte erwähnt werden, dass neben den hier besprochenen Methoden auf Silberbasis und den silberfreien Varianten häufig über Methoden berichtet wurde, die andere stöchiometrische Metallsalze (z. B. Cu^{II}-Salze) als Oxidationsmittel verwenden und die den silberfreien Methoden manchmal stark ähneln. Obwohl wir uns auf den Vergleich von silberbasierten und silberfreien Varianten konzentrieren, wird die Existenz solcher Studien an geeigneter Stelle hervorgehoben, um weiteren Kontext zu liefern.

2.1. Photochemische Ansätze

In den letzten Jahren wurde die Photoredox-Katalyse intensiv für Elektronenübertragungsreaktionen eingesetzt, darunter auch Fälle, in denen der Photoredox-Prozess zur Änderung der Oxidationsstufe des Katalysators genutzt wurde.^[8] Dieses Konzept wurde auf C–H-Aktivierungs-/Funktionalisierungsprozesse übertragen.^[9–11]

Die Kupplung von Benzamidderivaten und Olefinen mittels Rh-Katalyse stellt ein attraktives Synthesziel dar. Hierzu berichtete die Gruppe von Glorius 2010 von einer Kupplung unter Verwendung von Cu(OAc)₂ als stöchiometrisches Oxidationsmittel.^[12] Eine analoge Methode, die für Weinreb-Amide geeignet ist, wurde 2013 von Wang und Mitarbeitern beschrieben.^[13]

2021 berichteten Satoh und Mitarbeiter über eine verwandte Rh-katalysierte *ortho*-C–H-Olefinierung von Benzamidderivaten unter Verwendung von Silbercarbonat als stöchiometrischem Oxidationsmittel (Schema 2A).^[14] Das Substrat wird durch Rh^{III} C–H-aktiviert, um das Zwischenprodukt **II** zu bilden, welches nach Carbometallierung und β -Hydrideliminierung zum Produkt umgesetzt wird. Ein reduktiver Eliminierungsprozess erzeugt Rh^I, das durch Silber oxidiert wird, um Rh^{III} zu regenerieren. Die Autoren zeigten, dass verschiedene Substituenten am dirigierenden Stickstoff



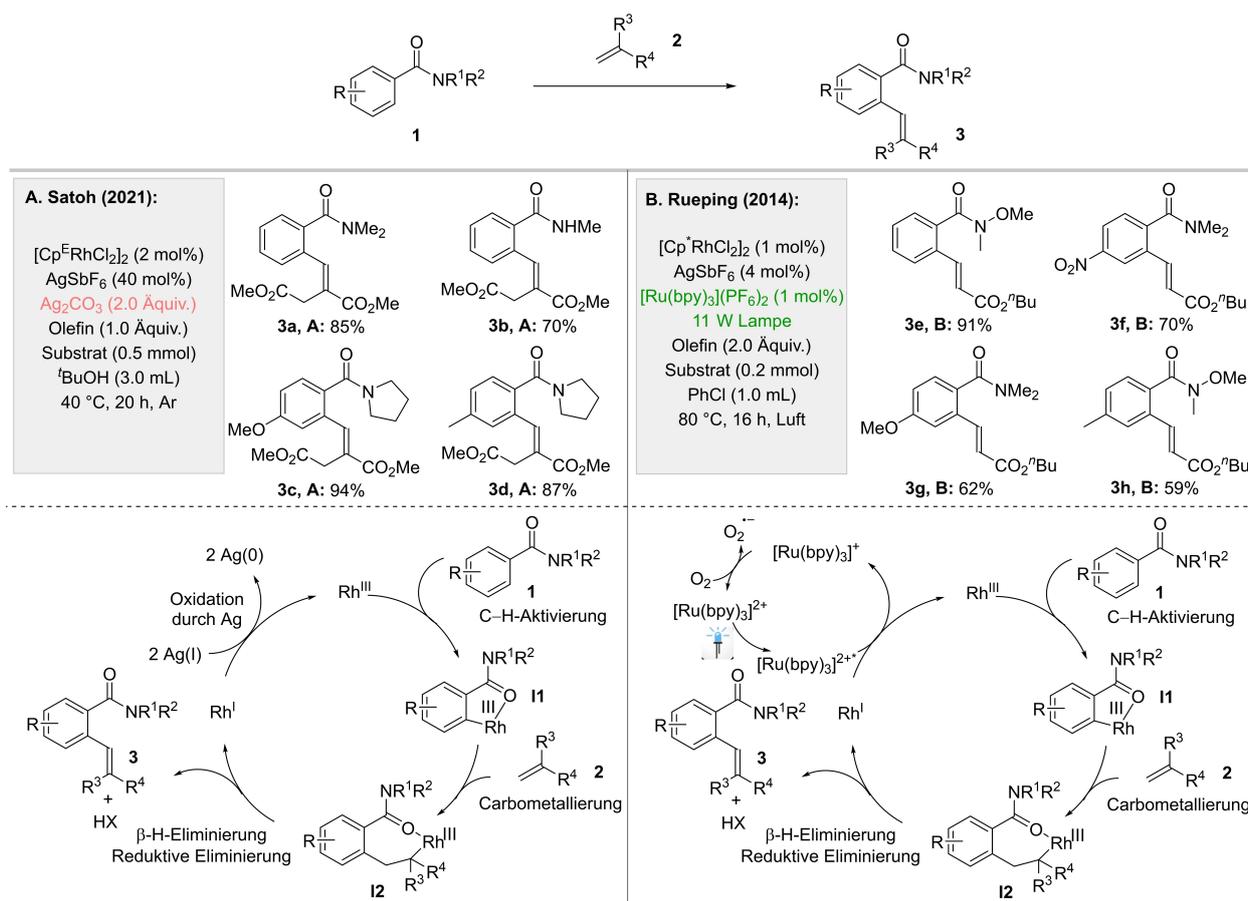
Arup Mondal wurde 1995 in Westbengalen, Indien, geboren. Nach seinem Bachelor-Abschluss in Chemie an der Universität von Kalkutta wechselte er an das Indian Institute of Technology Bombay, wo er den Master-Abschluss in Chemie erlangte. Anschließend wechselte er für die Promotion an das Institut für Organische Chemie der Universität Münster. Im Rahmen der Master- und Doktorarbeit arbeitete er auf dem Gebiet der ligandengesteuerten C–H-Aktivierung. Nach der Promotion im Jahr 2022 arbeitet er derzeit als DFG-Walter-Benjamin-Postdoktorand am California Institute of Technology. Er interessiert sich für Katalyse, Photochemie und die Entwicklung enantioselektiver Methoden.

Er interessiert sich für Katalyse, Photochemie und die Entwicklung enantioselektiver Methoden.



Manuel van Gemmeren studierte Chemie in Freiburg, bevor er in der Gruppe von Prof. Benjamin List am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung promovierte (Abschluss 2014). Nach einem Postdoc-Aufenthalt in der Gruppe von Prof. Rubén Martín am ICIQ in Tarragona gründete er 2016 eine unabhängige Forschungsgruppe an der WWU Münster. Seit 2022 ist er Professor für Organische Chemie an der Universität zu Kiel. Die Forschung im AK van Gemmeren konzentriert sich auf die Entwicklung neuartiger Synthesemethoden, die es ermöglichen, anspruchsvolle Transformationen mit katalysatorgesteuerter Reaktivität und Selektivität durchzuführen.

Manuel van Gemmeren konzentriert sich auf die Entwicklung neuartiger Synthesemethoden, die es ermöglichen, anspruchsvolle Transformationen mit katalysatorgesteuerter Reaktivität und Selektivität durchzuführen.



Schema 2. A) *Ortho*-C–H-Olefinierung mit Ag.^[14] B) Komplementäre Transformation ohne stöchiometrisches Ag.^[15]

unter den Reaktionsbedingungen (**3a–d**) gut toleriert werden und effizient Zugang zu den entsprechenden *ortho*-Olefinierungsprodukten geben. Analog geben Substrate mit elektronschiebenden Methoxy- und Methylgruppen (**3c** bzw. **3d**) ausschließlich das *ortho*-Isomer relativ zur DG. Dieses Protokoll kann mit einem silberfreien Verfahren verglichen werden, das zuvor von Rueping und Mitarbeitern beschrieben wurde (Schema 2B).^[15] Die Autoren verwendeten [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ als Photokatalysator in Kombination mit einer geeigneten Lichtquelle und erreichten insgesamt die gleiche Umwandlung. Wichtig ist, dass in dem Protokoll 4 Mol-% AgSbF₆ für die anfängliche Aktivierung des Rh-Katalysators verwendet wurden. Während des Reoxidationsschritts oxidiert der angeregte Zustand des Photokatalysators Rh^I zu Rh^{III}. Der reduzierte Photokatalysator wird dann durch Sauerstoff oxidiert, um den photokatalytischen Zyklus zu schließen. Die Autoren konnten keine signifikanten Auswirkungen auf die Ausbeute feststellen, wenn das schwach koordinierende PF₆-Gegenanion durch das stärker koordinierende Cl ersetzt wurde, was vermutlich auf die Anwesenheit des Aktivierungsmittels AgSbF₆ zurückzuführen ist.

Die Erhöhung der Elektronendichte durch die sequentielle Einführung von ^tBu-Gruppen am Bipyridin-Grundgerüst des Photokatalysators führte jedoch zu einem Abfall der Ausbeute. Der Wechsel von Ruthenium zu Iridium führte zu einer vollständigen Hemmung der Umwandlung. Diese Be-

obachtungen deuten darauf hin, dass das Reduktionspotenzial des Photokatalysators ein entscheidender Parameter für die Regenerierung des aktiven Rh-Katalysators ist. Im Allgemeinen erfordert die Verwendung eines Photokatalysators zur Reoxidation des katalytisch aktiven Metalls, dass das Reduktionspotenzial von M^{(n+2)/Mⁿ} niedriger ist als das des angeregten Photokatalysators. Bei der Beurteilung der Durchführbarkeit eines solchen Prozesses ist zu berücksichtigen, dass die Reduktionspotenziale der Metallkatalysatoren stark von den Eigenschaften des Liganden, des Lösungsmittels und der Temperatur einer gegebenen Reaktion abhängen und sich drastisch von den Werten unterscheiden können, die für die freien Metallionen tabelliert sind.

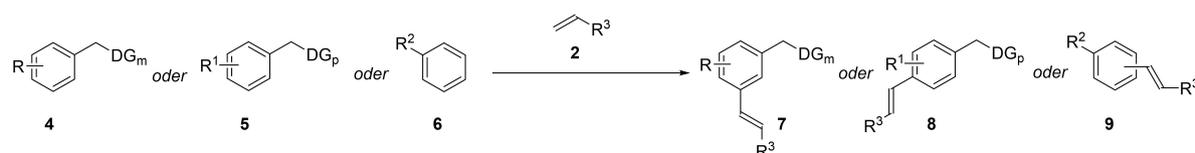
Im vorliegenden Fall schwankt das Reduktionspotenzial von Rh^{III/I} typischerweise im Bereich von –0.1 bis +0.1 V_{SCE}, während das Potenzial des angeregten Zustands des Photokatalysators auf Ru-Basis +0.77 V_{SCE} beträgt,^[16] was auf seine Eignung für den Reoxidationsschritt hinweist. Die Autoren verwendeten verschiedene Substituenten am Stickstoff (**3e–h**) sowie elektronschiebende Nitro- (**3f**) und elektronschiebende Methoxy- und Methylgruppen (**3g, 3h**) an der Aryleinheit und erreichten eine hocheffiziente *ortho*-selektive Funktionalisierung. In diesem Zusammenhang stellt die von der Rueping-Gruppe beschriebene Ru-katalysierte *ortho*-C–H-Olefinierung von Phenolderivaten (mit Pyridin als DG) eine

weitere Fallstudie für den Einsatz von Photokatalysatoren zur Regeneration des aktiven Katalysators dar.^[17]

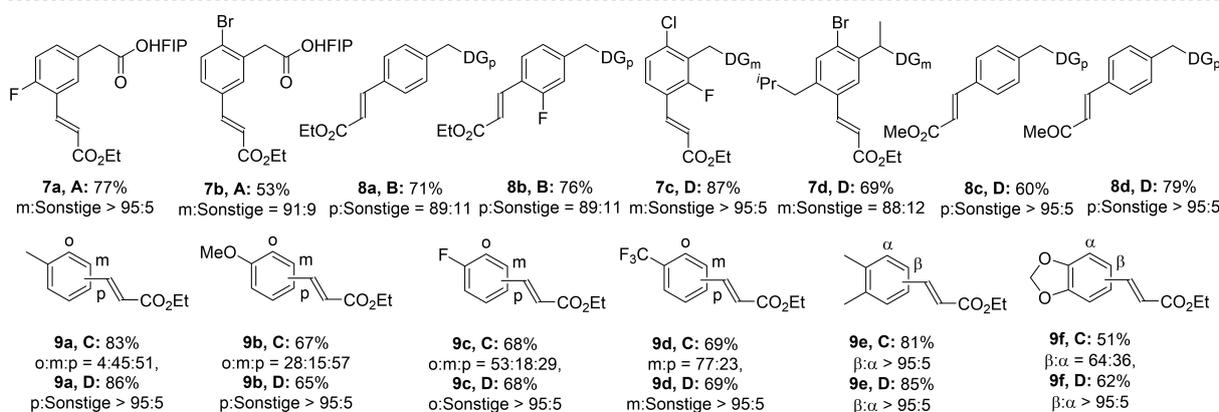
Bei der als Fujiwara-Moritani-Reaktion bekannten Pd-katalysierten oxidativen C–H-Olefinierung von Aromaten werden häufig stöchiometrische Additive als terminales Oxidationsmittel eingesetzt.^[18] 2014 entwickelten Maiti und Mitarbeiter (basierend auf dem ursprünglichen Bericht von Yu^[19]) ein nitrilhaltiges Templat mit einem Carboxylat-Linker, um die *meta*-Position bevorzugt zu aktivieren (Schema 3A).^[20] Das Protokoll verwendete zwei Äquivalente von Silbersalzen und erzeugte Olefinierungsprodukte mit ausgezeichneter *meta*-Selektivität (**7a**, **7b**). Ähnliche Methoden, bei denen stöchiometrische Silberzusätze verwendet werden, sind ausführlich untersucht worden.^[21] Eine vergleichbare silberfreie Methode, bei der anstelle von Silber Fluorescein oder Eosin-Y als Photokatalysator zusammen mit einer geeigneten Lichtquelle verwendet wird, wurde 2022 von Maiti und Mitarbeitern vorgestellt (Schema 3D).^[22] Substituenten wie Halogene und Alkylgruppen werden unter den Reaktionsbedingungen (**7c**, **7d**) gut toleriert, und es wird eine hervorragende *meta*-Selektivität erhalten. 2015 berichteten Maiti und Mitarbeiter über ein D-förmiges Templat, welches über einem Silylether angebracht ist, um die *para*-Position

von Arenen zu erreichen (Schema 3B).^[23] In nachfolgenden Studien wurde gezeigt, dass die Effizienz dieses Templats durch die Platzierung geeigneter Substituenten am Biphenylgerüst erhöht werden kann.^[24] Das ursprüngliche Protokoll verwendete drei Äquivalente Silberacetat und liefert Produkte mit hoher *para*-Selektivität (**8a**, **8b**).

Dieselbe Gruppe ersetzte das Silber auch bei dieser Reaktion in der oben erwähnten photokatalytischen Studie (**8c** und **8d**).^[22] 2017 berichteten Yu und Mitarbeiter über eine Aryl-limitierte nicht-dirigierte C–H-Olefinierung, bei der die Autoren einen pyridonbasierten Liganden (**L3**) zusammen mit dem Palladiumkatalysator und drei Äquivalenten Silberacetat einsetzten, um die gewünschte Umwandlung durchzuführen (Schema 3C).^[25] In einer zeitgleichen Studie adressierten van Gemmeren und Mitarbeiter die gleiche synthetische Herausforderung, indem sie ein Katalysatorsystem auf Basis zweier Liganden und einen stöchiometrischen Silberzusatz verwendeten.^[26] Maiti et al. berichteten wiederum über eine silberfreie Variante auf Basis von Photokatalyse (Schema 3D).^[22] Die Autoren postulierten, dass der C–H-Aktivierungsschritt durch Pd katalysiert und durch sichtbares Licht unterstützt wird, während der Photokatalysator selbst keine Rolle in diesem Schritt spielt. In Anbetracht



A. Maiti (2014):	B. Maiti (2015):	C. Yu (2017):	D. Maiti (2022):
Pd(OAc) ₂ (10 mol%) Ac-Gly-OH (L1 , 30 mol%) Ag ₂ CO ₃ (2.0 Äquiv.) Olefin (2.0 Äquiv.) Substrat (0.2 mmol) HFIP (1.0 mL), 90 °C, 24 h DG _m =	Pd(OAc) ₂ (10 mol%) Ac-Phe-OH (L2 , 20 mol%) AgOAc (3.0 Äquiv.) Olefin (2.0 Äquiv.) Substrat (0.2 mmol) HFIP (2.0 mL), 90 °C, 36 h DG _p =	Pd(OAc) ₂ (10 mol%) L3 (30 mol%) AgOAc (3.0 Äquiv.) Olefin (2.0 Äquiv.) Substrat (0.1 mmol) HFIP (0.5 mL), 100 °C, 24 h L3 =	Pd(OAc) ₂ (10 mol%) L4 or Ac-Phe-OH (L2 , 20 mol%) Fluorescein oder Eosin-Y (3 mol%) CFL (23W) Olefin (2.0–3.0 Äquiv.) Substrat (0.1 mmol) HFIP (1.0 mL), 30–35 °C, 28 h L4 =



Schema 3. A) *Meta*-C–H-Olefinierung mit Ag.^[20] B) *Para*-C–H-Olefinierung mittels Ag.^[23] C) Nicht-dirigierte C–H-Olefinierung mit Ag.^[25] D) Ag-freie Methoden zur C–H-Olefinierung mittels Photochemie.^[22]

der Tatsache, dass das Reduktionspotenzial von Pd^{II} typischerweise zwischen 0.2 und +0.4 V_{SCE} liegt,^[27] ist der angeregte Zustand des Photokatalysators in der Lage, Pd⁰ zu Pd^{II} zu oxidieren. Der reduzierte Photokatalysator wird dann von Sauerstoff oxidiert, um den photokatalytischen Zyklus zu schließen. Die Protokolle von Yu und Maiti tolerieren beide ein breites Spektrum funktioneller Gruppen, sodass die entsprechenden olefinierten Arene erhalten werden konnten. Monosubstituierte Arene mit Methyl (**9a**), Methoxy (**9b**), Fluor (**9c**) und Trifluormethyl (**9d**) als Substituenten bildeten effizient die olefinierten Produkte. Die Regioselektivität wurde in Yus System durch eine Kombination sterischer und elektronischer Eigenschaften bestimmt, während in Maitis Studie elektronische Effekte die Regioselektivitätsmuster dominieren, was durch die Bildung der Produkte **9a** und **9b** mit *para*:sonstige Selektivitäten von >95:5 belegt wird. Diese Effekte wurden auch beobachtet, als disubstituierte Arene (**9e**, **9f**) unter beiden Reaktionsbedingungen getestet wurden.

Das Indolgerüst ist einer der häufigsten Bausteine von Naturstoffen und bioaktiven Verbindungen.^[28] Nach Berichten über die Pd-katalysierte Indol-Synthese mit stöchiometrischen Cu-Oxidationsmitteln^[29] beschrieben Xu und Mitarbeiter 2016 eine analoge, silberbasierte C–H-Aktivierung von Olefin und Aren zur Bildung des Indol-Motivs (Schema 4A).^[30] Die Autoren verwendeten zwei Äquivalente Silberacetat als terminales Oxidationsmittel zur Regeneration der aktiven Spezies.

Substituenten am Olefin und Aren werden gut toleriert, sodass die entsprechenden Produkte (**11a–c**) sehr effizient entstehen.

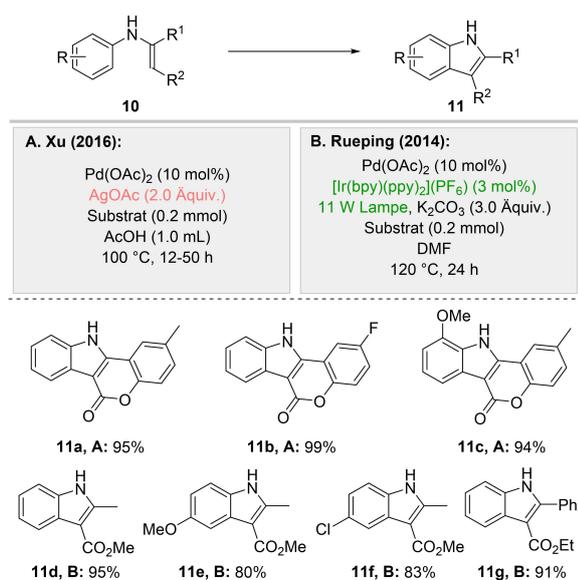
Das oben beschriebene Protokoll kann mit einer silberfreien Version von Rueping und Mitarbeitern (2014 beschrieben) verglichen werden, bei der die Autoren [Ir(bpy)(ppy)]PF₆ als Photokatalysator zusammen mit einer

Lichtquelle verwendeten (Schema 4B).^[31] Die Autoren untersuchten das Verhalten des Photokatalysators in einer Vielzahl von Lösungsmitteln und beobachteten nur in DMF eine Umsetzung. Elektronenarme Liganden am Photokatalysator führten zu geringeren Ausbeuten, während mit elektronenreichen Liganden das Produkt in leicht verbesserten Ausbeuten erhalten wurde. Da das Reduktionspotenzial des angeregten Zustands des Photokatalysators +0.66 V_{SCE} beträgt,^[16] kann das Pd⁰ leicht zu Pd^{II} oxidiert werden. Unter den optimierten Bedingungen wurde das Produkt **11d** in 95 % Ausbeute gebildet. Methoxy- (**11e**) und Chlorsubstituenten (**11f**) am Aren werden toleriert. Analog ergab ein phenylsubstituiertes Olefin in 91 % Ausbeute das Produkt **11g**.

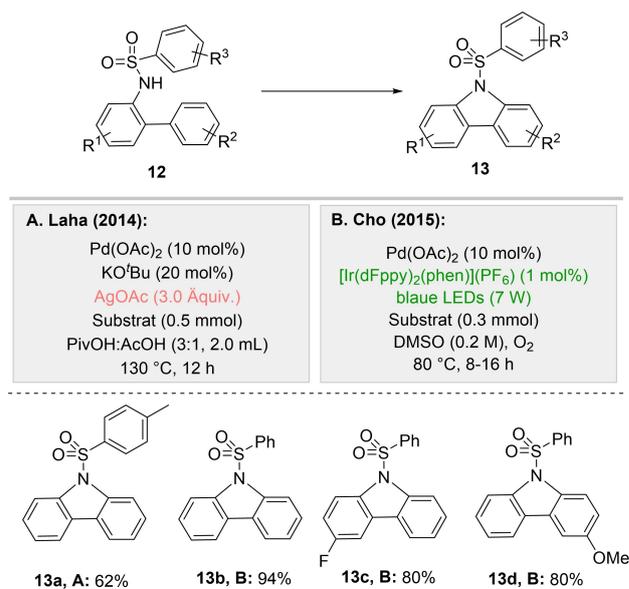
2014 berichteten Laha und Mitarbeiter über eine Pd-katalysierte intramolekulare oxidative Kupplung zur Synthese von anellierten Biarylsulfamen. In diesem Bericht beschreiben die Autoren ein einziges Beispiel zur Synthese von Carbazol (**13a**, Schema 5A).^[32]

Die Autoren verwendeten drei Äquivalente Silberacetat, um die optimale Ausbeute zu erzielen. Cho et al. ersetzten 2015 das Silberacetat durch [Ir(dFppy)₂(phen)]PF₆ als Photokatalysator zusammen mit blauen LEDs und O₂ (Schema 5B).^[30] Mit diesem Protokoll wurde das Produkt **13b** in 94 % Ausbeute gebildet. Auch ein Fluor- und ein Methoxy-substituent wurden unter den Reaktionsbedingungen toleriert, sodass die Produkte **13c** bzw. **13d** erhalten werden konnten. Interessanterweise waren für eine effiziente Reaktion Photokatalysatoren mit hohen Oxidationspotentialen im angeregten Zustand erforderlich, vermutlich um eine ausreichend effektive Reoxidation des Palladiumkatalysators zu erreichen.

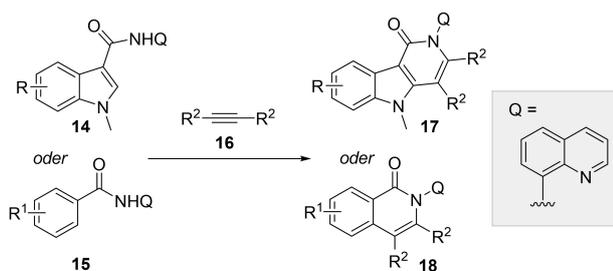
2021 dokumentierten Zeng und Mitarbeiter eine von Salicylaldehyd vermittelte Co-katalysierte C–H/N–H-Anellierung von Indolylamiden mit Alkinen (Schema 6A).^[31] Das Protokoll verwendete stöchiometrisches Silberoxid als Addi-



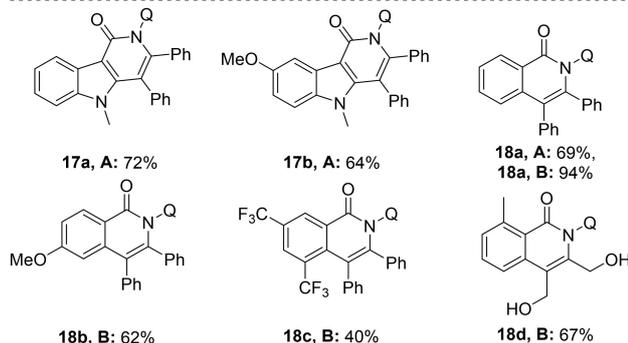
Schema 4. A) Synthese von Indolderivaten.^[30] B) Ag-freie Synthese von Indolderivaten.^[31]



Schema 5. A) Synthese von Carbazol mit Ag.^[29] B) Ag-freie Synthese von Carbazolen.^[30]



A. Zeng (2021):	B. Sundararaju (2018):
Co(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O (20 mol%)	Co(acac) ₂ (10 mol%)
L5 (50 mol%)	Na ₂ [Eosin Y] (10 mol%)
Ag ₂ O (2.0 Äquiv.)	sichtbares Licht
KH ₂ PO ₄ (2.0 Äquiv.)	NaOPiv (20 mol%)
Alkin (2.0 Äquiv.)	Alkin (1.5 Äquiv.)
Substrat (0.1 mmol)	Substrat (0.2 mmol)
2-Me-THF (1 mL)	2,2,2-Trifluorethanol (1.3 mL)
100 °C, 12 h, Luft	r.t., 24 h, O ₂



Schema 6. A) Co-katalysierte C–H/N–H-Anellierung von Indolylamiden mit Alkinen.^[31] B) Ag-freie C–H/N–H-Anellierung.^[32]

tiv für den Reoxidationsschritt. Die Autoren zeigten die Verwendung eines Indolgerüsts im Heteroarene-Teil und bildeten die Produkte **17a** und **17b** mit 72 % bzw. 64 % Ausbeute. Das Aren-abgeleitete Produkt **18a** wurde mit 69 % Ausbeute erhalten. Dieses Protokoll kann mit einer silberfreien Methode von Sundararaju und Mitarbeitern (von 2018) verglichen werden, bei der die Autoren Na₂[Eosin Y] als Photokatalysator zusammen mit einer sichtbaren Lichtquelle verwendeten (Schema 6B).^[35] Hier genügen Haushalts-LED-Lampen als Energiequelle, um die gewünschten Reaktionen zu ermöglichen. Sowohl ein Ru-basierter als auch ein organischer Farbstoff als Photoredox-Mediator bildeten effizient die gewünschten Produkte.

Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wurde das Produkt **18a** in 94 % Ausbeute gebildet. Ein elektronendonierender Methoxy- und ein elektronenziehender Trifluormethylsubstituent am Aren ergaben die Produkte **18b** bzw. **18c**. Das von einem alkoholhaltigen Olefin abgeleitete Produkt **18d** wurde in 67 % Ausbeute gebildet.

Seit dem ersten Bericht von Fagnou im Jahr 2008 ist die Rh-katalysierte oxidative Kupplung von Acetaniliden und internen Alkinen zu Indolen mit stöchiometrischen Cu-Salzen als Oxidationsmittel zu einer häufig verwendeten Methode in der organischen Synthese geworden.^[36]

Basierend auf diesem Ansatz berichteten Cavallo, Tantillo, Kapur und Mitarbeiter über eine Rh-katalysierte *ortho*-

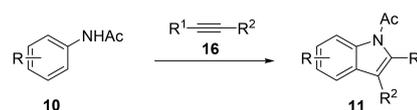
C–H-Aktivierung von Arenen mit acetylgeschütztem Amin als dirigierender Gruppe, die speziell auf Propargylalkohole als Alkin-Reaktionspartner abgestimmt ist (Schema 7A).^[37] Zur Regeneration der aktiven Spezies nach Produktfreisetzung wurden zwei Äquivalente Silberacetat eingesetzt. Die Produkte **11h**, **11i** und **11j** entstanden in guten bis sehr guten Ausbeuten.

Dieses Protokoll kann mit einer stöchiometrischen silberfreien Version von Rueping und Mitarbeitern (2019 beschrieben) verglichen werden, die auch den ursprünglichen Studien mit Cu-Oxidationsmitteln sehr ähnlich ist. Die Autoren verwendeten [Ru(dtbbpy)₂(bpy)](PF₆)₂ als Photokatalysator in Kombination mit einer geeigneten Lichtquelle für den Reoxidationsschritt (Schema 7B),^[38] wobei die Donorgruppen am Photokatalysator für gute Ausbeuten entscheidend waren.

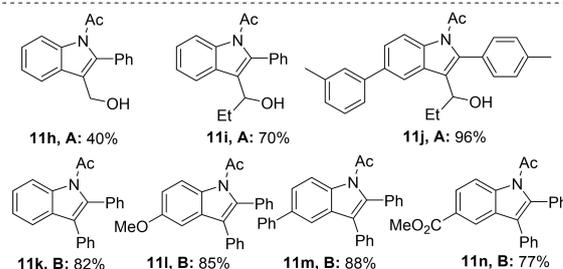
In beiden Studien wird AgSbF₆ in katalytischen Mengen für die anfängliche Erzeugung des aktiven Rh-Katalysators aus dem chloridhaltigen Vorläufer benötigt. Das Produkt **11k** wurde in 82 % Ausbeute erhalten. Eine elektronenschiebende Methoxy- oder Phenylgruppe sowie eine elektronenziehende Estergruppe wurden toleriert und ermöglichten den Zugang zu den Produkten **11i**, **11m** und **11n** in ausgezeichneter Ausbeute. In der Literatur wurden viele weitere Studien beschrieben, die Photochemie für den Reoxidationsschritt einsetzen, ohne dass ein unmittelbares Analog auf der Basis von Ag-Additiven vorliegt.^[12,13,39]

2.2. Ansätze der Elektrochemie

Einer der grundlegendsten Prozesse in der Chemie ist die Änderung von Redox-Zuständen. Die elektrochemische Aufnahme oder Abgabe von Elektronen durch direktes Anlegen eines elektrischen Potentials ist wohl die konzeptionell einfachste Methode zur Änderung von Redoxzuständen, da sie



A. Cavallo, Tantillo, Kapur (2022):	B. Rueping (2019):
[Cp*RhCl ₂] ₂ (2 mol%)	[Cp*RhCl ₂] ₂ (2 mol%)
AgSbF ₆ (6 mol%)	AgSbF ₆ (8 mol%)
AgOAc (2.0 Äquiv.)	[Ru(dtbbpy) ₂ (bpy)](PF ₆) ₂ (1 mol%)
Alkin (2.0 Äquiv.)	11 W CFL, Alkin (2.0 Äquiv.)
Substrat (1.0 Äquiv.)	Substrat (0.2 mmol), PhCl (1.0 mL)
^t BuOH, 65 °C, 1 h	120 °C, 12 h



Schema 7. A) Rh-katalysierte Synthese von Indolen mit Alkinen.^[37] B) Synthese von Indolen ohne stöchiometrisch eingesetztes Ag.^[38]

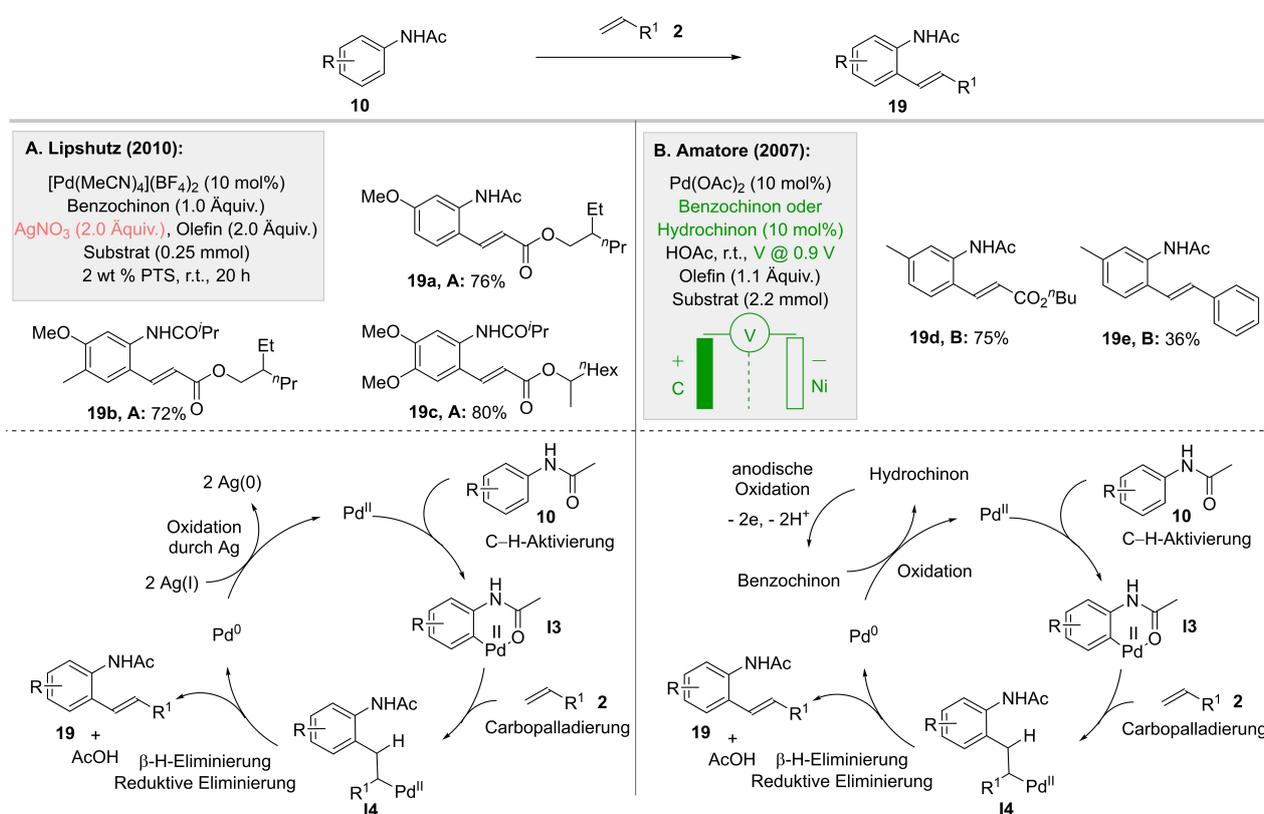
keine chemischen Substanzen erfordert. In den letzten Jahrzehnten hat diese Technik wieder an Aufmerksamkeit gewonnen und wurde in der organischen Chemie in großem Umfang angewandt.^[40–43] In diesem Unterkapitel werden wir Beispiele erörtern, bei denen die Verwendung von Silber vermieden wird, indem elektrochemische Techniken zur Regeneration aktiver Spezies eingesetzt werden. Um einen einfachen Vergleich der verschiedenen besprochenen katalytischen Systeme zu ermöglichen, wird eine von Mei eingeführte standardisierte Zellnotation verwendet, die den Zelltyp (geteilt und ungeteilt) und die Art der Regelung (konstanter Strom oder konstantes Potenzial) unterscheidet.^[42] Außerdem werden die Elektrodenmaterialien und weitere Details zu den jeweiligen Beispielen angegeben. Die praktischste Art der Elektrolyse beginnt mit konstanter Stromstärke, da sie einen einfacheren Aufbau und höhere Umsätze bietet. Dabei wird das Potenzial allmählich erhöht, bis alle redoxaktiven Spezies verbraucht sind. Manchmal können bei höheren Umsätzen unerwünschte Redox-Prozesse auftreten. Wenn sich ein Mangel an Selektivität, der zu einer geringen isolierten Ausbeute führt, als Nachteil erweist, kann es sinnvoll sein, in den Modus mit konstantem Potenzial zu wechseln. Hierfür ist allerdings eine Referenzelektrode erforderlich, und die volle Umwandlung wird oft nicht erreicht, da die Konzentration der redoxaktiven Spezies abnimmt und der Strom mit der Zeit sinkt.^[44]

2010 dokumentierten Lipshutz und Mitarbeiter eine DG-vermittelte *ortho*-C–H-Olefinierung von Arenen mit aktivierten Olefinen als Kupplungspartnern (Schema 8A).^[45] Nach

der anfänglichen DG-vermittelten *ortho*-C–H-Aktivierung durchläuft das resultierende Zwischenprodukt **13** eine Carbopalladierung und β -Hyrideliminierung, um das Produkt zu erzeugen. Anschließend wird durch eine reduktive Eliminierung Pd^0 erzeugt, welches durch eine Kombination aus Benzochinon und zwei Äquivalenten Silbernitrat zu Pd^{II} reoxidiert wird. Es zeigte sich, dass das Protokoll donierende Methyl- und Methoxygruppen im Aren toleriert und die entsprechenden Produkte hocheffizient bildet (**19a–c**). Dieses Protokoll kann mit einer silberfreien Version von Amatore und Mitarbeitern (berichtet 2007) verglichen werden, bei der die Autoren eine Elektrolyse in Essigsäure an einer Anode aus Kohlenstoffgewebe bei einer konstanten Spannung von 0.9 V verwendeten (Schema 8B).^[46]

Die elektrochemische Regenerierung von Benzochinon wurde in einer geteilten Zelle durchgeführt und die Produkte **19d** und **19e** wurden in 75 % bzw. 36 % Ausbeute erhalten. Die Elektrolyse bei konstantem Potential oder konstantem Strom lieferte ähnliche Ausbeuten. Die Verwendung einer ungeteilten Zelle würde jedoch voraussetzen, dass das Chinon nicht an der Kathode reduziert wird. Aus den in Essigsäure an einer Goldscheibenelektrode bestimmten Reduktionsspitzenpotentialen von Chinonen wurde abgeleitet, dass diese bereits vor den Protonen des Mediums reduziert werden, deren Reduktion bei etwa 0.6 V_{SCE} beginnt. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, einen Versuchsaufbau mit geteilten Zellen zu verwenden.

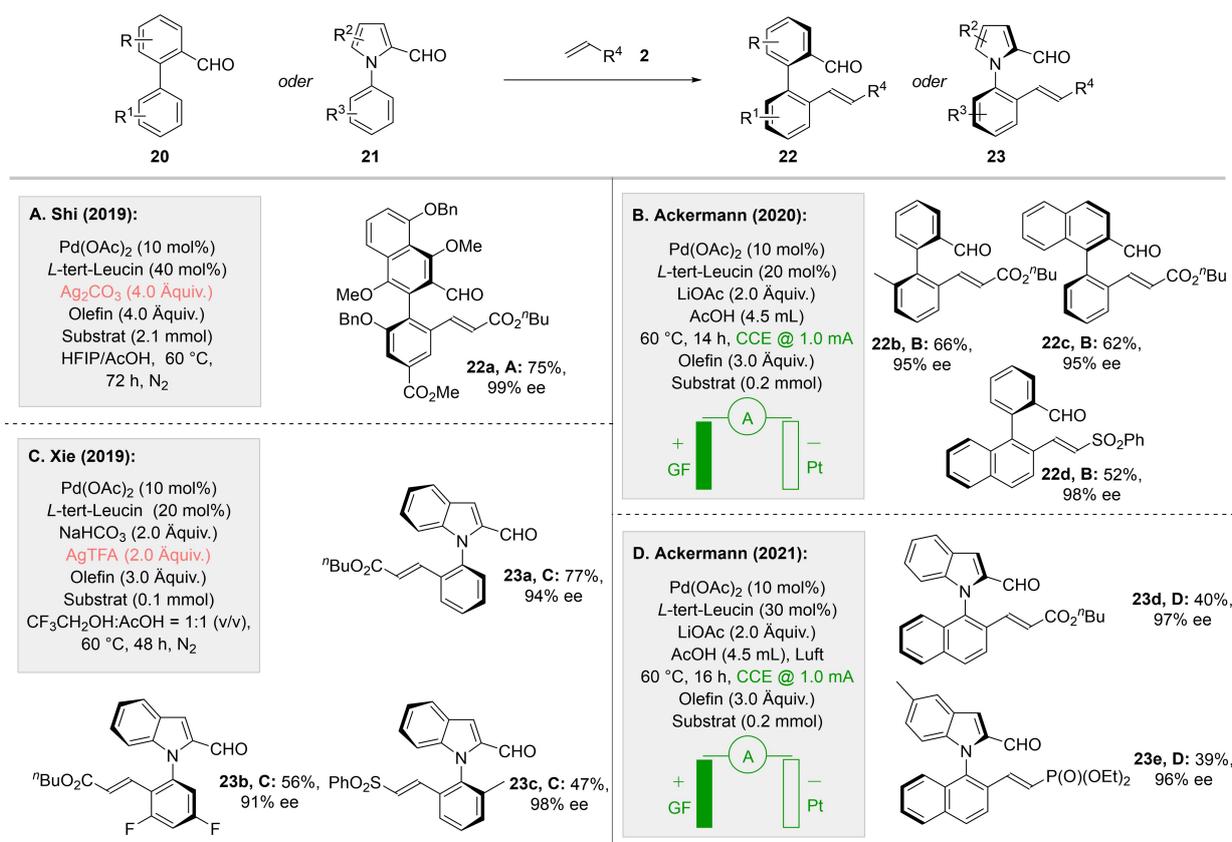
2019 berichteten Shi und Mitarbeiter über die asymmetrische Totalsynthese von TAN-1085 mit einer Pd-katalysierten



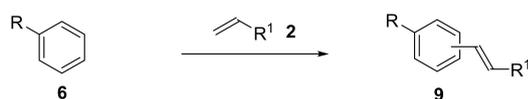
atropselektiven C–H-Olefinierung als Schlüsselschritt.^[47] Die Autoren verwendeten vier Äquivalente Silbercarbonat, um eine optimale Ausbeute zu erzielen. Das entsprechende Produkt **22a** entstand in 75 % Ausbeute und mit 99 % Enantiomerenüberschuss (*ee*) (Schema 9A). Ackermann und Mitarbeiter ersetzten das Silber durch eine Elektrolyse in Essigsäure an einer Graphitfilz-Anode unter konstantem Strom von 1 mA (Schema 9B).^[48] Die elektrochemische Regenerierung des Katalysators wurde in einer ungeteilten Zelle erreicht. Die Optimierungsstudien zeigten, dass der Redoxvermittler Benzochinon die Leistung in diesem Fall nicht verbesserte, was darauf hindeutet, dass unter diesen Bedingungen die direkte elektrochemische Reoxidation des Katalysators effizient erfolgen kann. Die Produkte **22b–d** entstanden mit einer synthetisch nützlichen Ausbeute und einem ausgezeichneten *ee*. Eine analoge atropselektive C–H-Olefinierung von *N*-Arylindolen wurde von Xie und Mitarbeitern beschrieben, wobei die Autoren eine kooperative Pd/Aminosäure-Katalyse zusammen mit zwei Äquivalenten Silber-TFA einsetzen, um den Katalysezyklus zu schließen (Schema 9C).^[49] Das Produkt **23a** bildete sich mit 47 % Ausbeute und 94 % *ee*. Difluor-substituiertes Edukt lieferte das Produkt **23b** in 56 % Ausbeute und 91 % *ee*. Zudem konnte ein sulfonsubstituiertes Olefin mit ausgezeichneter Selektivität gekuppelt werden. 2021 vermieden Ackermann und Mitarbeiter die Verwendung von Silber in einer analogen elektrochemischen atropselektiven C–H-Olefinierung von Biarylen un-

ter Verwendung einer Graphitfilz-Anode bei konstantem Strom von 1 mA in einer ungeteilten Zelle (Schema 9D).^[50] Die entsprechenden Produkte entstanden mit einer synthetisch nützlichen Ausbeute und einer hervorragenden Enantioselektivität.

2017 berichteten Yu und Mitarbeiter über eine Arenbegrenzte nicht-dirigierte C–H-Olefinierung von Arenen bei der die Autoren einen Pyridonliganden (**L3**) und drei Äquivalente Silberacetat einsetzen, um die Zielreaktion zu erreichen (Schema 10A, vgl. Schema 3C).^[25] Die Produkte **9a**, **9b** und **9k** bildeten sich unter einer Kombination von sterischer und elektronischer Kontrolle durch die im Edukt vorhandenen Substituenten. 2022 berichteten Ackermann und Mitarbeiter über ein Olefinierungsprotokoll, bei dem die Autoren das Silber durch Benzochinon ersetzen und eine Elektrolyse in Essigsäure an einer Graphitfilz-Anode mit einem konstanten Strom von 1 mA durchführten (Schema 10B).^[51] Die elektrochemische Regenerierung von Benzochinon wurde in einer geteilten Zelle durchgeführt, um die Chinonreduktion an der Kathode zu vermeiden. Die Autoren verwendeten eine thiolhaltige Carbonsäure als Ligand (**L6**) und bildeten Produkte unter vornehmlich elektronischer Kontrolle. Zum Beispiel konnte Toluol olefiniert werden, um das Produkt **9g** in 78 % Ausbeute und mit einem *o*:*m*:*p*-Verhältnis von 50:25:25 zu erhalten. Ähnlich wurden das Produkt **9i** aus Anisol sowie **9l** aus Naphthalin in synthetisch nützlichen Ausbeuten gebildet, obwohl zu erwähnen ist, dass bei der von



Schema 9. A) Pd-katalysierte atropselektive C–H-Olefinierung.^[47] B) Ag-freie atropselektive C–H-Olefinierung.^[48] C) Atropselektive C–H-Olefinierung von *N*-Arylindolen.^[49] D) Elektrochemische atropselektive C–H-Olefinierung von *N*-Arylindolen.^[50]

**A. Yu (2017):**

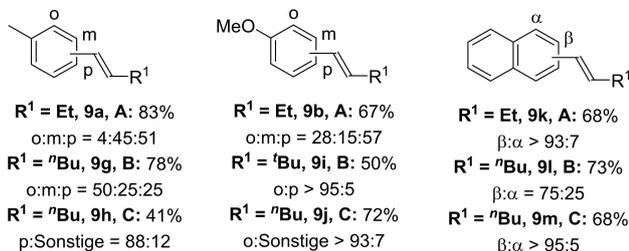
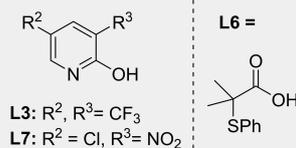
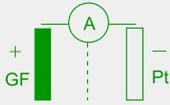
Pd(OAc)₂ (10 mol%)
L3 (30 mol%)
 AgOAc (3.0 Äquiv.)
 Olefin (2.0 Äquiv.)
 Substrat (0.1 mmol)
 HFIP (0.5 mL), 100 °C, 24 h

C. Maiti (2022):

Pd(OAc)₂ (10 mol%)
L7 (20 mol%), TBAPF₆ (0.5 Äquiv.)
 Substrat (0.2 mmol)
 Olefin (2.5 Äquiv.)
 DCE oder DCE:HFIP (5:1, 3.0 mL)
 r.t., 15 h
 CCE @ 1.225 mA, Luft

**B. Ackermann (2022):**

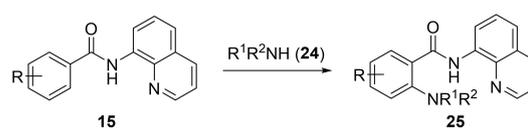
Pd(OAc)₂ (10 mol%), **L6** (20 mol%)
 1,4-Benzochinon (20 mol%)
 NaOAc (4.0 Äquiv.)
 Substrat (5.0–20.0 Äquiv.)
 Olefin (0.2 mmol)
 60 °C, 20 h, CCE @ 1.0 mA
 AcOH:HFIP = 2:1 (v/v, 4.0 mL)



Schema 10. A) Nicht-dirigierte C–H-Olefinierung von Arenen mit Ag.^[25] B) Elektrochemische C–H-Olefinierung von Arenen.^[51] C) Elektrochemische C–H-Olefinierung von Arenen.^[52]

Ackermann und Mitarbeitern berichteten Methode das Olefin und nicht das Aren als limitierendes Reagenz verwendet wird. Das Onset-Oxidationspotenzial des in situ erzeugten Palladiumkatalysators in Gegenwart von **L6** wurde bei 1.35 V_{SCE} beobachtet, was 200 mV niedriger ist als das der Komplexe, die vom Pyridonliganden **L4** abgeleitet sind und direkt mit der beobachteten höheren Reaktivität korreliert. In einer zeitgleichen Studie berichteten Dutta, Werz, Paul, Maiti und Mitarbeiter über ein auf Elektrochemie basierendes Protokoll, bei dem eine Graphitfilz-Anode in einer ungeteilten Zelle bei konstantem Strom verwendet wird (Schema 10C).^[52] Die Zugabe katalytischer Mengen von Benzochinon als Redox-Mediator oder von Pivalinsäure als Additiv hatte nachweislich nur minimalen Einfluss auf das Reaktionsergebnis. Analog zur Methode von Ackermann zeigte das Protokoll auch eine wesentlich höhere elektronische Kontrolle im Vergleich zum Ausgangssystem von Yu et al. Toluol konnte in 41 % Ausbeute und mit einem *p*:Sonstige-Verhältnis von 88:12 zu Produkt **9h** gekuppelt werden. Analog konnten die Produkte **9j** und **9m** in 72 % bzw. 68 % Ausbeute erhalten werden.

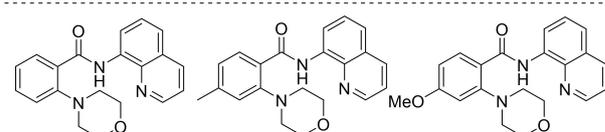
2016 berichteten Zhang und Mitarbeiter über eine Co-katalysierte *ortho*-C–H-Aminierung von Arenen mit 8-Aminochinolin als DG (Schema 11A).^[53] Die Autoren verwendeten

**A. Zhang (2016):**

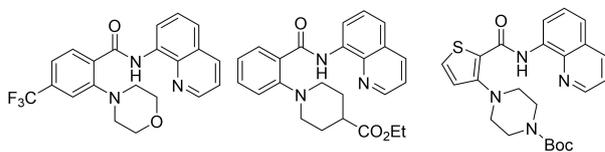
Co(acac)₂ (10 mol%)
 Ag₂CO₃ (2.0 Äquiv.)
 NaHCO₃ (2.0 Äquiv.)
 Amin (2.0 Äquiv.)
 Substrat (0.1 mmol)
 2,2,2-Trifluorethanol (1.0 mL)
 130 °C, 10 h, N₂

B. Lei (2018):

Co(OAc)₂·4H₂O (20 mol%)
 NaOPiv·H₂O (1.0 Äquiv.)
ⁿBu₄NBF₄ (2.0 Äquiv.)
 Amin (2.0 Äquiv.)
 CCE @ 10.0 mA
 MeCN (10.0 mL) 65 °C, 3.5 h, N₂
 Substrat (0.25 mmol)



25a, A: 68%, **25a, B:** 61% **25b, A:** 70%, **25b, B:** 60% **25c, A:** 73%, **25c, B:** 57%



25d, A: 46%, **25d, B:** 29%

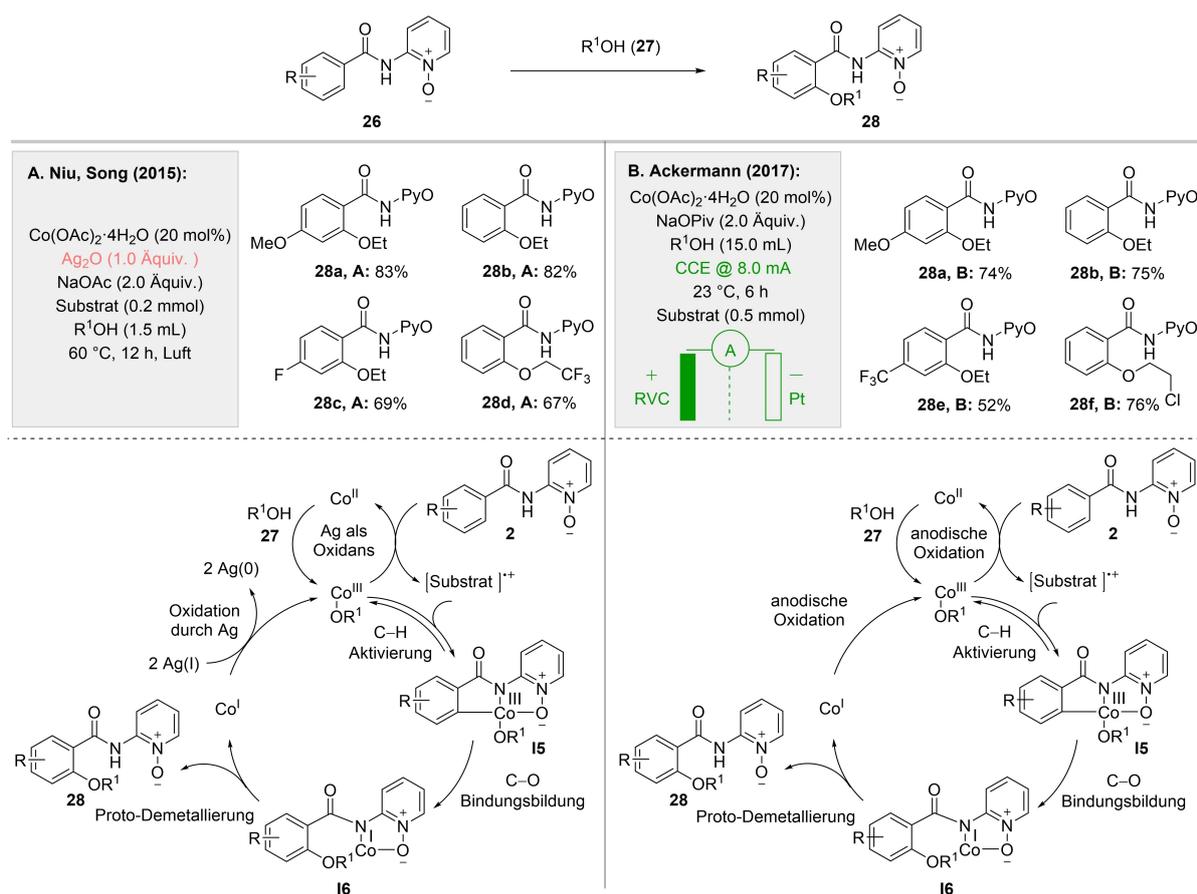
25e, A: 44%

25f, B: 71%

Schema 11. A) Co-katalysierte *ortho*-C–H-Aminierung von Benzoesäure-Derivaten mit Ag.^[53] B) Elektrochemische *ortho*-C–H-Aminierung von Benzoesäure-Derivaten.^[54]

ten zwei Äquivalente Silbercarbonat als terminales Oxidationsmittel, um den aktiven Katalysator nach der Produktbildung zu regenerieren. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde das Produkt **25a** in 68 % Ausbeute gebildet. Arene, die einen elektronenschiebenden Methyl- oder Methoxy-substituenten oder einen elektronenziehenden Trifluormethylsubstituenten tragen, können gekuppelt werden und liefern die entsprechenden Produkte **25b–d** in guter Ausbeute. In einer weiteren Studie berichteten Lei und Mitarbeiter über ein elektrochemisches Protokoll, bei dem eine Anode aus Kohlenstoffgewebe in einer geteilten Zelle bei einem konstanten Strom von 10 mA verwendet wurde (Schema 11B).^[54] Die Produkte **25a–d** wurden in guten Ausbeuten gebildet. Außerdem konnte das Produkt **25f**, das sich von einem Boc-geschützten Amin ableitet, in 71 % Ausbeute hergestellt werden. Die Reaktion schlug fehl, wenn eine ungeteilte Zelle verwendet wurde.

2015 berichteten Niu, Song und Mitarbeiter über eine Co-katalysierte *ortho*-C–H-Oxygenierung von Arenen (Schema 12A).^[55] Das verwendete Silberoxid war daran beteiligt, aus dem Katalysatorvorläufer Co^{II} über eine Ein-Elektron-Oxidation Co^{III} herzustellen. Zunächst oxidiert diese Co^{III}-Spezies das Substrat zu einem Radikalkation und kehrt in den Co^{II}-Zustand zurück. Nach der erneuten Oxidation zum Co^{II}-Zustand reagiert der Katalysator mit dem oxidierten Substrat und bildet den C–H-aktivierten Komplex **15**. Dieses Zwischenprodukt bildet dann die C–O-Bindung, was **16** ergibt, gefolgt von einer Proto-Demetallierung zur Freisetzung



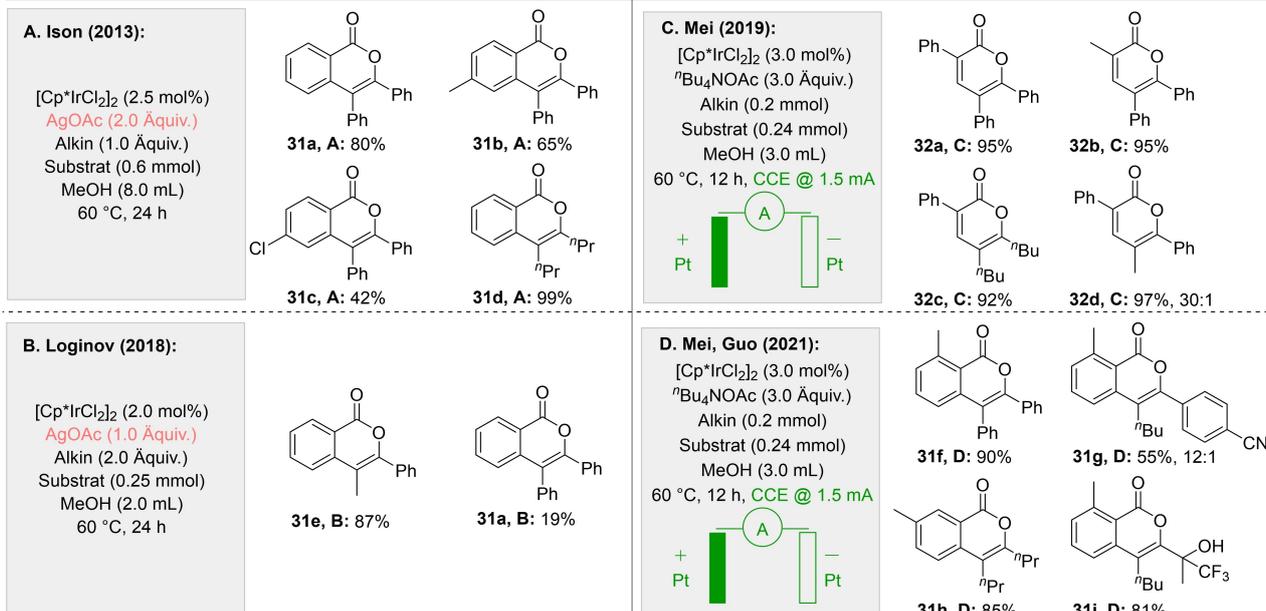
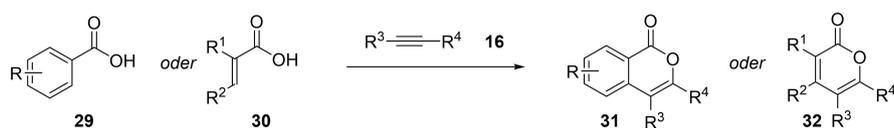
Scheme 12. A) Co-katalysierte C–H-Oxygenierung von Benzoesäure-Derivaten mit Ag.^[55] B) Elektrochemische C–H-Oxygenierung von Benzoesäure-Derivaten.^[56]

zung des Produkts. Das resultierende Co^I wird dann durch den Silberzusatz zu aktivem Co^{III} reoxidiert, um den Katalysezyklus zu schließen. Die Produkte **28a–d** konnten in guter bis hervorragender Ausbeute gebildet werden und zeigten eine breite Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Ackermann und Mitarbeiter ermöglichten ein silberfreies Protokoll, indem sie einen elektrochemischen Aufbau mit einer RVC-Anode unter einem konstanten Strom von 8 mA verwendeten (Schema 12B).^[56] Die elektrochemische Regenerierung wurde in einer geteilten Zelle durchgeführt. Kontroll-experimente zeigten, dass ein ungeteilter Zellaufbau zu leicht verminderten Ausbeuten führte. Detaillierte cyclovoltammetrische Untersuchungen deuteten auf die Bildung einer Co^{III}-Spezies durch anodische Oxidation hin. Insbesondere zeigte die Mischung aus Co(OAc)₂ und NaOPiv in MeOH ein Oxidationspotenzial von 1.19 V_{SCE} für die Oxidation von Co^{II} zu Co^{III}, während das Oxidationspotenzial des Substrats deutlich höher lag (1.51 V_{SCE}). Die anodische Oxidation hilft also sowohl bei der anfänglichen Erzeugung des Co^{III}-Katalysators durch Enelektronentransfer als auch bei der Oxidation von Co^I zu Co^{III} für den nachfolgenden Katalysezyklus. Elektronendonierende Methoxy- und elektronenziehende Trifluormethylgruppen wurden unter den Reaktionsbedingungen gut toleriert und führten zu den entsprechenden sauerstoffhaltigen Produkten **28a** bzw. **28e**. Ein Chlor-Substi-

tuent im Reagenzteil wird toleriert und führt in 76 % Ausbeute zum Produkt **28f**.

2013 berichteten Ison und Mitarbeiter über eine Ir-katalysierte *ortho*-C–H-Aktivierung von Carbonsäuren, welche anschließend mit einem Alkin gekuppelt wurden, um cyclisierte Produkte zu erzeugen (Schema 13A).^[57] Eine Methyl- und eine Chlorgruppe am Aren sowie phenyl- und alkylsubstituierte Alkine werden unter den Reaktionsbedingungen gut toleriert und liefern in guter bis ausgezeichneter Ausbeute die Produkte **31a–d**. Als terminales Oxidationsmittel wurden zwei Äquivalente Silberacetat eingesetzt. Später berichteten Loginov et al. über die gleiche Umwandlung unter ähnlichen Reaktionsbedingungen (Schema 13B).^[58]

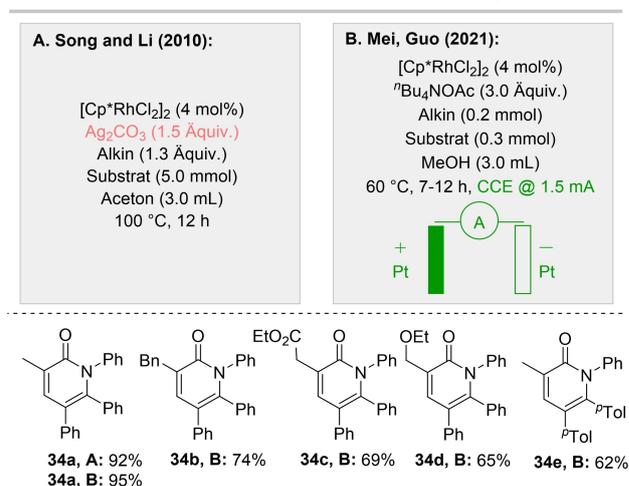
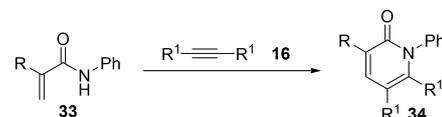
Mei et al. verwendeten 2019 einen elektrochemischen Ansatz, um das Silberadditiv zu ersetzen. Die Autoren berichteten über eine Pt-Anode mit konstantem Strom von 1.5 mA und untersuchten eine verwandte olefinische C–H-Aktivierung mit Carbonsäure als DG (Schema 13C).^[59] Die elektrochemische Regenerierung wurde in einer ungeteilten Zelle durchgeführt, und die entsprechenden Produkte **32a–d** wurden hocheffizient erhalten. 2021 erweiterten Mei und Guo die elektrochemische Methode mit denselben Reaktionsbedingungen auf Benzoesäurederivate (Schema 13D).^[60] Carboxylatzusätze erwiesen sich als entscheidend für die Umwandlung. Der Wechsel von ⁿBu₄NOAc zu NaOAc oder



Schema 13. A und B) Ir-katalysierte C–H-Aktivierung von Benzoesäuren mittels Ag.^[57,58] C und D) Elektrochemische C–H-Aktivierung von Benzoesäuren.^[59,60]

KOPiv führte zu ähnlichen Ergebnissen. Im Gegensatz dazu waren alternative Elektrolyte einschließlich ⁿBu₄NX (X = BF₄, PF₆ und ClO₄) völlig unwirksam. Die Oxidationspotenziale von 2-Methylbenzoesäure (**29f**), Diphenylacetylen (**16a**) und Isocumarin (**31f**) lagen bei 2.69, 1.88 bzw. 1.74 V_{SCE}, während der intermediär gebildete Ir^I-Komplex ein deutlich niedrigeres Oxidationspotenzial von 0.79 V_{SCE} aufwies, was auf eine anodische Ir^{III}-Oxidation bei gleichzeitiger Freisetzung von **31f** hinweist. Die Autoren beobachteten eine breite Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und kuppelten erfolgreich Phenyl- und Alkyl-substituierte Alkine, die Cyano-, freie Hydroxy- und Trifluormethylgruppen enthalten. Die entsprechenden Produkte **31f–i** wurden in guten Ausbeuten erhalten. 2010 berichteten Song, Li und Mitarbeiter über eine Rh-katalysierte C–H-Aktivierung von Olefinen mit einer Amid-DG und kuppelten diese Substrate mit geeigneten Alkinen (Schema 14A).^[61] Bei dem Protokoll wurde ein Oxidationsmittel auf Kupferbasis verwendet, die Autoren beschreiben jedoch ein Beispiel, bei dem Silbercarbonat als terminales Oxidationsmittel verwendet und das Produkt **34a** in 92 % Ausbeute erhalten wurde. 2021 setzten Hong, Mei et al. Elektrochemie ein, um das stöchiometrische Oxidationsmittel zu vermeiden (Schema 14B).^[62]

Die Autoren berichteten über eine Pt-Anode mit konstantem Strom von 1.5 mA, und die elektrochemische Regenerierung wurde in einer ungeteilten Zelle durchgeführt. Das Protokoll toleriert Alkylsubstituenten, Ester- und Ethergruppen im Olefinteil sowie phenyl- und alkylsubstituierte Alkine

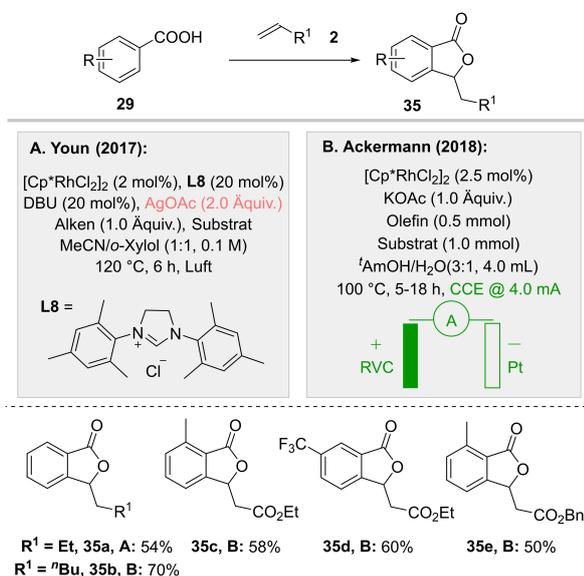


Schema 14. A) Rh-katalysierte C–H-Aktivierung von Amidinen mit Ag.^[61] B) Elektrochemische C–H-Aktivierung von Amidinen.^[62]

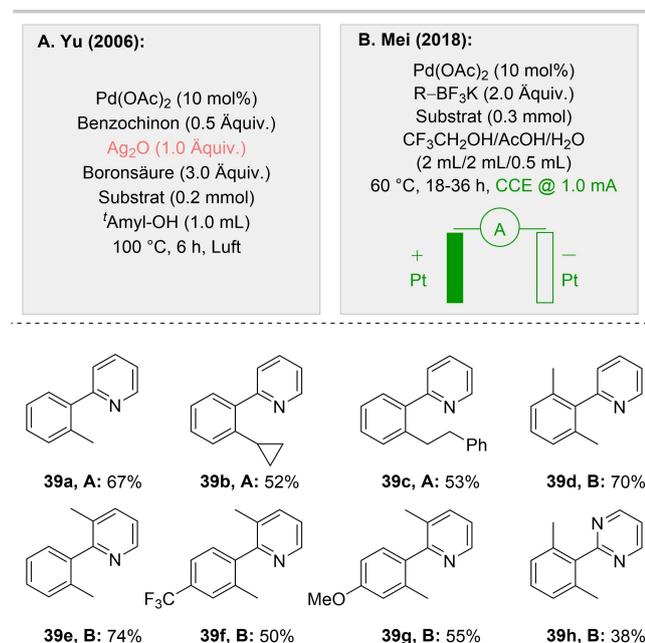
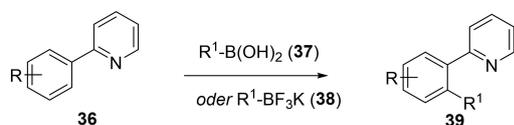
als Kupplungspartner und ermöglicht den Zugang zu Produkten wie **34a–e**.

2017 berichtete die Gruppe von Youn über N-heterocyclische Carben/Rh-katalysierte C–H-Alkenylierungs- und Cyclisierungsreaktionen unter Verwendung von Benzaldehyden

als Substraten (Schema 15A).^[63] In diesem Bericht dokumentierten die Autoren ein einziges Beispiel für die Verwendung einer Carbonsäure als Substrat und erhielten das Produkt **35a** in 54 % Ausbeute. Zur Reoxidation wurden zwei Äquivalente Silberacetat verwendet.



Schema 15. A) Rh-katalysierte Kupplung von Carbonsäuren mit Olefinen in Gegenwart von Ag.^[63] B) Elektrochemische Kupplung von Carbonsäuren mit Olefinen.^[64]



Schema 16. A) Pd-katalysierte Alkylierung von 2-Phenylpyridinen mit Ag.^[65] B) Elektrochemische Alkylierung von 2-Phenylpyridinen.^[66]

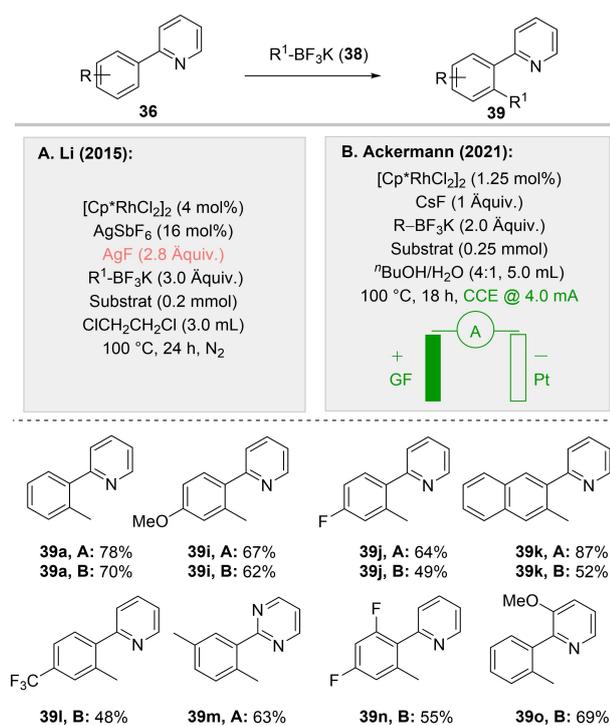
Ackermann et al. (2018) nutzten Elektrochemie, um das Silberadditiv zu ersetzen (Schema 15B).^[64] Die Autoren berichteten über eine RVC-Anode mit konstantem Strom von 4 mA und die elektrochemische Regenerierung wurde in einer ungeteilten Zelle durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass Carboxylatzusätze für die C–H-Olefinierung entscheidend sind. Im Gegensatz dazu waren einfache Elektrolyte wie KPF₆ und NaBr völlig unwirksam. Diese Beobachtung stützt die Hypothese, dass eine Carboxylat-vermittelte C–H-Aktivierung stattfindet. Das Produkt **35b** konnte mit 70 % Ausbeute erhalten werden. Elektronenschiebende Methyl- und elektronenziehende Trifluormethylsubstituenten am Aren werden gut toleriert und ergeben die Produkte **35c** bzw. **35d**. Ebenso wurde gezeigt, dass eine Benzylgruppe im Olefinteil toleriert wird und das Produkt **35e** mit 50 % Ausbeute liefert.

2006 berichteten Yu und Mitarbeiter über eine Pd-katalysierte Alkylierung von C(sp²)-H- und C(sp³)-H-Bindungen mit Methylboroxin und Alkylboronsäuren. Im Fall von Alkylboronsäuren demonstrierten die Autoren die Verwendung von stöchiometrischem Silberoxid als Oxidationsmittel zur Regenerierung des aktiven Katalysators. Verschiedene Alkylboronsäuren lieferten die Produkte **39a–d** in synthetisch nützlichen Ausbeuten (Schema 16A).^[65] Mei und Mitarbeiter ersetzten das Silber durch eine elektrochemische Oxidation. Die Autoren verwendeten eine Pt-Anode mit einem konstanten Strom von 1 mA, und die elektrochemische Regenerierung wurde in einer ungeteilten Zelle durchgeführt (Schema 16B).^[66] Eine Vielzahl von Substituenten, darunter Methyl-, Trifluormethyl- und Methoxygruppen, wurde toleriert und lieferte die Produkte **39e–g** in guten bis mittleren Ausbeuten. Eine auf Pyrazin basierende DG lieferte das Produkt **39h** in 38 % Ausbeute.

2015 berichtete die Gruppe von Li über ein Rh-katalysiertes Protokoll für die *ortho*-C–H-Alkylierung von Arenen mit einer Pyridin-basierten DG (Schema 17A).^[67]

Substrate mit einer breiten Palette von Substituenten, einschließlich Methoxy- und Fluorgruppen sowie ausgedehnten π -Systemen, können methyliert werden, wobei die Produkte **39a** und **39i–k** in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten und mit sehr hoher Selektivität entstehen. Die Autoren verwendeten 2.8 Äquivalente Silberfluorid zur Regenerierung des aktiven Katalysators.

2021 ersetzten Ackermann et al. den Silberzusatz durch Elektrochemie. Sie verwendeten eine Graphitfilz-Anode mit einem konstanten Strom von 4 mA und führten die elektrochemische Regenerierung in einer ungeteilten Zelle durch (Schema 17B).^[68] Ähnlich wie bei der Methode von Li lieferte dieses Protokoll die Produkte **39a** und **39i–k** in guten Ausbeuten. Trifluormethyl-substituierte sowie trisubstituierte Arene lieferten die Produkte **39l–n** in 48–63 % Ausbeute. Ein Methoxysubstituent an der Pyridin-DG lieferte das Produkt **39o** in 69 % Ausbeute. Neben diesen Beispielen wurden in der Literatur viele weitere Studien mit elektrochemischer Reoxidation beschrieben, für die keine direkt analoge Methode auf Silberbasis bekannt ist.^[41,43,69]



Schema 17. A) Rh-katalysierte Alkylierung von 2-Phenylpyridinen mit Ag.^[67] B) Elektrochemische Alkylierung von 2-Phenylpyridinen.^[68]

2.3. Ersatz von Silber durch redoxaktive dirigierende Gruppen

Die Verwendung von DG ist wohl das zuverlässigste Konzept für die regioselektive C–H-Aktivierung/Funktionalisierung organischer Moleküle. Wenn die C–H-Aktivierung über einen redoxneutralen Mechanismus abläuft, verlässt der Metallkatalysator die produktbildenden Schritte in der Regel in einem Oxidationszustand, der zwei Stufen unter dem beim Eintritt in den Katalysezyklus liegt, sodass ein terminales Oxidationsmittel erforderlich ist. Auf Basis dieser Umstände wurde das allgemeine Konzept der redoxaktiven DG entwickelt.^[70–72] Im Allgemeinen enthalten solche DG Bindungen, welche den Elementarschritt der oxidativen Addition eingehen können und dadurch sowohl als DG als auch als terminales Oxidationsmittel dienen, wobei eine nicht-redoxaktive funktionelle Gruppe an der Bindungsstelle im Produktmolekül verbleibt. Typischerweise enthalten redoxaktive DG leicht spaltbare N–O- und N–N-Bindungen. In diesem Abschnitt werden Beispiele erörtert, bei denen Synthesemethoden mit stöchiometrischen Silberadditiven oder redoxaktiven DG die gleiche Syntheseleistung erzielen. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Abschnitten bedeutet die Anwesenheit redoxaktiver DG, dass sich die Edukte der zu vergleichenden Methoden unterscheiden. Die hier gezogenen Vergleiche verdeutlichen daher den allgemeinen Ansatz, dass die Entwicklung silberfreier C–H-Aktivierungen auch durch die Wahl eines strategisch besser geeigneten Eduktes und nicht durch die Abstimmung der Reaktionsbedingungen erreicht werden kann.

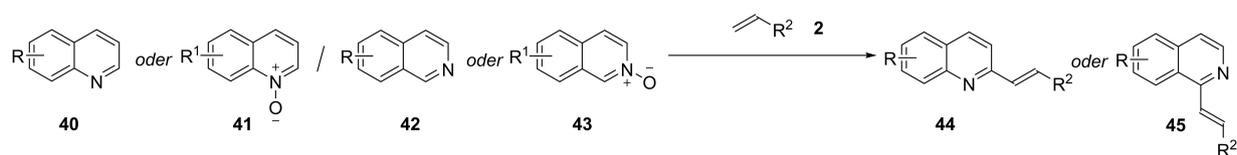
2012 berichteten Ma, Huang und Mitarbeiter über eine Pd-katalysierte Olefinierung von Heterocyclen, bei der die

Autoren die selektive C2-Aktivierung von Chinolinen und die C1-Aktivierung von Isochinolinen in ausgezeichneten Ausbeuten erreichten (Schema 18A).^[73] Nach der anfänglichen C–H-Aktivierung des Substrats wird das Zwischenprodukt **17** einer Carbopalladierung unterzogen, um **18** zu erzeugen. Eine anschließende β -Hydrideliminierung setzt das Produkt frei und eine reduktive Eliminierung erzeugt schließlich Pd⁰. Die Autoren setzten drei Äquivalente Silberacetat für den Reoxidationsschritt ein, um die optimale Ausbeute zu erzielen. In einer komplementären Studie von Wu und Mitarbeitern wurden die analogen *N*-Oxide als Edukte verwendet, wodurch die Verwendung von stöchiometrischem Silber vermieden werden konnte (Schema 18B).^[74] Nach der C–H-Aktivierung, Carbopalladierung und β -Hydrideliminierung wird neben Pd^{II} das Hauptprodukt **46**, ein olefiniertes heterocyclisches *N*-Oxid, gebildet. Die Autoren postulieren, dass statt einer reduktiven Eliminierung die Pd^{II}-Hydridspezies mit dem *N*-Oxid reagiert, was zu dessen Reduktion zum Produkt **44** und einer gleichzeitigen Regenerierung des Pd(OAc)₂-Katalysators führt. Die Produkte **44b–d** wurden in ausgezeichneten Ausbeuten synthetisiert. Auch das Produkt **45b** aus Isochinolin kann in guter Ausbeute und mit vollständiger C1-Selektivität gebildet werden.

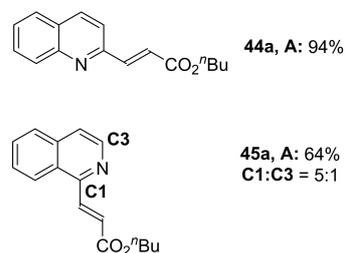
2011 berichteten Lu und Mitarbeiter über die Synthese von Indolen durch Pd-katalysierte C–H-Aktivierung von *N*-Arylamiden und anschließende Kupplung mit Alkinen (Schema 19A).^[75] Nach der C–H-Aktivierung koppelt das Zwischenprodukt **111** mit dem Alkin, um **112** zu bilden. Nach einer reduktiven Eliminierung setzt **112** das Produkt **11** frei und bildet Pd⁰. Das Silberoxid oxidiert Pd⁰ zu Pd^{II} und schließt damit den Katalysezyklus. Mit diesem Protokoll wurde das Produkt **11k** in 16 % Ausbeute gebildet, während elektronendonierende Methoxy substituenten am Heterocyclus zu wesentlich besseren Ausbeuten der entsprechenden Produkte (**11o** und **11q**) führten.

Hartwig und Mitarbeiter berichteten (2010) über eine komplementäre Studie, bei der Oxim-Ester als redoxaktive DG verwendet wurden (Schema 19B).^[76] Im ersten Schritt wird das Pd⁰ über eine oxidative Addition der N–O-Bindung zu Pd^{II} oxidiert, wodurch das Zwischenprodukt **113** entsteht. Die Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung tautomerisiert zu einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und das resultierende Zwischenprodukt **114** wird durch eine *ortho*-C–H-Aktivierung zu **115**. Anschließend wird durch reduktive Eliminierung das Produkt **11** freigesetzt und liefert Pd⁰, welches in den Katalysezyklus zurückkehren kann. Das Produkt **11r** entsteht in 69 % Ausbeute. Elektronendonierende Methyl- und Methoxy substituenten am Aren werden toleriert, wodurch die entsprechenden Produkte **11s** und **11t** in 43 % und 40 % Ausbeute entstehen.

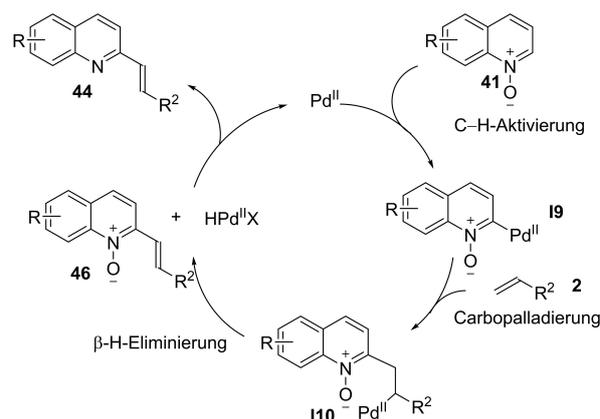
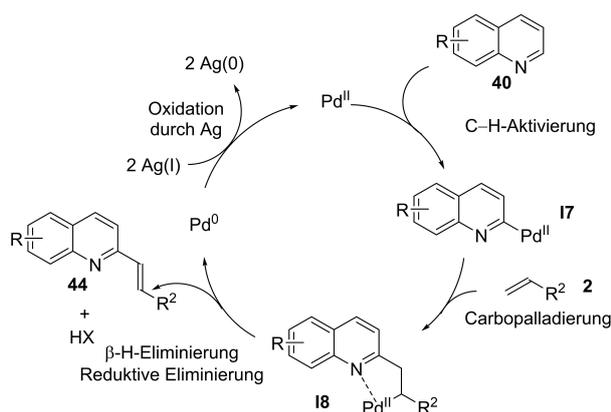
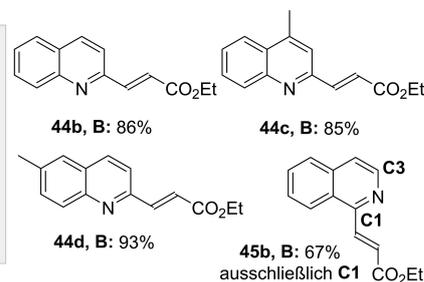
2010 entwickelten Crabtree und Li eine Rh-katalysierte Kupplung von Benzamiden und Alkinen (Schema 20A).^[77] Die Autoren setzten 1.5 Äquivalente Silbercarbonat ein, um eine optimale Ausbeute während des Reoxidationsschritts von Rh^I zu Rh^{III} zu erzielen. Das Produkt **50a** wurde in 94 % Ausbeute gebildet. Methyl- und bromsubstituierte Arene kuppelten erfolgreich und ergaben die Produkte **50b** und **50c** in 87 % bzw. 85 % Ausbeute. Alkylhaltige Alkine werden toleriert und liefern z. B. das Produkt **50d**. Zeitgleich entwi-

**A. Ma, Huang (2012):**

Pd(OAc)₂ (10 mol%)
 AgOAc (3.0 Äquiv.)
 PivOH (2.5 Äquiv.)
 Olefin (0.5 mmol)
 Substrat (4.0 mmol)
 DMF (0.8 mL)
 140 °C, 24 h, O₂

**B. Wu (2009):**

Pd(OAc)₂ (5 mol%)
 Olefin (5.0 Äquiv.)
 Substrat (1.0 mmol)
 NMP (1.0 mL)
 110 °C, 20 h



Schema 18. A) Pd-katalysierte Olefinierung von Heterocyclen mit Ag.^[73] B) Pd-katalysierte Olefinierung mit redoxaktiver DG.^[74]

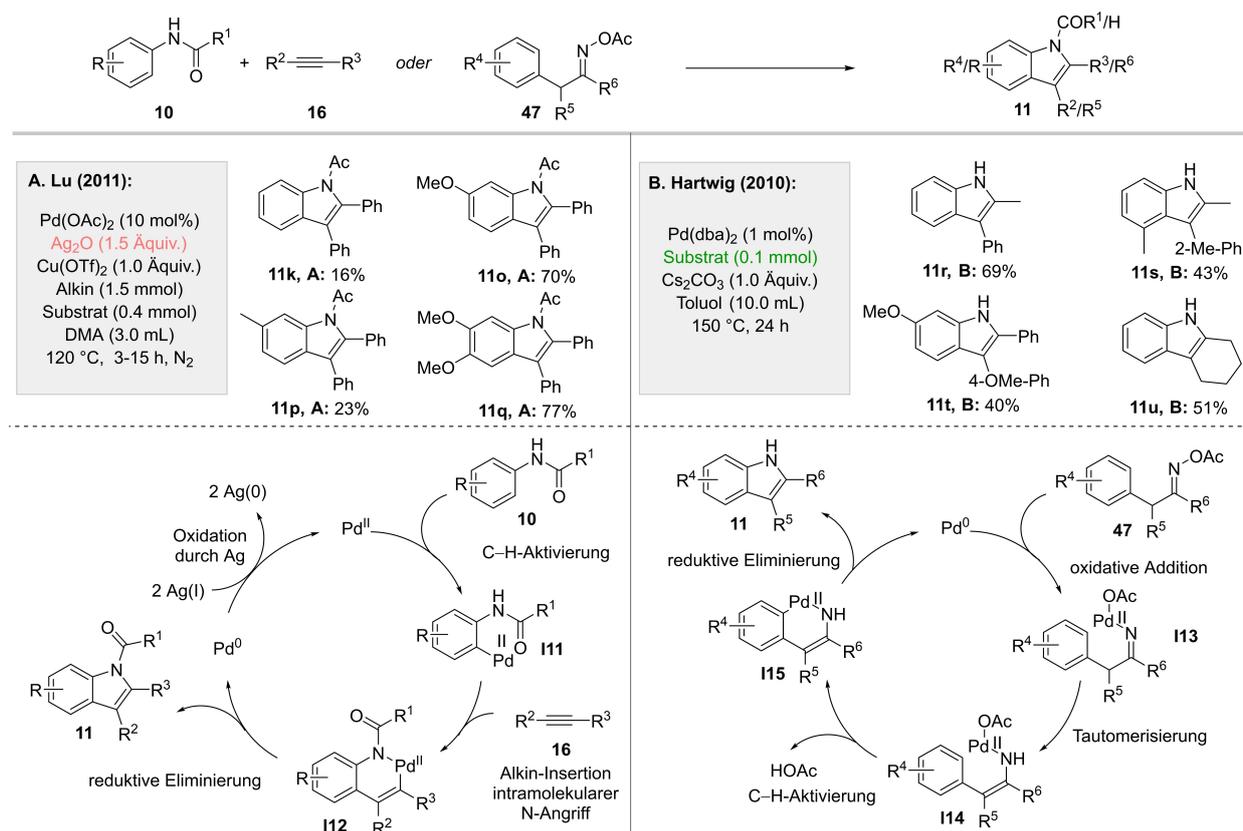
ckelten die Gruppen von Rovis und Ackermann analoge Methoden unter Verwendung von Cu(OAc)₂ als stöchiometrischem Oxidationsmittel.^[78]

Im selben Jahr berichteten Guimond und Fagnou über die Verwendung einer redoxaktiven DG, die eine N–O-Bindung enthält (Schema 20B).^[79] Nach der anfänglichen *ortho*-C–H-Aktivierung durch Stickstoff erfolgt die Alkin-Insertion. Bis zu diesem Zeitpunkt behält das Rh den Oxidationszustand +3 bei. Anschließend wird durch reduktive Eliminierung Rh^I gebildet, das dann durch oxidative Addition der N–O Bindung oxidiert wird, was zur Regeneration von Rh^{III} und zur gleichzeitigen Produktfreisetzung führt. Das Produkt **51a** entsteht in 90 % Ausbeute. Mit einem elektronenziehenden Nitrosubstituenten und einem Bromsubstituenten wurden die Produkte **51b** und **51c** in 85 % bzw. 82 % Ausbeute gebildet. Eine freie Hydroxygruppe am Alkin wurde toleriert, wodurch **51d** in synthetisch nützlicher Ausbeute entstand.

In Analogie zur Rh-katalysierten Synthese von Indolen aus Acetaniliden und Alkinen kann die Reaktion von Substraten, die eine Benzimin-Substruktur enthalten, als Zugang zu Isochinolinen genutzt werden. In den grundlegenden Berichten der Gruppen von Fagnou und Miura wurden Cu^{II}-Salze als Oxidationsmittel verwendet, die seither weit verbreitet sind.^[80] 2018 berichtete Yi über mehrere Beispiele von Isochinolin-Synthesen, bei denen ein *O*-Methyloxim als

Edukt zusammen mit Silber als stöchiometrischem Zusatz verwendet wurde (Schema 21A).^[81] Als Reaktionspartner konnten sowohl reguläre Alkine (**53a**) als auch Propargylalkohole (**53b**) verwendet werden. Im letzteren Fall wurde die Alkoholfunktionalität in der 4-Position eingebaut.

2021 berichteten Cui, Wu und Mitarbeiter über eine Rh-katalysierte [4+2]-Anellierung von *N*-Arylbenzamidinen mit Propargylalkoholen zur Herstellung von Isochinolinen mit einer komplementären Regioselectivität, bei der die Alkoholfunktionalität in die 3-Position eingebracht wird (**53c**, Schema 21B).^[82] Die Autoren schlugen eine gemeinsame Rolle von Silberbenzoat und Luft für die Oxidation von Rh^I zu Rh^{III} vor, um den Katalysatorumsatz zu erzielen. Das Produkt **53c** wurde in 92 % Ausbeute gebildet. In einer früheren Studie zeigten Chiba und Mitarbeiter, dass eine silberfreie Umwandlung möglich ist, wenn ein internes *O*-Acyloxim als DG verwendet wird (Schema 21C).^[83] Rovis et al. zeigten, dass ein Oxim als DG die Isochinoline auch ohne ein externes Oxidationsmittel bilden kann (Schema 21D).^[84] Die beiden letztgenannten Studien lieferten Produkte mit Alkylsubstituenten in der 1-Position (**53e–f**), die den von Yi erhaltenen Produkten entsprechen. Später zeigten Zhu und Mitarbeiter, dass analoge Umwandlungen ausgehend von einer N–Cl-Bindung als internem Oxidationsmittel möglich sind.^[85] Ergänzend dazu berichtete Miura 2011, dass unter Verwendung von Oxadiazolen als Edukten Produkte mit einer *N*-Acyl-

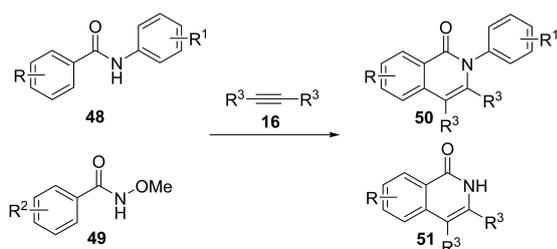


Schema 19. A) Pd-katalysierte Kupplung von *N*-Arylamiden mit Alkenen.^[75] B) Pd-katalysierte Aminierung von aromatischen C–H-Bindungen mit Oxim-Ester.^[76]

gruppe in der 1-Position erzeugt werden können (**53g**, Schema 21E).^[86] Schließlich verwendeten Zhao, Wang und Mitarbeiter 3-Arylisooxazolone als Substrate zusammen mit Propargylalkoholen als Reaktionspartner und komplementierten damit die silberbasierten Studien von Yi et al. sowie Cu, Wang und Mitarbeitern (Schema 21F).^[87] Produkte wie **53g** wurden mit der Hydroxygruppe in der 3-Position erhalten. Die in Schema 21C–F beschriebenen Systeme beruhen alle auf einer internen Bindung, die das Rh^I zu Rh^{III} oxidiert, um den Katalysezyklus zu schließen.

Wie bereits erwähnt, ist die Rh-katalysierte oxidative Kupplung von Acetaniliden und internen Alkinen zu Indolen mit stöchiometrischen Cu-Salzen als Oxidationsmittel gut etabliert und auf Alkine mit unterschiedlichen Substitutionsmustern anwendbar.^[36] Basierend auf diesem Ansatz berichteten Cavallo, Tantillo, Kapur und Mitarbeiter über eine Rh-katalysierte *ortho*-C–H-Aktivierung von Acetaniliden, die speziell auf Propargylalkohole als Alkin-Reaktionspartner abgestimmt ist (Schema 22A).^[37] Die Autoren kuppelten das entstehende metallorganische Intermediat mit einem Alkin, um Indolderivate zu bilden. Zwei Äquivalente Silberacetat wurden eingesetzt, um die aktive Spezies nach der Produktfreisetzung zu regenerieren. Die Produkte **11h**, **11i** und **11j** entstanden in guter bis ausgezeichneter Ausbeute. Dieses Protokoll kann mit vier parallelen Studien verglichen werden, bei denen anstelle der Silberzusätze redoxaktive dirigierende Gruppen verwendet wurden. In der ersten Studie von Huang

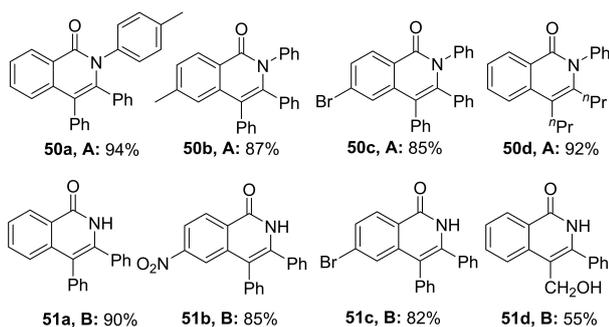
und Mitarbeitern wurde eine dirigierte *ortho*-C–H-Aktivierung, gefolgt von einer Kupplung mit Alkinen und der anschließenden Bildung des Indolderivats als Produkt, verwendet (Schema 22B).^[88] Die Rh^{III}-Oxidationsstufe wird durch die in der DG vorhandene N–N-Bindung wiederhergestellt. In der zweiten und dritten Studie von Hua et al. und Cheng et al. wurden Arylhydrazine als Edukte verwendet, und es wurde in situ eine Hydrazon-DG erzeugt, die ebenfalls eine N–N-Bindung enthält (Schema 22C^[89] und Schema 22D^[90]). Matsuda und Mitarbeiter verwendeten schließlich eine direkt auf Hydrazon basierende DG (Schema 22E).^[91] Die Mechanismen der letzten drei Studien ähneln stark dem von Huang und Mitarbeitern beschriebenen Verlauf. Die von monosubstituierten Arenen abgeleiteten Produkte **11v–x** wurden mit allen vier Protokollen in ausgezeichneten Ausbeuten gebildet. Analog wurde eine Methylgruppe toleriert, wodurch die Produkte **11y–z** entstanden. Darüber hinaus wurde unter den Bedingungen B, C und D ein Methoxysubstituent toleriert. Unter den Reaktionsbedingungen C wurde ein elektronenziehender Trifluormethylsubstituent toleriert, wodurch das Produkt **11ab** in 75 % Ausbeute entstand. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass die Diskussion der in Schema 22B–E gezeigten Methoden zwar die Möglichkeit der Entwicklung silberfreier Methoden hervorhebt, die in Schema 22B–E erhaltenen Produkte jedoch denen, die mit Cu^{II}-basierten Methoden erhalten werden können, sehr ähnlich sind.^[36] Dies unterstreicht, dass die hier erörterten Ansätze

**A. Crabtree und Li (2010):**

[Cp*RhCl₂]₂ (4 mol%)
Ag₂CO₃ (1.5 Äquiv.)
Alkin (1.3 Äquiv.)
Substrat (0.237 mmol)
CH₃CN (3.0 mL)
115–130 °C, 12 h

B. Guimond und Fagnou (2010):

[Cp*RhCl₂]₂ (2.5 mol%)
CsOAc (30 mol%)
Alkin (1.1 Äquiv.)
Substrat (1.0 Äquiv.)
MeOH (0.2 M)
60 °C, 16 h

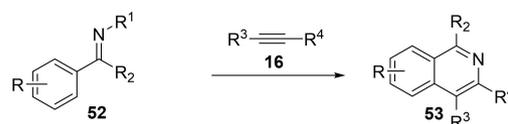


Schema 20. A) Rh-katalysierte Kupplung von Benzamiden mit Alkinen.^[77] B) Rh-katalysierte Synthese von Isochinolon mittels redoxaktiver DG.^[79]

oft auch nützlich sein können, um die Verwendung anderer üblicherweise verwendeter stöchiometrischer Metallsalze zu vermeiden.

2016 setzten Shi und Mitarbeiter einen Co-basierten Katalysator für die Synthese von Indolderivaten ein (Schema 23A).^[92] Ähnlich den Protokollen von Cavallo, Tantillo, Kapur und Mitarbeitern verwendeten die Autoren eine Alkinquelle zur Kupplung mit dem Substrat nach dem C–H-Aktivierungsschritt. Die Autoren verwendeten 1.2 Äquivalente Silbercarbonat für ein optimales Ergebnis im Oxidationsschritt. In einer zeitgleichen Studie dokumentierten Glorius et al. die Verwendung von Silberoxid als Oxidationsmittel (Schema 23B).^[93] Das Produkt **11ac** wurde unter den Bedingungen A und B in 94 % bzw. 85 % Ausbeute gebildet. Ein Methylsubstituent am Aren wurde toleriert, sodass das Produkt **11ad** in guter Ausbeute entstand. Erwähnenswert ist, dass die Autoren in beiden Studien 20 Mol-% AgSbF₆ für die anfängliche Erzeugung eines aktiven Katalysators aus einem käuflichen Präkatalysator verwendeten.

2016 berichteten Glorius und Mitarbeiter über ein Co-katalysiertes redoxneutrales Reaktionssystem mit einer oxidierbaren DG am Substrat (Schema 23C).^[94] Die Autoren verwendeten eine N–N-Bindung als Oxidationsmittel und eine Boc-geschützte Stickstoff-DG für die *ortho*-C–H-Aktivierung. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde aus monosubstituiertem Aren in 83 % Ausbeute das Produkt **11w** gebildet. Ein elektronendonierender Methyl- und ein elektronenziehender Cyanosubstituent wurden toleriert, wo-

**A. Yi (2018)**

[Cp*RhCl₂]₂ (10 mol%)
AgOAc (1 Äquiv.)
Alkin (1 Äquiv.)
Substrat R¹ = OMe
R² = Me (0.2 mmol)
MeOH (0.1 M), r.t., 24 h, N₂

B. Cui, Wu (2021):

[Cp*RhCl₂]₂ (5 mol%)
PhCOOAg (60 mol%)
Alkin (1.0 Äquiv.)
Substrat R¹ = H,
R² = NHAr (0.1 mmol)
PhCl (2.0 mL) 80 °C, 12 h, Luft

C. Chiba (2010):

[Cp*RhCl₂]₂ (2.5 mol%)
NaOAc (30 mol%)
Alkin (1.2 Äquiv.)
Substrat R¹ = OAc (0.5 mmol)
MeOH (0.2 M)
60 °C, 4–10 h, N₂

D. Rovis (2011):

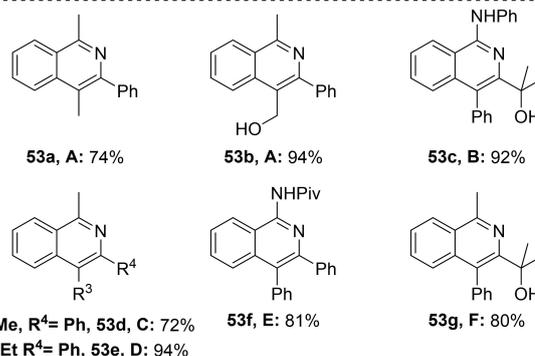
[Cp*RhCl₂]₂ (1.25 mol%)
K₂CO₃ (200 mol%)
Alkin (1.1 Äquiv.)
Substrat R¹ = OH (0.2 mmol)
TFE (3.0 mL)
45 °C, 16 h

E. Miura (2011):

[Cp*Rh(CH₃CN)₃](SbF₆)₂ (4 mol%)
PivOH (20 mol%), Alkin (1.1 Äquiv.)
Substrat R¹/R² = Oxadiazol
(0.1 mmol)
PhCF₃ (1.0 mL), 120 °C, 18 h

F. Zhao/Wang (2020):

[Cp*RhCl₂]₂ (5 mol%)
CsOAc (1.0 Äquiv.)
Alkin (1.5 Äquiv.)
Substrat R¹/R² = 3-Arylisoxazolone
(0.1 mmol)
DCE (1.5 mL), 25 °C, 24 h



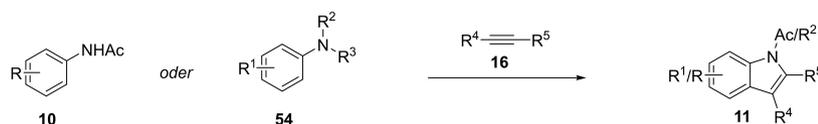
Schema 21. A) Rh-katalysierte [4+2]-Anellierung von *O*-Methyloxim mit Alkinen.^[81] B) Rh-katalysierte [4+2]-Anellierung von *N*-Arylbenzamidinen mit Propargylalkoholen.^[82] C) Rh-katalysierte Synthese von Isochinolinen aus Arylketon-*O*-acyloxim-Derivaten und internen Alkinen.^[83] D) Rh-katalysierte Kupplung von Oximen mit Alkinen.^[84] E) Rh-katalysierte Synthese von Isochinolinen aus Oxadiazolen.^[86] F) Rh-katalysierte Synthese von Isochinolinen aus 3-Arylisoxazolonen.^[87]

durch die Produkte **11z** und **11ae** in 58 % bzw. 41 % Ausbeute entstanden.

Es sei darauf hingewiesen, dass sich die Verwendung redoxaktiver DG als äußerst wertvolles Werkzeug für die C–H-Aktivierung etabliert hat, wobei in der Literatur noch viele weitere Anwendungen beschrieben sind, zu denen es keine unmittelbaren Analoga auf der Grundlage der Verwendung von Silber als terminales Oxidationsmittel gibt.^[71,72,95]

2.4. Ansätze mit anderen Oxidationsmitteln

Ein einfacher strategischer Ansatz zur Vermeidung stöchiometrischer Silberzusätze ist die Verwendung nachhaltigerer

**A. Cavallo, Tantillo, Kapur (2022):**

[Cp*RhCl₂]₂ (2 mol%)
AgSbF₆ (6 mol%)
AgOAc (2.0 Äquiv.)
Alkin (2.0 mmol)
Substrat (1.0 Äquiv.)
tBuOH, 65 °C, 1 h

B. Huang (2013):

[Cp*Rh(OAc)]₂ (8 mol%)
Alkin (2.0 Äquiv.)
Substrat R³ = NO
(0.3 mmol)
MeOH
90–110 °C, Luft
DC-Reaktionskontrolle

C. Hua (2014):

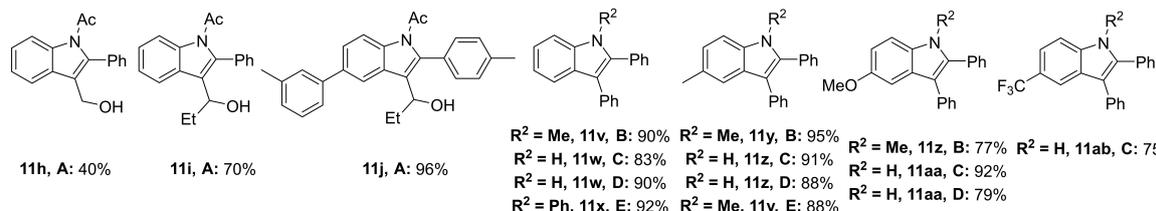
[Cp*RhCl₂]₂ (2.5 mol%)
KOAc (1.1 Äquiv.)
iPrCHO (2.0 Äquiv.)
Alkin (1.2 Äquiv.)
Substrat R³ = NH₂·HCl
(0.5 mmol)
MeOH, 80 °C, 12–18 h, N₂

D. Cheng (2014):

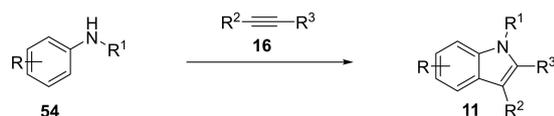
[Cp*RhCl₂]₂ (2 mol%)
NaOAc (1.5 Äquiv.)
AcOH (3.0 Äquiv.)
Et₂CO (1.2 Äquiv.)
Alkin (1.5 Äquiv.)
Substrat R³ = NH₂·HCl
(1.0 mmol)
EtOH, 110 °C, 20 h

E. Matsuda (2014):

[Cp*Rh(MeCN)₃](SbF₆)₂
(5 mol%)
C₆H₂Ph₄ (20 mol%)
Substrat R³ = 
(0.2 mmol)
Cu(OAc)₂ (2.0 Äquiv.)
Alkin (1.5 Äquiv.)
DMF (0.2 M), 120 °C, N₂



Schema 22. A) Rh-katalysierte Synthese von Indolen aus Anilinderivaten mit Alkinen.^[37] B) Rh-katalysierte Synthese von *N*-Alkylindolen über redoxneutrale C–H-Aktivierung.^[86] C) Rh-katalysierte C–H-Aktivierung und Indolsynthese mit Hydrazon als redoxaktive DG.^[89] D) Rh-katalysierte C–H-Aktivierung durch eine in situ erzeugte redoxaktive DG.^[90] E) Rh-katalysierte Synthese von Indolen aus 1-Alkyliden-2-arylhydrazinen und Alkinen.^[91]

**A. Shi (2016):**

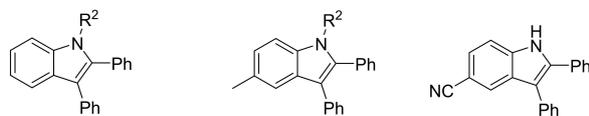
[Cp*Co(CO)₂]₂ (10 mol%)
AgSbF₆ (20 mol%)
Na₂HPO₄ (2.0 Äquiv.)
Ag₂CO₃ (1.2 Äquiv.), Alkin (1.5 Äquiv.)
Substrat R¹ = CONMe₂ (1.0 Äquiv.)
DCE, 130 °C, 24 h, O₂

B. Glorius (2016):

[Cp*Co(CO)₂]₂ (10 mol%)
AgSbF₆ (20 mol%)
Fe(OAc)₂ (10 mol%)
Ag₂O (1.0 Äquiv.), Alkin (2.0 Äquiv.)
Substrat R¹ = COR⁴ (1.0 Äquiv.)
DCE, 120 °C

C. Glorius (2016):

[Cp*Co(CO)₂]₂ (10 mol%)
AgSbF₆ (20 mol%)
KOAc (10 mol%)
Alkin (0.4 mmol)
Substrat R¹ = NHBoc (0.8 mmol)
HFIP (0.2 M), 80–100 °C, 22 h



11ac, A: 94% **11ad, A: 64%** **11ae, C: 41%**
11ac, B: 85% **11ad, B: 84%**
11w, C: 83% **11z, C: 58%**

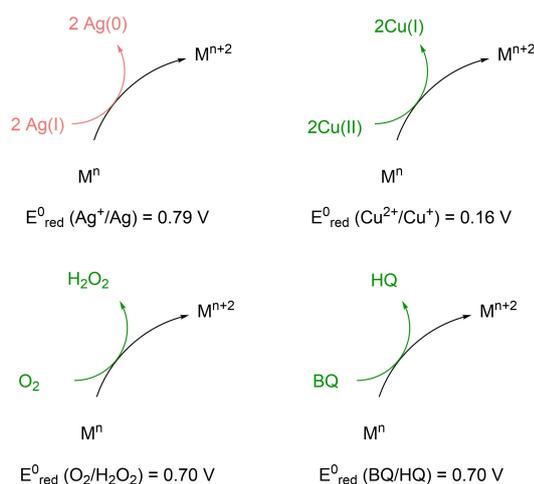
Schema 23. A) Co-katalysierte oxidative Kupplung von *N*-Arylharnstoff-fen mit internen Alkinen.^[92] B) Co-katalysierte Synthese von Indolen, *N*-Acylianilinen und Alkinen.^[93] C) Co-katalysierte C–H-Aktivierung und redoxneutrale Synthese von Indolen aus Arylhydrazin-Derivaten.^[94]

chemischer Oxidationsmittel. Das Standard-Reduktionspotenzial von Ag^I/Ag⁰ beträgt +0.79 V_{SHE},^[96] was den Systemen O₂/H₂O₂ und BQ/HQ (beide +0.70 V_{SHE}) sehr nahe

kommt.^[96] In Anbetracht dieser Werte scheint es vernünftig, dass Silber, wenn es in einer bestimmten Reaktion ausschließlich als Oxidationsmittel eingesetzt wird, möglicherweise durch O₂ und/oder BQ als ökologisch und wirtschaftlich attraktivere Oxidationsmittel ersetzt werden kann (Schema 24).

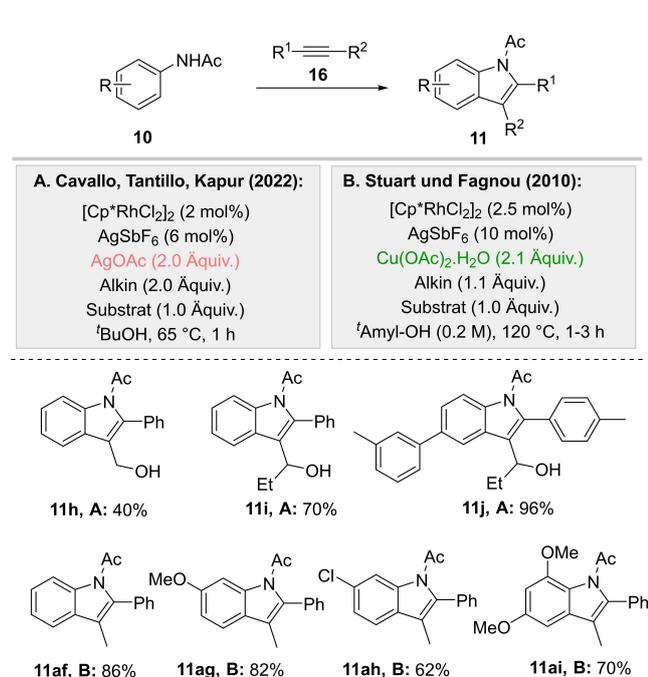
Im Gegensatz dazu weist das Cu^{II}/Cu^I-Paar ein viel niedrigeres Reduktionspotenzial von 0.16 V_{SHE} auf,^[97] was es zu einem viel schwächeren Oxidationsmittel als Silber macht. Nichtsdestotrotz beweist die Existenz eines so wichtigen Präzedenzfalls wie des Wacker-Prozesses, dass das Cu^{II}/Cu^I-Paar effektiv zur Reoxidation von Palladium von Pd⁰ zu Pd^{II} eingesetzt werden kann. Dies impliziert, dass ähnliche Redoxreaktionen auch im Rahmen von C–H-Aktivierungsmethoden möglich sein sollten.^[98]

Es ist anzumerken, dass die Existenz analoger Methoden unter Verwendung von Cu^{II}-Salzen bereits in den obigen Abschnitten hervorgehoben wurde. Bei der Planung eines solchen Ersatzes sind weitere strategische Überlegungen anzustellen: Die Oxidationskraft sollte für das eingesetzte katalytisch aktive Metall nicht zu hoch sein, sodass der Katalysator nicht über denjenigen Oxidationszustand hinaus oxidiert wird, welcher den Katalysezyklus schließt. Außerdem sollte die Kinetik der Redox-Prozesse berücksichtigt werden. Neben der thermodynamischen Fähigkeit eines bestimmten Oxidationsmittels, den aktiven Katalysator wiederherzustellen, muss der Reaktionspfad für die Reoxidation in der Lage sein, mit der potenziellen Zersetzung des Katalysators im reduzierten Zustand zu konkurrieren. In diesem Abschnitt werden wir die Beispiele erörtern, bei denen das Silber durch diese Oxidationsmittel im Falle der C–H-Aktivierung ersetzt wird.



Schema 24. Vergleich zwischen alternativen Oxidationsmitteln.

Wie bereits erwähnt, berichteten Cavallo, Tantillo, Kapur und Mitarbeiter über eine Rh-katalysierte *ortho*-C–H-Aktivierung von Arenen mit acetylgeschütztem Amin als DG, welche speziell für Propargylalkohole als Reaktionspartner entwickelt wurde (Schema 25A, vgl. Schema 7A).^[37] Die Autoren kuppelten das entstehende metallorganische Zwischenprodukt zur Bildung von Indolderivaten mit einem Alkin. Zur Regeneration der aktiven Spezies nach Freisetzung des Produkts wurden zwei Äquivalente Silberacetat eingesetzt. Die üblicherweise für nicht-propargylische Substrate verwendeten Cu-Salze lieferten in diesem Fall schlechte Ergebnisse, sodass das Silberadditiv für diese Substratklasse notwendig

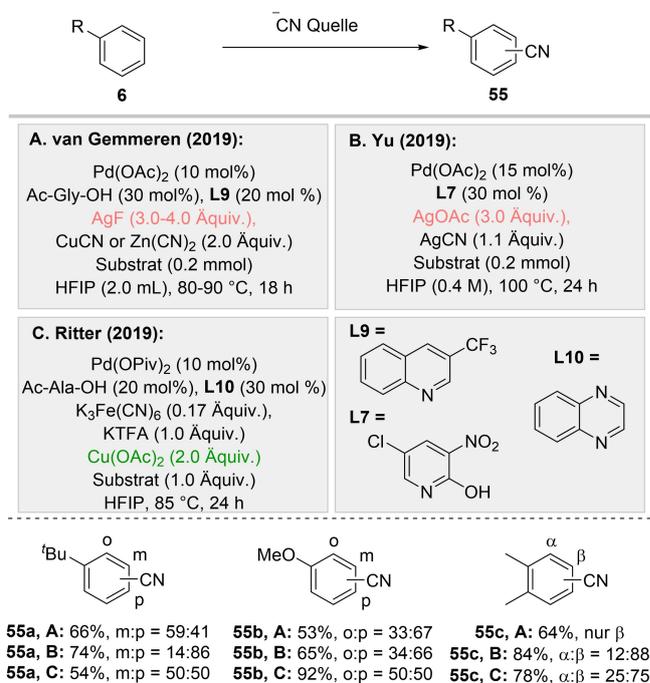


Schema 25. A) Rh-katalysierte Indolsynthese aus *N*-Acylanilinen und Alkinen.^[37] B) Ag-freie Rh-katalysierte Indolsynthese aus *N*-Acylanilinen und Alkinen.^[36b]

wurde. Die Produkte **11h**, **11i** und **11j** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Dieses Protokoll kann mit den grundlegenden Studien von Stuart, Fagnou und Mitarbeitern von 2010 verglichen werden. In dieser Studie setzten die Autoren ein stöchiometrisches Cu^{II}-Salz als Additiv für den Oxidationsschritt ein, was die Verwendung verschiedener interner Alkine als Reaktionspartner ermöglichte und Cu^{II}-Salze als weit verbreitete stöchiometrische Oxidationsmittel bei der C–H-Aktivierung etablierte (Schema 25B).^[36b] Das Produkt **11af** aus einem monosubstituierten Aren wurde in 86 % Ausbeute gebildet. Methoxy- und Chlorsubstituenten wurden unter den Reaktionsbedingungen toleriert, sodass die Produkte **11ag–ai** in guter bis ausgezeichneter Ausbeute entstanden.

Der Ersatz von Silber durch Kupfer kann auch für Pd-Katalysatoren verwendet werden. 2019 berichteten van Gemmeren und Mitarbeiter über eine C–H-Cyanierung von Arenen^[99] unter Verwendung eines auf zwei Liganden basierenden Katalysatorsystems,^[26,101] welches auf einem zuvor von dieser Gruppe vorgestellten Katalysatordesign basiert (Schema 26A). Die Autoren verwendeten drei oder vier Äquivalente Silberfluorid für den Oxidationsschritt, um eine optimale Ausbeute zu erzielen.

In einer zeitgleichen Studie berichteten Yu und Mitarbeiter über ein Pd-Pyridon-Katalysatorsystem für die C–H-Cyanierung von Arenen, wobei die Autoren drei Äquivalente Silberacetat für den Reoxidationsschritt verwendeten (Schema 26B).^[101] In einer dritten zeitgleichen Studie zeigten Ritter und Mitarbeiter, ebenfalls unter Verwendung eines zwei-Liganden-basierten Katalysatorsystems, dass in einigen Fällen Kupfer(II)-acetat anstelle von Silberzusatz verwendet werden



Schema 26. A und B) Silberbasierte nicht-dirigierte Pd-katalysierte C–H-Cyanierung von Arenen.^[99,101] C) Pd-katalysierte C–H-Cyanierung von Arenen mit Cu-Additiven.^[103z]

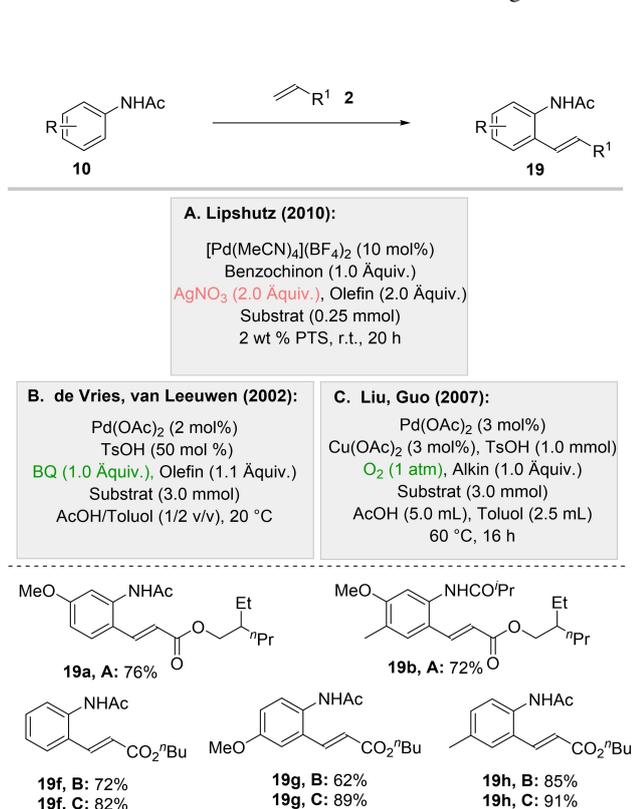
kann, um die Reoxidation zu bewirken (Schema 26C).^[102] Alle drei Systeme bildeten cyanierte Alkylbenzole in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten. Die Zwei-Liganden-Katalysatorsysteme von van Gemmeren und Ritter zeigen im Vergleich zu dem von Yu beschriebenen Pd-Pyridon-System eine geringere elektronische Kontrolle mit erhöhter sterischer Empfindlichkeit. Mit stark elektronenschiebenden Methoxy-substituenten bildeten jedoch alle drei Systeme Produkte unter elektronischer Kontrolle. Aus *ortho*-Xylol wurde das Produkt **55c** gebildet, wobei weiterhin sterische Kontrolle für die Zwei-Liganden-Systeme und elektronische Kontrolle im Falle des Pd-Pyridon-Systems beobachtet wurde.

2010 dokumentierten Lipshutz und Mitarbeiter eine DG-vermittelte *ortho*-C–H-Olefinierung von Arenen mit aktivierten Olefinen als Kupplungspartnern (Schema 27A, vgl. Schema 2A).^[45] Die Autoren verwendeten zwei Äquivalente Silbernitrat, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Es zeigte sich, dass das Protokoll elektronendonierende Methyl- und Methoxygruppen im Aren toleriert und die entsprechenden Produkte hocheffizient bildet (**19a–b**). In einer früheren Studie zeigten de Vries, van Leeuwen und Mitarbeiter, dass Benzochinon als alternatives organisches Oxidationsmittel verwendet werden kann (Schema 27B),^[103] wobei das Produkt **19f** mit 72 % Ausbeute entstand. Elektronendonierende Methoxy- und Methylsubstituenten am Aren wurden toleriert und lieferten die Produkte **19g** bzw. **19h**. 2007 berichteten Liu, Guo et al. über ein vergleichbares System, bei dem elementarer Sauerstoff als terminales Oxidationsmittel eingesetzt wird,

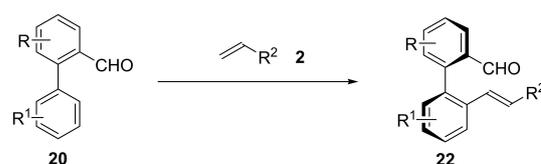
was die Methode aus Sicht der grünen Chemie sehr attraktiv macht (Schema 27C)^[104] und die Herstellung der Produkte **19f–h** in ausgezeichneten Ausbeuten ermöglicht.

2019 berichteten Shi und Mitarbeiter über eine asymmetrische Totalsynthese von TAN-1085 mit einer Pd-katalysierten atropselektiven C–H-Olefinierung als Schlüsselschritt (Schema 28A, vgl. Schema 9A).^[47] Die Autoren verwendeten vier Äquivalente Silbercarbonat, um eine optimale Ausbeute zu erzielen. Das entsprechende Produkt **22a** wurde in 75 % Ausbeute und mit 99 % Enantiomerenüberschuss (*ee*) gebildet.

In einer weiteren Studie ersetzten die Autoren das Silberadditiv durch eine katalytische Menge Benzochinon und O₂ (Schema 28B).^[105] Das reduzierte Metall wird durch BQ oxidiert, wobei letzteres zu HQ reduziert wird. Da das Reduktionspotenzial von BQ/HQ und O₂/H₂O₂ ähnlich ist, wird das HQ anschließend durch das vorhandene O₂ wieder oxidiert, was die Verwendung des Benzochinons in katalytischer Menge ermöglicht. Elektronendonierende Methyl-, Methoxy- und elektronenziehende Trifluormethylgruppen wurden gut toleriert, sodass **22b** und **22e–h** mit hervorragenden Ausbeuten und *ee* entstehen. Es sei darauf hingewiesen, dass sich die Verwendung anderer Oxidationsmittel als äußerst wertvolles Hilfsmittel bei der C–H-Aktivierung etabliert hat und in der Literatur viele weitere Anwendungen beschrieben sind, zu denen es keine unmittelbaren Analoga



Schema 27. A) Pd-katalysierte *ortho*-C–H-Olefinierung von *N*-Acylanilinen mittels Silberadditiven.^[45] B) Pd-katalysierte *ortho*-C–H-Olefinierung von *N*-Acylanilinen mittels BQ.^[103] C) Pd-katalysierte *ortho*-C–H-Olefinierung von *N*-Acylanilinen mittels O₂.^[104]

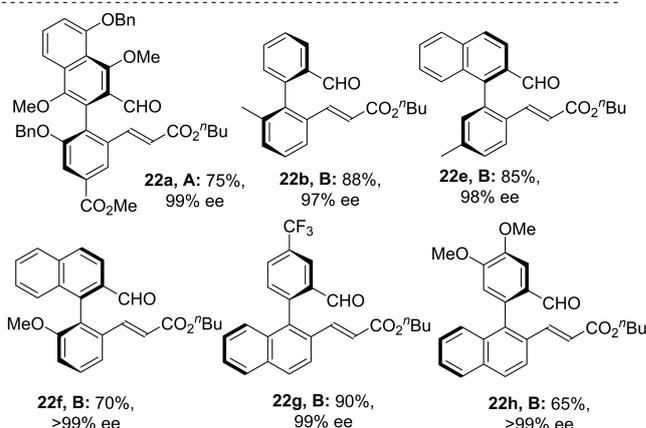


A. Shi (2019):

Pd(OAc)₂ (10 mol%)
 L-tert-Leucin (40 mol%)
 Ag₂CO₃ (4.0 Äquiv.)
 Olefin (4.0 Äquiv.)
 Substrat (2.1 mmol)
 HFIP/AcOH, 60 °C,
 72 h, N₂

B. Shi (2017):

Pd(OAc)₂ (10 mol%)
 L-tert-Leucin (20 mol%)
 BQ (10 mol%), O₂
 Olefin (3.0 Äquiv.)
 Substrat (0.1 mmol)
 HFIP/AcOH (4/1 v/v, 1.0 mL)
 60 °C, 48–96 h



Schema 28. A) Pd-katalysierte atropselektive C–H-Olefinierung mit Silberadditiven.^[47] B) Pd-katalysierte atropselektive C–H-Olefinierung mittels BQ und O₂.^[105]

auf der Grundlage der Verwendung von Silber als terminales Oxidationsmittel gibt.^[106]

3. Silber als Halogenidfänger

Silberadditive sind dafür bekannt, dass sie wegen ihrer Fähigkeit, Silberhalogenide zu bilden, welche aufgrund ihrer Unlöslichkeit in den üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln häufig aus dem Reaktionsgemisch ausfallen, als Halogenidfänger fungieren. Um Silber in seiner Rolle als Halogenidfänger zu ersetzen, bedarf es einer alternativen Strategie zur Entfernung von Halogenidanionen aus dem Metall/verwendeten Substrat, um die aktive Spezies zu regenerieren und den Katalysezyklus zu schließen. Dies wurde durch den Einsatz alternativer Basen (zur Induktion einer Gegenanionenmetathese) oder von Phosphinliganden (zur Erzielung von Reaktivität in Gegenwart von Halogenidanionen) erreicht, ebenso wie durch eine Änderung des Reagenzes, sodass die Bildung von Halogenidanionen vermieden wird und Silber nicht mehr erforderlich ist.

3.1 Ersatz von Silber mittels geeigneter Basen

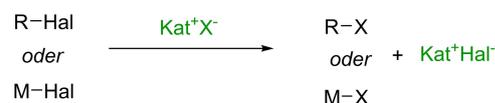
Bei metallkatalysierten Reaktionen kann das Halogenidion entweder vom Reagenz, um ein reaktives Zwischenprodukt zu bilden, oder vom Metall nach dem Schritt der Reagenzaktivierung abstrahiert werden (Schema 29). Bei C–H-Aktivierungen ist es häufig so, dass das Metall nach dem entscheidenden C–H-Aktivierungsschritt eine oxidative Addition mit dem halogenidhaltigen Reagenz und weitere Schritte zur Produktbildung durchläuft. Am Ende einer solchen Sequenz verbleibt das Metall in der richtigen Oxidationsstufe für den Wiedereintritt in den Katalysezyklus, aber die katalytische Aktivität wird durch die Halogenidliganden vermindert oder unterdrückt. Daher ist für den Umsatz eine Entfernung des Halogenids erforderlich, was entweder durch Silberzusätze oder durch Basen erreicht werden kann.

2005 berichteten Daugulis und Mitarbeiter über eine 8-Aminochinolin-vermittelte Pd-katalysierte β -C–H-Arylierung von Carbonsäurederivaten (Schema 30A).^[107] Die Autoren verwendeten Aryliodide als Kupplungspartner und stöchiometrisches Silberacetat als Iodfänger. Elektronendonierende

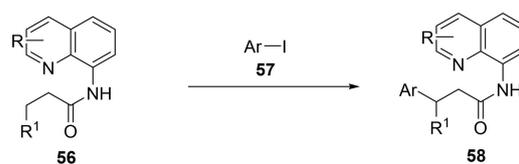
A: Entfernung von Halogenidanionen mit Silberzusätzen



B: Entfernung von Halogenidanionen mit Basen



Schema 29. Abfangen von Halogenidanionen mit A) Silberadditiven und B) Base.

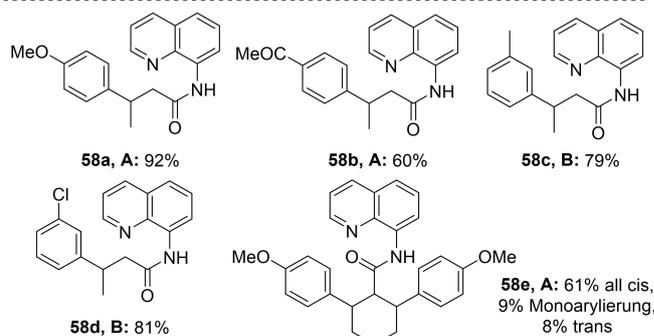


A. Daugulis (2005):

Pd(OAc)₂ (0.1–5 mol%)
AgOAc (1.1–4.1 Äquiv.)
Ar–I (4.0–6.0 Äquiv.)
Substrat (1.0 Äquiv.)
70–130 °C, 5 min–5 h

B. Daugulis (2010):

Pd(OAc)₂ (5 mol%)
Cs₃PO₄ (1.5–3.3 Äquiv.)
Ar–I (2.0–4.0 Äquiv.)
Substrat (1.0 Äquiv.)
^tAmyl-OH, 90 °C

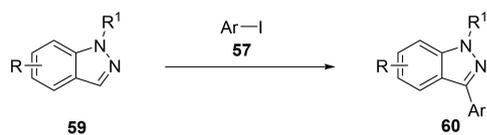


58e, A: 61% all cis,
9% Monoarylierung,
8% trans
58e, B: 63% all cis,
16% cis trans

Schema 30. A) Pd-katalysierte β -C–H-Arylierung mittels 8-Aminochinolin-DG.^[107] B) Pd-katalysierte β -C–H-Arylierung mittels 8-Aminochinolin-DG und unter Verwendung einer Base als Iodfänger.^[108]

Methoxy- und elektronenziehende Ketonsubstituenten am Kupplungspartner wurden toleriert, wodurch die Produkte **58a** und **58b** in 92 % bzw. 60 % Ausbeute erhalten wurden. Das von Cyclohexancarbonsäure abgeleitete Substrat ergab das *cis*-Isomer des diarylierten Produkts **58e** in 61 % Ausbeute. 2010 ersetzte dieselbe Gruppe den Silberzusatz durch Caesiumphosphat für den Iodabgangsschritt (Schema 30B).^[108] Eine leichte Änderung der Reaktionsbedingungen führte zur Bildung der Produkte **58c–e** mit ausgezeichneten Ausbeuten und Selektivitäten. Alkyl- und Chlorgruppen am Aryliodid wurden ebenfalls toleriert.

Yamaguchi, Itami und Mitarbeiter berichteten über eine C(sp²)-H-Aktivierung/Arylierung mit Indazolen als Substraten unter Verwendung von Aryliodid als Kupplungspartner und stöchiometrischem Silbercarbonat als Halogenidfänger (Schema 31A).^[109] Das von Phenyliodid abgeleitete Produkt **60a** wurde in 60 % Ausbeute hergestellt. Kürzlich wurde von Guillaumet, Kazzouli und Mitarbeitern eine modifizierte Version dieser Reaktion dokumentiert, bei der Wasser als Lösungsmittel verwendet wurde (Schema 31B).^[110] Die Produkte **60a** und **60b** wurden in synthetisch nützlichen Ausbeuten gebildet. Eine elektronenziehende Nitrogruppe am Aren wurde toleriert und lieferte das Produkt **60c** in 78 % Ausbeute. Eine komplementäre silberfreie Version dieser Reaktion wurde 2013 von Yu et al. beschrieben (Schema 31C).^[111] Die Autoren verwendeten ein Äquivalent Caesiumcarbonat, welches analog zu den Silberzusätzen in den anderen Protokollen wirkt. Das Produkt **60b** wurde mit 92 % Ausbeute und einer ausgezeichneten Selektivität für die 3-Position gebildet. Elek-

**A. Yamaguchi und Itami (2012):**

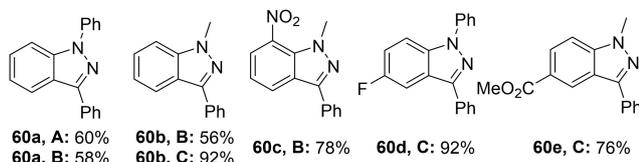
PdCl₂ (10 mol%), phen (10 mol%)
Ag₂CO₃ (1.5 Äquiv.), Ar-I (2.0 Äquiv.)
K₃PO₄ (2.0 Äquiv.)
Substrat (0.2 mmol)
DMAc (0.8 mL), 165 °C, 12 h

B. Guillaumet, Kazzouli (2020):

Pd(OAc)₂ (5 mol%)
PPh₃ (10 mol%)
Ag₂CO₃ (1.5 Äquiv.), Ar-I (3.0 Äquiv.)
Substrat (1.0 Äquiv.)
H₂O, 100 °C, 48 h

C. Yu (2013):

Pd(OAc)₂ (10 mol%), phen (10 mol%)
Cs₂CO₃ (1.0 Äquiv.)
Ar-I (2.0 Äquiv.)
Substrat (0.25 mmol)
Toluol (1.0 mL), 160 °C, 48-72 h

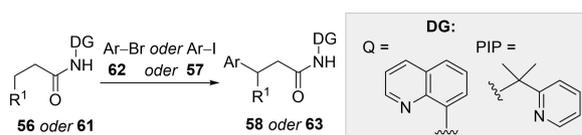


Schema 31. A) Pd-katalysierte C–H-Arylierung von Indazolen.^[109]
B) “On water” Pd-katalysierte direkte Arylierung von 1H-Indazol.^[110]
C) Pd-katalysierte C–H-Arylierung von Indazolen unter Verwendung einer Base als Iodfänger.^[111]

tronenziehende Fluor- und Estersubstituenten am Aren führen zu den Produkten **60d** bzw. **60e**.

Ähnlich dem Bericht von Daugulis und Mitarbeitern berichtete die Gruppe von Babu über eine 8-Aminochinolin-vermittelte Pd-katalysierte diastereoselektive β-Arylierung der sekundären C(sp³)-H-Bindungen von 2-Phenylbutanamiden und verwandten aliphatischen Carboxamiden (Schema 32A).^[112] Die Autoren verwendeten mehr als zwei Äquivalente Silberacetat für eine optimale Halogenidentfernung. Das Produkt **58f** wurde in 91 % Ausbeute und einem *syn:anti*-Verhältnis von 20:80 gebildet. Elektronendonierende Methoxy- und elektronenziehende Nitro-Substituenten am Aren werden toleriert, wodurch die Produkte **58g** bzw. **58h** entstehen.

2014 verwendeten Shi und Mitarbeiter eine auf PIP-Amin basierende DG für die Pd-katalysierte Arylierung nicht-aktivierter Methylene-C(sp³)-H-Bindungen mit Arylbromiden (Schema 32B).^[113] Das Produkt **63a** aus einem Butansäurederivat und einem Arylhalogenid wurde in 74 % Ausbeute und mit ausgezeichneter β-Selektivität gebildet. Elektronendonierende Methoxy- und elektronenziehende Trifluormethylsubstituenten wurden toleriert, sodass die Produkte **63b** bzw. **63c** in synthetisch nützlichen Ausbeuten entstanden. Die Autoren setzten zweieinhalb Äquivalente Kaliumcarbonat zur Entfernung der Halogenidionen ein. Es sei darauf hingewiesen, dass Shi und Mitarbeiter in derselben Studie auch die Verwendung von Aryliodiden als Arylierungsmittel in Verbindung mit Silberacetat als Halogenidfänger beschrieben. Ein weiterer interessanter Bericht von Wu, Zeng und Mitarbeitern

**A. Babu (2015):**

Pd(OAc)₂ (5 mol%)
AgOAc (2.2 Äquiv.)
Ar-I (4.0 Äquiv.)
Substrat (0.25 mmol)
Toluol (3.0 mL), 100 °C, 24 h

B. Shi (2014):

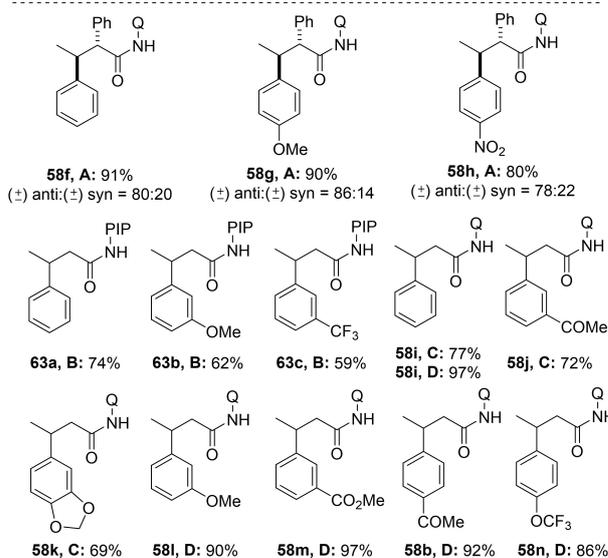
Pd(OAc)₂ (10 mol%)
K₂CO₃ (2.5 Äquiv.)
Ar-Br, PivOH (0.2 Äquiv.)
Substrat (0.15 mmol)
^tBuOH (1.5 mL), 120 °C, 24 h

C. Wu, Zeng (2014):

Pd(TFA)₂ (5 mol%)
K₂CO₃ (3.5 Äquiv.)
Ar-Br (4.0 Äquiv.), PivOH (0.5 Äquiv.)
Substrat (0.3 mmol)
^tAmylOH (0.5 mL), 120-140 °C, 36 h

D. Chen, Qin (2017):

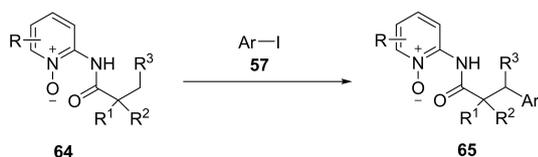
PdCl₂(CH₃CN)₂ (5 mol%)
CsOAc (3.0 Äquiv.)
Ar-I (2.5 Äquiv.)
Substrat (0.2 mmol)
Mesitylen (0.2 mL), 110 °C, 24-48 h



Schema 32. A) Pd-katalysierte diastereoselektive C–H-Arylierung von 2-Phenylbutanamiden mit Silberadditiven.^[112] B) DG auf PIP-Aminbasis für die Pd-katalysierte Arylierung nicht-aktivierter C(sp³)-H-Methylenbindungen.^[113] C) Pd-katalysierte C–H-Arylierung von C(sp³)-H-Bindungen.^[114] D) Pd-katalysierte basenvermittelte C–H-Arylierung von C(sp³)-H-Bindungen.^[115]

verwendet ebenfalls Kaliumcarbonat als Base, allerdings zusammen mit 8-Aminochinolin als DG (Schema 32C).^[114] Mit diesem Protokoll erhielten die Autoren die Produkte **58i–k** in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten. Schließlich berichteten Chen, Qin und Mitarbeiter 2017 über eine Caesiumacetat-vermittelte Pd-katalysierte C(sp³)-H-Arylierung von Carbonsäurederivaten (Schema 32D).^[115] Das Produkt **58i** wurde in 97 % Ausbeute hergestellt. Analog führten Methoxy-, Ester-, Keton- und OCF₃-Substituenten am Aryliodid zu den Produkten **58l, 58m, 58b** bzw. **58n**.

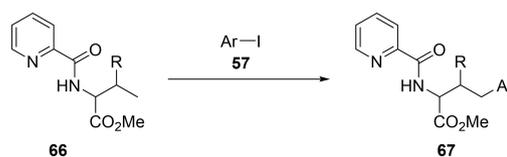
2015 verwendeten Zeng, Lu und Mitarbeiter eine Pyridin-N-oxid-dirigierte C–H-Arylierung von β-C(sp³)-H-Bindungen und nutzten zwei Äquivalente Silberacetat zum Halogenidabfang (Schema 33A).^[116] Eine Reihe von Produkten **65a–d** wurde mit synthetisch nützlichen bis hervorragenden Ausbeuten aus Propionsäurederivaten hergestellt. Dabei wurden

**A. Zeng, Lu (2015):**

Pd(OAc)₂ (10 mol%)
AgOAc (2.0 Äquiv.)
Ar-I (1.5 Äquiv.)
Substrat (0.1 mmol)
p-Xylol (2.0 mL), 130 °C, 12 h

B. Niu, Song (2015):

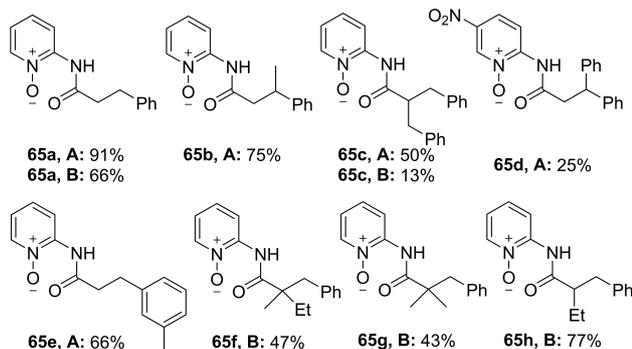
Pd(OAc)₂ (10 mol%)
NaOAc oder K₂HPO₄·3H₂O (2.5 equiv.)
Ar-I (6.0 Äquiv.)
Substrat (0.2 mmol)
DMSO (1.0 mL), 120–130 °C, 26 h

**A. Chen (2014):**

Pd(OAc)₂ (10 mol%)
(BnO)₂PO₂H (20 mol%)
Ag₂CO₃ (1.5 Äquiv.)
Ar-I (1.5 Äquiv.), Substrat
^tAmylOH, 50 °C, Ar, 72 h

B. Jana (2018):

Pd(OAc)₂ (12 mol%)
1,10-phen (17 mol%)
Mn(OAc)₃·2H₂O (1.0 Äquiv.)
K₂CO₃ (3.0 Äquiv.)
Ar-I (6.0 Äquiv.), Substrat (0.2 mmol)
DCE, 120 °C, 35–40 h



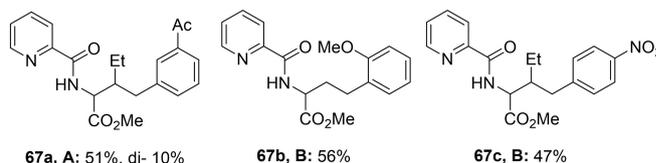
Schema 33. A) Pd-katalysierte Pyridin-N-oxid-dirigierte C–H-Arylierung von C(sp³)–H-Bindungen mit Silberadditiven.^[116] B) Pyridin-N-oxid-dirigierte Pd-katalysierte C(sp³)–H-Arylierung mit Base.^[117]

sowohl eine Nitrogruppe in der dirigierenden Gruppe als auch ein Methylsubstituent am Aryliodid toleriert. Kurze Zeit später ersetzte die Gruppe von Niu und Song die Silberadditive durch Natriumacetat oder Dikaliumhydrogenphosphat als Base (Schema 33B).^[117] Die Produkte **65f–h** wurden in den Untersuchungen zur Anwendungsbreite mit synthetisch nützlichen Ausbeuten dokumentiert.

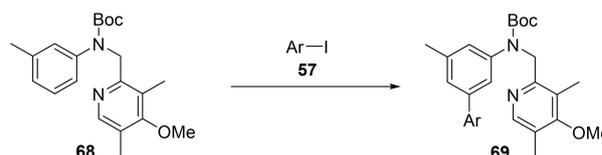
2014 berichteten Chen und Mitarbeiter über die Totalsynthese von Hibispeptin A mittels einer Pd-katalysierten C–(sp³)–H-Arylierung unter Verwendung von Silbercarbonat als Halogenidfänger (Schema 34A).^[118] Das monofunktionalisierte Produkt **67a** wurde in 51 % Ausbeute zusammen mit 10 % difunktionalisiertem Produkt hergestellt. Jana und Mitarbeiter ersetzten den Silberzusatz durch Kaliumcarbonat (Schema 34B).^[119] Sowohl elektronendonierende Methoxy- als auch elektronenziehende Nitrogruppen wurden toleriert, sodass die Produkte **67b** und **67c** in synthetisch nützlichen Ausbeuten erhalten wurden.

2016 berichteten Yu und Mitarbeiter über eine *meta*-C–H-Aktivierung/Arylierung von Arenen durch Kombination der *ortho*-C–H-Aktivierung mit einem transienten Mediator Norbornen, gefolgt von einer Kupplung mit einer geeigneten Aryliodidquelle. In der gleichen Publikation beschrieben die Autoren die Verwendung von Silberacetat und eine silberfreie Variante mit Caesiumacetat als Base (Schema 35A und B).^[120] Die Produkte **69a** und **69b** wurden unter beiden Reaktionsbedingungen mit ausgezeichneter Ausbeute und Selektivität gebildet.

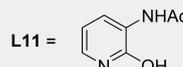
Li und Mitarbeiter berichteten über eine Pd-katalysierte *ortho*-C–H-Alkinylierung von Aromaten unter Verwendung



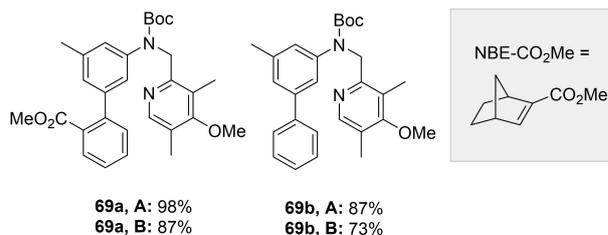
Schema 34. A) Pd-katalysierte γ -C(sp³)–H-Arylierung mit Silber.^[118] B) Ligandenvermittelte γ -C(sp³)–H-Arylierung als Zugang zu unnatürlichen Aminosäurederivaten.^[119]

**A. Yu (2016):**

Pd(OAc)₂ (10 mol%)
L11 (20 mol%), AgOAc (3.0 Äquiv.)
2-Norbornen oder
NBE-CO₂Me (1.5 Äquiv.)
Ar-I (2.0 Äquiv.), Substrat (0.1 mmol)
DCE (0.5 mL), 100 °C, Luft, 24 h

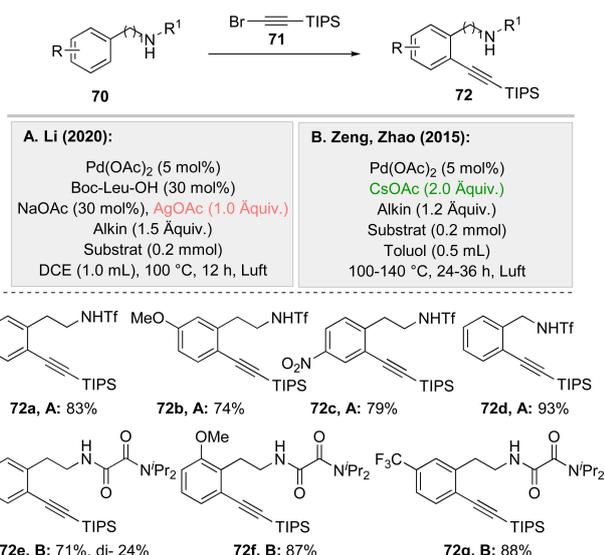
**B. Yu (2016):**

Pd(OAc)₂ (5 mol%)
L11 (10 mol%), CsOAc (3.0 Äquiv.)
NBE-CO₂Me (1.5 Äquiv.)
Ar-I (2.0 Äquiv.), Substrat (0.1 mmol)
^tAmylOH, 100 °C, 16–24 h
dann
Pd(OAc)₂ (5 mol%)
CsOAc (3.0 Äquiv.)
^tAmylOH, 100 °C, 16 h



Schema 35. A) Pd-katalysierte ligandenvermittelte *meta*-C–H-Arylierung mit Silberadditiv.^[120] B) Pd-katalysierte ligandenvermittelte *meta*-C–H-Arylierung ohne Silberadditiv.^[120]

einer stickstoffbasierten DG (Schema 36A).^[121] Die Autoren nutzen einen von einer Aminosäure abgeleiteten zweizähligen Liganden zusammen mit Pd als optimales Katalysatorsystem. Mit einem Äquivalent Silberacetat wurden die Bromidionen abgefangen. Das Produkt **72a** wurde in 83 % Ausbeute und mit vollständiger *ortho*-Selektivität aus einem monosubstituierten Edukt gebildet. Elektronendonierende Methoxy- und elektronenziehende Nitrogruppen wurden toleriert, so-



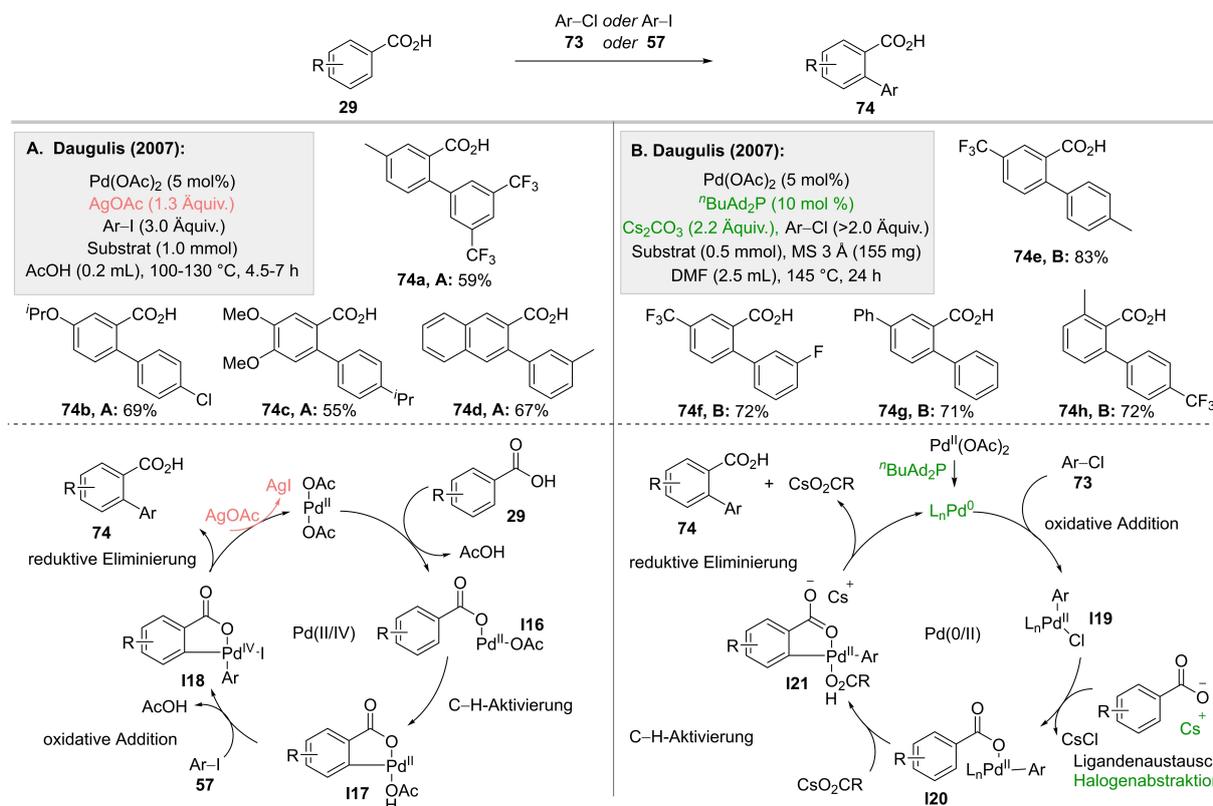
Schema 36. A) Pd-katalysierte *ortho*-C–H-Alkinylierung mit Silberadditiv.^[121] B) Silber-freie Pd-katalysierte *ortho*-C–H-Alkinylierung.^[122]

dass die Produkte **72b** bzw. **72c** entstanden. Mit einer kürzeren Kettenlänge zwischen dem Aren und der DG konnte auch das Produkt **72d** in 93% Ausbeute erhalten werden. 2015 dokumentierten Zeng und Zhao ein *ortho*-C–H-Alkinylierungsprotokoll, das komplementär zur Metho-

de von Li ist. Die Autoren setzten Caesiumacetat als Halogenidfänger ein (Schema 36B).^[122] Das monosubstituierte Aren sowie Methoxy- und Trifluormethylsubstituenten wurden unter den Reaktionsbedingungen toleriert und lieferten hoch-effizient die Produkte **72e–g**. Wichtig ist, dass in vielen weiteren Studien Basen zum Halogenidabfang eingesetzt wurden, die hier nicht diskutiert werden, da in der Literatur keine unmittelbar analoge Methode auf Silberbasis beschrieben ist.^[123]

3.2. Änderung der Redoxzustände im Katalysezyklus

Es wurden einige Fälle beschrieben, insbesondere bei der Pd-katalysierten C–H-Arylierung, bei denen durch eine Änderung des Liganden und damit der Redoxzustände im Katalysezyklus die Notwendigkeit stöchiometrischer Silberzusätze entfiel. 2007 beschrieben Daugulis und Mitarbeiter zwei komplementäre Methoden für die direkte *ortho*-Arylierung von Benzoesäuren. Bei der ersten Methode setzten die Autoren Aryliodid zusammen mit einem Silberzusatz zum Abfangen von Iodid ein (Schema 37A).^[124] Zunächst koordiniert das Substrat an ein Pd^{II}-Zentrum und bildet **I16**, das anschließend durch C–H-Aktivierung zu **I17** umgesetzt wird. Danach führt eine oxidative Addition mit Aryliodid zum Zwischenprodukt **I18**, in dem Pd in der Oxidationsstufe +4 vorliegt. Aus diesem Zwischenprodukt wird durch reduktive Eliminierung das Produkt freigesetzt und Pd kehrt mit einem



Schema 37. A) Pd-katalysierte *ortho*-C–H-Arylierung von Benzoesäure-Derivaten mittels Silberadditiven in einem Pd^{II/IV}-Cyclus.^[124] B) Pd-katalysierte *ortho*-C–H-Arylierung von Benzoesäure-Derivaten ohne Silberzusatz in einem Pd^{0/II}-Cyclus.^[124]

Iodidliganden in den +2-Oxidationszustand zurück. Das Silberadditiv entfernt nun das Iodid und regeneriert die aktive Spezies. Es wurden nur elektronendonierende Substituenten am Aren und sowohl elektronendonierende als auch -ziehende Substituenten am Aryliodidreagenz toleriert, wobei die Produkte **74a–d** in synthetisch nützlichen Ausbeuten hergestellt wurden.

Im zweiten Protokoll schlagen die Autoren vor, dass Pd⁰ eine oxidative Addition mit einem Arylchlorid eingeht, um **119** mit einer Pd-Oxidationsstufe von +2 zu erzeugen. Anschließend tritt ein Caesiumsalz des Substrats in den Katalysezyklus ein und das Chlorid wird durch Caesium abstrahiert, um **120** zu erzeugen. Dieses durchläuft eine C–H-Aktivierung, was **121** ergibt. Eine reduktive Eliminierung setzt das Produkt frei und regeneriert auch das aktive Metall. Der elektronenreiche Phosphinligand ist für die Aufrechterhaltung des Pd⁰-Cyclus verantwortlich. Elektronendonierende und elektronenziehende Substituenten wurden sowohl im Aren als auch im Arylchlorid toleriert, wobei die Produkte **74e–h** in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten wurden.

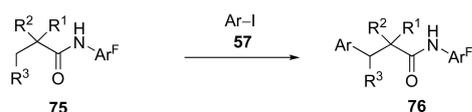
Das Konzept wurde auch auf die C–H-Funktionalisierung von Carbonsäurederivaten ausgedehnt. 2010 berichtete die Gruppe von Yu über eine Pd-katalysierte C(sp³)–H-Arylierung von Amidin unter Verwendung von –CONHC₆F₅ als DG (Schema 38A).^[125] Sie verwendeten vier Äquivalente Silberacetat, um das Iodid in einem Pd^{II/IV}-Katalysezyklus

abzufangen. Kurz zuvor hatten die Autoren auch ein komplettes Protokoll beschrieben, bei dem ein Phosphinligand **L12** verwendet wurde, um einen Pd⁰-Katalysezyklus mit Caesiumfluorid zur Eliminierung des Iods zu ermöglichen (Schema 38B).^[126] Bei beiden Protokollen wurde das Produkt **76a** zusammen mit erheblichen Mengen an Di-Produkten gebildet. Auch die Produkte **76b–d** wurden mit guter bis hervorragender Ausbeute erhalten, wobei sowohl der Pd^{II/IV}- als auch der Pd⁰-Katalysezyklus verwendet wurden. 2015 wendeten Wang und Mitarbeiter dieselbe Strategie an, indem sie einen Phosphinliganden und CONH(*p*-C₆F₄CF₃) als DG für die Arylierung des Adamantangerüsts verwendeten (Schema 38C).^[127] Die Produkte **76e–g** wurden in guten Ausbeuten gebildet, was die Toleranz gegenüber elektronenziehenden Fluor- und Estersubstituenten zeigt.

3.3. Die Wahl geeigneter Reagenzien kann Silber überflüssig machen

Wenn die Rolle des Silbers bei einer bestimmten Umwandlung nur die eines Halogenidfängers ist, ist es möglich, silberfreie Umwandlungen zu entwickeln, indem das Reagenz durch eine Spezies ersetzt wird, welche die gleichzeitige Erzeugung von Halogenidanionen vermeidet. 2016 berichteten Ge und Mitarbeiter über eine Pd-katalysierte C–H-Arylierung von primären aliphatischen Aminen, die durch eine transiente dirigierende Gruppe (TDG) ermöglicht wird (Schema 39A).^[128] Die Autoren verwendeten stöchiometrisches AgTFA, um das Iodid zur Katalysatorregeneration zu entfernen. Die TDG reagiert mit dem freien Amin, um in situ eine iminbasierte DG zu erzeugen, welche anschließend eine selektive C–H-Aktivierung vermittelt.

Die Produkte **79a** und **79c** wurden in 60 % bzw. 74 % Ausbeute gebildet. Trifluormethyl- und methoxyhaltige Substrate führten in guten Ausbeuten zu den Produkten **79e** und **79f**. Ein tertiäres Zentrum in der α -Position ist erforderlich, um eine ausreichende Reaktivität zu erzielen. In einer parallelen Studie führten Yu et al. die gleiche Umsetzung durch und erhielten die Endprodukte als Boc-geschützte Amine (Schema 39Bd).^[130,29] Die Autoren verwendeten zwei Äquivalente AgTFA, um das Iodid zur Katalysatorregeneration zu entfernen. Das Produkt **79b** wurde in 61 % Ausbeute mit einem Mono:Di-Verhältnis von 1:2.8 gebildet. Wenn die α -Position ein tertiäres Zentrum ist, dominiert unter den von Yu entwickelten Reaktionsbedingungen die Bildung des Di-Produkts. Handelt es sich bei der α -Position jedoch nicht um ein tertiäres Zentrum, so kann die Reaktion im Stadium der Monoarylierung angehalten werden, was durch die Bildung von **79g–h** belegt wird. Kurz vor diesen Studien berichtete die Gruppe von Dong über ein Arylierungsprotokoll, bei dem die Autoren Ar₂IBF₄ als Arylierungsreagenz verwendeten (Schema 39C).^[130] Die Wahl des Reagenzes machte die Verwendung von Silber unnötig, da kein Halogenidion als Nebenprodukt entsteht. Ähnlich wie in der Studie von Yu beobachteten die Autoren eine signifikante Menge an Di-Produkten, wenn die α -Position tertiär ist. Die Produkte **79i–j**, die sich von einem α -nicht-tertiären Amin ableiten, wurden mit guter bis ausgezeichneter Effizienz gebildet.



A. Yu (2010):

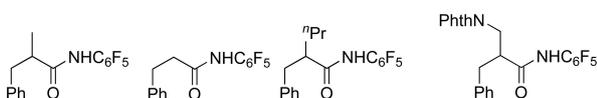
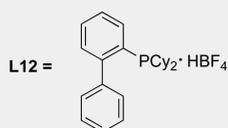
Pd(OAc)₂ (10 mol%)
AgOAc (4.0 Äquiv.)
Ar-I (0.5 mL), Cs₂CO₃ (1.2 Äquiv.)
Substrat (0.2 mmol)
130 °C, 3 h, Luft

B. Yu (2009):

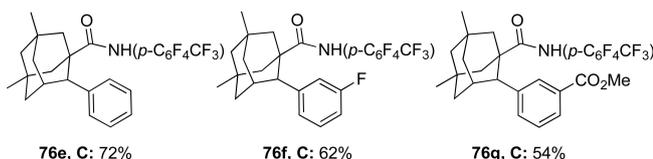
Pd(OAc)₂ (10 mol%)
Phosphin-ligand (L12, 20 mol%)
CsF (3.0 Äquiv.), Ar-I (3.0 Äquiv.)
Substrat (0.2 mmol), MS 3 Å
Toluol (1.0 mL), 100 °C, 24 h, N₂

C. Wang (2015):

Pd(TFA)₂ (10 mol%)
PPh₃ (10 mol%), CsF (3.0 Äquiv.)
Ar-I (5.0 Äquiv.)
Substrat (0.1 mmol)
Hexan (0.2 mL), 120 °C, 24 h



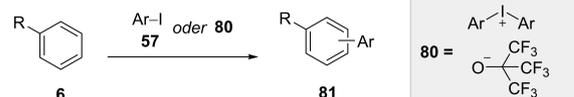
76a, A: 41%, di- 45% **76b, A:** 68% **76c, A:** 84% **76d, A:** 66%
76a, B: 30%, di- 53% **76b, B:** 58% **76c, B:** 80% **76d, B:** 64%



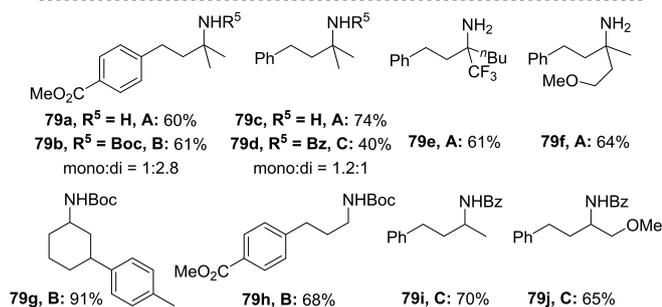
Schema 38. A) Pd-katalysierte C(sp³)–H-Arylierung von Amidin mit Silberadditiv in einem Pd^{II/IV}-Cyclus.^[125] B) Pd-katalysierte C(sp³)–H-Arylierung von Amidin ohne Silberadditiv.^[126] C) Pd-katalysierte Methyl-C(sp³)–H-Arylierung des Adamantylgerüsts.^[127]



A. Ge (2016): Pd(OAc) ₂ (10 mol%), L13 (20 mol%) AgTFA (1.5 Äquiv.) Ar-I (1.5 Äquiv.) Substrat (0.3 mmol) HOAc (2.0 mL), 100 °C, 15h, Luft	B. Yu (2016): Pd(OAc) ₂ (10 mol%), L14 (20 mol%) AgTFA (2.0 Äquiv.) Ar-I (2.0 Äquiv.), Substrat (0.2 mmol) H ₂ O (10.0 Äquiv.), 120-130 °C 12-48 h, HFIP/HOAc (19/1, 1.0 mL) anschließende Boc-Schätzung
C. Dong (2016): Pd(OPiv) ₂ (10 mol%), L15 (125 mol%) L16 (1.0 Äquiv.), Ar ₂ IBF ₄ (2.5 Äquiv.) Substrat, DCE (0.1 M) 90 °C, 48 h, N ₂ anschließende Bz-Schätzung	L13 = HO ₂ C-CHO - H ₂ O L14 = L15 = L16 =



A. Yu (2019): Pd(OAc) ₂ (15 mol%) L17 (30 mol%), L18 (15 mol%) NBE-CO ₂ Me (1.5 Äquiv.) AgOAc (3.0 Äquiv.), Ar-I (2.0 Äquiv.) Substrat (0.2 mmol) HFIP (0.5 mL), 95 °C, 24 h, Luft	B. Yu (2020): Pd(OAc) ₂ (10 mol%) L19 (20 mol%), L20 (20 mol%) NBE-CO ₂ Me (1.5 Äquiv.) AgOAc (3.0 Äquiv.), Ar-I (2.0 Äquiv.) Substrat (0.1 mmol) HFIP (0.25 mL), 100 °C, 20 h, Luft
C. Čorić (2020): Pd-cat (10-20 mol%) H₂L21 (5-10 mol%) 80 (1.0-2.0 Äquiv.) Substrat (1.0 Äquiv.), 1,4-Dioxan 26 °C, 24-72 h	L17 = L18 = L19 = L20 =
Pd-cat =	H₂L21 =



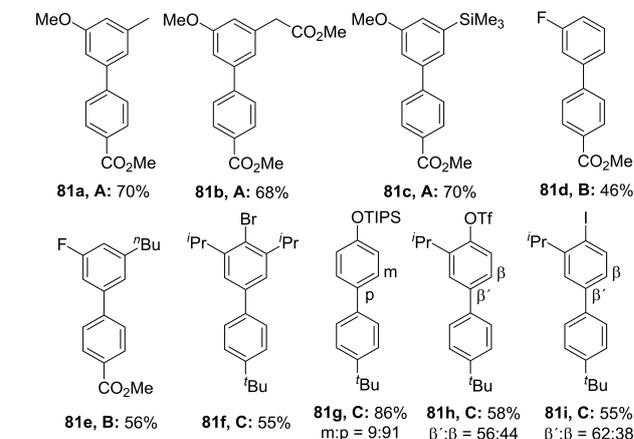
Schema 39. A) Durch eine TDG ermöglichte Pd-katalysierte C–H-Arylierung primärer aliphatischer Amine.^[128] B) Pd-katalysierte γ -C(sp³)–H-Arylierung freier Amine mittels einer TDG.^[129] C) Silber-freie Pd-katalysierte γ -C(sp³)–H-Arylierung freier Amine mittels einer TDG.^[130]

2019 berichteten Yu und Mitarbeiter über eine Pd-katalysierte *meta*-C–H-Arylierung elektronenreicher Arene unter Verwendung von NBE-CO₂Me (modifiziertes Norbornen) als Mediator (Schema 40A).^[131] Die Autoren verwendeten drei Äquivalente Silberacetat zur Iodidentifizierung. Methoxysubstituierte Substrate bildeten in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten die an der elektronenärmsten Position funktionalisierten Produkte **81a–c**. Dieselbe Gruppe berichtete auch über ein verwandtes Protokoll mit Fluoraromaten und einfachen Aromaten als Substraten (Schema 40B).^[132]

Die Produkte **81d** und **81e** wurden in 46 % bzw. 56 % Ausbeute gebildet.

Čorić und Mitarbeiter vermieden den Silberzusatz durch ein modifiziertes Reagenz **80**, welches keine Halogenide enthält (Schema 40C).^[133] Die Autoren nutzten das neuartige Konzept der räumlichen Anionenkontrolle, um katalytisch aktive Zentren für die C–H-Bindungsaktivierung zu gestalten, und erreichten eine nicht-dirigierte C–H-Arylierung von Arenen bei Raumtemperatur. Die Produkte **81f–i** wurden mit guter bis ausgezeichneter Effizienz gebildet. Die Regioselektivität wurde durch eine Kombination aus sterischer und elektronischer Kontrolle bestimmt, wobei letztere der dominierende Faktor war.

Es sei angemerkt, dass sich die Verwendung halogenidfreier Reagenzien als äußerst wertvolles Werkzeug bei der silberfreien C–H-Aktivierung/Funktionalisierung etabliert



Schema 40. A) Pd-katalysierte *meta*-C–H-Arylierung von elektronenreichen Arenen.^[131] B) Pd-katalysierte *meta*-C–H-Arylierung von Fluorarenen.^[132] C) Räumliche Anionenkontrolle am Pd zur milden C–H-Arylierung von Arenen.^[133]

hat, wobei in der Literatur noch viele weitere Anwendungen beschrieben sind, zu denen es keine unmittelbaren Analoga unter Verwendung von Silber als Halogenidfänger gibt.^[134]

4. Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten Jahrzehnten wurde die Aktivierung und Funktionalisierung von C–H-Bindungen als leistungsfähiges Werkzeug für die Methodenentwicklung erkannt, welches das Potenzial hat, kürzere, nachhaltigere Synthesen im Vergleich zu traditionellen Kreuzkupplungen zu ermöglichen. Allerdings erwies sich die Verwendung von Silbersalzen als Additive zusammen mit dem katalytisch aktiven Übergangsmetall für diese Reaktionen häufig als unverzichtbar, was der Ausschöpfung des vollen Potenzials der C–H-Aktivierung im Hinblick auf Nachhaltigkeit und aus wirtschaftlicher Sicht entgegensteht. Es wurden große Anstrengungen unternom-

men, um die Verwendung solcher stöchiometrischer Silbersalze zu vermeiden, und mehrere allgemeine Strategien entwickelt. Die in dieser Übersicht vorgenommenen Vergleiche zwischen silberbasierten und silberfreien Methoden machen deutlich, dass die Entwicklung silberfreier Protokolle eng mit dem Wissen darüber verknüpft ist, welche Rolle(n) Silber in den jeweiligen Reaktionen spielt. Noch allgemeiner lässt sich feststellen, dass das hohe Tempo, mit dem sich das Gebiet der C–H-Aktivierung in den letzten Jahren entwickelt hat, zu einer Situation geführt hat, in der die synthetische Methodik weiter entwickelt ist als das zugrunde liegende mechanistische Verständnis. Letzteres wird jedoch der Schlüssel für eine nachhaltige zukünftige Entwicklung des Feldes sein, wie hier für die Entwicklung silberfreier Methoden gezeigt wurde. Die rasanten Entwicklungen der letzten Jahre lassen erwarten, dass allgemeine Ansätze wie die Kombination von C–H-Aktivierung mit Photokatalyse oder Elektrochemie eine breite Anwendung finden und sich zu gängigen Techniken in Laboratorien, weit über diejenigen hinaus, die bei diesen Strategien Pionierarbeit geleistet haben, entwickeln werden. Um dieses Ziel zu erreichen, vermitteln die hier präsentierten Erörterungen dem Leser das erforderliche Wissen, um, ausgehend von Protokollen auf Silberbasis, die in der Literatur beschrieben sind oder vom Leser selbst entdeckt wurden, systematisch silberfreie C–H-Aktivierungen zu implementieren.

Danksagung

Wir danken der DFG (Emmy Noether-Programm), der WWU Münster und der CAU Kiel für die großzügige finanzielle Unterstützung. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Das Teilen von Daten ist nicht anwendbar, da für diesen Aufsatz weder Daten erhoben noch analysiert wurden.

Stichwörter: C–H-Aktivierung · Elektrosynthese · Katalyse · Nachhaltigkeit · Silberadditive

- [1] a) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, 366, 529; b) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879; c) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 826; d) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1077; e) A. S. Goldman, K. I. Goldberg, in *ACS Symposium Series* (Hrsg.: K. I. Goldberg, A. S. Goldman), American Chemical Society, Washington, DC, **2004**, S. 1–43; f) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**,

- 312, 67; g) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 890; h) H. M. L. Davies, D. Morton, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1857; i) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3362; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3422; j) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4740; k) B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 5588; l) J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2; m) C. Sambiagio, D. Schönbauer, R. Blicke, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset et al., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 6603; n) G. Liao, T. Zhang, Z.-K. Lin, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 19773; *Angew. Chem.* **2020**, 132, 19941; o) N. Y. S. Lam, K. Wu, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 15767; *Angew. Chem.* **2021**, 133, 15901.
- [2] a) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1885; b) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8960; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9092; c) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 369; d) J. F. Hartwig, M. A. Larsen, *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 281; e) P. Wedi, M. van Gemmeren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13016; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 13198; f) J. Boström, D. G. Brown, R. J. Young, G. M. Keserü, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2018**, 17, 709; g) R. Jana, H. M. Begam, E. Dinda, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 10842; h) *Remote C–H bond functionalizations. Methods and strategies in organic synthesis* (Hrsg.: D. Maiti, S. Guin), Wiley-VCH, Weinheim, **2021**.
- [3] a) J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3149; b) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1074; c) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5094; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5196; d) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147.
- [4] D. Whitaker, J. Burés, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8384.
- [5] M. D. Lotz, N. M. Camasso, A. J. Canty, M. S. Sanford, *Organometallics* **2017**, 36, 165.
- [6] a) K. L. Bay, Y.-F. Yang, K. N. Houk, *J. Organomet. Chem.* **2018**, 864, 19; b) T. Bhattacharya, S. Dutta, D. Maiti, *ACS Catal.* **2021**, 11, 9702.
- [7] a) S. Radhika, C. M. A. Abdulla, T. Aneja, G. Anilkumar, *New J. Chem.* **2021**, 45, 15718; b) G. Athavan, T. F. N. Tanner, A. C. Whitwood, I. J. S. Fairlamb, R. N. Perutz, *Organometallics* **2022**, *asap*. DOI: 10.1021/acs.organomet.2c00063
- [8] a) D. Kalyani, K. B. McMurtrey, S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18566; b) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5505; c) L. Chu, J. M. Lipshultz, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7929; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 8040; d) J. J. Murphy, P. Melchiorre, *Nature* **2015**, 524, 297; e) A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, R. A. Garza-Sanchez, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5909.
- [9] a) R. H. Crabtree, in *Catalysis by Metal Complexes* (Hrsg.: R. Ugo, B. R. James, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel), Springer Netherlands, Dordrecht, **1993**, S. 391–405; b) W.-J. Zhou, Y.-H. Zhang, Y.-Y. Gui, L. Sun, D.-G. Yu, *Synthesis* **2018**, 50, 3359.
- [10] K. L. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10035.
- [11] L. Guillemand, J. Wencel-Delord, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 1754.
- [12] F. W. Patureau, T. Besset, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1064; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1096.
- [13] Y. Wang, C. Li, Y. Li, F. Yin, X.-S. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1724.
- [14] S. Ochiai, R. Yoshimoto, Y. Usuki, T. Satoh, *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11, e202100774.

- [15] D. C. Fabry, J. Zoller, S. Raja, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10228; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10392.
- [16] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [17] D. C. Fabry, M. A. Ronge, J. Zoller, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2801; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2843.
- [18] a) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166; b) Y. Fujiwara, R. Asano, I. Moritani, S. Teranishi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1681; c) C. Jia, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2097; d) L. Zhou, W. Lu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 634.
- [19] D. Leow, G. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Nature* **2012**, *486*, 518.
- [20] M. Bera, A. Modak, T. Patra, A. Maji, D. Maiti, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5760.
- [21] G. Meng, N. Y. S. Lam, E. L. Lucas, T. G. Saint-Denis, P. Verma, N. Chekshin, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10571.
- [22] A. Saha, S. Guin, W. Ali, T. Bhattacharya, S. Sasmal, N. Goswami, G. Prakash, S. K. Sinha, H. B. Chandrashekar, S. Panda, S. S. Anjana, D. Maiti, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1929.
- [23] S. Bag, T. Patra, A. Modak, A. Deb, S. Maity, U. Dutta, A. Dey, R. Kancharla, A. Maji, A. Hazra et al, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11888.
- [24] A. Maji, S. Guin, S. Feng, A. Dahiya, V. K. Singh, P. Liu, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14903; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 15099.
- [25] P. Wang, P. Verma, G. Xia, J. Shi, J. X. Qiao, S. Tao, P. T. W. Cheng, M. A. Poss, M. E. Farmer, K.-S. Yeung et al, *Nature* **2017**, *551*, 489.
- [26] H. Chen, P. Wedi, T. Meyer, G. Tavakoli, M. van Gemmeren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2497; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 2523.
- [27] Y. Budnikova, Y. Dudkina, M. Khrizanforov, *Inorganics* **2017**, *5*, 70.
- [28] a) G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045; b) W. Gul, M. T. Hamann, *Life Sci.* **2005**, *78*, 442; c) D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195.
- [29] a) S. Würtz, S. Rakshit, J. J. Neumann, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7230; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7340; b) J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, S. Würtz, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7298.
- [30] C. Cheng, W.-W. Chen, B. Xu, M.-H. Xu, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11501.
- [31] J. Zoller, D. C. Fabry, M. A. Ronge, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13264; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13480.
- [32] J. K. Laha, K. P. Jethava, N. Dayal, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8010.
- [33] S. Choi, T. Chatterjee, W. J. Choi, Y. You, E. J. Cho, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4796.
- [34] M.-G. Huang, S. Shi, M. Li, Y.-J. Liu, M.-H. Zeng, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7094.
- [35] D. Kalsi, S. Dutta, N. Barsu, M. Rueping, B. Sundararaju, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8115.
- [36] a) D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474; b) D. R. Stuart, P. Alsabeh, M. Kuhn, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326; c) J. Chen, G. Song, C.-L. Pan, X. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5426; d) Y. Hoshino, Y. Shibata, K. Tanaka, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1577; e) G. N. Hermann, C. L. Jung, C. Bolm, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2520; f) J. Terasawa, Y. Shibata, Y. Kimura, K. Tanaka, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 505.
- [37] P. Nagtilak, M. Mane, S. Prasad, L. Cavallo, D. Tantillo, M. Kapur, *ChemRxiv* **2022**, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2022-24zf4-v2>.
- [38] H. J. Kim, D. C. Fabry, S. Mader, M. Rueping, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2319.
- [39] a) D. C. Fabry, M. Rueping, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1969; b) K. Liu, M. Zou, A. Lei, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7088.
- [40] a) M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230; b) K.-J. Jiao, Y.-K. Xing, Q.-L. Yang, H. Qiu, T.-S. Mei, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 300.
- [41] X. Wang, X. Xu, Z. Wang, P. Fang, T. Mei, *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3738.
- [42] C. Ma, P. Fang, T.-S. Mei, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7179.
- [43] J. E. Erchinger, M. Gemmeren, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 50.
- [44] C. Kingston, M. D. Palkowitz, Y. Takahira, J. C. Vantourout, B. K. Peters, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72.
- [45] T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1972.
- [46] C. Amatore, C. Cammoun, A. Jutand, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 292.
- [47] J. Fan, Q.-J. Yao, Y.-H. Liu, G. Liao, S. Zhang, B.-F. Shi, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3352.
- [48] U. Dhawa, C. Tian, T. Wdowik, J. C. A. Oliveira, J. Hao, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13451; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 13553.
- [49] J. Zhang, Q. Xu, J. Wu, J. Fan, M. Xie, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6361.
- [50] U. Dhawa, T. Wdowik, X. Hou, B. Yuan, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 14182.
- [51] L. Ackermann, Z. Lin, U. Dhawa, B. Yuan, Y.-C. Liou, M. Johansson, *Research Square* **2022**, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1607467/v1>.
- [52] S. Panja, S. Ahsan, T. Pal, S. Kolb, W. Ali, S. Sharma, C. Das, J. Grover, A. Dutta, D. B. Werz, A. Paul, D. Maiti, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 9432.
- [53] Q. Yan, T. Xiao, Z. Liu, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2707.
- [54] X. Gao, P. Wang, L. Zeng, S. Tang, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4195.
- [55] L.-B. Zhang, X.-Q. Hao, S.-K. Zhang, Z.-J. Liu, X.-X. Zheng, J.-F. Gong, J.-L. Niu, M.-P. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 272; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 274.
- [56] N. Sauer mann, T. H. Meyer, C. Tian, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18452.
- [57] D. A. Frasco, C. P. Lilly, P. D. Boyle, E. A. Ison, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2421.
- [58] V. P. Datsenko, Y. V. Nelyubina, A. F. Smol'yakov, D. A. Loginov, *J. Organomet. Chem.* **2018**, *874*, 7.
- [59] Q.-L. Yang, Y.-K. Xing, X.-Y. Wang, H.-X. Ma, X.-J. Weng, X. Yang, H.-M. Guo, T.-S. Mei, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18970.
- [60] Q.-L. Yang, H.-W. Jia, Y. Liu, Y.-K. Xing, R.-C. Ma, M.-M. Wang, G.-R. Qu, T.-S. Mei, H.-M. Guo, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1209.
- [61] a) Y. Su, M. Zhao, K. Han, G. Song, X. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5462. For further Cu-based methods, see: b) L. Ackermann, J. Pospech, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4153; c) Q. Jiang, C. Zhu, H. Zhao, W. Su, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 356.
- [62] Y.-K. Xing, X.-R. Chen, Q.-L. Yang, S.-Q. Zhang, H.-M. Guo, X. Hong, T.-S. Mei, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 930.
- [63] S. W. Youn, H. J. Yoo, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2176.
- [64] Y. Qiu, W.-J. Kong, J. Struwe, N. Sauer mann, T. Rogge, A. Scheremetjew, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5828; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5930.
- [65] X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634.
- [66] Q.-L. Yang, C.-Z. Li, L.-W. Zhang, Y.-Y. Li, X. Tong, X.-Y. Wu, T.-S. Mei, *Organometallics* **2019**, *38*, 1208.
- [67] H. Wang, S. Yu, Z. Qi, X. Li, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2812.

- [68] K. Kuciński, H. Simon, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202103837.
- [69] a) Y. B. Dudkina, D. Y. Mikhaylov, T. V. Gryaznova, O. G. Sinyashin, D. A. Vicic, Y. H. Budnikova, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2114; b) F. Saito, H. Aiso, T. Kochi, F. Kakiuchi, *Organometallics* **2014**, *33*, 6704; c) C. Tian, L. Massignan, T. H. Meyer, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2383; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 2407; d) S. Tang, D. Wang, Y. Liu, L. Zeng, A. Lei, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 798; e) F. Xu, Y.-J. Li, C. Huang, H.-C. Xu, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3820; f) Q.-L. Yang, X.-Y. Wang, J.-Y. Lu, L.-P. Zhang, P. Fang, T.-S. Mei, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11487; g) Y. Qiu, M. Stangier, T. H. Meyer, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14179; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 14375; h) R. Mei, J. Koeller, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12879; i) M.-J. Luo, M. Hu, R.-J. Song, D.-L. He, J.-H. Li, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 1124; j) M.-J. Luo, T.-T. Zhang, F.-J. Cai, J.-H. Li, D.-L. He, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7251; k) W.-J. Kong, L. H. Finger, A. M. Messinis, R. Kuniyil, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17198; l) Z.-Q. Wang, C. Hou, Y.-F. Zhong, Y.-X. Lu, Z.-Y. Mo, Y.-M. Pan, H.-T. Tang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9841; m) L. Yang, R. Steinbock, A. Scheremetjew, R. Kuniyil, L. H. Finger, A. M. Messinis, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11130; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 11223; n) P.-S. Gao, X.-J. Weng, Z.-H. Wang, C. Zheng, B. Sun, Z.-H. Chen, S.-L. You, T.-S. Mei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15254; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 15366; o) X. Tan, X. Hou, T. Rogge, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4619; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 4669; p) L. Massignan, C. Zhu, X. Hou, J. C. A. Oliveira, A. Salamé, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 11639; q) Y. Wang, J. C. A. Oliveira, Z. Lin, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 6419; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 6490; r) M. Stangier, A. M. Messinis, J. C. A. Oliveira, H. Yu, L. Ackermann, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4736; s) I. Choi, A. M. Messinis, X. Hou, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 27005; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 27211; t) W. Wei, A. Scheremetjew, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2783.
- [70] a) F. W. Patureau, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1977; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2021; b) H. Huang, X. Ji, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1155; c) J. Mo, L. Wang, Y. Liu, X. Cui, *Synthesis* **2015**, 47, 439.
- [71] H. Sun, Y. Huang, *Synlett* **2015**, 26, 2751.
- [72] G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651.
- [73] P. Wen, Y. Li, K. Zhou, C. Ma, X. Lan, C. Ma, G. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2135.
- [74] J. Wu, X. Cui, L. Chen, G. Jiang, Y. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888.
- [75] F. Zhou, X. Han, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4681.
- [76] Y. Tan, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3676.
- [77] G. Song, D. Chen, C.-L. Pan, R. H. Crabtree, X. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7487.
- [78] a) T. K. Hyster, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565; b) L. Ackermann, A. V. Lygin, N. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6379; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6503; c) S. Mochida, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 744; d) B. Su, J.-B. Wei, W.-I. Wu, Z.-J. Shi, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2986.
- [79] a) N. Guimond, C. Goulliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908; b) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449.
- [80] a) N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050; b) T. Fukutani, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Commun.* **2009**, 5141; c) X. Wei, M. Zhao, Z. Du, X. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4636; d) J. Li, M. John, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5403; e) J. Jayakumar, K. Parthasarathy, Y.-H. chen, T.-H. Lee, S.-C. Chuang, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9889; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10047; f) X.-G. Liu, H. Gao, S.-S. Zhang, Q. Li, H. Wang, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5078; g) S. Yugandar, H. Nakamura, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8382.
- [81] W. Gong, Z. Zhou, J. Shi, B. Wu, B. Huang, W. Yi, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 182.
- [82] J. Ren, C. Pi, X. Cui, Y. Wu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6628.
- [83] P. C. Too, Y.-F. Wang, S. Chiba, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5688.
- [84] T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11846.
- [85] B. Qi, L. Fang, Q. Wang, S. Guo, P. Shi, B. Chu, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151771.
- [86] Y. Nishii, A.-K. Bachon, S. Moon, C. Bolm, M. Miura, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1347.
- [87] T.-T. Wang, H.-S. Jin, M.-M. Cao, R.-B. Wang, L.-M. Zhao, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5952.
- [88] C. Wang, Y. Huang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5294.
- [89] L. Zheng, R. Hua, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2352.
- [90] K. Muralirajan, C.-H. Cheng, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1571.
- [91] T. Matsuda, Y. Tomaru, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3302.
- [92] Z.-Z. Zhang, B. Liu, J.-W. Xu, S.-Y. Yan, B.-F. Shi, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1776.
- [93] Q. Lu, S. Vázquez-Céspedes, T. Gensch, F. Glorius, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2352.
- [94] A. Lerchen, S. Vázquez-Céspedes, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3208; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3261.
- [95] a) S. Rakshit, C. Grohmann, T. Besset, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350; b) L. Ackermann, S. Fenner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548; c) C. Kornhaab, J. Li, L. Ackermann, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9190; d) B. Ye, N. Cramer, *Science* **2012**, *338*, 504; e) T. K. Hyster, K. E. Ruhl, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5364; f) J. M. Neely, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 66; g) S. Cui, Y. Zhang, D. Wang, Q. Wu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3912; h) D. Zhao, F. Lied, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2869; i) J. R. Huckins, E. A. Bercot, O. R. Thiel, T.-L. Hwang, M. M. Bio, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14492; j) Z. Zhang, H. Jiang, Y. Huang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5976; k) T. Piou, T. Rovis, *Nature* **2015**, *527*, 86; l) A. Lerchen, T. Knecht, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15166; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 15391; m) X. Wang, A. Lerchen, T. Gensch, T. Knecht, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1381; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 1401; n) X. Wang, T. Gensch, A. Lerchen, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6506.
- [96] *CRC handbook of chemistry and physics. A ready-reference book of chemical and physical data*, CRC Press, Boca Raton, FL, **1915**.
- [97] A. J. Bard, *Standard potentials in aqueous solution*, Internat. Union of Pure and Applied Chemistry, Oxford, **1985**.
- [98] C. Elschenbroich, *Organometallics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [99] H. Chen, A. Mondal, P. Wedi, M. van Gemmeren, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1979.
- [100] a) A. Mondal, H. Chen, L. Flämig, P. Wedi, M. van Gemmeren, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18662; b) A. Mondal, M. van Gemmeren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 742; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 753; c) P. Wedi, M. Farizyan, K. Bergander, C. Mück-Lichtenfeld, M. van Gemmeren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15641; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 15770; d) M. Farizyan, A. Mondal, S. Mal, F. Deufel, M. van Gemmeren, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16370.
- [101] L.-Y. Liu, K.-S. Yeung, J.-Q. Yu, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 2199.
- [102] D. Zhao, P. Xu, T. Ritter, *Chem* **2019**, *5*, 97.

- [103] M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586.
- [104] J.-R. Wang, C.-T. Yang, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5449.
- [105] Q.-J. Yao, S. Zhang, B.-B. Zhan, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6617; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 6717.
- [106] a) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211; b) G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7666; c) G. Brasche, J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207; d) C. E. Houlden, C. D. Bailey, J. G. Ford, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066; e) Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072; f) T.-S. Mei, X. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10806; g) C. S. Yeung, X. Zhao, N. Borduas, V. M. Dong, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 331; h) M. J. Tredwell, M. Gulias, N. G. Bremeyer, C. C. C. Johansson, B. S. L. Collins, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1076; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1108; i) T. W. Lyons, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4455; j) X. Wang, D. Leow, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13864; k) X.-G. Zhang, H.-X. Dai, M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11948; l) A. Deb, S. Bag, R. Kancharla, D. Maiti, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13602; m) H.-J. Xu, Y. Lu, M. E. Farmer, H.-W. Wang, D. Zhao, Y.-S. Kang, W.-Y. Sun, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2200; n) A. Bechtoldt, M. E. Baumert, L. Vaccaro, L. Ackermann, *Green Chem.* **2018**, *20*, 398; o) G. Liao, B. Li, H.-M. Chen, Q.-J. Yao, Y.-N. Xia, J. Luo, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 17151; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 17397; p) H. Song, Y. Li, Q.-J. Yao, L. Jin, L. Liu, Y.-H. Liu, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6576; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 6638.
- [107] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154.
- [108] D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965.
- [109] K. Hattori, K. Yamaguchi, J. Yamaguchi, K. Itami, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7605.
- [110] K. Gambouz, A. El Abbouchi, S. Nassiri, F. Suzenet, M. Bousmina, M. Akssira, G. Guillaumet, S. El Kazzouli, *Molecules* **2020**, *25*, 2820.
- [111] M. Ye, A. J. F. Edmunds, J. A. Morris, D. Sale, Y. Zhang, J.-Q. Yu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2374.
- [112] B. Gopalakrishnan, S. A. Babu, R. Padmavathi, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8333.
- [113] Q. Zhang, X.-S. Yin, S. Zhao, S.-L. Fang, B.-F. Shi, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8353.
- [114] Y. Wei, H. Tang, X. Cong, B. Rao, C. Wu, X. Zeng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2248.
- [115] Q. Gou, G. Liu, L. Zhou, S. Chen, J. Qin, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6314.
- [116] J. Liu, Y. Xie, W. Zeng, D. Lin, Y. Deng, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4618.
- [117] S.-K. Zhang, X.-Y. Yang, X.-M. Zhao, P.-X. Li, J.-L. Niu, M.-P. Song, *Organometallics* **2015**, *34*, 4331.
- [118] G. He, S.-Y. Zhang, W. A. Nack, R. Pearson, J. Rabb-Lynch, G. Chen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6488.
- [119] S. Das, G. Bairy, R. Jana, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2667.
- [120] P. Wang, M. E. Farmer, X. Huo, P. Jain, P.-X. Shen, M. Ishoey, J. E. Bradner, S. R. Wisniewski, M. D. Eastgate, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9269.
- [121] B. Liu, W. Ouyang, J. Nie, Y. Gao, K. Feng, Y. Huo, Q. Chen, X. Li, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11255.
- [122] M. Guan, C. Chen, J. Zhang, R. Zeng, Y. Zhao, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12103.
- [123] a) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496; b) Y. Zhao, G. Chen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4850; c) M. Ye, G.-L. Gao, A. J. F. Edmunds, P. A. Worthington, J. A. Morris, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19090; d) F. Pan, P.-X. Shen, L.-S. Zhang, X. Wang, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4758; e) C. Arroniz, J. G. Denis, A. Ironmonger, G. Rassias, I. Larrosa, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3509; f) Q. Gou, Z.-F. Zhang, Z.-C. Liu, J. Qin, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3176; g) S.-B. Yan, S. Zhang, W.-L. Duan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2458; h) M. D. Reddy, E. B. Watkins, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11447; i) X. Ye, C. Xu, L. Wojtas, N. G. Akhmedov, H. Chen, X. Shi, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2970; j) L. Huang, D. J. Weix, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5432; k) N. Hoshiya, M. Kondo, H. Fukuda, M. Arisawa, J. Uenishi, S. Shuto, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2535; l) J. Kim, S. H. Hong, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3336; m) C. E. Coomber, L. Benhamou, D.-K. Bučar, P. D. Smith, M. J. Porter, T. D. Sheppard, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2495; n) M. Chen, T. Doba, T. Sato, H. Razumkov, L. Ilies, R. Shang, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4883; o) J. Struwe, K. Korvorapun, A. Zangarelli, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 16237.
- [124] H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879.
- [125] M. Wasa, J.-Q. Yu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4811.
- [126] M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9886.
- [127] Y.-X. Lao, J.-Q. Wu, Y. Chen, S.-S. Zhang, Q. Li, H. Wang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1374.
- [128] Y. Liu, H. Ge, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 26.
- [129] Y. Wu, Y.-Q. Chen, T. Liu, M. D. Eastgate, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14554.
- [130] Y. Xu, M. C. Young, C. Wang, D. M. Magness, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9084; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9230.
- [131] L.-Y. Liu, J. X. Qiao, K.-S. Yeung, W. R. Ewing, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14870.
- [132] L.-Y. Liu, J. X. Qiao, K.-S. Yeung, W. R. Ewing, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13831; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 13935.
- [133] J. Dhankhar, E. González-Fernández, C.-C. Dong, T. K. Mukhopadhyay, A. Linden, I. Čorić, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19040.
- [134] a) P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579; b) I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 768; c) R. Koller, K. Stanek, D. Stolz, R. Aardoom, K. Niedermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4396; d) J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9510; e) M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951; f) J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7304; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7462; g) Y. Li, J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6743; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6875; h) J. Waser, *Top. Curr. Chem.* **2015**, *373*, 187.

Manuskript erhalten: 22. Juli 2022

Akzeptierte Fassung online: 5. September 2022

Endgültige Fassung online: 21. Oktober 2022