

Überwindung der intrinsischen Reaktivität bei aliphatischer C–H Oxidation: Bevorzugte C3/C4-Oxidation von aliphatischen Ammonium-Substraten

Melina Knezevic,^[a] Michael Heilmann,^[a] Giovanni Maria Piccini,^[b] und Konrad Tiefenbacher*^{[a][c]}

In Gedenken an Rolf Huisgen.

[a] MSc. M. Knezevic, MSc. M. Heilmann, Prof. Dr. K. Tiefenbacher

Departement Chemie
Universität Basel
Mattenstrasse 24a, 4058 Basel, Schweiz
E-mail: Konrad.tiefenbacher@unibas.ch

[b] Dr. GM. Piccini

Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, ETH Zürich, c/o USI Campus, Via Giuseppe Buffi 13, CH-6900 Lugano, Schweiz; Facoltà di Informatica, Istituto di Scienze Computazionali, Università della Svizzera italiana (USI), Via Giuseppe Buffi 13, CH-6900 Lugano, Schweiz

[c] Prof. Dr. K. Tiefenbacher

Departement Biosysteme,
ETH Zürich
Mattenstrasse 24, 4058 Basel, Schweiz

Hintergrundinformationen zu diesem Artikel sind über einen Link am Ende des Dokuments erhältlich.

Abstrakt: Die positionssensitive C–H Oxidation von nicht aktivierten Stellen in aliphatischen Ammoniumketten stellt eine enorme synthetische Herausforderung dar, für welche bisher keine Lösung gefunden wurde. Wir berichten hier die bevorzugte Oxidation der stark deaktivierten C3/C4 Positionen von aliphatischen Ammoniumsubstraten durch den Einsatz eines neuen supramolekularen Katalysators. Dieser chimäre Katalysator wurde durch die Verknüpfung der gut erforschten katalytischen Fe(pdp) Einheit an eine Alkylammonium bindende Pinzette hergestellt. Die Ergebnisse verdeutlichen das enorme Potenzial die intrinsische Reaktivität in chemischen Reaktionen zu überwinden, indem die Katalyse mithilfe supramolekularer Wirtsstrukturen, welche eine exakte Orientierung der Substrate ermöglichen, gesteuert wird.

In den letzten Jahrzehnten hat die synthetische Methodik enorme Fortschritte gemacht. Die selektive Oxidation von nicht aktivierten C(sp³)–H Bindungen stellt jedoch nach wie vor eine bemerkenswerte Herausforderung dar.^[1] Es ist zwar möglich, die unterschiedliche intrinsische Reaktivität von C–H Bindungen in einem gegebenen Molekül vorherzusagen und auszunutzen, aber die Oxidation weniger reaktiver Positionen bleibt jedoch im Allgemeinen unzugänglich.^[2] Eine solche Methodik würde die Synthese komplexer sauerstoffhaltiger organischer Verbindungen erheblich vereinfachen. In der Natur, in vielen Fällen ein Vorbild für Chemiker, wird, durch die Verwendung von Cytochrom P450 Enzymen, das Potenzial einer eben solchen Methodik deutlich gezeigt.^[3] Die optimierte Bindungstasche des aktiven Zentrums ist entscheidend für die Ausrichtung einer spezifischen, aber nicht zwangsläufig der reaktivsten, C–H-

Bindung in Richtung des Oxidationsmittels. Die Nachahmung solcher selektiven Bindungsmodi mit synthetischen Katalysatoren stellt jedoch eine große Herausforderung dar.^[4]

Ein vielversprechender Ansatz ist die kovalente Verknüpfung eines bereits erforschten Oxidationskatalysators mit einem supramolekularen Bindungsmotiv.^[4b-d, 5] Die bahnbrechenden Arbeiten von Breslow beispielsweise beinhalteten Cyclodextrin(CD)-modifizierte Metalloporphyrin Komplexe.^[4b, 6] Mehrere kovalent modifizierte Substrate (um die Bindung an die CD-Einheit des Katalysators zu ermöglichen) wurden mittels dieser Strategie selektiv oxidiert. Eine selektive Oxidation ohne kovalente Verknüpfung von Erkennungseinheiten an das

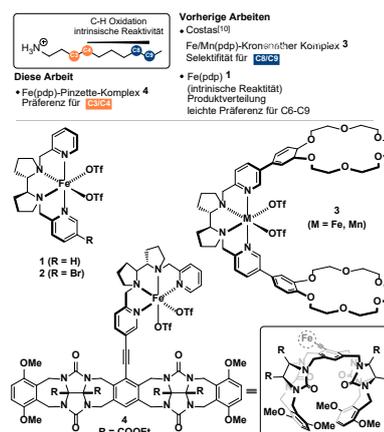
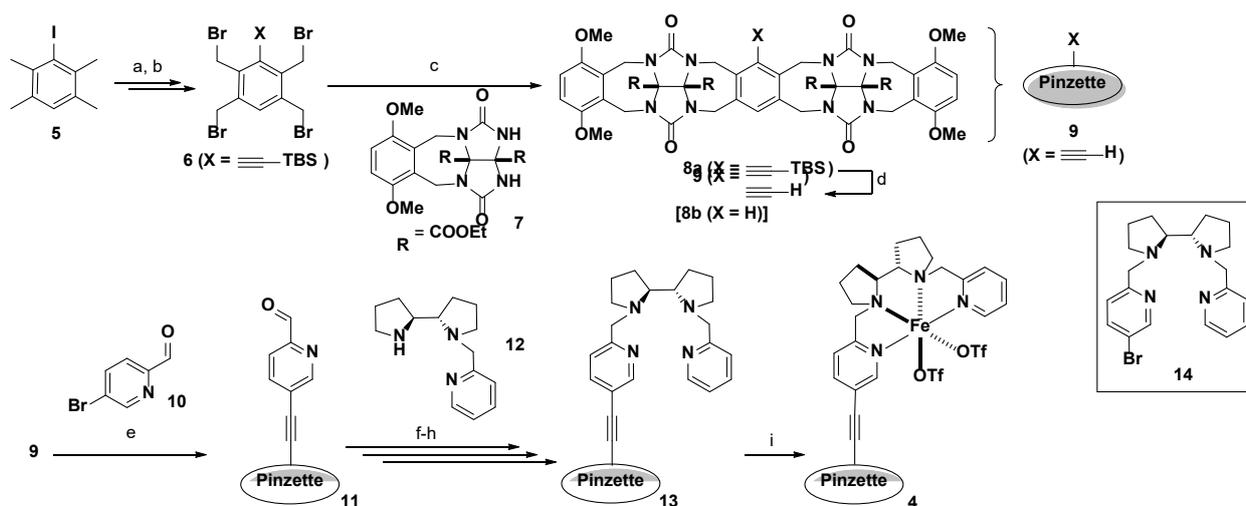


Abbildung 1. C–H Oxidation Katalysatoren mit unterschiedlichen Selektivitäten für Alkylammonium Ketten.



Scheme 1. Synthese von Fe(pdp)-funktionalisierter Pinzette Fe-Twe **4**. a) TBS-Acetylen, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₂NH, 50 °C, 16 h, 97%. b) NBS, AIBN, CCl₄, 95 °C, 72 h, 58%. c) **7**, KOtBu, **6**, DMSO, rt, 16 h, 44%. d) TBAF, THF, 0 °C, 2 h, 80%. e) **10**, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, PPh₃, THF, μ w, 120 °C, 90 min, 76%. f) NaCNBH₃, TFA, MeOH, CH₂Cl₂, rt, 4 h, 96%. g) PBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C → rt, 16 h, 75%. h) **11**, K₂CO₃, TBAB, MeCN, 90 °C, 16 h, 97%. i) Fe(OTf)₂(MeCN)₂, MeCN, rt, 2.5 h, 58%. AIBN: Azobis(isobutyronitril), TBS: (*tert*-Butyldimethylsilyl), TBAB: Tetra-*n*-butylammoniumbromid, TBAF: Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, TFA: Trifluoressigsäure, NBS: *N*-Bromsuccinimid.

Substrat war weniger erfolgreich, obwohl es bemerkenswerte Beispiele von Crabtree und Brudvig,^[7] sowie von Bach gibt.^[8] Die Oxidation von nicht aktivierten Positionen bleibt allerdings weiterhin problematisch.^[4d] Längere Alkylketten stellen hierbei eine der anspruchsvollsten Substratklassen für selektive Oxidation dar, da sich die Methylene C–H Bindungen in ihrer Reaktivität kaum unterscheiden.^[9] Zum Beispiel ergibt die Oxidation von Decylammonium (Abb. 1) mit Hilfe des White-Chen Katalysators **1**^[1a, 2d, 10] Mischungen von Ketonprodukten mit einer Präferenz für die Oxidation an den Kohlenstoffen C6 und höher.^[11] Bemerkenswerterweise, hat Costas Gruppe kürzlich von einer neuen Methode zur selektiveren Oxidation von Alkylammoniumsubstraten berichtet, welche vor allem die Positionen C8/C9 begünstigt (Abb. 1).^[11] Der in ihrer Arbeit verwendete Katalysator **3** besitzt ein katalytisches Zentrum (Mn- bzw. Fe-*N,N'*-bis(2 pyridylmethyl)-2,2'-bipyrrolidin (Mn- / Fe(pdp)), welches an zwei [18]Krone-6 Rezeptoren gebunden ist, die primäre aliphatische Ammoniumionen binden können.^[11]

Unser jüngstes Interesse an molekularen Pinzetten,^[12] in Verbindung mit ihrer Fähigkeit, Alkylammonium zu binden, veranlasste uns, ihr Potenzial für die selektive C–H Oxidation zu untersuchen. Molekulare Pinzetten sind Wirtsmoleküle mit einem offenen Hohlraum, der durch zwei starre Arme definiert ist.^[13] Insbesondere entschieden wir uns für die Verwendung eines Gerüsts, das der ursprünglich von Isaacs entwickelten Pinzette **8b** (Schema 1) auf Glykolurilbasis ähnelt.^[14] Wir spekulierten, dass sie die Alkylammoniumkationen starrer binden könnte als die flexiblen Kronenether in Katalysator **3** und dadurch möglicherweise eine erhöhte Oxidationsselektivität liefern. Hier berichten wir über die Synthese des chimären Pinzette-Oxidationskatalysators **4** und seine beispiellose Selektivität für die deaktivierten Positionen C3/C4.

Die Fähigkeit der Pinzette **8b** (R = COOH, Schema 1) Alkylammoniumspezies in Wasser zu binden ist zwar bekannt,^[14] doch dieses Projekt hing von der Bindung in Acetonitril ab, dem

Standardlösungsmittel für Oxidationen unter Verwendung von Katalysator **1** und dessen Derivaten.^[2e, 10-11, 15] Die Bindungskonstante von Decylammoniumtetrafluorborat (C10-NH₃⁺) und **8b** (R = COOEt) in Acetonitril wurde mittels NMR-Titrationsexperimenten bestimmt (siehe Hintergrundinformationen, S. S95-96) und zeigte eine relativ starke Bindung an ($K_a = 210 \pm 7.6 \text{ M}^{-1}$, $K_d = 4.77 \text{ mM} \pm 0.17 \text{ mM}$). Unter den allgemeinen Oxidationskonzentrationen, die von Costas übernommen wurden (1.0 Äq. Substrat, 74 mM in MeCN; 5 mol% Fe-Twe **8b**; siehe unten),^[11] würden > 93% der Pinzette **8b** mit Substrat belegt sein.

Ermutigt durch diese ersten Ergebnisse beschlossen wir, einen synthetischen Weg zu Pinzette-Katalysator **4** zu entwickeln, der die gut erforschte katalytische Einheit Fe(pdp)^[1a, 10] umfasst, die durch einen Alkinrest mit dem Pinzettenbindungsmotiv verbunden ist. Ursprünglich planten wir einen konvergenten Ansatz, der auf der Kopplung von Pinzette **9** und Ligand **14** basierte (Schema 1). Versuche, eine solche Kopplung zu erreichen, scheiterten jedoch, was uns dazu veranlasste, einen lineareren Ansatz zu entwickeln. Kommerziell erhältliches Iodidure (5) wurde unter Sonogashira-Kopplungsbedingungen mit TBS-Acetylen gekoppelt.

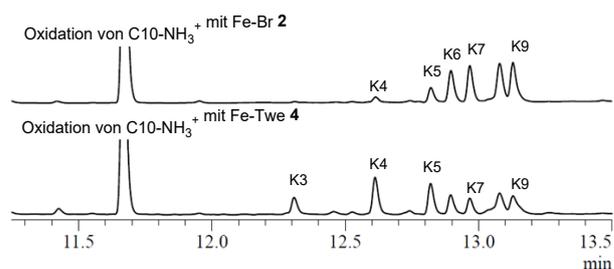
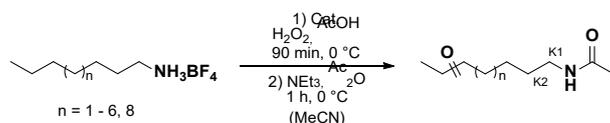


Abbildung 2. GC Chromatogramme von der Oxidation von C10-NH₃⁺ mit Fe-Br **2** (oben) bzw. Fe-Twe **4** (unten).

Tabelle 1. Oxidation von aliphatischen Ammoniumsalzen durch die Katalysatoren Fe-Br 2 und Fe-Twe 4.



Eintrag	Substrat	Katalysator	Umsatz [%]	Gesamtausbeute ^a [%]	Ausbeute K3-4 [%]	Ausbeute K3-5 [%]	Selektivität ^b K3-4 [%]	Selektivität ^b K3-5 [%]
1 vs 2 ^c	C10-NH ₃ ⁺	Fe-Br 2 vs Fe-Twe 4	75 vs 47	34 vs 25	1.8 vs 7.0	5.9 vs 11	5.3 vs 28	17 vs 43
3 vs 4	C10-NH ₃ ⁺	Fe-Br 2 vs Fe-Br 2 + 8b	75 vs 52	34 vs 19	1.8 vs 1.5	5.9 vs 3.4	5.3 vs 7.8	17 vs 18
5 vs 6	C10-NMeH ₂ ⁺	Fe-Br 2 vs Fe-Twe 4	57 vs 43	27 vs 18	1.9 vs 2.9	5.5 vs 5.6	7.1 vs 16	20 vs 32
7 ^d vs 8 ^d	C10-NMe ₂ H ⁺	“	60 vs 41	32 vs 14	1.7 vs 0.9	5.3 vs 2.4	5.2 vs 6.2	17 vs 17
9 vs 10	C7-NH ₃ ⁺	“	34 vs 34	3.8 vs 6.4	1.8 vs 5.1	2.7 vs 5.9	46 vs 80	70 vs 92
11 vs 12	C8-NH ₃ ⁺	“	37 vs 22	17 vs 8.2	3.2 vs 4.2	6.1 vs 5.2	19 vs 51	36 vs 64
13 vs 14	C9-NH ₃ ⁺	“	49 vs 39	30 vs 16	2.9 vs 6.6	7.3 vs 8.7	10 vs 40	24 vs 53
15 vs 16	C11-NH ₃ ⁺	“	57 vs 36	42 vs 24	1.6 vs 5.7	5.0 vs 8.7	3.9 vs 24	12 vs 37
17 vs 18	C12-NH ₃ ⁺	“	63 vs 39	28 vs 10	1.0 vs 2.4	2.8 vs 3.8	3.8 vs 23	9.9 vs 37
19 vs 20	C14-NH ₃ ⁺	“	77 vs 68	33 vs 18	0.7 vs 3.8	2.1 vs 6.1	2.1 vs 21	8.8 vs 34

Allgemeine Reaktionsbedingungen:^[11] Substrat (18.5 μ mol, 1.0 Äq.), Katalysator (925 nmol, 5 mol%), AcOH (148 μ mol, 8.0 Äq.), H₂O₂ (278 μ mol, 15 Äq., Zugabe mittels einer Spritzenpumpe über 90 min), MeCN, 0 °C. Nach 15 min, Interner Standard (Biphenyl, 9.25 μ mol, 0.5 Äq.), NEt₃ (100 μ L), Ac₂O (150 μ L), 0 °C. After 1 h, Waschen mit H₂O, 2 M H₂SO₄, NaHCO₃, H₂O, trocknen (Na₂SO₄) und Analyse mittels GC. [a] Gesamtausbeute bezieht sich auf die Summe aller Isomere. [b] Selektivität bezieht sich auf die Ausbeute an ausgewählten Ketonen/Gesamtausbeute. [c] 5 mol% von Pinzette **8b** wurde zusätzlich zugefügt. [d] Andere Aufarbeitung, siehe Hintergrundinformationen.

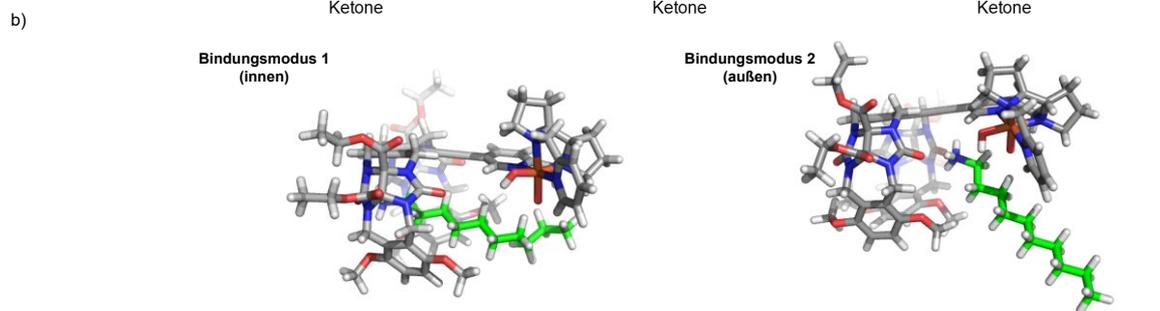
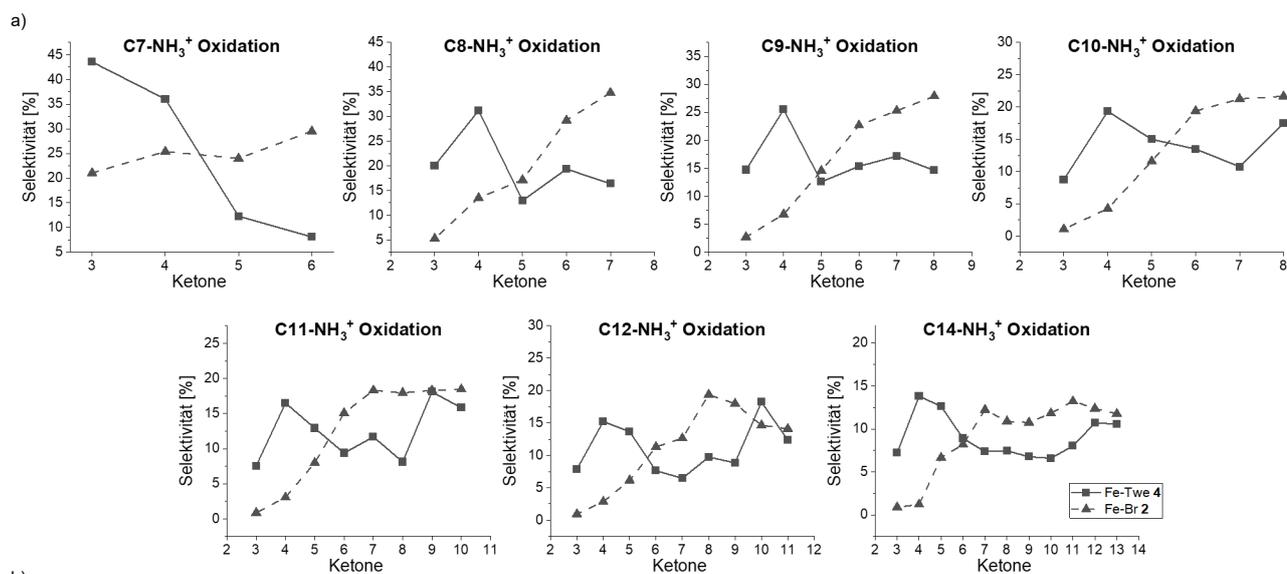


Abbildung 3. a) Reaktionsselektivitäten der möglichen Keton-Produkte für die Oxidation verschiedener aliphatischer Ammoniumionen mit Fe-Br 2 bzw. Fe-Twe 4. b) Bindungsmodi 1 und 2 von Fe-Twe 4 und Decylammonium (optimiert auf PM3 Level).

Die anschließende Tetrabromierung mit NBS und AIBN ergab Verbindung **6**, die über Alkylierung mit zwei Äquivalenten von **7**^[14] verbunden wurde, um Pinzette **8a** herzustellen. Die TBS-Entschützung mit TABF führte zu Pinzette **9**, die anschließend mit 5-Brom-2-pyridincarboxaldehyd (**10**) gekoppelt wurde. Überraschenderweise führte die reduktive Aminierung mit **12** zu niedrigen Ausbeuten unter einer Vielzahl von Bedingungen. Daher wurde der gewünschte Ligand **13** durch Alkylierung (nach Reduktion des Aldehyds und Appel-ähnlicher Bromierung) hergestellt. Der endgültige Komplex **4** wurde durch Koordination von **13** mit Fe(OTf)₂(MeCN)₂ erhalten.^[11] Als Referenz-Oxidationskatalysator, welchem das Pinzette-Bindungsmotiv fehlt, der aber einen Substituenten an der Pyridin-5 Position trägt, wurde auch Katalysator **2** (Abb. 1) synthetisiert (siehe Hintergrundinformationen).

Erstaunlicherweise ergab die Bestimmung der Bindungskonstante von Decylammoniumtetrafluoroborat und Fe-Twe **4** eine eher schwache Bindung ($K_a = 29.5 \pm 1.9 \text{ M}^{-1}$, $K_d = 34.0 \text{ mM} \pm 2.2 \text{ mM}$). Nachfolgende Verdünnungstiterexperimente zeigten jedoch, dass Fe-Twe **4** eine relativ große Dimerisierungskonstante ($K_{\text{dim}} = 160 \pm 2.2 \text{ M}^{-1}$) aufweist, im Gegensatz zu Pinzette **8b**, die keine signifikante Aggregation zeigte (siehe Hintergrundinformationen, S. S94-99).

Zunächst wurde Decylammoniumtetrafluoroborat als Modells substrat gewählt und in den Oxidationsreaktionen mit Fe-Br **2** (intrinsische Reaktivität) und Fe-Twe **4** untersucht (Abb. 2). Wie erwartet,^[11] führte die ungerichtete Oxidation mit Fe-Br **2** zu Mischungen von Ketonprodukten (K4-K9, Ketone an C4-C9). Die Oxidation an den näheren Positionen (K3/K4) war aufgrund der Deaktivierung durch den nahegelegenen Ammoniumanteil kaum nachweisbar.^[16] Die Hauptprodukte waren K6-K9 in fast gleichen Mengen. Der Einsatz des Katalysators Fe-Twe **4** ergab ebenfalls Mischungen, führte aber zu einer umgekehrten Selektivität. Interessanterweise waren die deaktivierten Positionen K3-K5 diejenigen, die vom supramolekularen Katalysator **4** bevorzugt wurden, wodurch die intrinsische Reaktivität des Substrats außer Kraft gesetzt wurde (Tabelle 1, Eintrag 1 vs. 2).

Es wurden mehrere Kontrollexperimente durchgeführt, um die Rolle des supramolekularen Erkennungsmotivs zu klären. Zunächst wurde ein Experiment durchgeführt, bei dem die beiden Komponenten von Fe-Twe **4** als getrennte Einheiten (Pinzette **8b** (5 mol%) und Fe-Br **2** (5 mol%)) hinzugefügt wurden (Tabelle 1, Eintrag 4). Die Selektivität hat sich deutlich reduziert und war vergleichbar mit den Ergebnissen von Fe-Br **2**, was zeigt, dass die Pinzette kovalent mit dem Oxidationskatalysator verbunden sein muss um eine hohe Selektivität zu erreichen. In separaten Experimenten wurde versucht die Bindungsfähigkeit des Substrats durch Methylierung desamins zu reduzieren. Die Oxidation von C10-NMe₂H⁺ lieferte bereits verringerte Selektivitäten (Eintrag 5 vs. 6), während mit dimethyliertem C10-NMe₂H⁺ als Substrat die Selektivität fast vollständig verloren ging. Diese Ergebnisse deuten stark darauf hin, dass das Substrat über Wasserstoffbrückenbindungen an die Pinzette bindet. Die Ausbeuten in diesen beiden Fällen (Eintrag 6 und 8) waren im Vergleich zu Eintrag 2 nur leicht reduziert, was darauf hindeutet, dass eine Oxidation ohne spezifische Bindung an die Pinzette als Hintergrundreaktion stattfindet. Darauf deutet auch die Oxidation von Cyclohexan durch beide Katalysatoren hin (siehe Hintergrundinformationen, S. S37). In einem Vergleichsexperiment wurden Decylammonium und Cyclohexan in gleichen Mengen den Oxidationsreaktionen mit Fe-Br **2** und Fe-Twe **4** unterzogen, was zu einer nur leicht erhöhten Selektivität

für Decylammonium mit Fe-Twe **4** führte. Die Hintergrundreaktion war mit **3**^[11] viel weniger ausgeprägt, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass das Oxidationsmittel von zwei Seiten durch die Kronenether blockiert war. Eine dritte Serie von Kontrollexperimenten wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Substratbindung innerhalb von Fe-Twe **4** zu hemmen. Als Inhibitoren wurden NH₄PF₆, NaOTf und Methylviologendichlorid-Hydrat untersucht. Die Ausbeuten der Oxidationsprodukte sowie die Selektivität für C3-4 nahmen ab. Diese Ergebnisse sind jedoch schwer zu interpretieren, da der Inhibitor auch die Oxidation des regulären Katalysators Fe-Br **2** ohne die Pinzetteneinheit hemmt. Aufgrund der reduzierten Selektivität weisen diese Experimente jedoch auch auf eine gewisse Hintergrundoxidation mit regulärer "Lösungs"-Selektivität bei C6-9 hin.

Anschließend untersuchten wir die Oxidation mehrerer aliphatischer Ammoniumsalze mit unterschiedlichen Kettenlängen (Tabelle 1, Abbildung 3). Bei allen Oxidationsreaktionen mit Fe-Twe **4** wurde eine deutliche Erhöhung der Selektivität für die C3-C4 Positionen im Vergleich zu den ungerichteten Oxidationen beobachtet. Tatsächlich waren bei den meisten Substraten die Ketone K3 oder K4 die bevorzugten Produkte für die Fe-Twe **4** Oxidationsreaktionen. Die Ausbeuten waren jedoch im Allgemeinen niedriger für **4**, was vermutlich auf die Zersetzung des Katalysators während der Oxidationsreaktion zurückzuführen ist (siehe Hintergrundinformationen, S. S39-42). Die einzige Ausnahme ist die Oxidation von C7-NH₃⁺, bei der fast alle Positionen deaktiviert sind.^[16] Darüber hinaus führten Substrate mit längeren Alkylketten meist zu höheren Ausbeuten im Vergleich zu den kurzen, ein Trend, der auch bei **3** vorlag.^[11] Hinsichtlich der Selektivitäten sind für Katalysator **4** prinzipiell zwei verschiedene Bindungsmotive vorstellbar (Abbildung 3b): (1) Die Bindung der aliphatischen Kette im Inneren des Hohlrums der Pinzette. Dieser Bindungsmodus wird in wässriger Lösung beobachtet, vermutlich aufgrund des hydrophoben Effekts.^[14] Es würde vor allem die Positionen C6-C8 der Oxidierung aussetzen. (2) Ohne den hydrophoben Effekt wäre die alleinige Bindung an die polaren Endgruppen (Harnstoffcarbonyl und Methoxysauerstoff) der Pinzette möglich, was die Oxidation der Positionen C3-C5 begünstigen würde. Die erhaltenen Oxidationsergebnisse deuten eindeutig darauf hin, dass der zweite Bindungsmodus der Vorherrschende ist. Zur Untersuchung der vorgeschlagenen Bindungsmodi des Ammoniumsubstrats an die Pinzette wurde eine Molekülmodellierung durchgeführt (siehe Hintergrundinformationen, S. S101-107). Den Berechnungen zufolge liegen die beiden Bindungsmodi energetisch relativ nahe beieinander, was darauf hindeutet, dass die C6-9 Oxidation nicht nur von einer Hintergrundreaktion, sondern auch vom Bindungsmodus 1 herrührt. Der Bindungsmodus 2 (der Hohlraum ist mit einem Acetonitril-Lösungsmittel gefüllt, welches in Abb. 3 nicht dargestellt ist) wird jedoch in Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen um ca. 5 kJ/mol bevorzugt. Da der Bindungsmodus 2 von Acetonitril als Gastmolekül abhängt, sollte die beobachtete Selektivität für K3-5 lösungsmittelabhängig sein. Tatsächlich ist die Selektivität mit Trifluorethanol stark reduziert und verschwindet mit dem größeren Hexafluorisopropanol als Lösungsmittel vollständig (siehe Hintergrundinformationen, S. S35-36). Diese Ergebnisse liefern ein weiteres Indiz dafür, dass die beobachtete Oxidation der nicht aktivierten Positionen C3-5 auf die Bindung des Substrats an die Pinzetteneinheit des Katalysators **4** zurückzuführen ist.

Zusammenfassend berichteten wir über die Synthese eines supramolekularen Oxidationskatalysators, der in der Lage ist, die intrinsische Reaktivität bei der aliphatischen C–H Oxidation von Alkylammoniumsalzen außer Kraft zu setzen. Die Hauptprodukte, die gebildet wurden, waren Ketone an den Kohlenstoffatomen C3 und C4, Positionen, die intrinsisch stark deaktiviert sind und daher mit anderen Katalysatoren nicht in nennenswertem Umfang gebildet werden. Obwohl die Selektivitäten eindeutig verbessert werden müssen um synthetisch brauchbare Ausbeuten zu erzielen, verheißen diese Ergebnisse Gutes für die selektive Oxidation von nicht aktivierten C–H Positionen an komplexen Kohlenstoffgerüsten.

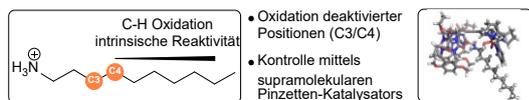
Danksagung

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds im Rahmen des NFS Molecular Systems Engineering unterstützt. Die Autoren danken Fabian Bissegger für die VT-NMR-Experimente, Dr. Michael Pfeffer für die HR-MS-Analyse und Dr. Joan Serrano Plana für hilfreiche Diskussionen. Die Berechnungen wurden auf dem ETH Euler-Cluster durchgeführt.

Stichwörter: C–H Oxidation • Molekulare Erkennung • Regioselektivität • Katalyse • Supramolekulare Chemie

- [1] a) M. C. White, J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13988-14009; b) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976-1991.
- [2] a) T. Brückl, R. D. Baxter, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826-839; b) J. F. Hartwig, M. A. Larsen, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 281-292; c) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362-3374; d) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2010**, *327*, 566-571; e) P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14052-14055; f) K. Chen, J. M. Richter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247-7249; g) B. Li, M. Driess, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6586-6589; h) M. A. Bigi, S. A. Reed, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9721-9726.
- [3] a) P. R. Ortiz de Montellano, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 932-948; b) R. Fasan, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 647-666.
- [4] a) P. Dydio, J. N. Reek, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2135-2145; b) R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997-2012; c) S. Das, G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 413-424; d) D. Vidal, G. Olivo, M. Costas, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5042-5054; e) F. Burg, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8815-8836; f) N. R. Mote, S. H. Chikkali, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 3623-3646; g) M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1660-1733; h) S. Carboni, C. Gennari, L. Pignataro, U. Piarulli, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4355-4373.
- [5] *examples of similar approaches concerning C-H borylation:* a) Y. Kuninobu, H. Ida, M. Nishi, M. Kanai, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 712; b) H. J. Davis, M. T. Mihai, R. J. Phipps, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12759-12762; c) M. E. Hoque, R. Bisht, C. Haldar, B. Chattopadhyay, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7745-7748; *examples of similar approaches concerning olefin functionalization:* d) P. Thordarson, E. J. Bijsterveld, A. E. Rowan, R. J. Nolte, *Nature* **2003**, *424*, 915-918; e) T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 311-315; f) P. Dydio, W. I. Dzik, M. Lutz, B. de Bruin, J. N. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 396-400; g) S. a. Korom, P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12109-12112; h) P. Fackler, C. Berthold, F. Voss, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15911-15913.
- [6] a) R. Breslow, X. Zhang, Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4535-4536; b) R. Breslow, Y. Huang, X. Zhang, J. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 11156-11158; c) J. Yang, R. Breslow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2692-2695; d) J. Yang, B. Gabriele, S. Belvedere, Y. Huang, R. Breslow, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5057-5067.
- [7] a) S. Das, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, G. W. Brudvig, *Science* **2006**, *312*, 1941-1943; b) S. Das, G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1628-1637.
- [8] a) J. R. Frost, S. M. Huber, S. Breitenlechner, C. Bannwarth, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 691-695; b) F. Burg, M. Gicquel, S. Breitenlechner, A. Pöthig, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2953-2957; c) F. Burg, S. Breitenlechner, C. Jandl, T. Bach, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 2121-2129.
- [9] X.-S. Xue, P. Ji, B. Zhou, J.-P. Cheng, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8622-8648.
- [10] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783-787.
- [11] G. Olivo, et al., *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 16565-16569.
- [12] M. Heilmann, K. Tiefenbacher, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12900-12904.
- [13] *Reviews:* a) M. Hardouin-Lerouge, P. Hudhomme, M. Salle, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 30-43; b) F.-G. Klärner, T. Schrader, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 967-978; c) V. Valderrey, G. Aragay, P. Ballester, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *258*, 137-156; d) A. E. Rowan, J. A. Elemans, R. J. Nolte, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 995-1006; e) F.-G. Klärner, B. Kahlert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 919-932; f) S. Ganapati, L. Isaacs, *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 250-263; g) J. Rebek, *Science (Washington, D. C.)* **1987**, *235*, 1478-1484; h) S. C. Zimmerman, in *Top. Curr. Chem.*, Springer, **1993**, pp. 71-102; i) S. C. Zimmerman, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 125-138; *early contributions:* j) C. Chen, H. Whitlock Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4921-4922; k) J. Rebek Jr, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6736-6738; l) C. S. Wilcox, L. M. Greer, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1865-1867; m) S. C. Zimmerman, C. M. VanZyl, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7894-7896.
- [14] C. A. Burnett, D. Witt, J. C. Fettingler, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6184-6191.
- [15] R. V. Ottenbacher, D. G. Samsonenko, E. P. Talsi, K. P. Bryliakov, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4310-4313.
- [16] a) M. Lee, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12796-12799; b) J. M. Howell, K. Feng, J. R. Clark, L. J. Trzepakowski, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14590-14593.

Eintrag für das Inhaltsverzeichnis



Wir berichten die Synthese eines supramolekularen Pinzette-Katalysators, der in der Lage ist, aliphatische Ammoniumsalze an den deaktivierten Methylenpositionen C3/C4 zu oxidieren. Der Katalysator kann somit die intrinsische Reaktivität bei der C–H Oxidation dieser Substrate außer Kraft setzen.

Twitter Username: @TiefenbacherLab