

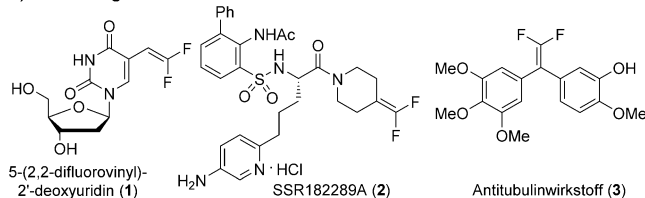
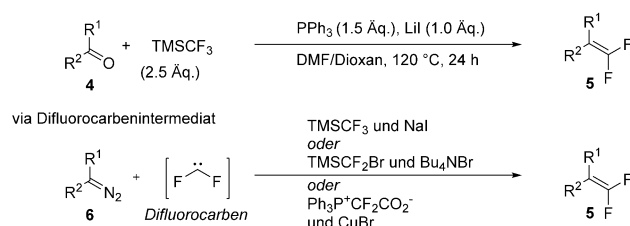
C-H-Funktionalisierung

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201915500
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201915500Synthese von *gem*-Difluorolefinen durch C-H-Funktionalisierung und β -Fluorideliminierungsreaktionen

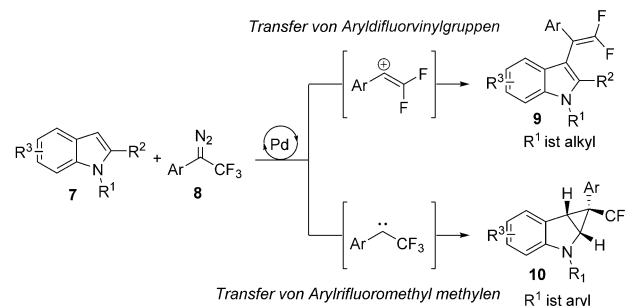
Zhen Yang, Mieke Möller und Rene M. Koenigs*

Abstract: In diesem Artikel berichten wir über die palladiumkatalysierte Reaktion von Indolen mit fluorierten Diazoalkanen. Dieser Ansatz bietet nun erstmalig eine einfache Methode für die effiziente Synthese von *gem*-Difluorolefinen unter milden Reaktionsbedingungen mit fluorierten Diazoalkanen. Diese reagieren mit *N*-alkylierten Indolen in einer C-H-Funktionalisierung gefolgt von einer β -Fluorideliminierungsreaktion. Die entsprechenden Cyclopropanierungsprodukte werden erhalten, wenn in dieser Reaktion *N*-arylierte Indole eingesetzt werden. In mechanistischen Studien können wir zeigen, dass eine β -Fluorideliminierung einen zentralen Reaktionsschritt darstellt. Diese Methode ist damit ein neuartiges Konzept, das den einfachen und direkten Transfer einer 1-Aryl-(2,2-difluorvinyl)-Gruppe für die Synthese von *gem*-Difluorolefinen ermöglicht.

Gem-Difluorolefine sind ein einzigartiges Strukturmotiv, das wichtige Anwendungen von Arzneimitteln bis hin zu Materialien findet. Diese faszinierende Gruppe zeichnet sich durch einzigartige Eigenschaften aus, die beispielsweise die metabolische Stabilität oder die Lipophilie organischer Moleküle maßgeblich beeinflusst.^[1,2] Aufgrund der starken Elektronegativität von Fluor und der damit einhergehenden chemischen Reaktivität des *gem*-Difluorolefins können diese als irreversible Inhibitoren der Thymidylatsynthase oder anderer Enzyme fungieren. Darüberhinaus finden *gem*-Difluorolefine Anwendung in Wirkstoffmolekülen wie dem 5-(2,2-Difluorvinyl)-2'-desoxyuridin (**1**) und spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung neuer antiviraler Wirkstoffe.^[3] Weitere bekannte Anwendungen von *gem*-Difluorolefinen sind beispielsweise der oral wirksame Thrombininhibitor SSR182289A (**2**), das Antitubulinmittel (**3**) oder Aminosäurederivate (Schema 1a).^[1c,4] In der organischen Synthese sind *gem*-Difluorolefine wichtige Zwischenprodukte, z. B. für die anschließende Carbonylierung oder Carboxylierung einer der C-F-Bindungen.^[5]

a) Anwendung von *Gem*-Difluorolefinenb) Synthese von *Gem*-DifluorolefinenCarbonylverbindungen als Vorläufer für *Gem*-Difluorolefinen

c) Diese Arbeit: Transfer von Aryldifluorvinylgruppen



Schema 1. a) Anwendung von *gem*-Difluorolefinen in der Medizinischen Chemie. b) Synthesemethoden für *gem*-Difluorolefin. c) Pd-katalysierte Reaktion fluorierter Diazoalkane mit Indolheterocyclen.

Die effiziente Synthese von *gem*-Difluorolefinen ist daher von großer Bedeutung und fand in den letzten Jahrzehnten große Beachtung. Carbonylverbindungen sind klassische Vorstufen, die in *gem*-Difluorolefinierungsreaktionen, wie der Wittig-,^[6] der Horner-Wadsworth-Emmons-^[7] oder der Julia-Kocienski-Reaktion zu *gem*-Difluorolefinen umgesetzt werden können.^[8] Aufgrund stark basischer Reaktionsbedingungen sind diese, auf Carbonylgruppen aufbauenden, traditionellen Methoden jedoch im Substratbereich eingeschränkt und als Vorläufer für *gem*-Difluorolefine nur begrenzt einsetzbar.^[6–8] In jüngerer Zeit konnte gezeigt werden, dass Difluorcarben ein effizienter Vorläufer für die Synthese von *gem*-Difluorolefinen aus Aryldiazoacetaten ist (Schema 1b).^[9–11] Es gibt nur wenige Beispiele für die Verwendung fluorierter Diazoalkane als Vorläufer einer CF₂-Einheit. Wang und Mitarbeiter haben erst kürzlich über eine *gem*-Difluorvinylisierung von Organoboronsäuren mit 2,2,2-Triflu-

[*] Z. Yang, M. Möller, Prof. Dr. R. M. Koenigs
RWTH Aachen University, Institute of Organic Chemistry
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: rene.koenigs@rwth-aachen.de

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter:
<https://doi.org/10.1002/ange.201915500> zu finden.

© 2019 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial License, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.

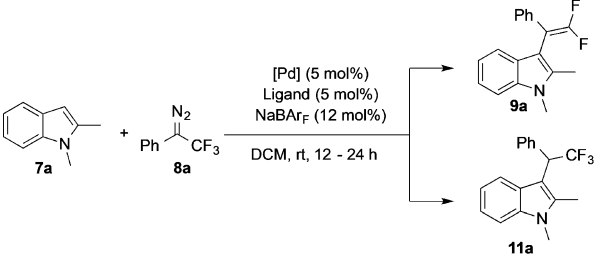
ordiazioethan nach Eliminierung von HF unter stark basischen und forcierenden Bedingungen bei erhöhter Temperatur (100 °C) berichtet.^[12]

Diese Erkenntnisse veranlassten uns dazu, die Einführung einer (2,2-Difluorvinyl)benzolgruppe an Indolheterocyclen^[13] sowie elektronenreichen Aromaten durch Carben-transfer von fluorierten Diazoalkanen unter milden Reaktionsbedingungen zu untersuchen (Schema 1c). Eine Reaktionssequenz aus C-H-Funktionalisierung und anschließender β -Fluorideliminierung^[14] sollte die direkte einstufige Synthese von Analoga des Antitubulinwirkstoffes (**3**) ermöglichen. Fluorierte Diazoalkane sind heute wichtige Reagenzien zur Einführung von Trifluormethyl- oder Difluormethylgruppen in kleine organische Moleküle.^[15] Anwendungen dieser wichtigen Gruppe von Diazoalkanen in C-H-Funktionalisierungsreaktionen sind jedoch rar. Molander untersuchte die Reaktion von 2,2,2-Trifluordiazoethan mit Indolheterocyclen, jedoch wurde kein Reaktionsprodukt beobachtet.^[16] Osipov untersuchte Trifluordiazooproponat, jedoch waren für die Aktivierung dieses stabilisierten Diazoesters hohe Reaktionstemperaturen erforderlich.^[17]

Wir vermuteten, dass 1-Phenyl-2,2,2-trifluordiazoethan **8a** ein geeigneter Vorläufer für die Einführung einer (2,2-Difluorvinyl)benzol-Gruppe ist, und untersuchten daher die Reaktion mit 1,2-Dimethylindol **7a** und verschiedenen Pd^{II}-Katalysatoren unter Verwendung von NaBAR_F als Additiv und *rac*-BINAP als Ligand in DCM als Lösungsmittel. Alle untersuchten Pd^{II}-Vorläufer ergaben eine Mischung aus dem *gem*-Difluorolefin **9a** und dem Carben-Insertionsprodukt **11a**.^[18] Experimente mit Cu^I-Katalysatoren zeigten sowohl hinsichtlich der Selektivität als auch der Reaktivität gegenüber Pd^{II} keine Verbesserung.^[18] Das höchste **9a**:**11a**-Verhältnis wurde mit Pd(OAc)₂ erhalten. Als nächstes untersuchten wir den Einfluss von Reaktionsparametern wie Ligand, Lösungsmittel und Temperatur. Verwendung monodentater Phosphinliganden ergab nur eine geringe Ausbeute und Selektivität.^[18] Im Gegensatz dazu haben zweizählige Phosphinliganden einen großen Einfluss auf die Selektivität und Ausbeute dieser Reaktion. Bei Verwendung des dppbe-Liganden wird das *gem*-Difluorolefin-Produkt in 92 % Ausbeute mit guter Selektivität erhalten (Tabelle 1, Nr. 6, **9a**:**11a** = 13:1). Die Nutzung des schwach koordinierenden NaBAR_F ist für diese Umwandlung entscheidend. Ohne NaBAR_F wurde keine Reaktion beobachtet (Tabelle 1, Nr. 7), da Acetationen den Pd-Katalysator deaktivieren könnten. In einem Kontrollexperiment mit einem Pd⁰-Komplex wurde keine Bildung des Reaktionsprodukts beobachtet, was die Bedeutung eines Pd^{II}-Katalysators in dieser Reaktion unterstreicht (Tabelle 1, Nr. 8).

Nachdem wir die Bedingungen für die selektive Einführung einer 1-Benzol-(2,2-difluorvinyl)-Gruppe an 1,2-Dimethylindol gefunden hatten, untersuchten wir zunächst das Substratspektrum dieser Reaktion mit verschiedenen substituierten Indolheterocyclen (Schema 2). Verschiedene aliphatische Substituenten waren mit den vorliegenden Reaktionsbedingungen kompatibel. In allen Fällen wurde das *gem*-Difluorolefin in sehr guter bis ausgezeichneter Ausbeute isoliert und konnte auch im Grammaßstab erhalten werden (**9a–9j**, für das Grammaßstab Experiment siehe **9d**). Bei

Tabelle 1: Optimierung der *gem*-Difluorolefinierungsreaktion.



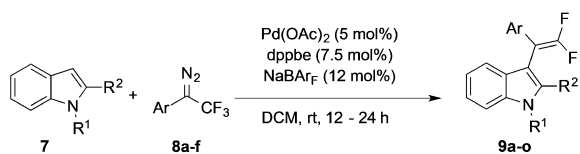
# ^[a]	Pd-Spezies	Ligand	Lösungsmittel	Ausbeute [%] (9a / 11a)
1	Pd(OAc) ₂	BINAP	DCM	55/18
2	Pd(OAc) ₂	dcype	DCM	59/8
3	Pd(OAc) ₂	dppe	DCM	83/8
4	Pd(OAc) ₂	dppb	DCM	42/5
5	Pd(OAc) ₂	dppbe	DCM	91/9
6 ^[b]	Pd(OAc) ₂	dppbe	DCM	92/7
7 ^[c]	Pd(OAc) ₂	dppbe	DCM	keine Rkt.
8	Pd(dba) ₂	dppbe	DCM	keine Rkt.

[a] Reaktionsbedingungen: 0.2 mmol **7a**, 0.3 mmol **8a**, 5 mol % Pd^{II}-Katalysator, 12.0 mol % NaBAR_F und 5.0 mol % Ligand wurden in 2.5 mL DCM unter N₂ Atmosphäre bei Raumtemperatur gelöst. Ausbeute und Selektivität wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie der Reaktionsmischung bestimmt. [b] 7.5 mol % Ligand. [c] Reaktion ohne NaBAR_F. dcype = 1,2-Bis(dicyclohexylphosphino)ethan; dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan; dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan; dppbe = 1,2-Bis(diphenylphosphino)benzol.

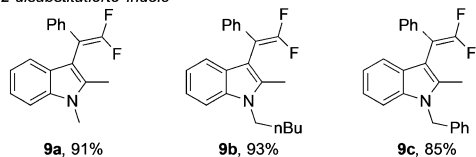
Verwendung von Substraten mit einem olefinischen Substituenten (**9g**, **9h**) wurden keine Cyclopropanierung als Nebenreaktion beobachtet. Als nächstes wurden verschiedene Substitutionsmuster des Aryltrifluordiazoethan-Reaktionspartners (**8b–f**) untersucht, die alle selektiv das gewünschte *gem*-Difluorolefin in hoher Ausbeute (**9k–9o**) ergaben.

Als nächstes untersuchten wir den Einfluss des Substitutionsmusters am Indolgerüst. Verschiedene halogen- oder elektronenschiebende Substituenten wurden in 5-, 6- und 7-Position des Indolgerüsts gut toleriert. Die Einführung der 1-Aryl-(2,2-difluorvinyl)-Gruppe in die 3-Position des Indolgerüsts erfolgte mit hoher Effizienz (Schema 3, **9p–v**). Elektronenziehende Substituenten am Indolgerüst sind nicht kompatibel. Unter den vorliegenden Bedingungen wurde keine Reaktion beobachtet, was auf die fehlende Nucleophilie des Indolheterocyclen zurückzuführen sein könnte (Schema 3, **12**, **13**). Die Einführung eines Substituenten in 4-Position hatte einen deutlichen Einfluss auf die C-H-Funktionalisierung. Im Fall von 4-Fluor-1-methylindol traten sowohl Cyclopropanierung als auch C-H-Funktionalisierung des Heterocyclen auf (Schema 3, **14a** und **9v**). Bei der Erhöhung des sterischen Anspruchs durch einen Bromsubstituenten fand eine selektive Cyclopropanierungsreaktion statt (Schema 3, **14b**), die nun auch die Einführung eines Trifluormethylcyclopropan unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen ermöglicht.

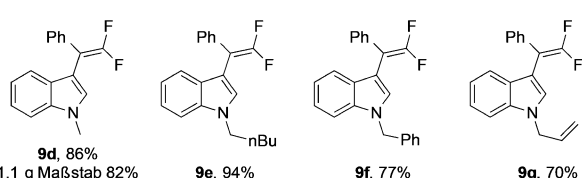
Dieser überraschende Selektivitätswechsel veranlasste uns daraufhin, den Einfluss der Schutzgruppe am Stickstoff zu untersuchen, um Bedingungen zu identifizieren, die für eine selektive Cyclopropanierungsreaktion geeignet sind. Für *N*-Boc oder *N*-Pivaloyl geschütztes Indol wurde jedoch keine



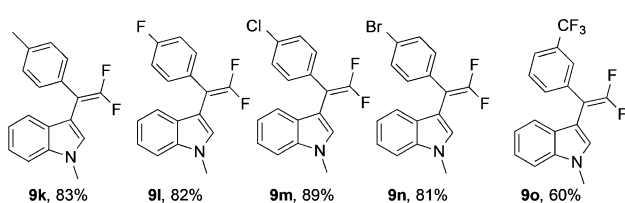
1,2-disubstituierte Indole



1-substituierte Indole

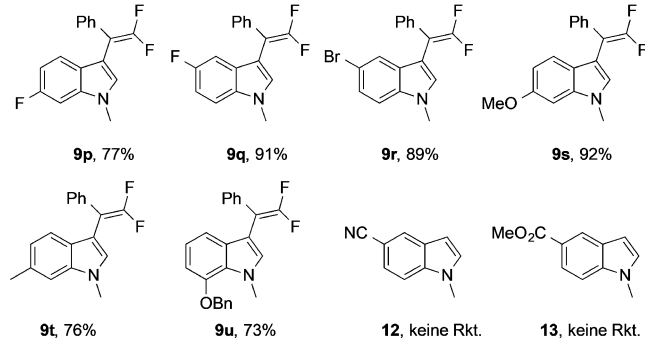
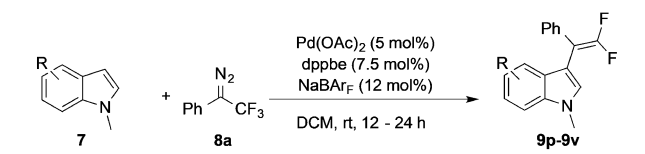


verschiedene fluorierte Diazoalkane

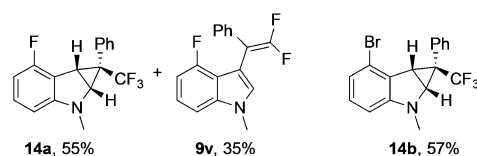
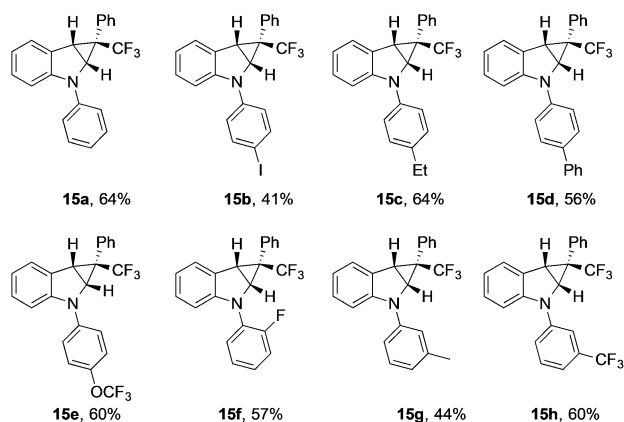
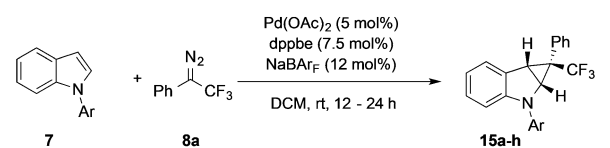
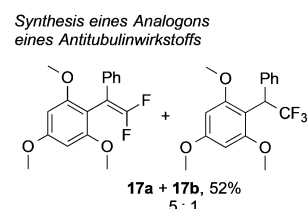
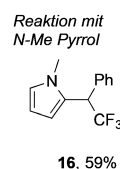
**Schema 2.** Substratbreite mit verschiedenen N-alkylierten Indolen und fluorierten Diazoalkanen.

Reaktion beobachtet.^[18] Durch die Verwendung einer einfachen Phenylschutzgruppe wurde ein vollständiger Wechsel der Chemoselektivität beobachtet. Unter identischen Reaktionsbedingungen wurde nun das Cyclopropan **15a** als einziges Reaktionsprodukt erhalten, was durch eine geringere Nucleophilie der N-Arylindolheterocyclen erklärt werden könnte. Als nächstes haben wir verschiedene N-Aryl-geschützte Indolderivate untersucht. In allen Fällen wurde selektiv das Cyclopropanierungsprodukt in mäßiger Ausbeute erhalten (Schema 4, **15a-h**). Verschiedene Halogene oder ein stark elektronenziehender Substituent wie die Trifluormethoxygruppe werden toleriert. Bemerkenswerterweise wurde das 4-Iodphenyl-substituierte Indol **15b** in mäßiger Ausbeute ohne konkurrierende Nebenreaktion der oxidativen Insertion des Pd-Komplexes in die C-I-Bindung erhalten. Diese Beobachtung zeigt, dass der aktive Pd-Katalysator in dieser Reaktion eher ein Pd^{II}-Komplex als ein Pd⁰-Komplex ist.

Anschließend untersuchten wir die Reaktion elektronenreicher aromatischer Substrate. N-Methylpyrrol ging in moderater Ausbeute eine C-H-Funktionalisierung an der C2-Position zum entsprechenden trifluormethylierten Reaktionsprodukt ein (Schema 5, **16**). Im Gegensatz dazu reagierten Benzofuran, Benzothiophen, N-Methylindazol, N-Methy-



Einfluss des Substituenten in der 4-Position

**Schema 3.** Reaktion verschiedener, kernsubstituierter Indole.**Schema 4.** Cyclopropanierungsreaktion mit N-Arylindolen.**Schema 5.** Reaktion mit elektronenreichen Aromaten unter den optimierten Bedingungen und Synthese eines Antitubulinwirkstoff-Analogon.

lazaindol, ungeschütztes Indol oder Dimethylanilin unter den vorliegenden Bedingungen nicht und es wurde nur die Zersetzung des Diazoalkans beobachtet.^[18]

Wir planen nun die Synthese eines Analogons *gem*-difluorierter Antitubulinwirkstoffe durch Einführung einer 1-Aryl-(2,2-difluorvinyl)-Gruppe an einem elektronenreichen Benzolring. Zu diesem Zweck untersuchten wir die Reaktion von 1,3,5-Trimethoxybenzol mit 1-Phenyl-2,2,2-trifluordiazoethan. Tatsächlich konnte das gewünschte Produkt in guter Chemo Selektivität und mäßiger isolierter Ausbeute als Gemisch des *gem*-Difluorolefins und des trifluormethylierten Produktes erhalten werden (Schema 5, **17a** und **17b**).

Aus mechanistischer Sicht vermuten wir, dass der Pd^{II}-Katalysator (**18**) zunächst den Pd-Carbenkomplex **19** bildet (Schema 6a, zur Reaktivität eines Pd⁰-Komplexes siehe auch

Ringöffnung unter Reaktionsbedingungen noch beim Rühren über Nacht über Kieselgel beobachtet (Schema 6b).

Zusammenfassend berichten wir hier über eine Pd-katalysierte Reaktion von fluorierten Diazoalkanen mit Indolheterocyclen. Nach Optimierung des Liganden und der Reaktionsbedingungen konnten wir zeigen, dass trifluormethylsubstituierte Diazoalkane in einer effizienten C-H-Funktionalisierungsreaktion reagieren. Diese Reaktion ermöglicht nun die formale Einführung einer 1-Aryl-(2,2-difluorvinyl)-Gruppe an Indolheterocyclen und elektronenreichen Aromaten, auch im Grammaßstab. Dieser Ansatz ermöglicht die direkte Synthese wichtiger *gem*-Difluorolefine in einem Syntheseschritt, der eine β -Fluorideliminierungsreaktion als Schlüsselsyntheseschritt beinhaltet.

Danksagung

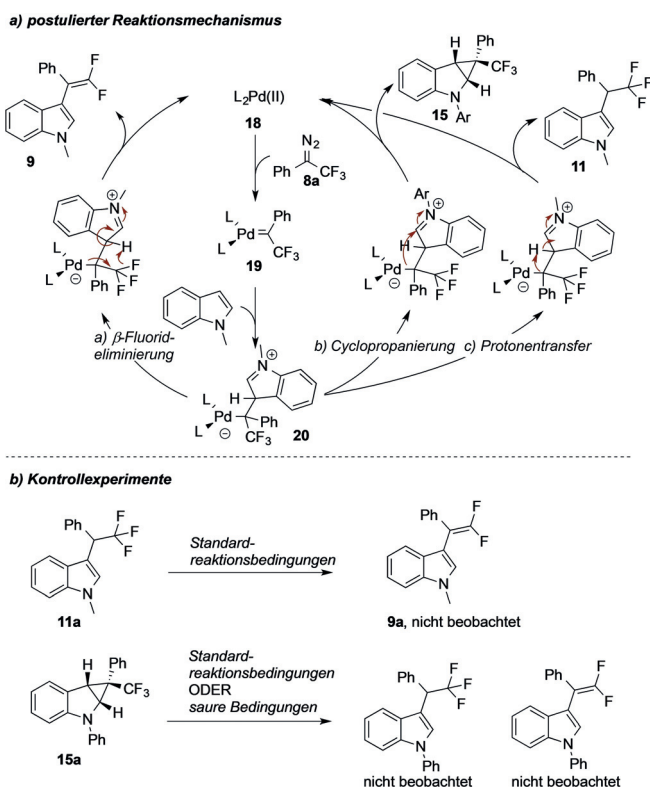
Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Dean's Seed Fund der RWTH Aachen und der Boehringer Ingelheim Stiftung für finanzielle Unterstützung.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Carbentransfer · C-H-Funktionalisierung · Fluor · *gem*-Difluorolefin · Palladium

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5572–5576
Angew. Chem. **2020**, 132, 5620–5624



Schema 6. a) Postulierter Reaktionsmechanismus. b) Kontrollexperimente.

Tabelle 1, Eintrag 8).^[18,19] Anschließend nucleophile Addition von Indol führt zu **20**, das in einer β -Fluorideliminierungsreaktion das *gem*-Difluorolefin **9** liefert. Eine 1,2-Protonenwanderung unter gleichzeitiger Freisetzung des Pd^{II}-Komplexes führt zum trifluormethylierten Reaktionsprodukt **11**. In Kontrollreaktionen des trifluormethylierten Reaktionsprodukts **11a** konnte die Bildung von **9a** nicht beobachtet werden, was die Bedeutung der β -Fluorideliminierung weiter unterstreicht (Schema 6b). Das Cyclopropanprodukt kann durch Dissoziation des Pd^{II}-Komplexes und anschließender Cyclisierung erhalten werden (Schema 6a). In Kontrollreaktionen zur Stabilität des Cyclopropanes **15a** wurde weder eine

- [1] a) P. J. Brothers, W. R. Roper, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1293–1326; b) W. R. Moore, G. L. Schatzman, E. T. Jarvi, R. S. Gross, J. R. J. McCarthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 360–361; c) J.-M. Altenburger, G. Y. Lassalle, M. Matrougui, D. Galtier, J.-C. Jetha, Z. Bocsker, C. N. Berry, C. Lunven, J. Lorrain, J.-P. Herault, P. Schaeffer, S. E. O'Connor, J.-M. Herbert, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1713–1730; d) M. A. Rogawski, *Epilepsy Res.* **2006**, 69, 273–275; e) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529–2591.
- [2] a) K. Uneyama, *Hydrogen Bonding in Organofluorine Compounds in Organofluorine Chemistry*, Blackwell Publishing, Oxford, **2006**; b) C. Ni, J. Hu, *Synthesis* **2014**, 46, 842–963; c) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Ed.: I. Ojima), Wiley-Blackwell, West Sussex, **2009**.
- [3] a) M. Bobek, I. Kawai, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1494–1497; b) Y.-C. C. Cheng, B. A. Domin, R. A. Sharma, M. Bobek, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1976**, 10, 119–122; c) J. Reefschrager, D. Barwolff, P. Langen, *Acta Virol.* **1984**, 28, 282–286.
- [4] a) Y. Pan, J. Qiu, R. B. Sliverman, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5292–5293; b) S. Messaoudi, B. Treguier, A. Hamze, J.-F. Peyrat, J. R. De Losada, J.-M. Liu, J. Biognon, J. Wdzieczak-Bakala, S. Thoret, J. Dubois, J.-D. Brion, M. Alami, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4538–4542; c) K. Fujii, Y. Nakamoto, K. Hatano, Y. Kanetsuki, JP 2006016331, **2006**.
- [5] a) J. Liu, J. Yang, F. Ferretti, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 4690–4694; *Angew. Chem.* **2019**, 131, 4738–4742; b) L. Yang, W.-W. Ji, E. Lin, J.-L. Li, W.-X. Fan, Q. Li, H. Wang, *Org. Lett.* **2018**, 20, 1924–1927; c) L.-F. Jiang, B.-T.

- Ren, B. Li, G.-Y. Zhang, Y. Peng, Z.-Y. Guan, Q.-H. Deng, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6557–6564; d) S.-S. Yan, D.-S. Wu, J.-H. Ye, L. Gong, X. Zeng, C.-K. Ran, Y.-Y. Gui, J. Li, D.-G. Yu, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6987–6992; e) F.-T. Gao, Z. Fang, R.-R. Su, P.-X. Rui, X.-G. Hu, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 9211–9217.
- [6] a) J. Zheng, J. Cai, J.-H. Lin, Y. Guo, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7513–7515; b) I. Nowak, M. Robins, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 721–724; c) J. Zheng, J.-H. Lin, J. Cai, Y. Guo, J.-C. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15261–15266; d) D. J. Burton, Z.-Y. Yang, W. Qiu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1641–1643.
- [7] S. R. Piettre, L. Cabanas, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5881–5884.
- [8] a) Y. Zhao, W. Huang, L. Zhu, J. Hu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1444–1447; b) B. Gao, Y. Zhao, M. Hu, C. Ni, J. Hu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7803–7810; c) B. Gao, Y. Zhao, J. Hu, *J. Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 163–168.
- [9] a) M. Hu, C. Ni, L. Li, Y. Han, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14496–14501; b) M. Hu, Z. He, B. Gao, C. Ni, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17302–17305.
- [10] J. Zheng, J.-H. Lin, L.-Y. Yu, Y. Wei, X. Zheng, J.-C. Xiao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6150–6153.
- [11] Z. Zhang, W. Yu, C. Wu, C. Wang, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 273–277; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 281–285.
- [12] G. Wu, Y. Deng, C. Wu, X. Wang, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4477–4481.
- [13] Ausgewählte Artikel: a) K. J. Hock, A. Knorrscheidt, R. Hommelsheim, J. Ho, M. J. Weissenborn, R. M. Koenigs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3630–3634; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 3669–3673; b) Z. Wang, G. Xu, S. Tang, Y. Shao, J. Sun, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8488–8491; c) P. K. Dutta, J. Chauhan, M. K. Ravva, S. Sen, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2025–2029; d) M. Delgado-Rebollo, A. Prieto, P. J. Perez, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2047–2052; e) V. Arredondo, S. C. Hiew, E. S. Gutman, I. D. U. A. Premachandra, D. van Vranken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4156–4159; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 4220–4223.
- [14] Ausgewählte Artikel: a) V. T. Tran, J. A. Gurak Jr, K. S. Yang, K. M. Engle, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 1126–1133; b) T. Ichitsuka, T. Fujita, T. Arita, J. Ichikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7564–7568; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7694–7698; c) H. Zhao, A. Ariafard, Z. Lin, *Organometallics* **2006**, *25*, 812–819; d) Z. Zhang, W. Yu, Q. Zhou, T. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 473–476; e) Z. Zhang, Q. Zhou, W. Yu, T. Li, G. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2474–2477; f) R. T. Thornbury, F. Dean Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11629–11632; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 11801–11804.
- [15] a) Für einen Übersichtsartikel: L. Mertens, R. M. Koenigs, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10547–10556; Ausgewählte Beispiele: b) R. Hommelsheim, Y. Guo, Z. Yang, C. Empel, R. M. Koenigs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1203–1207; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 1216–1220; c) U. P. N. Tran, R. Hommelsheim, Z. Yang, C. Empel, K. Hock, T. V. Nguyen, R. Koenigs, *Chem. Eur. J.* **2019**, <https://doi.org/10.1002/chem.201904680>; d) G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3166–3169; e) K. J. Hock, L. Mertens, F. K. Metze, C. Schmittmann, R. M. Koenigs, *Green Chem.* **2017**, *19*, 905–909; f) F. G. Adly, M. G. Gardiner, A. Ghanem, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3447–3461; g) X. Lv, Z. Kang, D. Xing, W. Hu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4843–4847; h) B. Ye, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7896–7899; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8030–8033.
- [16] G. A. Molander, D. Ryu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14181–14185; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14405–14409.
- [17] I. E. Tsyshchuk, D. V. Vorobyeva, A. S. Peregudov, S. N. Osipov, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2480–2486.
- [18] Für Details, siehe Hintergrundinformationen.
- [19] a) Y. V. Tomilov, A. B. Kostitsyn, E. V. Shulishov, O. M. Nefedov, *Synthesis* **1990**, 246–248; b) B. F. Straub, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14195–14201.

Manuskript erhalten: 4. Dezember 2019

Akzeptierte Fassung online: 30. Dezember 2019

Endgültige Fassung online: 21. Februar 2020