

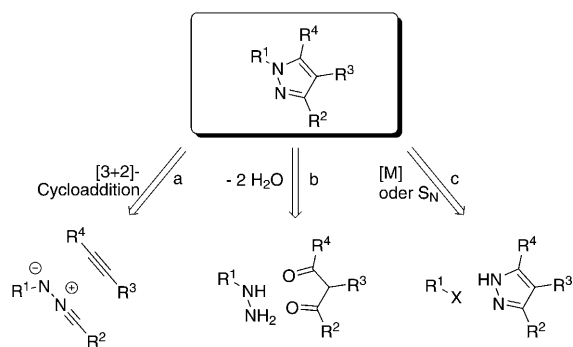
Heterocyclensynthese

Effiziente Pyrazolsynthese durch eine oxidative C-C/N-N-Bindungs-knüpfungskaskade**

Julia J. Neumann, Mamta Suri und Frank Glorius*

Professor Lutz F. Tietze gewidmet

Pyrazole kommen zwar selten in Naturstoffen vor, sind aber dennoch ein wichtiges Strukturelement in anthropogenen, biologisch aktiven Verbindungen, z. B. im Entzündungshemmer Celecoxib oder im Insektizid Fipronil.^[1] Die wohl gebräuchlichsten Methoden zum Aufbau von 1,3,4,5-tetrasubstituierten Pyrazolen sind die dipolare [3+2]-Cycloaddition zwischen einem CN₂- und einem C₂-Fragment oder die Cyclokondensation eines monosubstituierten Hydrazins mit einer 1,3-Dicarbonylverbindung oder Syntheseäquivalenten davon (Schema 1a,b).^[2] Ein weiterer, verstärkt genutzter Zugang ist die Funktionalisierung vorab gebildeter trisubstituierter Pyrazole mithilfe nucleophiler Substitution oder Übergangsmetall-katalysierter C-N-Bindungsknüpfung (Schema 1c).^[3] Das Potenzial dieser Methoden wird allerdings durch die Verwendung kanzerogener Hydrazine,^[4,5]



Schema 1. Häufigste Syntheserouten zu tetrasubstituierten Pyrazolen.

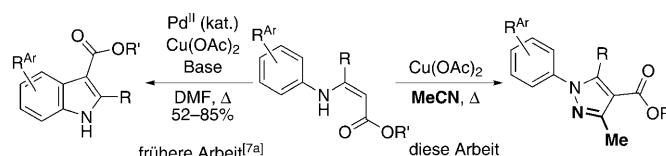
[*] Dr. J. J. Neumann, M. Suri, Prof. Dr. F. Glorius
Westfälische Wilhelms-Universität Münster, NRW Graduate School of Chemistry, Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-833-3202
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage:
<http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/index.html>

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie (J.J.N.) und der International NRW Graduate School of Chemistry (M.S.) für großzügige finanzielle Unterstützung. Die Forschung von F.G. wird unterstützt durch den Alfred Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer der Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung. S. Rakshit und T. Dröge sei für die Bereitstellung einiger Enamine gedankt sowie Dr. K. Bergander für Unterstützung bei der NMR-Analyse.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201002389> zu finden.

Probleme mit der Regioselektivität (im Falle von R² ≠ R⁴)^[6] und eine begrenzte Substratbreite stark geschmälert.

Im Verlauf unserer Studie über die oxidative Cyclisierung von Enaminonen zu Indolen^[7] haben wir die überraschende Feststellung gemacht, dass bei Verwendung von Acetonitril anstelle von DMF als Lösungsmittel Pyrazole in einer intermolekularen oxidativen Reaktion gebildet werden (Schema 2). Weitere Experimente zeigten, dass für diese neue C-C/N-N-Bindungsknüpfungskaskade weder Palladium noch eine Base benötigt werden. Hier stellen wir unsere ersten Ergebnisse dieser effizienten Pyrazolsynthese aus gut verfügbaren, sehr einfachen Startmaterialien (Aminen, Ketonen und Nitrilen) vor.



Schema 2. N-Arylenaminone (Ar = Aryl) als wertvolle Intermediate für die oxidative Cyclisierung zu Indolen oder intermolekulare Reaktion mit Nitrilen zu Pyrazolen.

Enaminoester sind vielseitige Syntheseintermediate, deren Herstellung und Eigenschaften vielfach beschrieben wurden.^[8] Es ist wohl bekannt, dass Enamine mit sekundärem Stickstoffatom Elektrophile bevorzugt mit dem nucleophilen Enamin-Kohlenstoffatom angreifen, wobei starke Elektrophile wie Säurechloride und Iso(thio)cyanate benötigt werden.^[9] Die Reaktion mit Acetonitril als eher schwachem Elektrophil ist daher unerwartet und von besonderem Interesse. Darüber hinaus sind oxidative N-N-Bindungsknüpfun-gen sehr selten in der organischen Synthese und meistens beschränkt auf intramolekulare Prozesse und/oder auf die Verwendung starker Oxidationsmittel wie hypervalenter Iodreagentien.^[10,11]

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen^[12] zeigte, dass

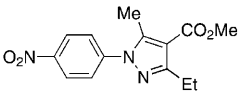
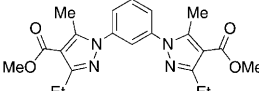
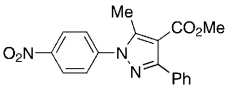
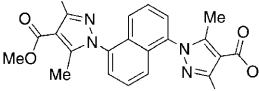
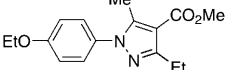
- saure oder basische Additive die Ausbeute verringern,
- die Reaktion empfindlich gegen Wasser und reinen Sauerstoff ist, aber bequem an der Luft (aber auch unter Argon) durchgeführt werden kann,
- ein Überschuss an Nitril benötigt wird.

Der Einsatz von katalytischen Mengen an Kupfer(II)-Salzen in Kombination mit anderen stöchiometrischen

Tabelle 1: Substratbreite der Pyrazolsynthese.

$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^4 \end{array} + \begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{R}^2 \end{array} \xrightarrow[\text{110–120 } ^\circ\text{C}]{\text{Cu(OAc)}_2, \text{Luft}, 14\text{–}24 \text{ h}} \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^1\text{N} \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \end{array} $									
1		(Überschuss)			2				
Nr.	Pyrazol		Ausb. ^[a] [%]		Nr.	Pyrazol		Ausb. ^[a] [%]	
1		2a	80 ^[b] 81 ^[c]		18		2r	87 ^[c]	
2		2b	87 ^[c]		19		2s	92 ^[c]	
3		2c	82 ^[b]		20		2t	83 ^[c]	
4		2d	77 ^[b]		21		2u	35 ^[c]	
5		2e	83 ^[c]		22		2v	58 ^[c]	
6		2f	71 ^[c]		23		2w	73 ^[c]	
7		2g	76 ^[b]		24		2x	84 ^[c]	
8		2h	90 ^[c]		25		2y	43 ^[c]	
9		2i	72 ^[b]		26		2z	77 ^[b]	
10		2j	81 ^[b]		27		2aa	88 ^[c]	
11		2k	77 ^[b]		28		2ab	87 ^[c]	
12		2l	72 ^[b]		29		2ac	82 ^[c]	
13		2m	75 ^[b]		30		2ad	53 ^[b]	
14		2n	73 ^[b]		31		2ae	39 ^[c]	

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Nr.	Pyrazol	Ausb. ^[a] [%]	Nr.	Pyrazol	Ausb. ^[a] [%]
15		65 ^[c]	32		70 ^[d]
16		75 ^[c]	33		73 ^[d]
17		88 ^[c]			

[a] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Pyrazolprodukt **2**. [b] Reaktionsbedingungen A: Enamin **1** (1.0 mmol), Cu(OAc)₂ (1.5 Äquiv.), R²CN (1.5 mL), 110 °C, 24 h. [c] Reaktionsbedingungen B: Enamin **1** (1.0 mmol), Cu(OAc)₂ (3.0 Äquiv.), R²CN (3.0 mL), 120 °C, 14–24 h. [d] Reaktionsbedingungen C: Enamin **1** (1.0 mmol), Cu(OAc)₂ (6.0 Äquiv.), R²CN (6.0 mL), 110–120 °C, 16–24 h.

Oxidationsmitteln wie Luft lieferte bisher keine befriedigenden Ergebnisse. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wird auf ein zusätzliches Lösungsmittel verzichtet und die Reaktion in einem Überschuss an Nitril durchgeführt (Tabelle 1). Die Konzentration des Enamins beträgt 0.33 mol L⁻¹, und die Mischung wird mit 3.0 Äquiv. Cu(OAc)₂ an Luft bei 120 °C gerührt. Alternativ kann auch mit reduzierter Menge an Kupferacetat (1.5 Äquiv.) und Nitril (0.66 mol L⁻¹) gearbeitet werden, wobei die Produkte in geringfügig reduzierten Ausbeuten erhalten werden.

Mit diesen optimierten Reaktionsbedingungen wurde die Substratbreite der Reaktion untersucht (Tabelle 1). Verschiedene Nitrile wurden in guten Ausbeuten mit (*Z*)-3-(Phenylamino)but-2-ensäuremethylester **1a** oder seinem *p*-Fluoridderivat zum Pyrazol umgesetzt (Tabelle 1, Nr. 1–10), wobei sowohl aliphatische (Tabelle 1, Nr. 1–6) als auch aromatische Nitrile umgesetzt werden konnten (Tabelle 1, Nr. 7–10). Konkurrenzexperimente zeigten eindeutig, dass das aromatische Benzonitril schneller reagiert als das aliphatische Propionitril und dass eine Akzeptorsubstitution am aromatischen Nitril die Reaktivität noch weiter erhöht (Tabelle 2). Wird z. B. eine äquimolare Mischung von Benzonitril und *m*-Trifluormethylbenzonitril mit **1a** als Unterschusskomponente zur Reaktion gebracht, so werden die jeweiligen Produkte im Verhältnis 9:1 zugunsten der trifluormethylierten Spezies

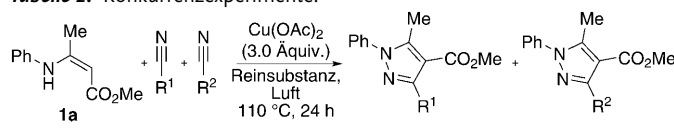
erhalten (Tabelle 2, Nr. 3). Allerdings reagiert das elektronenreichere Propionitril schneller als Acetonitril (Tabelle 2, Nr. 1).^[13]

Ein bemerkenswerter Vorteil der Synthese ist, dass unsymmetrische Pyrazole (R² ≠ R⁴) mit vollständiger Regioselektivität gebildet werden (Tabelle 1, Nr. 4–33), z. B. eine Reihe von 3-Ethyl-5-methylpyrazolen (Tabelle 1, Nr. 4, 5, 11–15, 17, 19, 22–25, 32, 33). Bei Reaktionsführung in vollständig deuteriertem Acetonitril wird ebenfalls hochselektiv die Tri-deuteriomethylgruppe in der 3-Position des Pyrazols gefunden und die Herkunft des Substituenten so eindeutig belegt (Tabelle 1, Nr. 3).

Um die Substratbreite bezüglich der Substituenten R¹, R³ und R⁴ zu untersuchen, wurden verschiedene Enamine mit repräsentativen Nitrilen zur Reaktion gebracht (Tabelle 1): Am Stickstoffatom wird eine außerordentliche Vielfalt an Substituenten gut toleriert. *o*-, *m*- und *p*-substituierte, elektronenreiche und elektronenarme Aryle bilden in guten Ausbeuten die Pyrazole, und auch Nitro- oder Esterfunktionen stören die Reaktion nicht (Tabelle 1, Nr. 11–21). Besonders hervorzuheben ist die Herstellung von *N*-Mesitylpyrazolen (Tabelle 1, Nr. 19, 20), da deren Synthese nach klassischen Methoden die Verwendung des teuren und empfindlichen Mesitylhydrazins erfordert. Sterisch anspruchsvolle aromatische Systeme als Stickstoffsubstituenten einzuführen, ist eine Besonderheit, die diese C-C/N-N-Bindungsknüpfungskaskade wertvoll macht. Am eindrucksvollsten ist wohl die erste Synthese eines *N*-2,6-Diisopropylphenyl-substituierten Pyrazols **2u** (Tabelle 1, Nr. 21). Darüber hinaus ist die Möglichkeit, *N*-Alkylpyrazole herzustellen, sehr nützlich, weil Alkylhydrazine schwer erhältlich sind (Tabelle 1, Nr. 22).^[14]

Eine gewisse Variation ist auch in der 4-Position möglich: *tert*-Butyl- oder Benzylester (Tabelle 1, Nr. 23, 24) können ebenso wie die Methylester eingesetzt werden und ermöglichen eine milde Esterspaltung und Decarboxylierung der Pyrazole. Enaminoketone liefern ebenfalls die jeweiligen Pyrazole, allerdings wird **2y** in geringerer Ausbeute gebildet (Tabelle 1, Nr. 25). Bezüglich der 5-Position der Pyrazole lassen sich aliphatische (Tabelle 1, Nr. 1–26) und aromatische Substituenten (Tabelle 1, Nr. 27–30) problemlos einbauen,

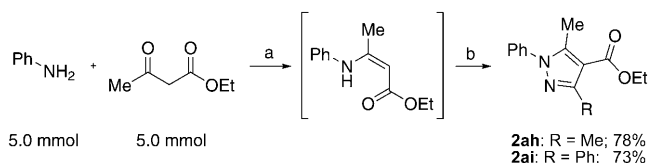
Tabelle 2: Konkurrenzexperimente.^[a]

			
Nr.	R ¹	R ²	Pyrazolverhältnis ^[b]
1 ^[c]	Et	Me	2d/2a = 63:37
2 ^[d]	Et	Ph	2d/2g = 22:78
3 ^[e]	Ph	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	2g/2i = 9:91

[a] Reaktionsbedingungen: Enamin **1a** (1.0 mmol), Cu(OAc)₂ (3.0 Äquiv.), R¹CN, R²CN, 110 °C, 24 h. [b] Bestimmt durch ¹H-NMR-spektroskopische Analyse des Rohproduktes. [c] R¹CN (28.5 Äquiv.), R²CN (28.5 Äquiv.). [d] R¹CN (21.0 Äquiv.), R²CN (21.0 Äquiv.). [e] R¹CN (14.7 Äquiv.), R²CN (14.7 Äquiv.).

und auch die 5-unsubstituierten Systeme können hergestellt werden, allerdings in reduzierter Ausbeute (39%; Tabelle 1, Nr. 31). Außerdem wurden zwei Bispyrazole, die eine neue, leicht zugängliche und hochmodulare Ligandenklasse darstellen könnten, in guten Ausbeuten synthetisiert (Tabelle 1, Nr. 32, 33).

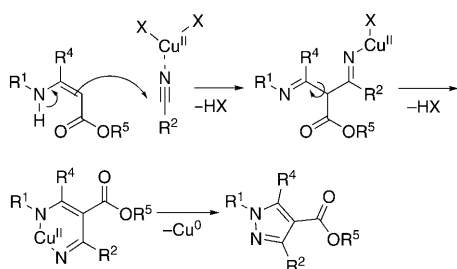
Die Reaktion lässt sich auch als bequeme Ein-Topf-Reaktion ausführen, wenn eine kompatible milde und effiziente Lewis-Säure für die initiale Kondensation zum Enamin, z. B. InBr_3 , verwendet wird (Schema 3).^[15] Der Schlüssel zu hohen



Schema 3. Pyrazolsynthese als Ein-Topf-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) 1. InBr_3 (1.0 Mol-%), geschlossenes Gefäß, Argon, RT, 1 h; 2. Reaktionswasser wurde durch dreimaliges Einfrieren und Auftauen unter Vakuum entfernt; b) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.5 Äquiv.), RCN (7.5 mL, 14 oder 29 Äquiv.), Luft, geschlossenes Gefäß, 110°C, 24 h; Ausbeute an isoliertem Produkt.

Ausbeuten für die Gesamtreaktion liegt hier im Entfernen des Reaktionswassers im ersten Schritt durch Einfrieren der Reaktionsmischung und Auftauen im Vakuum. Nach dieser Vorschrift werden einige Pyrazole bequem im 5-mmol-Maßstab bei nahezu unveränderten Ausbeuten erhalten (z. B. **2ah**: 77% Ausbeute ausgehend vom Enamin gegenüber 78% für die Ein-Topf-Reaktion). Damit sind die Pyrazole **2ah** und **2ai** ausgehend von sehr einfachen und leicht verfügbaren Ausgangsverbindungen – Aminen, Ketonen und Nitrilen – zugänglich. Diese effiziente und modulare Ein-Topf-Reaktion erhöht die Anwendbarkeit und den Nutzen dieser neuen Methode.

Folgender Reaktionsmechanismus wird von uns vorgeschlagen, wobei die Rolle des Kupfers sowohl die einer aktivierenden Lewis-Säure als auch die des Oxidationsmittels ist (Schema 4): Zunächst wird die Elektrophilie des Nitrils durch die Koordination des Lewis-sauren Kupfer(II) erhöht und so der Angriff des nucleophilen Enamins ermöglicht. Unter Eliminierung eines Moleküls HOAc ($\text{X} = \text{OAc}$) wird im Anschluss ein 1,3-Bisimin gebildet. Nach Rotation um die vormalige Z-Doppelbindung und Eliminierung eines weiteren Moleküls HOAc wird ein Kupfer(II)-Chelatkomplex gebil-



Schema 4. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus ($\text{X} = \text{OAc}$).

det. Reduktive Eliminierung liefert das Pyrazol sowie Kupfer(0).

Eine neue Methode zur Herstellung tetrasubstituierter Pyrazole aus Enaminen und Nitrilen mithilfe oxidativer N-N-Bindungsknüpfung wurde hier vorgestellt. Die Verwendung von Hydrazinen ist nicht notwendig, und die Reaktion besticht sowohl durch ihre Substratbreite als auch durch die Regiospezifität. Betrachtet man die Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen und die Einfachheit der Reaktionsführung (Reaktion, Aufarbeitung und Aufreinigung) so wurde eine bequeme, praktikable und hochmodulare Pyrazolsynthese entwickelt.

Eingegangen am 22. April 2010,
veränderte Fassung am 21. Juli 2010
Online veröffentlicht am 6. September 2010

Stichwörter: Enamine · Kupfer · N-N-Kupplungen · Oxidationen · Stickstoffheterocyclen

- [1] J. Elguero, P. Goya, N. Jagerovic, A. M. S. Silva in *Targets in Heterocyclic Systems* (Hrsg.: O. A. Attanasi, D. Spinelli), Italian Society of Chemistry: Roma, **2002**, Vol. 6, 52–98.
- [2] a) L. Yet in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 4 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor), Elsevier, Oxford, **2008**, S. 1; b) B. Stanovnik, J. Svete, *Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Vol. 12, Thieme, Stuttgart, **2002**, Category 2, Kap. 12.1, S. 15; c) B. Stanovnik, J. Svete, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2433; d) B. S. Gerstenberger, M. R. Rauckhorst, J. T. Starr, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2097.
- [3] a) J. C. Antilla, J. M. Baskin, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5578; b) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695; c) A. Mukherjee, A. Sarkar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9525; d) L. Zhu, P. Guo, G. Li, J. Lan, R. Xie, J. You, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8535; e) Z. Xi, F. Liu, Y. Zhou, W. Chen, *Tetrahedron* **2008**, 64, 4254. Eine interessante neue Synthesestrategie: f) R. Goikhman, T. L. Jacques, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3042.
- [4] B. Toth, *In Vivo* **2000**, 14, 299.
- [5] Die wenigen Pyrazolsynthesen, die ohne Hydrazine auskommen und eine N-N-Bindung knüpfen, erfordern fortgeschrittene Ausgangsverbindungen, zeigen eine sehr begrenzte Substratbreite und werden nur für wenige Anwendungen eingesetzt. Aus 1,3-Dioximen: a) J. Stephanidou-Stephanatou, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 293; b) A. Kotali, V. P. Papageorgiou, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2083; c) J. F. Hansen, Y. I. Kim, L. J. Griswold, G. W. Hoelle, D. L. Taylor, D. E. Vietti, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 76; d) H. Gnichtel, U. Boehringer, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 1507; aus einem Nickelkomplex des Enols von β -Aminothiozimsäureanilid: e) B. Zaleska, M. Kurdziel, *Synth. Commun.* **1988**, 18, 1863; aus N,3-Diaryl-3-iminoprop-1-enaminen: f) J. Barluenga, J. F. López-Ortiz, V. Gotor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 891; g) J. Barluenga, M. Tomás, J. F. López-Ortiz, V. Gotor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2273.
- [6] Nur wenige Methoden ermöglichen den regioselektiven Aufbau von Pyrazolen mit nichtäquivalenten, aber ähnlichen Substituenten in 3- und 5-Position; kürzlich veröffentlichte regioselektive Methoden: a) Y. O. Ko, Y. Sung Chun, C.-L. Park, Y. Kim, H. Shin, S. Ahn, J. Hong, S.-g. Lee, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1132; b) Y. Sung Chun, K. K. Lee, Y. O. Ko, H. Shin, S. Lee, *Chem. Commun.* **2008**, 5098; c) M. Manfredini, C. F. Morelli, A. C. Veronese, *Heterocycles* **2000**, 53, 2775.

- [7] a) S. Würtz, S. Rakshit, J. J. Neumann, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7340; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7230; verwandte, in der Folge publizierte Indolsynthesen: b) D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474; c) Z. Shi, C. Zhang, S. Li, D. Pan, S. Ding, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4572; d) W. Yu, Y. Du, K. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2417; e) R. Bernini, G. Fabrizi, A. Sferazza, S. Cacchi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8222; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8078; Übersichtsartikel: f) P. Thansandote, M. Lautens, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5874; g) M. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2243; h) J. Barluenga, F. Rodriguez, F. J. Fananas, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1036. Eine verwandte Pyrrolsynthese: S. Rakshit, F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9585.
- [8] a) *The Chemistry of Enamines, Part 1* (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley, New York, **1994**; b) P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10405; c) A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463; d) N. N. Salama, N. D. Eddington, D. Payne, T. L. Wilson, K. R. Scott, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2093.
- [9] Beispiele: a) R. K. Vohra, C. Bruneau, J.-L. Renaud, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2571; b) Y. K. Ramtohl, A. Chartrand, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1029.
- [10] a) A. Correa, I. Tellitu, E. Dominguez, R. SanMartin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3501; b) A. Correa, I. Tellitu, E. Dominguez, R. SanMartin, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11100; c) Y. Monguchi, K. Hattori, T. Maegawa, K. Hirota, H. Sajiki, *Heterocycles* **2009**, *79*, 669.
- [11] Nur wenige Kupfer-katalysierte oder -vermittelte N-N-Kuppungen sind bekannt, z.B. die dimerisierende Synthese von symmetrischen Hydrazinen, Azinen und 4*H*-1,2,4-Triazolen oder die Synthese von 1,2,3-Triazolo[1,5-*a*]pyridinen und 1,2,4-Triazolen: a) T. Kauffmann, W. Sahm, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 85; b) T. Kauffmann, J. Albrecht, D. Berger, J. Legler, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 633; c) B. E. Love, L. Tsai, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 165; d) H. Mori, K. Sakamoto, S. Mashito, Y. Matsuoka, M. Matsubayashi, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1944; e) S. Ueda, H. Nagasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15080.
- [12] Siehe Hintergrundinformationen für Details über die Reaktionsoptimierung.
- [13] Umkehrung der Selektivität in Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen: N. Asao, T. Asano, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3206.
- [14] a) A. Armstrong, L. H. Jones, J. D. Knight, R. D. Kelsey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 713; b) U. Ragnarsson, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 205.
- [15] Z.-H. Zhang, L. Yin, Y.-M. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 184.