

α -MsO/TsO/Cl-Ketone als oxidierte Alkin-Äquivalente: redoxneutrale Rhodium(III)-katalysierte C-H-Aktivierung zur Synthese von N-Heterocyclen**

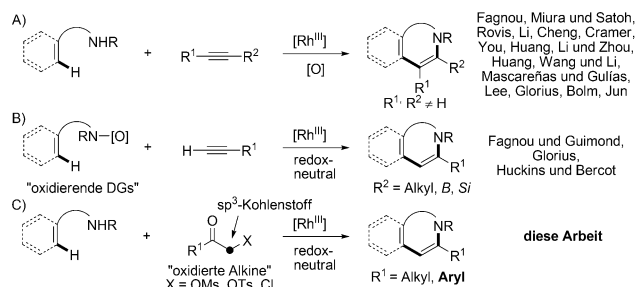
Da-Gang Yu, Francisco de Azambuja und Frank Glorius*

Professor Manfred T. Reetz zum 70. Geburtstag gewidmet

Abstract: α -Halogenierte und pseudohalogenierte Ketone werden zum ersten Mal als sp^3 -Kohlenstoff-Elektrophile in der Übergangsmetall-katalysierten C-H-Aktivierung sowie als oxidierte Alkin-Äquivalente in der Rh^{III} -katalysierten redoxneutralen Anellierung zur Herstellung verschiedener N-Heterocyclen eingesetzt. Die vorgestellte Methode ist effizient und skalierbar. Durch die milden Reaktionsbedingungen wird eine weite Zahl an funktionellen Gruppen toleriert.

N-Heterocyclen sind allgegenwärtig in Naturstoffen und spielen eine wichtige Rolle in der pharmazeutischen Chemie und den Materialwissenschaften.^[1] Für die Synthese von N-Heterocyclen hat sich in letzter Zeit die C-H-Aktivierung zu einer der leistungsfähigsten Methoden entwickelt.^[2] Durch ihre hohe Effizienz, die milden Reaktionsbedingungen und die Möglichkeit, verschiedenste Reaktionen mit einer Vielzahl von Reaktionspartnern durchzuführen, erscheint die Rh^{III} -Katalyse besonders attraktiv.^[3]

Wahrscheinlich ist die Anellierung mit Alkinen die am meisten verwendete Methode zur Bildung von N-Heterocyclen durch Rh^{III} -katalysierte C-H-Aktivierung (Schema 1 A).^[4] Meistens werden stöchiometrische Mengen eines Oxidationsmittels wie Cu^{II} - oder Ag^I -Salze eingesetzt, um den Rh^{III} -Katalysator zu regenerieren. Die Einführung oxidierender dirigierender Gruppen hat sich als leistungsfähige Alternative entwickelt, die es erlaubt, die Anellierung unter redoxneutralen Bedingungen durchzuführen.^[5,6] Besonders hervorzuheben ist, dass zum ersten Mal terminale Alkine effizient und selektiv unter diesen Bedingungen umgesetzt



Schema 1. Rh^{III} -katalysierte Synthese von N-Heterocyclen. DG = dirigierende Gruppe, MsO = Methansulfonat, TsO = *p*-Toluolsulfonat.

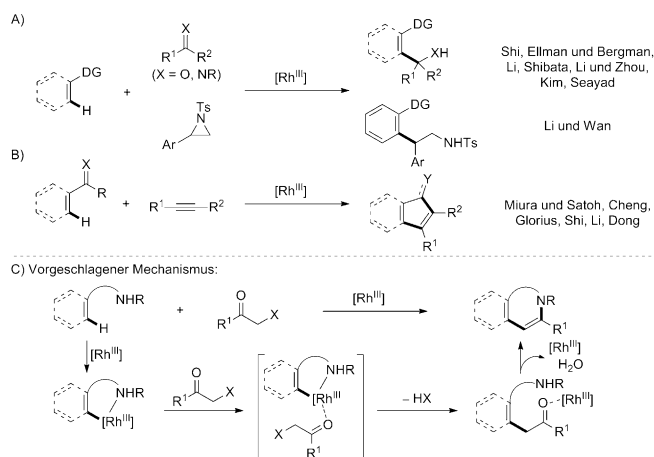
werden konnten (Schema 1 B).^[6] Durch die nur bedingte Stabilität und Variierbarkeit der oxidierenden dirigierenden Gruppe ist es jedoch weiterhin wünschenswert, neue Synthesestrategien zu entwickeln. Im Gegensatz zu gut untersuchten π -Systemen entschieden wir uns zur Untersuchung von α -halogenierten oder pseudohalogenierten Ketonen, welche sp^3 -Kohlenstoff-Elektrophile darstellen, als Äquivalente von oxidierten Alkinen. Nachfolgend berichten wir von unseren Bemühungen, α -MsO/TsO/Cl-Ketone in der Synthese von N-Heterocyclen unter milden und redoxneutralen Bedingungen einzusetzen (Schema 1 C).

Durch ihre einfache Zugänglichkeit und Stabilität sind Ketone häufige Motive in der organischen Synthese. Insbesondere die α -(pseudo)halogenierten Ketone sind weit verbreitete Elektrophile,^[7] unter anderem in Kreuzkupplungsreaktionen mit Organometallreagentien.^[8] Obwohl sie nie in Übergangsmetall-katalysierten C-H-Aktivierungen verwendet wurden,^[9] fragten wir uns, ob sie mit den in situ hergestellten $C(sp^2)$ -Rh-Intermediaten reagieren würden. Zuletzt konnte von mehreren Gruppen gezeigt werden, dass diese Intermediate in der Lage sind, Grignard-ähnliche Additionsreaktionen mit Iminen,^[10] Aldehyden,^[11] Isocyanaten,^[12] Aziridinen,^[13] und sogar Ketonen^[14] einzugehen (Schema 2 A). Darüber hinaus können die Rh-Alkenyl-Intermediate, welche durch Insertion eines Alkins in die Rh-C-Bindung gebildet werden, einen nukleophilen Angriff an die Keton-,^[15] Imin-,^[16] Amid- oder Ester-basierte^[17] dirigierende Gruppe durchführen (Schema 2 B). Diese Anhaltspunkte weisen darauf hin, dass die $C(sp^2)$ -Rh-Spezies zu einem gewissen Grade nukleophilen Charakter aufweist und möglicherweise in der Lage ist, die α -(pseudo)halogenierten Ketone anzugreifen. Mit einer geeigneten N-dirigierenden

[*] Dr. D.-G. Yu, F. de Azambuja, Prof. Dr. F. Glorius
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/>

[**] Wir danken Dr. Zhuangzhi Shi, Dr. Honggen Wang, Dr. Dongbing Zhao und Corinna Nimphius für wertvolle Diskussionen und Jan Paulmann für die Synthese einiger Substanzen (alle WWU Münster). Diese Arbeit wurde unterstützt von der Alexander von Humboldt-Stiftung (D.-G. Y.), der São Paulo Research Foundation (2013/14209-9, F.deA.), dem Europäischen Forschungsrat im Zuge des Siebten Rahmenprogramms der Europäischen Gemeinschaft (FP7 2007-2013)/ERC-Fördernummer 25936 und der DFG (Leibniz-Preis).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201310272> zu finden.



Schema 2. Rh^{III}-katalysierte C-H-Aktivierung und Grignard-ähnliche Additionen an verschiedene Elektrophile.

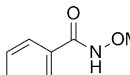
Gruppe kann eine weitere Kondensation unter Zuhilfenahme des Rh^{III}-Katalysators die gewünschten N-Heterocyclen liefern (Schema 2 C).

Drei Hauptprobleme sind jedoch zu adressieren:

- (1) Selektivität. α -(pseudo)halogenierte Ketone besitzen zwei elektrophile Zentren, der in situ generierte Rhodacyclus zwei nukleophile Zentren. Dadurch wird es schwierig, eine hohe Regioselektivität zu erreichen.
- (2) Vergiftung des Katalysators durch die Abgangsgruppe. In vielen Fällen sind Silbersalze nötig zur Entfernung der Chlorid-Liganden des Rhodiums, um einen aktiven kationischen Rh^{III}-Katalysator zu generieren und die Effizienz zu steigern. Die erzeugten Halogenide oder Pseudohalogenide könnten also die Reaktivität des Katalysators herabsetzen.
- (3) Kompatibilität beider Schritte. Auf Basis der richtigen Sequenz müssen die Reaktionsbedingungen, vor allem der pH-Wert, kompatibel mit beiden Schritten sein.


Mit diesem Wissen begannen wir die Reaktion zu untersuchen (Tabelle 1). **1a** wurde aufgrund seiner guten dirigierenden Eigenschaften sowie der Möglichkeit zur Kondensa-

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]



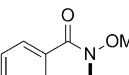
1a

+



2a

$[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3](\text{SbF}_6)_2$
 (5 Mol-%)
 $\xrightarrow{\text{NaOAc (1.2 \text{ \AA}quival.)}}$
 MeOH, Argon, 60 °C, 15 h



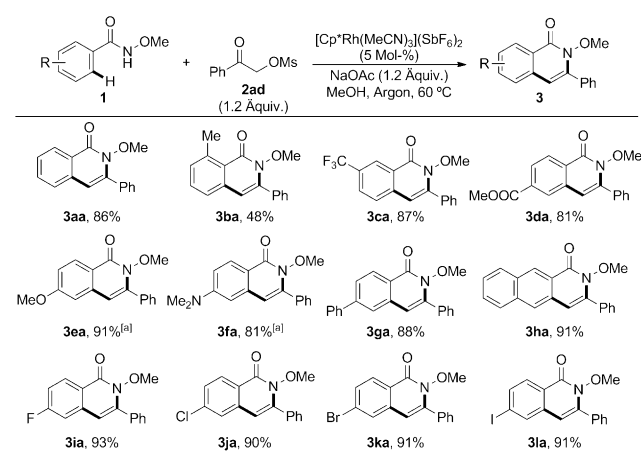
3aa

Eintrag	X (2a)	Ausbeute [%] ^[b]
1	X = Br (2aa)	10 ^[c]
2	X = Cl (2ab)	62
3	X = OTs (2ac)	86
4	X = OMs (2ad)	86
5	X = OBz (2ae)	0 ^[c]
6 ^[d]	X = OMs (2ad)	80
7 ^[e]	X = OMs (2ad)	0 ^[c]

[a] Siehe **GP1** in den Hintergrundinformationen. [b] Ausbeute der isolierten Produkte. [c] NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeute. [d] Unter Luft. [e] Ohne Rh^{III}-Katalysator.

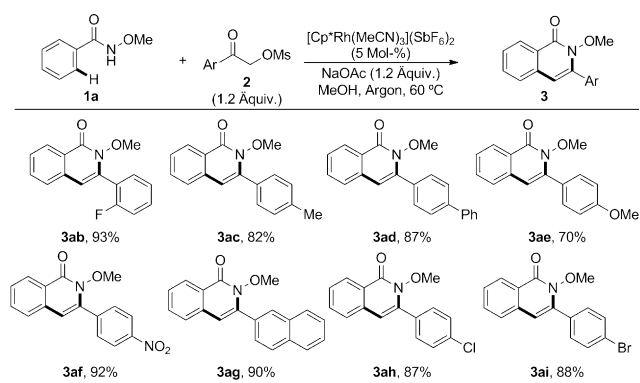
tion mit Ketonen als Ausgangsverbindung ausgewählt.^[18] Während **2aa** als Kupplungspartner das gewünschte Produkt in nur geringen Ausbeuten lieferte, konnte **2ab** eine stark erhöhte Reaktivität vorweisen und erzielte eine Ausbeute von 62 % (Eintrag 2). Es ist zu erwähnen, dass dies das erste Beispiel einer Rh^{III}-katalysierten C-C-Bindungsknüpfung ist, bei der ein Halogenid als Abgangsgruppe fungiert.^[19] Nebenbei war es zuvor nicht möglich, das C3-monoarylierte Produkt **3aa** direkt durch Anellierung mit terminalen Alkinen zu erhalten.^[6] Aufgrund der einfachen Herstellung sowie ähnlicher Reaktivität wurden ebenfalls das Tosylat **2ac** (Eintrag 3) sowie das Mesylat **2ad** (Eintrag 4) getestet, und beide lieferten das gewünschte Produkt **3aa** in ähnlich guter Ausbeute. Das Benzoat **2ae** zeigte dagegen keine Reaktivität (Eintrag 5). Unter Sauerstoff lieferte die Modellreaktion eine ähnlich hohe Ausbeute (Eintrag 6). Ohne Zugabe des Rh^{III}-Katalysators konnte keine Reaktion beobachtet werden. Verschiedene N-substituierte Amide (mit H, Me, Ph oder OPiv) sowie sekundäre Mesylate wurden ebenfalls getestet, jedoch ohne Erfolg.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen untersuchten wir zuerst die Substratbreite des Amids **1** (Schema 3) mit dem α -Mesyloxyketon **2ad** aufgrund dessen besserer



Schema 3. Substratbreite: Variation des Amids **1**. Siehe **GP1** in den Hintergrundinformationen. Cp* = Pentamethylcyclopentadienyl. [a] Siehe **GP2** in den Hintergrundinformationen.

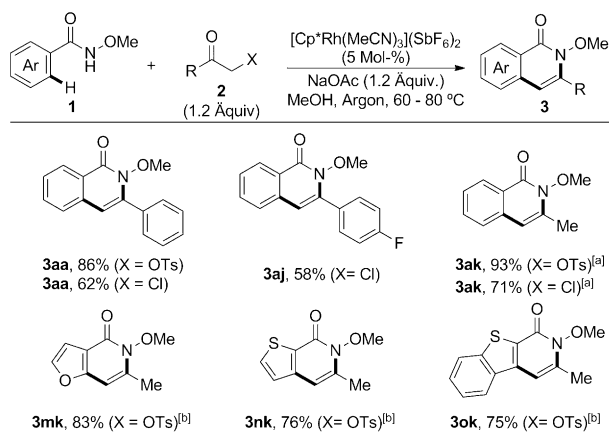
Atomökonomie.^[20] Die Umsetzung hängt empfindlich vom sterischen Anspruch des Substrats ab (**3aa** und **3ba**), wobei die C-H-Funktionalisierung selektiv an der sterisch weniger beanspruchten Position stattfindet (**3ca**). Die Elektronendichte des Amids **1** spielt ebenfalls eine wichtige Rolle, so benötigen die elektronenreichen Amide (**1e** und **1f**) längere Reaktionszeiten als die neutralen Amide (**1a** und **1g**). Die gewünschten Isochinolone **3ea** und **3fa** können jedoch weiterhin in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten werden. Auf der anderen Seite war die Alkylierung für Amide mit elektronenziehenden Gruppen (**1c**, **1d** und **1i** bis **1l**) schnell nach 4–15 h beendet, der Kondensationsschritt war aber sehr langsam. Die Zugabe von Säure nach der Alkylierung lieferte jedoch in wenigen Minuten das kondensierte Produkt, und die gewünschten Isochinolone konnten in sehr guten Aus-



Schema 4. Substratbreite: Variation des Mesityloxyketons **2**. Siehe **GP1** in den Hintergrundinformationen.

beuten erhalten werden. Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen wurden viele funktionelle Gruppen, wie z. B. OMe, NMe₂, CF₃, Ester und Halogenide, toleriert. Auch zeigte das Naphthyl-Substrat **1h** eine gute Reaktivität und Selektivität.

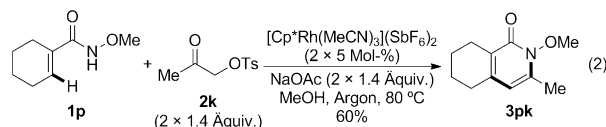
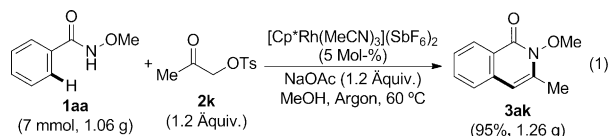
Ebenfalls wurden verschiedene Mesylate **2** getestet (Schema 4). Sterische Hinderung durch einen *ortho*-Fluor-Substituenten **2b** hatte keinen Einfluss auf die Reaktion. Mesylate mit elektronenarmen Substituenten (**2f**, **2h** und **2i**) zeigten leicht höhere Reaktivität als solche mit elektronenreichen Substituenten (**2c** und **2e**). Verschiedene funktionelle Gruppen wurden auch hier toleriert. Die α -chlorierte Verbindung 2-Chlor-1-(4-fluorphenyl)ethanon (**2j**) konnte ebenfalls in moderaten Ausbeuten zum gewünschten Produkt **3aj** umgesetzt werden (Schema 5).



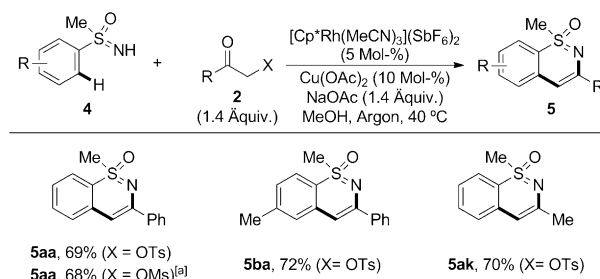
Schema 5. Substratbreite: Reaktionen verschiedener α -Chlor- und α -Tosyloxyketone. Siehe **GP1** in den Hintergrundinformationen. [a] Siehe **GP2** in den Hintergrundinformationen. [b] Siehe **GP3** in den Hintergrundinformationen.

Neben den gezeigten Arylketonen konnte auch ein Dialkylketon, 2-Oxopropyltosylat (**2k**), erfolgreich umgesetzt werden (Schema 5), und zusätzlich zu den Benzamiden ließen sich auch verschiedene Heteroarylamide einschließlich Furan **1m**, Thiophen **1n** und Benzothiophen **1o** in guten Ausbeuten mit **2k** in die entsprechenden Bisheterocyclen überführen.

Der Kondensationsschritt war im Allgemeinen schneller beim Dialkylketon als beim Arylketon, und es musste keine Säure zugesetzt werden. Die einfache Skalierbarkeit der Reaktion konnte ebenfalls durch eine Synthese im Gramm-Maßstab gezeigt werden [Gl. (1)]. Die Alkenyl-C-H-Funktionalisierung am Cyclohexylamid **1p** war ebenfalls möglich und lieferte das hochsubstituierte 2-Pyridon **3pk** [Gl. (2)].



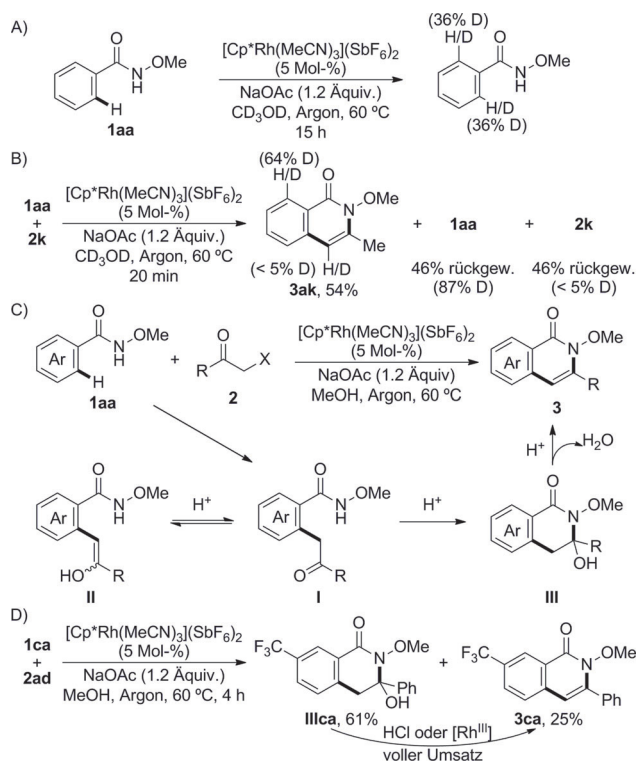
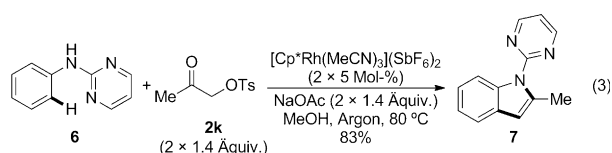
Neben Isochinolonen und 2-Pyridonen wandten wir unsere Methode ebenfalls zur Synthese von weiteren wichtigen N-Heterocyclen mit verschiedenen dirigierenden Gruppen an. Vor kurzem berichteten Bolm und Mitarbeiter von einer Rh^{III}-katalysierten oxidativen Anellierung von Sulfoximinen mit internen Alkinen zur Synthese von 3,4-disubstituierten 1,2-Benzothiazinen.^[4p] Mit leicht veränderten Bedingungen konnten die Sulfoximine **4a** und **4b** ebenfalls in guten Ausbeuten zu den 3-Aryl- (**5aa** und **5ba**) und 3-Methyl-substituierten (**5ak**) 1,2-Benzothiazinen umgesetzt werden (Schema 6), die auf anderem Wege nicht leicht zugänglich



Schema 6. Substratbreite: Reaktionen von Sulfoximinen. Siehe **GP4** in den Hintergrundinformationen. [a] NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeute.

sind. Aufgrund der Wichtigkeit des Indolmotivs in Naturstoffen und Pharmazeutika wurden viele Synthesemethoden ausgehend von Anilinen und Alkinen entwickelt.^[4,5] Jedoch konnten nur 2,3-disubstituierte Indole durch Rh^{III}-katalysierte C-H-Aktivierung gebildet werden. Erfreulicherweise konnte 2-Phenylaminopyrimid **6** unter unseren Reaktionsbedingungen zum 2-methylierten Indol **7** in guter Ausbeute umgesetzt werden [Gl. (3)].

Abschließend untersuchten wir den Mechanismus der Reaktion mit dem Amid **1**. Die schnellere Alkylierung von Benzamiden mit elektronenziehenden Gruppen deutet an, dass die C-H-Aktivierung über einen konzentrierten Metal-



Schema 7. Mechanistische Studien und Diskussion.

lierungs-Deprotonierungs-Mechanismus (CMD) verläuft.^[21] Die Reaktion von **1aa** in CD₃OD zeigt, dass die Reaktion sowohl in An- als auch in Abwesenheit von **2k** reversibel ist (Schema 7A und B; siehe Hintergrundinformationen für weitere Details). Ebenfalls beeinflusst die Elektronendichte des Arens die Kondensation des intermediären Ketons **I** (Schema 7C). Zum einen ist die Nukleophilie des Amid-Stickstoffs für elektronenarme Verbindungen herabgesetzt, zusätzlich ist die Azidität des α -H des intermediären Ketons **I** höher, wodurch möglicherweise die Enolform **II** favorisiert ist, was wiederum den Kondensationsschritt verlangsamt. Dies könnte erklären, weshalb Reaktionen mit dem Substrat **2k**, in welchem die Ketoform **I** bevorzugt ist, sauberer ablaufen als die Reaktionen mit Arylketonderivaten. Wenn die Reaktion von **1ca** mit **2ad** nicht durch Zugabe von Säure beendet wurde, konnten wir das Intermediat **IIIca** in 61% Ausbeute isolieren, zusammen mit 25% des Kondensationsprodukts **3ca**. Durch Zugabe von HCl oder katalytischen Mengen Cp*Rh(MeCN)₃(SbF₆)₂ (siehe Hintergrundinformationen) konnte **IIIca** quantitativ in **3ca** überführt werden, was darauf hindeutet, dass der kationische Rh^{III}-Katalysator nicht nur die C-H-Aktivierung und Addition an das α -(Pseudo)halogenidketone katalysiert, sondern auch die Kondensation begünstigt (Schema 7D).^[18]

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass α -halogenierte und pseudohalogenierte Ketone als oxidierte Alkin-Äquivalente in der Rh^{III}-katalysierten redoxneutralen Anellierung zur Synthese von diversen N-Heterocyclen verwendet werden können. Dies scheint das erste Mal zu sein, dass α -halogenierte und pseudohalogenierte Ketone als sp³-Kohlenstoff-Elektrophile in Übergangsmetallkatalysierten C-H-Aktivierungen eingesetzt werden konnten. Verschiedene 3-Aryl- und 3-Alkyl-substituierte Isochinolone und ein 2-Pyridon konnten in moderaten bis exzellenten Ausbeuten durch Aryl- und Alkenyl-C-H-Aktivierung hergestellt werden. Die vorgestellte Methode ist sowohl effizient als auch skalierbar. Durch die selektive Synthese einiger C-monoarylierter 1,2-Benzothiazine und eines C-monomethylierten Indols konnte die allgemeine Nützlichkeit der Methode gezeigt werden. Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen ist eine Reihe funktioneller Gruppen in dieser Reaktion tolerierbar, wodurch die Möglichkeit für weitere Funktionalisierung gegeben ist.

Eingegangen am 26. November 2013
Online veröffentlicht am 2. Februar 2014

Stichwörter: C-H-Aktivierung · Isochinolone · Ketone · N-Heterocyclen · Rhodium-Katalyse

- [1] T. Eicher, S. Hauptmann, H. Suschitzky, *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*, Wiley, Hoboken, **2003**.
- [2] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624; b) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315; c) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3422; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362; d) H. M. L. Davies, J. Du Bois, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1855; e) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885; f) O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902; g) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068; h) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293; i) D. Zhao, J. You, C. Hu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466; j) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215; k) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740; l) B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588; m) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960; n) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936; o) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236; p) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369; q) A. V. Gulevich, A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084.
- [3] a) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212; b) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 814; c) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31; d) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651; e) S. Chiba, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 1554.
- [4] Ausgewählte Beispiele: a) D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474; b) N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050; c) T. Fukutani, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Commun.* **2009**, 5141; d) K. Morimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2068; e) T. K. Hyster, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565; f) X. Wei, M. Zhao,

- Z. Du, X. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4636; g) J. Jayakumar, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 201; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 197; h) M. V. Pham, B. Ye, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10762; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10610; i) G. Zhang, L. Yang, Y. Wang, Y. Xie, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8850; j) D. Zhao, Q. Wu, X. Huang, F. Song, T. Lv, J. You, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6239; k) C. Wang, H. Sun, Y. Fang, Y. Huang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5795; l) N. Quiñones, A. Seoane, R. García-Fandiño, J. L. Mascareñas, M. Gullías, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2874; m) J. Du, B. Zhou, Y. Yang, Y. Li, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1386; n) S. Park, B. Seo, S. Shin, J.-Y. Son, P. H. Lee, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8671; o) D. Zhao, C. Nimphius, M. Lindale, F. Glorius, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4504; p) W. Dong, L. Wang, K. Parthasarathy, F. Pan, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11573; q) N. Wang, B. Li, H. Song, S. Xu, B. Wang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 358; r) H. Lee, Y.-K. Sim, J.-W. Park, C.-H. Jun, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 323.
- [5] Für Beispiele mit internen Alkinen, siehe: a) X. Zhang, D. Chen, M. Zhao, J. Zhao, A. Jia, X. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 719; b) P. C. Too, T. Noji, Y. J. Lim, X. Li, S. Chiba, *Synlett* **2011**, 2789; c) T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11846; d) X. Xu, Y. Liu, C.-M. Park, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9372; e) G. Liu, Y. Shen, Z. Zhou, X. Lu, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6033; f) D. Zhao, Z. Shi, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12426; g) B. Liu, C. Song, C. Sun, S. Zhou, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16625; h) S.-C. Chuang, P. Gandeepan, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5750; i) X.-C. Huang, X.-H. Yang, R.-J. Song, J.-H. Li, *J. Org. Chem.*, DOI: 10.1021/jo402497v. Für Beispiele mit anderen Verbindungen, siehe: j) X. Huang, J. Huang, C. Du, X. Zhang, F. Song, J. You, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12970; k) F. Hu, Y. Xia, F. Ye, Z. Liu, C. Ma, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem.*, DOI: 10.1002/ange.201309650; *Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.201309650.
- [6] a) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449; b) H. Wang, C. Grohmann, C. Nimphius, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19592; c) J. R. Huckins, E. A. Bercot, O. R. Thiel, T.-L. Hwang, M. M. Bio, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14492.
- [7] N. De Kimpe, R. Verhé, *α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloimines*, Wiley, New York, **1988**, S. 1.
- [8] a) M. Yasuda, S. Tsuji, Y. Shigeyoshi, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7440; b) C. F. Malosh, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10240; c) C. Liu, C. He, W. Shi, M. Chen, A. Lei, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5601; d) X. Dai, N. A. Strotman, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302; e) P. M. Lundin, J. Esquivias, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 154; f) P. M. Lundin, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11027; g) K. Huang, G. Li, W.-P. Huang, D.-G. Yu, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7224.
- [9] Für C-H-Aktivierung mit α -halogenierten Amiden und Estern, siehe: a) E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084; b) A. Nakatani, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7691; c) C. Liu, D. Liu, W. Zhang, L. Zhou, A. Lei, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6166.
- [10] a) Y. Li, B.-J. Li, W.-H. Wang, W.-P. Huang, X.-S. Zhang, K. Chen, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2115; b) A. S. Tsai, M. E. Tauchert, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1248; c) M. E. Tauchert, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1482; d) K. D. Hesp, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2304; e) Y. Li, X.-S. Zhang, H. Li, W.-H. Wang, K. Chen, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1634; f) Y. Li, X.-S. Zhang, Q.-L. Zhu, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4498; g) B. Zhou, Y. Yang, S. Lin, Y. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 360; h) Y. Lian, T. Huber, K. D. Hesp, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 629.
- [11] a) J. Park, E. Park, A. Kim, Y. Lee, K.-W. Chi, J. H. Kwak, Y. H. Jung, I. S. Kim, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4390; b) Y. Li, X.-S. Zhang, K. Chen, K.-H. He, F. Pan, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 636; c) S. Sharma, E. Park, J. Park, I. S. Kim, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 906; d) Y. Yang, B. Zhou, Y. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2916; e) X. Shi, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2933; f) Y. Lian, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3088; g) Y. Lian, R. G. Bergman, L. D. Lavis, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7122; h) P. W. Tan, N. A. B. Juwaini, J. Seayad, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5166; siehe auch Lit. [10h].
- [12] a) K. D. Hesp, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11430; b) S. Takebayashi, T. Shizuno, T. Otani, T. Shibata, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1844; c) W. Hou, B. Zhou, Y. Yang, H. Feng, Y. Li, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1814.
- [13] X. Li, S. Yu, F. Wang, B. Wan, X. Yu, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2577.
- [14] X.-S. Zhang, Q.-L. Zhu, F.-X. Luo, G. Chen, X. Wang, Z.-J. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6530.
- [15] a) F. W. Patureau, T. Besset, N. Kuhl, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2154; b) K. Muralirajan, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4169.
- [16] a) Z. Qi, M. Wang, X. Li, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5440; b) Y. Chen, F. Wang, W. Zhen, X. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 353; c) L. Dong, C.-H. Qu, J.-R. Huang, W. Zhang, Q.-R. Zhang, J.-G. Deng, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16537; See also ref. 4c.
- [17] B.-J. Li, H.-Y. Wang, Q.-L. Zhu, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4014; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3948.
- [18] Z. Shi, C. Grohmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5503; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5393. Für Beispiele mit anderen Verbindungen, siehe: b) R. Zeng, J. Ye, C. Fu, S. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1963; c) R. Zeng, S. Wu, C. Fu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18284; d) T. A. Davis, T. K. Hyster, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14431; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14181; e) B. Ye, P. A. Donets, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 517; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 507; f) Z. Shi, M. Bouladakis-Arapinis, D. C. Koester, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2014**, DOI: 10.1039/C4CC00029C.
- [19] Für Rh^{III}-katalysierte C-H-Aminierungen mit Halogeniden als Abgangsgruppe, siehe: a) K.-H. Ng, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 272; b) C. Grohmann, H. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 656; c) K.-H. Ng, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7031; d) R.-J. Tang, C.-P. Luo, L. Yang, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 869.
- [20] Für eine Definition des Begriffs Atomökonomie, siehe a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471; für Kreuzkupplungen von Mesylaten, siehe: b) C. M. So, F. Y. Kwong, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4963.
- [21] D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118.