



# Vanadium-katalysierte lösungsmittelfreie Synthese quartärer $\alpha$ -Trifluormethylnitrile mittels elektrophiler Trifluormethylierung\*\*

Natalja Früh und Antonio Togni\*

**Abstract:** Die direkte elektrophile Trifluormethylierung von Silylketenimininen (SKIs) mit hypervalenten Iodreagentien führt zur Bildung von quartären  $\alpha$ -Trifluormethylnitrilen in guter Ausbeute. Diese neue Reaktion wurde mit einer Auswahl substituierter SKIs unter lösungsmittelfreien Bedingungen mithilfe eines Vanadium(IV)-Katalysators (5 Mol-%) durchgeführt. Die somit erhaltenen Produkte können in wertvolle Bausteine für die fluororganische Chemie überführt werden.

Die Entwicklung der leicht zugänglichen und über längere Zeit stabilen hypervalenten Iodreagentien **1** und **2** (Abbildung 1) für die direkte elektrophile Trifluormethylierung war eine wichtige Erweiterung bestehender Methoden der Organofluorchemie. In der Tat ist die Beliebtheit dieser Verbindungen seit unserer ersten Veröffentlichung im Jahr 2006 stark gestiegen,<sup>[1]</sup> was sich durch zahlreiche Veröffentlichungen über die Trifluormethylierung einer Mannigfaltigkeit von Kohlenstoff- oder Heteroatomnucleophilen eindrücklich belegen lässt.<sup>[2]</sup>

Das Potenzial der Reagentien **1** und **2** in Synthesen wird durch die über 50 Beiträge in der Literatur über die Bildung einer neuen  $\text{C-CF}_3$ -Bindung, die seit 2012 neu erschienen sind, veranschaulicht.<sup>[2,3]</sup> Es gibt jedoch kaum Reaktionen, die nach Trifluormethylierung eines geeigneten Substrates durch **1** oder **2** zu einem neuen quartären Kohlenstoffzentrum führen. Bis dato sind die einzigen berichteten Transformationen dieser Art die Synthese von  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ - $\beta$ -Ketoestern von unserer Gruppe<sup>[1,4]</sup> und später die enantioselektive Variante von Gade und Mitarbeitern,<sup>[5]</sup> die Bildung von  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -Nitrosten<sup>[4a,b,6]</sup> und die Herstellung von  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ -Carbonylver-

bindungen aus Silylketenacetalen.<sup>[4b,c,6b,7]</sup> Die Seltenheit solcher Transformationen hat uns dazu veranlasst, Substrate zu untersuchen, deren Umsetzung mit **1** oder **2** ein neues trifluormethyliertes quartäres Kohlenstoffzentrum erzeugen würde. Aus verschiedenen Gründen haben Nitrile und Silylketenimine als aktivierte Form unsere Aufmerksamkeit erweckt. Nitrile sind wichtige Zwischenprodukte in der organischen Synthese<sup>[8]</sup> und die Cyanogruppe findet sich in Naturstoffen,<sup>[9]</sup> sowie einer steigenden Anzahl Arzneimittel,<sup>[10]</sup> wo die Cyanogruppe vorwiegend an ein aromatisches Ringsystem oder eben an ein quartäres Kohlenstoffatom gebunden ist, wie im Calciumantagonisten Verapamil. Der Grund dafür ist, dass andere Substitutionsmuster durch metabolische Oxidation zur Bildung von Cyanhydrinen führen können und damit auch zur eventuellen Freisetzung von giftigem Cyanwasserstoff. Aus diesen Betrachtungen erschien es uns sinnvoll, die  $\alpha$ -Trifluormethylierung von sekundären Nitrilen zu untersuchen.

Erste Versuche zeigten, dass die Deprotonierung von 2-Methyl-3-phenylpropanitril mit einer starken Base und anschließende Umsetzung mit Reagens **1** nicht zur Produktbildung führten, und es konnte lediglich die Zersetzung von **1** unter verschiedenen Bedingungen beobachtet werden. Daher wandten wir unsere Aufmerksamkeit Silylketenimininen zu – Verbindungen, die Silylketenacetale ähneln, welche ihrerseits mit Reagens **1** reagieren. Obwohl SKIs schon seit längerer Zeit bekannt sind,<sup>[11]</sup> wurde deren Verwendung als Nucleophile nicht so eingehend wie jene von Silylketenacetalen untersucht.<sup>[12]</sup> Es wurde gezeigt, dass SKIs im Vergleich zu Silylketenacetalen aufgrund der sich in zwei zueinander orthogonalen Ebenen befindenden Substituenten deutliche Vorteile im Hinblick auf die Konstruktion quartärer Kohlenstoffzentren haben.<sup>[13]</sup> Daher stellten wir die Hypothese auf, dass Silylketenimine eine geeignete Klasse von Nucleophilen sein könnte, um mit **1** und/oder **2** zu quartären  $\alpha$ -trifluormethylierten Nitrilen zu reagieren.

SKI **3a** wurde für die vorgesehene Trifluormethylierung mit Reagens **1** oder **2** als Modellsubstrat gewählt (Tabelle 1).<sup>[14]</sup> Diese Transformation verlief in 32 % Ausbeute bezogen auf **1**, wenn Reagens **1** mit 1.75 Äquivalenten an SKI **3a** umgesetzt wurde. Additive wie  $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ ,  $\text{CuCl}$  und  $\text{FeCl}_3$ , die dafür bekannt sind, unsere Reagentien zu aktivieren, katalysierten die Umsetzung nicht und ergaben nur geringe Ausbeuten (Nr. 2–5). Bei der Verwendung des  $\text{VO}(\text{salen})$ -Komplexes **4a** erhöhte sich die Ausbeute jedoch auf 89 % (Nr. 6). Darüber hinaus haben wir festgestellt, dass andere Metallkatalysatoren mit Salen-Liganden und Fe- oder Mn-Zentren die Reaktion ähnlich katalysierten (siehe die Hintergrundinformationen). Mit Reagens **2** wurde Produkt **6a** unter den gleichen Reaktionsbedingungen in nur 7 % Aus-

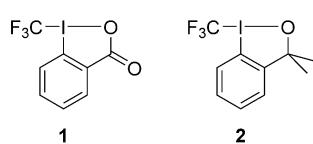


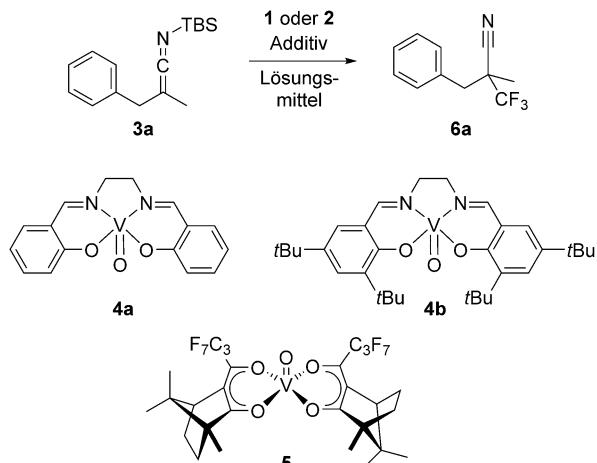
Abbildung 1. Auf hypervalentem Iod basierende elektrophile Trifluormethylierungsreagentien **1** und **2**.<sup>[1]</sup>

[\*] N. Früh, Prof. Dr. A. Togni  
Department Chemie und Angewandte Biowissenschaften  
Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich  
8093 Zürich (Schweiz)  
E-Mail: atogni@ethz.ch

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich unterstützt. Wir bedanken uns bei E. Ott für Kristallstrukturanalyse und bei S. Foser für experimentelle Hilfe.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201406181> zu finden.

Tabelle 1: Reaktionsoptimierung für Produkt **6a**.<sup>[14]</sup>



Nr. <sup>[a]</sup>	Reagens	Additiv (Mol-%)	Äquiv. SKI	T	Lösungsmittel	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>1</b>	–	1.75	RT	CH <sub>3</sub> CN	32
2	<b>1</b>	HNTf <sub>2</sub> (20)	1.75	RT	CH <sub>3</sub> CN	9
3	<b>1</b>	Zn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (20)	1.75	RT	CH <sub>3</sub> CN	14
4	<b>1</b>	CuCl (20)	1.75	RT	CH <sub>3</sub> CN	5
5	<b>1</b>	FeCl <sub>3</sub> (20)	1.75	RT	CH <sub>3</sub> CN	19
6	<b>1</b>	<b>4a</b> (10)	1.75	RT	CH <sub>3</sub> CN	89
7	<b>2</b>	<b>4a</b> (10)	1.75	RT	CH <sub>3</sub> CN	7 <sup>[c]</sup>
8	<b>1</b>	<b>4a</b> (10)	1.25	RT	CH <sub>3</sub> CN	53 <sup>[d]</sup>
9	<b>1</b>	<b>4a</b> (10)	1.25	RT	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	71
10	<b>1</b>	<b>4b</b> (10)	1.25	RT	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	81
11	<b>1</b>	<b>4b</b> (10)	1.25	0°C bis RT	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	87
12	<b>1</b>	<b>4b</b> (5)	1.25	0°C bis RT	–	89
13	<b>1</b>	<b>5</b> (5)	1.25	0°C bis RT	–	86

[a] Reaktionsbedingungen: Eine Lösung von Reagens **1** (0.13 mmol, 1 Äquiv., 0.25 M im Lösungsmittel) wurde unter einer Argon-Atmosphäre zum Additiv zugegeben. Eine Lösung von SKI **3a** (0.4 M im Lösungsmittel) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei der angegebenen Temperatur gerührt. Nach 24 h wurde C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CF<sub>3</sub> (10 µL, 0.65 Äquiv.) zugegeben, und nach heftigem Rühren wurde ein Aliquot zur <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie gezogen. [b] Die Ausbeute wurde bezüglich des internen Standards C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CF<sub>3</sub> mittels Integration der jeweiligen Signale bestimmt. [c] Die Reaktion erreichte keinen vollen Umsatz, 40% des Reagens **2** waren nach 24 h noch übrig. [d] Die Reaktion erreichte keinen vollen Umsatz, 20% des Reagens **1** waren nach 24 h noch übrig.

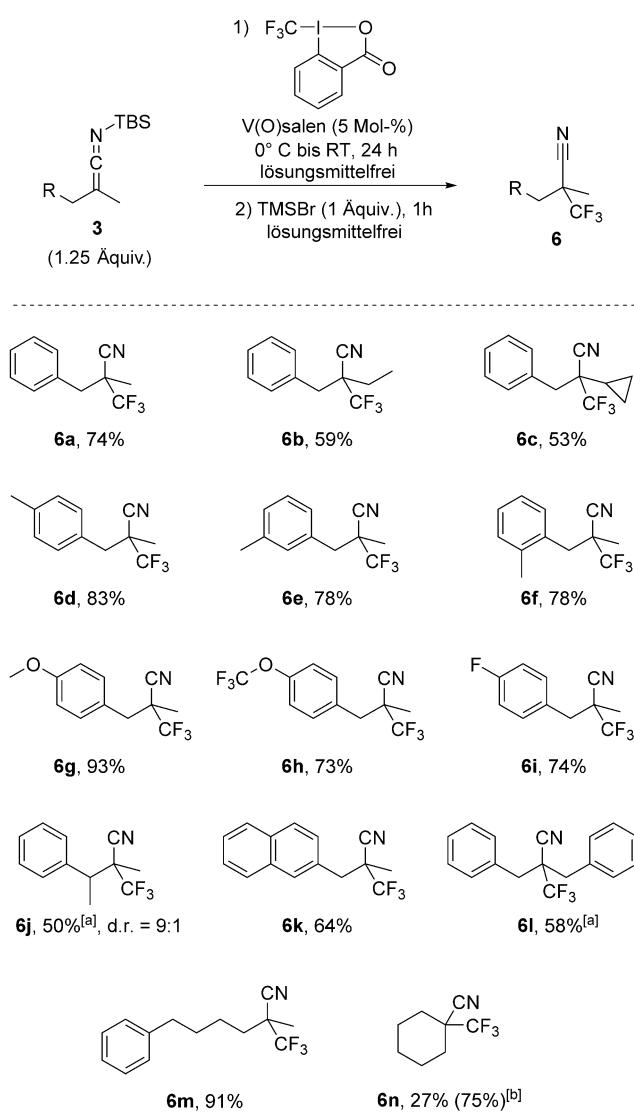
beute erhalten (Nr. 7). Die Reduktion der Menge an SKI auf 1.25 Äquivalente führte zu geringerem Umsatz, und zusätzlich wurden nach 24 h noch 20% nichtumgesetztes Reagens **1** gefunden (Nr. 8). Wurde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel verwendet, ergab sich hingegen das Produkt nach vollständigem Umsatz nach 24 h in 71% Ausbeute (Nr. 9). Weiteres Screening von Katalysatoren ergab, dass Komplex **4b** mit einem elektronenreicherem und sperrigeren Salen-Liganden die Ausbeute auf 81% erhöhte (Nr. 10), und dass eine Senkung der Reaktionstemperatur auf 0°C die Ausbeute weiter verbesserte (Nr. 11). Zu unserer Überraschung konnten wir durch lösungsmittelfreie Reaktionsbedingungen die Katalysatormenge sogar auf 5 Mol-% reduzieren, dies bei einer ausgezeichneten Ausbeute von 89% (Nr. 12). Die Verwendung des chiralen Oxovanadiumkomplexes **5**, der Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit hoher Enantioselektivität kata-

lysiert,<sup>[15]</sup> führte unter diesen Bedingungen zu 86% Ausbeute, eine Chiralitätsinduktion konnten wir jedoch nicht beobachten (Nr. 13). Wir sind uns keinerlei direkter elektrophiler Trifluormethylierungen mit Reagens **1** oder **2** bewusst, die unter lösungsmittelfreien Bedingungen ablaufen würden. Auch die Verwendung eines Vanadium(IV)-Komplexes als Katalysator in der Umwandlung dieser Reagentien ist bei-

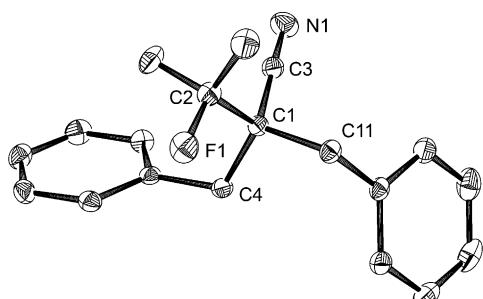
spiellos. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden diese auf SKI **3a** im präparativen Maßstab angewendet. Nach 24 h wurde die unverdünnte Reaktionsmischung direkt mittels Säulenchromatographie gereinigt, und das  $\alpha$ -trifluormethylierte Nitril **6a** wurde erhalten, wenn auch mit TBS-ge-schützter Iodbenzoësäure verunreinigt, die im gewählten Lösungsmittelsystem koeluierte. Daher wurde vor der Aufreinigung 1 Äquiv. TMSBr zum Reaktionsgemisch zugegeben, um den Silylester zu spalten.<sup>[16]</sup> Nach Säulenchromatographie wurde Nitril **6a** in reiner Form und guter Ausbeute erhalten (Schema 1).

Vielfältig substituierte SKIs wurden durch Lithiierung der entsprechenden Nitrile und anschließendes Auffangen mit TBSCl synthetisiert.<sup>[17]</sup> Wir haben dann den Umfang der Reaktion untersucht, indem auf diese SKIs die optimierten Reaktionsbedingungen angewendet wurden, und in allen Fällen die entsprechenden  $\alpha$ -trifluormethylierten Nitrile in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten (Schema 1). Der Austausch der Methylgruppe von **6a** gegen größere Substituenten führte zu etwas verringerten Ausbeuten, vermutlich aufgrund des erhöhten Raumbedarfs der Ethyl- (**6b**, 59%), Cyclopropyl- (**6c**, 53%) und Benzylgruppen (**6l**, 58%). Gute Ausbeuten wurden mit *para*-, *meta*- und *ortho*-methylsubstituierten Benzylresten erzielt (**6d**–**6f**, 78–83%). Ferner wurde Naphthyl- statt Phenylsubstitution gut toleriert. *Para*-methoxysubstituiertes SKI **3g** lieferte das entsprechende Nitril **6g** in exzellenter Ausbeute von 93%. Elektronenziehende Substituenten wurden gleich gut vertragen (**6h**, **6i**), während das sperrigere Substrat **6j** mit einer Methylgruppe in  $\beta$ -Position das gewünschte Produkt in gutem Diastereomerenverhältnis (9:1 d.r.), aber mäßiger Ausbeute ergab. Das Substratspektrum konnte schließlich auf Verbindungen mit zwei Alkylsubstituenten ausgeweitet werden. Somit wurde Nitril **6m** in ausgezeichneter Ausbeute (91%) erhalten und ebenso **6n**, wobei sich die Isolierung aufgrund der Flüchtigkeit als schwierig herausstellte.

Ein für die Röntgenstrukturanalyse geeigneter Einkristall von  $\alpha$ -trifluormethyliertem Nitril **6l** wurde durch langsame Sublimierung unter Vakuum in einem verschlossenen Glasrohr bei 70°C erhalten (Abbildung 2). Eine CCDC-Datenbanksuche ergab keine Treffer zu kristallographischen Daten für entweder nur mit Kohlenstoffatomen substituierte  $\alpha$ -Nitrile oder nichtfluorierte Analoga mit Ausnahme von Verbindungen des Typs PhC(CN)(CF<sub>3</sub>)R, wobei R entweder einer Sulfonat- oder einer Aminfunktion entspricht.<sup>[18]</sup> Bei näherer Betrachtung dieser Strukturen zeigte sich jedoch, dass die Geometrie des quartären Kohlenstoffatoms C1 unwesentlich durch dessen Substitution beeinflusst wird. Die C–CF<sub>3</sub>-Bindung ist mit 1.5287(17) Å in **6l** etwas kürzer als in den beiden bekannten Beispielen (1.536(9) Å<sup>[18a]</sup> und 1.541(6) Å<sup>[18b]</sup>) und der CF<sub>3</sub>-C–CN-Winkel (106.78(10) $^\circ$ ) liegt



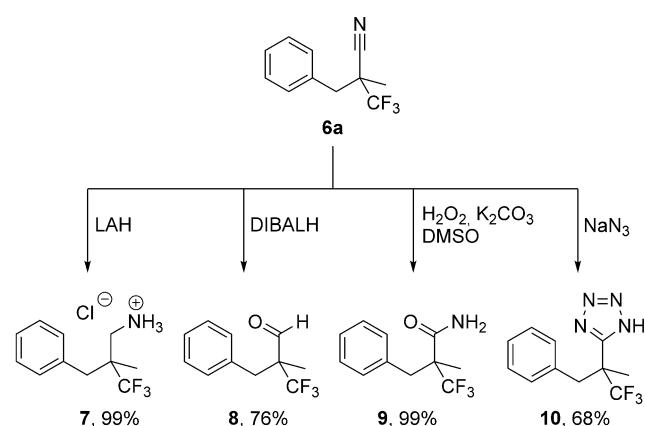
**Schema 1.** Substratbereich für die Trifluormethylierung von SKIs.  
[a] Mit 1.75 Äquiv. SKI. [b]  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeute ist in Klammern angegeben.



**Abbildung 2.** ORTEP-Darstellung von 6l (ohne Wasserstoffatome). Die Ellipsoide entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 30%. Ausgewählte Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und Bindungswinkel [ $^\circ$ ]: C1-C2 1.5287(17), C1-C3 1.4778(15), C2-F1 1.3345(14), C3-N1 1.1425(16), C1-C4 1.5521(16), C1-C11 1.5605(16); F1-C2-C1 113.20(10), C2-C1-C3 106.78(10), C4-C1-C11 110.16(9), C3-C1-C2-F1 172.65(10).

im gleichen Bereich (107.5(6) $^\circ$  und 105.4(4) $^\circ$ ). Wie erwartet, nimmt die  $\text{CF}_3$ -Gruppe eine gestaffelte Konformation mit F1 in antiperiplanarer Anordnung mit Bezug auf die CN-Gruppe ein (Torsionswinkel F1-C2-C1-C3: 172.65(10) $^\circ$ ). Diese Konformation kann als Hinweis auf eine hyperkonjugative  $\sigma^*(\text{C}2-\text{F}1)-\pi$ -Wechselwirkung interpretiert werden.

Um die Zweckmäßigkeit der Reaktion zu veranschaulichen, haben wir das  $\alpha$ -trifluormethylierte Nitril 6a aus 2 Gramm des entsprechenden SKI 3a in 82% Ausbeute synthetisiert. Wie bereits erwähnt, sind Nitrile wertvolle Zwischenprodukte in der organischen Synthese, und folglich wurde das  $\alpha$ -trifluormethylierte Nitril 6a in verschiedenen Standardtransformationen umgesetzt (Schema 2).



**Schema 2.** Derivatisierung von  $\alpha$ -trifluormethyliertem Nitril 6a. Reaktionsbedingungen: a) 1.  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , RT, 16 h, 2.  $\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; b) 1. DIBAL-H, Hexan,  $-78^\circ\text{C}$  bis RT, 6 h, 2. Ethylformat, 1 h; c)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMSO,  $0^\circ\text{C}$  bis RT, 2 h; d)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ , Toluol,  $110^\circ\text{C}$ , 36 h. DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid.

Die Reduktion der Nitrifunktion mit LAH ergab  $\beta$ - $\text{CF}_3$ -Aminhydrochlorid 7 nach saurer Aufarbeitung in quantitativer Ausbeute, während der quartäre  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ -Aldehyd 8 nach Reduktion mit DIBAL-H in 76% Ausbeute erhalten wurde. Quartäre  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ -Aldehyde waren bisher nach der kürzlich veröffentlichten Methode nicht zugänglich.<sup>[19]</sup> Die Umwandlung von Nitril 6a zu Amid 9 unter oxidativen Bedingungen verlief in quantitativer Ausbeute. Darüber hinaus führte die Reaktion mit Natriumazid zur Bildung von  $\alpha$ -quartärem,  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ -substituiertem Tetrazol 10, ein Gerüst mit möglichen Anwendungen in der medizinischen oder Agrarchemie.

Zusammenfassend haben wir eine beispiellose Trifluormethylierung von Silylketeniminen entwickelt, die verschiedene substituierte quartäre  $\alpha$ -trifluormethylierte Nitrile in guten bis hervorragenden Ausbeuten liefert. Die Reaktion konnte auf Gramm-Maßstab ohne Verringerung der Ausbeute durchgeführt werden und die entsprechenden  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ -Nitrile wurden in wertvolle organische Bausteine umgewandelt. Die Reaktion verläuft unter lösungsmittelfreien Bedingungen mit einem Vanadium-Katalysator, wobei dies zwei Neuheiten sind. Der erste Aspekt erweitert die Anwendbarkeit der Reagentien 1 und 2, während die Erkenntnis, dass nicht nur Kupfersalze oder einfache Komplexe in der Lage sind, Umwandlungen dieser Reagentien zu katalysieren, neue

Möglichkeiten für die Entwicklung effizienterer Trifluormethylierungen eröffnet.

Zum jetzigen Zeitpunkt haben wir keine experimentellen Hinweise auf einen möglichen Mechanismus für diese neue Reaktion. Jedoch weist die Tatsache, dass gut definierte Vanadyl(IV)-Systeme, das heißt sowohl Lewis-saure als auch redoxaktive Komplexe, die besten Katalysatoren sind, auf einen möglichen redoxkatalytischen Prozess hin. Darüber hinaus sollte auch die silylierende Wirkung der SKI-Substrate und damit deren Fähigkeit, die Silylgruppe auf das Reagens **1** zu übertragen, in Betracht gezogen werden. Falls dies in der Tat der Fall wäre, sollte die so gebildete kationische Spezies (Iodonium) in der Lage sein, mit dem Katalysator einen SET-Prozess einzugehen, bei dem  $\text{CF}_3$ -Radikale gebildet würden, die ihrerseits schnell vom deprotonierten Nitril abgefangen würden. Die als Zwischenprodukt erzeugte radikal-anionische Form des Produkts würde dann die Vanadyl(V)-Form des Katalysators in seinen ursprünglichen Oxidationszustand reduzieren, wodurch der katalytische Zyklus geschlossen wird. Selbstverständlich ist dies lediglich eine vernünftige Mutmaßung, welche die experimentelle Untersuchung des Mechanismus inspirieren soll.

## Experimentelles

In einem flammengetrockneten 4-mL-Schraubverschlussgefäß wurden **4b** (17.4 mg, 0.03 mmol, 0.05 Äquiv.) und **1** (198 mg, 0.63 mmol, 1.00 Äquiv.) vorgelegt. Bei 0°C wurde das Silylketenimin **3** (0.78 mmol, 1.25 Äquiv.) zugegeben, und die grüne Suspension wurde unter Rühren (500 rpm) langsam über 24 h auf Raumtemperatur erwärmt. Während dieser Zeit änderte sich die Farbe meist von Grün zu Braun über Dunkelrot zu Olivgrün. Nach 24 h wurde Bromtrimethylsilan (83  $\mu\text{L}$ , 0.63 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und die Reaktion eine weitere Stunde gerührt. Direkte Auf trennung des Reaktionsgemisch mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; Pentan, dann Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) ergab das reine Produkt.

CCDC-1004038 (**6I**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.

Eingegangen am 12. Juni 2014

Online veröffentlicht am 21. August 2014

**Stichwörter:** Lösungsmittelfreie Prozesse · Nitrile · Quartäre Zentren · Trifluormethylierungen · Vanadium

- [1] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579–2586.
- [2] Eine umfassende Übersicht über die Anwendung der Reagenzien **1** und **2**: J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, DOI: 10.1021/cr500223h.

- [3] Repräsentative Publikationen: a) V. Matoušek, A. Togni, V. Bizet, D. Cahard, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5762–5765; b) S. Mizuta, K. M. Engle, S. Verhoog, O. Galicia-López, M. O'Duill, M. Médebielle, K. Wheelhouse, G. Rassias, A. L. Thompson, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1250–1253; c) B. Zhang, C. Mück-Lichtenfeld, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem. 2013*, *125*, 10992–10995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10792–10795; d) R. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12462–12465; e) N. O. Ilchenko, P. G. Janson, K. J. Szabo, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11087–11091; f) X. Liu, F. Xiong, X. Huang, L. Xu, P. Li, X. Wu, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7100–7104; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6962–6966; g) H. Egami, R. Shimizu, Y. Usui, M. Sodeoka, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7346–7348; h) Q. Yu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13304–13308.
- [4] a) I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 768–771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754–757; b) I. Kieltsch, P. Eisenberger, K. Stanek, A. Togni, *Chimia* **2008**, *62*, 260–263; c) P. Eisenberger, Diss. ETH Nr. 17371, ETH (Zürich), **2007**, <http://dx.doi.org/10.3929/ethz-a-005507897>.
- [5] Q.-H. Deng, H. Wadeohl, L. H. Gade, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10769–10772.
- [6] a) I. Kieltsch, Diss. ETH Nr. 17990, ETH (Zürich) **2008**, <http://dx.doi.org/10.3929/ethz-a-005688671>; b) R. Koller, Diss. ETH Nr. 19219, ETH (Zürich), **2010**, <http://dx.doi.org/10.3929/ethz-a-006354797>.
- [7] L. Li, Q.-Y. Chen, Y. Guo, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5145–5152.
- [8] a) G. Tenant in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: D. H. R. Barton, W. D. Ollis, I. O. Sutherland), Pergamon, New York, **1979**, S. 539–550; b) in *Science of Synthesis*, Vol. 19 (Hrsg.: S. I. Murahashi), Georg Thieme, Stuttgart, **2004**.
- [9] F. F. Fleming, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597–606.
- [10] F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, B. C. Shook, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902–7917.
- [11] a) C. R. Krüger, E. G. Rochow, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 793–793; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 617–617; b) M. Prober, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2274–2277; c) D. S. Watt, *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 127–131.
- [12] Aktuelle Publikationen: a) S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3290–3293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3236–3239; b) P. Lu, Y. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5687–5705; c) J. Guin, G. Varseev, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2100–2103; d) J. Zhao, X. Liu, W. Luo, M. Xie, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3557–3561; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3473–3477.
- [13] Übersicht: S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10120–10132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9980–9992.
- [14] Tabelle 1 zeigt ausgewählte Experimente, für eine erweiterte Übersicht siehe Tabellen in den Hintergrundinformationen.
- [15] A. Togni, *Organometallics* **1990**, *9*, 3106–3113.
- [16] E. C. Friedrich, G. DeLucca, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1678–1682.
- [17] Verfahren und Analysen sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [18] a) V. M. Kanagasabapathy, J. F. Sawyer, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 503–509; b) Y.-L. Liu, T.-D. Shi, F. Zhou, X.-L. Zhao, X. Wang, J. Zhou, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3826–3829.
- [19] A. E. Allen, D. W. C. Macmillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986–4987.