

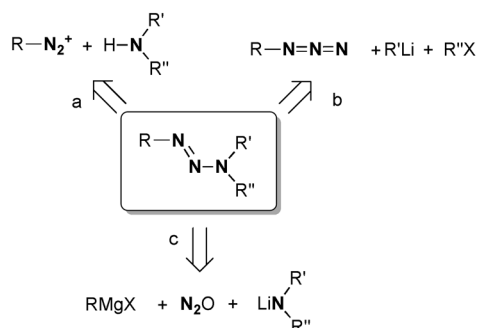
# Synthese von Triazenen mit Distickstoffmonoxid\*\*

Gregor Kiefer, Tina Riedel, Paul J. Dyson, Rosario Scopelliti und Kay Severin\*

**Abstract:** Triazene sind wertvolle Verbindungen in der organischen Chemie, für die eine Vielzahl an Anwendungen dokumentiert ist. Ferner wurden Triazene ausgiebig als potenzielle Antitumorstoffe getestet. Hier beschreiben wir eine neue Methode zur Synthese von Triazenen. Das Verfahren nutzt ein Reagens, das selten in der organischen Synthese verwendet wird: Distickstoffmonoxid ( $N_2O$ , „Lachgas“).  $N_2O$  vermittelt die Kupplung von Lithiumamiden und Organomagnesiumverbindungen, während es selbst als Stickstoffdonor dient. Trotz des höchst inerten Charakters des Distickstoffmonoxids können die Reaktionen in Lösung unter milden Bedingungen durchgeführt werden. Ein wesentlicher Vorteil der neuen Methode ist der Zugang zu Triazenen mit Alkenyl- und Alkynylsubstituenten. Diese Verbindungen sind mit herkömmlichen Verfahren nur schwer erhältlich, da die benötigten Ausgangsstoffe instabil sind. Einige der neuen Alkynyltriazene zeigten eine hohe Zytotoxizität in Untersuchungen an Eierstock- und Brustkrebszellen *in vitro*.

Triazene stellen „ein vielseitiges Werkzeug in der organischen Synthese“ dar.<sup>[1]</sup> Sie wurden beispielsweise als multifunktionale Linker in der Festphasensynthese,<sup>[2]</sup> als entfernbare dirigierende Gruppen für die C-H-Aktivierung,<sup>[3]</sup> als Schutzgruppen bei der Synthese komplexer Naturstoffe,<sup>[4]</sup> in formstabilen Systemen auf Phenylacetylen-Basis<sup>[5]</sup> und zur kontrollierten Dehydrierung von nichtaktivierten aliphatischen Verbindungen verwendet.<sup>[6]</sup> Neben ihrer Nützlichkeit in Synthesen sind Triazene aufgrund ihrer biologischen Aktivität von Bedeutung. Zwei Triazene, Dacarbazin und Temozolomid, werden in der Klinik als Chemotherapeutika eingesetzt, wobei letzteres sogar oral verabreicht werden kann. Eine Vielzahl anderer Triazene wurde ebenfalls auf ihre Antitumoraktivität hin getestet.<sup>[7]</sup>

Die Hauptsyntheseroute für trisubstituierte Triazene beruht auf der Kupplung von Diazoniumsalzen mit sekundären Aminen (Schema 1 a).<sup>[8]</sup> Trialkyltriazene wurden durch Reaktion aliphatischer Azide mit Organolithiumverbindungen und anschließender Alkylierung mit Organohalogenverbindungen dargestellt (Schema 1 b).<sup>[9]</sup> Diese Standardverfahren besitzen eine wesentliche Einschränkung: Triazene mit Alkenyl- und Alkynylsubstituenten in 1-Position sind schwer



**Schema 1.** Retrosynthetische Analyse trisubstituierter Triazene. Klassische Syntheserouten beinhalten die Kupplung von Diazoniumsalzen mit Aminen (a) oder die Reaktion von Aziden mit lithiorganischen Verbindungen gefolgt von einer Alkylierung (b). Das neue Syntheseverfahren basiert auf magnesiumorganischen Verbindungen, Lachgas und Lithiumamiden (c).

zugänglich, da die benötigten Startmaterialien höchst instabil sind. 1-Azido-1-alkine zersetzen sich beispielsweise bereits bei niedrigen Temperaturen und die erste spektroskopische Charakterisierung einer solchen Verbindung gelang erst kürzlich.<sup>[10]</sup> Diazoniumsalze von Alkenen und Alkinen sind ebenfalls nicht sehr beständig.<sup>[11]</sup> Im Folgenden beschreiben wir eine neue Syntheseroute für trisubstituierte Triazene. Die Reaktion beinhaltet die Kupplung von Lithiumamiden mit Distickstoffmonoxid und Organomagnesiumverbindungen. (Schema 1 c). Das neue Verfahren bietet einen Zugang zu den ansonsten schwierig herstellbaren 1-Alkenyl- und 1-Alkynyltriazenen in guten Ausbeuten und öffnet den Weg zu neuen potenziellen Wirkstoffstrukturen.

Chemische Reaktionen mit  $N_2O$  verlaufen typischerweise über den Transfer des Sauerstoffatoms unter Freisetzung von  $N_2$ .<sup>[12]</sup> Es gibt hingegen wenige Beispiele für Reaktionen, die eine Verwendung von Distickstoffmonoxid als Stickstoffdonor beinhalten, insbesondere im Kontext der organischen Synthesechemie. Einige cyclische Alkine reagieren mit Distickstoffmonoxid unter erhöhtem Druck zu Diazoketonen.<sup>[13]</sup> Es wurde gezeigt, dass Phenylcalciumiodid mit  $N_2O$  reagiert und in mäßiger Ausbeute Azobenzol ergibt.<sup>[14]</sup> In vergleichbarer Weise wurden lithiierte Ferrocene mit  $N_2O$  gekuppelt, um azoverbrückte Ferrocenoligomere zu erhalten.<sup>[15]</sup> Diese Umwandlungen können als Homokupplungsreaktionen von C-Nukleophilen mit  $N_2$ -Insertion betrachtet werden. Wir vermuteten, dass Triazene in vergleichbarer Weise durch eine Kreuzkupplung mit  $N_2$ -Insertion zwischen einem C- und einem N-Nukleophil erhalten werden können.

Bei der Reaktion von  $N_2O$  (99.999 %) mit einer Lösung aus Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Phenylmagnesiumbromid (1:1) in Tetrahydrofuran (THF) bei Raumtemperatur wurde das Produkt 1-Phenyl-3,3-diisopropyltriazene (**1**) nach

[\*] G. Kiefer, Dr. T. Riedel, Prof. P. J. Dyson, Dr. R. Scopelliti, Prof. K. Severin  
Institut des Sciences et Ingénierie Chimiques  
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL)  
1015 Lausanne (Schweiz)  
E-Mail: kay.severin@epfl.ch

[\*\*] Die Arbeit wurde unterstützt durch den Schweizerischen Nationalfonds und die EPFL.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201408597> zu finden.

18 h in 20 % Ausbeute gebildet. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen ergab, dass sich ein Überschuss an Grignard-Reagens (1.5–2.0 Äquiv.) sowie leicht erhöhte Temperaturen (50 °C) günstig auf die Kupplungsreaktion auswirken. Ferner gelang uns eine Verbesserung der Ausbeute durch eine schrittweise Durchführung der Reaktion. So wurde eine Lösung von LDA in THF zunächst einer Atmosphäre von N<sub>2</sub>O ausgesetzt. Dabei kam es zu einer Reaktion, die durch die Bildung eines weißen Niederschlags angezeigt wurde. Nach 4 h wurde die N<sub>2</sub>O-Atmosphäre durch trockenen Distickstoff ersetzt, und eine Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF (2.0 Äquiv.) wurde zur Suspension gegeben. Die resultierende klare Lösung wurde 4 h auf 50 °C erhitzt. Dieses Verfahren ergab die beinahe quantitative Bildung des Triazens **1** (isoliert in 94 % Ausbeute).

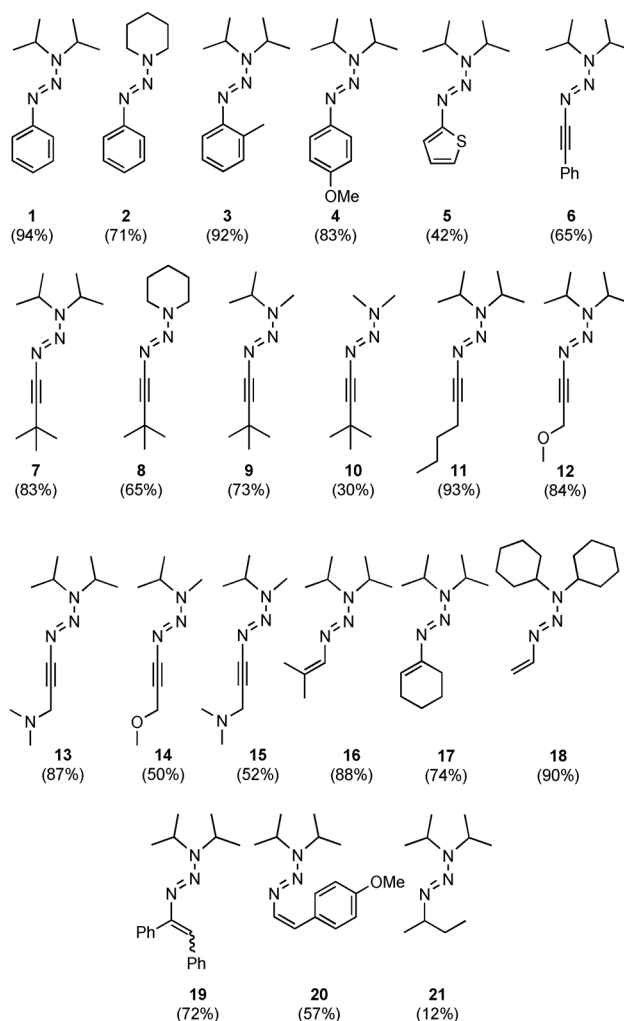
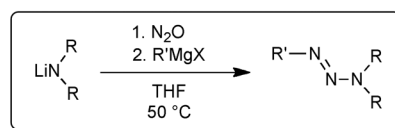
Die Breite der Anwendungsmöglichkeiten der Kupplungsreaktion wurde durch die Verwendung verschiedener Arylmagnesiumverbindungen mit unterschiedlichen Lithiumdialkylamiden untersucht. Ausgewählte Produkte sind in Abbildung 1 (**1–5**) dargestellt, und weitere Beispiele sind in den Hintergrundinformationen beschrieben (Abbildung S1). Reaktionen mit den aromatischen Amiden LiNPh<sub>2</sub> und LiNMePh waren nicht erfolgreich, vermutlich aufgrund der geringeren Nukleophilie dieser Amide.

Nachdem wir gezeigt hatten, dass Aryl-Grignard-Reagentien als C-Nukleophile verwendet werden können, richteten wir unser Augenmerk auf Alkynylmagnesiumverbindungen. Diese Kupplungspartner sind besonders interessant, da die potenziellen Produkte, 1-Alkynyltriazene, nicht durch Standardverfahren zugänglich sind. Indem wir ein ähnliches Verfahren wie für die Arylmagnesiumverbindungen anwendeten, konnten wir tatsächlich 1-Alkynyl-3,3-dialkyltriazene synthetisieren (**6–15**, Abbildung 1). Aromatische und aliphatische Alkine können verwendet werden, und Variationen der Alkylsubstituenten an der Aminogruppe sind ebenfalls möglich (für weitere Beispiele siehe Abbildung S1). Alkine mit funktionellen Gruppen wie Ethern (**12**, **14**) oder tertiären Aminen (**13**, **15**) sind auch geeignete Substrate. Amide mit sterisch anspruchsvollen Substituenten (z. B. Isopropyl) ergaben meistens bessere Ausbeuten als Amide mit kleinen Substituenten (z. B. Methyl).

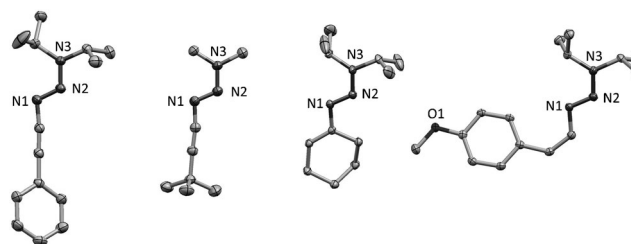
Alkenyl-Grignard-Reagentien können ebenfalls als Kupplungspartner eingesetzt werden. Wie im Fall der Aryl- und Alkynyl-Grignard-Reagentien erweist sich das Verfahren als recht breit anwendbar, was die erfolgreiche Bildung der Triazene **16–20** (Abbildung 1) und **S8–S10** (Abbildung S1) belegt.

Alle Triazene wurden mittels Kernresonanzspektroskopie und hochauflösender Massenspektrometrie charakterisiert. Darüber hinaus haben wir die Alkynyltriazene **6** und **10**, sowie die Alkenyltriazene **17** und **20** mit Einkristallröntgenstrukturanalyse analysiert (Abbildung 2). Die N–N-Bindungslängen, die wir für **6**, **10**, **17** und **20** beobachtet haben, sind ähnlich zu denen in aromatischen Triazenen wie *p*-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)benzonitril.<sup>[16]</sup>

Trialkyltriazene können ebenfalls mit unserer Methode hergestellt werden, wie die Synthese von 1-Isobutyl-3,3-diisopropyltriazen (**21**) belegt. Allerdings wurden hierbei Nebenprodukte gebildet, und die Ausbeute von **21** war niedrig



**Abbildung 1.** Synthese von Triazenen durch Reaktionen von Lithiumdialkylamiden mit N<sub>2</sub>O und Organomagnesiumverbindungen. Die Werte unterhalb der Verbindungsnummern sind die Ausbeuten an isoliertem Produkt.

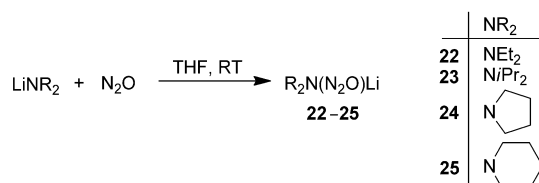


**Abbildung 2.** Molekülstrukturen der Triazene **6**, **10**, **17** und **20** (von links nach rechts) im festen Zustand. Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

(12 % isoliertes Produkt). Ähnliche Ergebnisse wurden für den Versuch der Kupplung mit anderen Alkyl-Grignard-Reagentien beobachtet, wie beispielsweise *i*PrMgCl: Das

Produkt konnte mittels GC-MS nachgewiesen werden, jedoch in niedriger Ausbeute mit zahlreichen Nebenprodukten. Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen für Trialkyltriazen wurde nicht unternommen, da diese Verbindungen über alternative Verfahren hergestellt werden können.<sup>[9]</sup>

Um Informationen über den Mechanismus der Reaktion zu erhalten, wurde die Reaktion der Lithiumdialkylamide mit  $N_2O$  näher untersucht. In der Literatur findet man nur spärliche Informationen über diese Art von Reaktion. Im Jahr 1953 berichtete Meier, dass  $LiNEt_2$  mit  $N_2O$  reagieren kann.<sup>[17]</sup> Er beschreibt, dass die Zugabe von  $N_2O$  zu einer äquimolaren Mischung von  $PhLi$  und  $Et_2NH$  in Diethylether die Bildung einer schwarzen Reaktionsmischung zur Folge hat. Nach der Aufarbeitung wurde Tetraethyltetrazen in niedriger Ausbeute isoliert (identifiziert durch dessen Siedepunkt). Meier spekulierte über Intermediate der Formel  $R_2N(N_2O)Li$ , aber der Versuch der Isolierung eines solchen Aminodiazotats wurde nicht unternommen. Wie bereits erwähnt, haben wir einen weißen Niederschlag bei der Reaktion zwischen Lithiumdialkylamiden und  $N_2O$  in THF beobachtet. Für vier verschiedene Amide haben wir diese Präzipitate isoliert und analysiert (Schema 2).

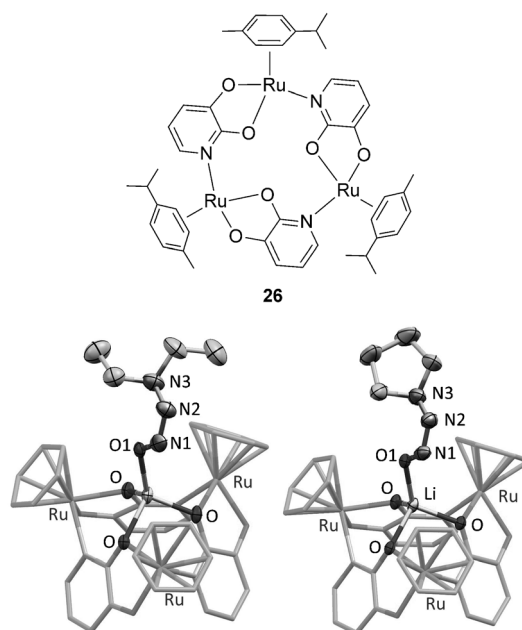


**Schema 2.** Synthese der  $N_2O$ -Addukte **22–25**.

Die Produkte **22–25** erwiesen sich als schwerlöslich in nichtkoordinierenden organischen Lösungsmitteln wie Toluol oder Chloroform. Bei der Zugabe von Wasser bildeten sich die entsprechenden Amine bei gleichzeitiger Freisetzung von  $N_2O$ , wie wir mittels Kernresonanzspektroskopie und Gaschromatographie nachweisen konnten (Abbildung S2). In THF zeigten die Produkte mäßige Löslichkeit, mit Ausnahme von **22**, das kaum löslich ist. Die Löslichkeit in THF kann durch Zugabe von  $LiCl$  (0.5 M) erhöht werden. Für Verbindung **22** erhöhte sich beispielsweise die Löslichkeit von ca. 1 mM auf 59 mM, und die Löslichkeit von **25** erhöhte sich von ca. 76 mM auf 328 mM. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass **22–25** Aggregate in THF bilden, die durch Zugabe von  $LiCl$  gespalten werden. Eine Analyse von **22–25** in Lösung wurde in  $[D_6]DMSO$  durchgeführt. In diesem Lösungsmittel sind alle Produkte löslich, und die Zersetzung ist langsam genug, um eine Analyse zu ermöglichen (Abbildung S3). Die einfachen NMR-Spektren stimmen mit der Elementaranalyse überein, welche die Bildung von Addukten der Formel  $R_2N(N_2O)Li$  nahelegte. Die Verbindungen **22–25** wurden in Ausbeuten zwischen 68 und 95 % isoliert. Die Untersuchung der Reaktionsmischungen durch  $^1H$ -Kernresonanzspektroskopie zeigte, dass die Reaktionen mit fast quantitativem Umsatz ablaufen und dass nur vernachlässigbare Mengen an Nebenprodukten entstehen.

Um die Konnektivitäten und Geometrien der Produkte zu bestimmen, war eine kristallographische Analyse unerlässlich.

Trotz intensiver Prüfung verschiedener Kristallisationsbedingungen waren wir nicht in der Lage, Einkristalle für eines der Produkte zu erhalten. Vermutlich verhinderte die Bildung von Aggregaten die Kristallisation von **22–25**. Deshalb untersuchten wir die Co-Kristallisation der Verbindungen mit bekannten  $Li^+$ -Ionophoren. Schließlich waren wir in der Lage, Einkristalle der Verbindungen **22** und **24** zu erhalten, jeweils gebunden an den Metallakronen-Komplex  $[(Cymol)Ru(C_5H_3NO_2)_3]$  (**26**). Dieser metallorganische Rezeptor wurde vor einiger Zeit in unserer Gruppe entwickelt<sup>[18]</sup> und hat eine sehr hohe Affinität und Selektivität für  $Li^+$ -Ionen. Die Strukturen der Komplexe **[26 × 22]** und **[26 × 24]** sind in Abbildung 3 dargestellt.



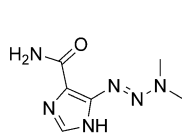
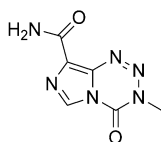
**Abbildung 3.** Oben: der Metallakronen-Komplex **26**. Unten: Die Molekülstrukturen der Komplexe **[26 × 22]** (links) und **[26 × 24]** (rechts) im festen Zustand. Wasserstoffatome, Lösungsmittelmoleküle (Benzol) und die Alkylsubstituenten der Cymol- $\pi$ -Liganden sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

In beiden Fällen ist das Lithiumkation durch drei Sauerstoffatome koordiniert. Die vierte Bindungsstelle wird durch das Sauerstoffatom des  $R_2N(N_2O)^-$ -Anions besetzt. Letzteres nimmt eine *cis*-Konformation relativ zur zentralen N1–N2-Bindung ein. Sowohl für **[26 × 22]** als auch für **[26 × 24]** befinden sich zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit vor („A“ und „B“). Die beobachteten Bindungslängen sind für die beiden unabhängigen  $R_2N(N_2O)Li$ -Gastmoleküle unterschiedlich. Die „A“-Form weist eine sehr kurze O–N1-Bindung und eine lange N1–N2-Bindung auf, für die „B“-Form wird der gegenteilige Trend beobachtet (Tabelle S2). Hier sollte angemerkt werden, dass die „B“-Form aufgrund einer kristallographischen Fehlordnung weniger gut definiert ist und daher die Unterschiede der Bindungslängen mit Vorsicht betrachtet werden sollten.

Zusammen mit den Daten der Kernresonanzspektroskopie und der Elementaranalyse liefern die kristallographischen

Analysen einen aussagekräftigen Beleg dafür, dass **22–25** kovalente  $\text{N}_2\text{O}$ -Addukte der Formel  $\text{R}_2\text{N}(\text{N}_2\text{O})\text{Li}$  sind. Bislang sind vollständig charakterisierte kovalente  $\text{N}_2\text{O}$ -Addukte nur für N-heterocyclische Carbene<sup>[19]</sup> und frustrierte Lewis-Paare<sup>[20]</sup> literaturbekannt. Die Fähigkeit der Dialkylamide zur Bildung von  $\text{N}_2\text{O}$ -Addukten in einer glatten und quantitativen Weise ist für den Erfolg der gesamten Kupplungsreaktion essenziell. Die Folgereaktion der  $\text{R}_2\text{N}(\text{N}_2\text{O})\text{Li}$ -Addukte mit den Grignard-Reagentien erfordert die Spaltung der N-O-Bindung. Dieser Prozess wird wahrscheinlich durch die Oxophilie von  $\text{Mg}^{2+}$  erleichtert.

Wie bereits erwähnt sind einige 1-Aryltriazene stark zytotoxisch. Um zu untersuchen, inwiefern 1-Alkenyl- und 1-Alkynyltriazene eine relevante Antitumorwirkung aufweisen, haben wir In-vitro-Tests mit zwei humanen Krebszelllinien – Eierstock-Krebszellen (A2780) und invasiven Brustkrebszellen (MDA-MB-231) – sowie mit gesunden Kontrollzellen (MCF-10a und HEK293) durchgeführt. Zehn Alkynyltriazene und vier Alkenyltriazene wurden ausgewählt, und zum Vergleich haben wir die in der Klinik eingesetzten Triazene Dacarbazin (**27**) und Temozolomid (**28**), sowie 1-Phenyl-3,3-dimethyltriazin in unsere Untersuchungen mit einbezogen. Die zuletzt genannte Verbindung und ähnliche Derivate waren Gegenstand zahlreicher biologischer Studien.<sup>[7a,21]</sup>

Dacarbazin (**27**)Temozolomid (**28**)

Die meisten getesteten Alkynyl- und Alkenyltriazene zeigten hohe Zytotoxizitäten (Tabelle S9), wobei einige wesentlich zytotoxischer waren als die in der Klinik eingesetzten Triazene. Es ist hervorzuheben, dass die Substitution der Phenyl- durch eine Alkynylgruppe eine Erhöhung der Zytotoxizität zur Folge hatte. Die wirksamsten Verbindungen sind die Alkynyltriazene **10**, **14** und **15**, welche  $\text{IC}_{50}$ -Werte im niedrigen mikromolaren Konzentrationsbereich aufwiesen. Insbesondere die Alkynyltriazene **14** und **15** zeigten darüber hinaus eine gute Selektivität für invasive Brustkrebszellen (MDA-MB-231) gegenüber gesunden, normalen Brustepithelzellen (MCF-10a). Die Krebszellen waren ca. sechsmal empfindlicher gegen diese Verbindungen, wohingegen die beiden in der Klinik verwendeten Wirkstoffe entweder nicht selektiv waren (**28**) oder stärker zytotoxisch auf die gesunde Zelllinie wirkten (**27**).

Wir haben eine neue Methode zur Synthese trisubstituierter Triazene entwickelt. Das Verfahren beinhaltet die Kupplung von Lithiumamiden mit Distickstoffmonoxid und Organomagnesiumverbindungen. Folgende Aspekte sind besonders beachtenswert:

- a) Die neue Synthesemethode ermöglicht den Zugang zu Triazenen mit Alkenyl- und Alkynylsubstituenten in 1-Position. Solche Verbindungen sind mit herkömmlichen Methoden nur schwer herstellbar.

- b) Die Ergebnisse liefern den Nachweis, dass Distickstoffmonoxid als effizienter Stickstoffdonor in der organischen Synthese verwendet werden kann. Bisherige Versuche in dieser Richtung waren nur begrenzt erfolgreich.
- c) Wir haben gezeigt, dass Dialkylamide mit  $\text{N}_2\text{O}$  zu kovalenten Addukten reagieren. Diese Verbindungen sind seltene Beispiele von gut charakterisierten organischen  $\text{N}_2\text{O}$ -Addukten mit intakter NNO-Gruppe.

Es wird interessant sein, die chemische Reaktivität der neuen Alkynyl- und Alkenyltriazene genauer zu untersuchen. Aryltriazene können durch Spaltung der C-N- oder N-N-Bindungen in eine Fülle verschiedener Verbindungen überführt werden.<sup>[1,22]</sup> Synthetisch nützliche Umsetzungen können daher sicherlich auch für Alkynyl- und Alkenyltriazene gefunden werden. Eine detailliertere Studie der biologischen Aktivität von Triazenen mit Alkynyl- und Alkenylsubstituenten ist ebenfalls lohnenswert. Es ist zu erwarten, dass vielversprechende Leitstrukturen mit Antitumorwirkung durch ein gründlicheres biologisches Screening dieser neuen Triazene gefunden werden können.

Eingegangen am 27. August 2014

Online veröffentlicht am 21. Oktober 2014

**Stichwörter:** Amide · Distickstoffmonoxid · Grignard-Reagentien · Kupplungen · Triazene

- [1] D. B. Kimball, M. M. Haley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3338–3351; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3484–3498.
- [2] S. Bräse, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 805–816.
- [3] a) C. Wang, H. Chen, Z. Wang, J. Chen, Y. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7242–7245; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7354–7357; b) A. Hafner, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3713–3715; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3773–3775.
- [4] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096–2152; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287.
- [5] J. S. Moore, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 402–413.
- [6] A.-F. Voica, A. Mendoza, W. R. Gutekunst, J. O. Fraga, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 629–635.
- [7] a) F. Marchesi, M. Turriziani, G. Tortorelli, G. Avvisati, F. Torino, L. De Vecchis, *Pharmacol. Res.* **2007**, *56*, 275–287; b) D. R. Newell, B. J. Foster, J. Carmichael, A. L. Harris, K. Jenks, L. A. Gumbrell, A. H. Calvert in *Triazenes—Chemical, Biological and Clinical Aspects*, Springer, Berlin, **1990**, S. 119–131.
- [8] H. Zollinger in *Diazo Chemistry I*, Wiley-VCH, Weinheim, **1994**, S. 107–141.
- [9] D. H. Sieh, D. J. Wilbur, C. J. Michejda, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3883–3887.
- [10] K. Banert, R. Arnold, M. Hagedorn, P. Thoss, A. A. Auer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7515–7518; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7633–7636.
- [11] K. Banert, *Sci. Synth.* **2005**, *24*, 1059–1072.
- [12] a) A. V. Leont'ev, O. A. Fomicheva, M. V. Proskurnia, N. S. Zefirov, *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *91*, 101–104; b) W. B. Tolman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1018–1024; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1034–1041.
- [13] K. Banert, O. Plefka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6171–6174; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6295–6298.

- [14] a) R. Meier, K. Rappold, *Angew. Chem.* **1953**, 65, 560–561; b) M. L. Hays, T. P. Hanusa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2435–2436.
- [15] M. Kurosawa, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 5113–5123.
- [16] F. R. Fronczek, C. Hansch, S. F. Watkins, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1988**, 44, 1651–1653.
- [17] R. Meier, *Chem. Ber.* **1953**, 86, 1483–1492.
- [18] a) H. Piotrowski, G. Hilt, A. Schulz, P. Mayer, K. Polborn, K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3196–3208; b) H. Piotrowski, K. Polborn, G. Hilt, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2699–2700.
- [19] a) A. G. Tskhovrebov, B. Vuichoud, E. Solari, R. Scopelliti, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9486–9492; b) A. G. Tskhovrebov, E. Solari, M. Wodrich, R. Scopelliti, K. Severin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 232–234; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 236–238.
- [20] D. W. Stephan, G. Erker, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 2625–2641.
- [21] a) B. J. Foster, D. R. Newell, J. Carmichael, A. L. Harris, L. A. Gumbrell, M. Jones, P. M. Goodard, A. H. Calvert, *Br. J. Cancer* **1993**, 67, 362–368; b) P. Rössner, M. Černá, P. Lepši, H. Pohlová, *Mutat. Res. Lett.* **1987**, 190, 183–186.
- [22] D. K. Kölmel, N. Jung, S. Bräse, *Aust. J. Chem.* **2014**, 67, 328–336.
-