

Fluorierung in späten Synthesestadien: extravagante Neuheit oder nützliches Hilfsmittel?

Constanze N. Neumann und Tobias Ritter*

Fluorierungen · Organokatalyse ·
Positronenemissionstomographie · Radiochemie ·
Übergangsmetallkatalyse

Für über ein Jahrhundert wurde die Fluorchemie von der Verwendung von elementarem Fluor, HF und Alkalimetallsalzen dominiert, und die Reaktionsbedingungen waren üblicherweise harsch. Fluor schien immer entweder zu reaktiv (F_2) oder zu unreaktiv (KF) zu sein, um in selektiven, funktionelle Gruppen tolerierenden Transformationen von auch nur mäßig komplexen Verbindungen verwendet werden zu können. Eine Anzahl maßgeblicher und fundamentaler Entdeckungen, hauptsächlich im Bereich der Fluorierungsreaktanten und Übergangsmetallkatalyse, leiteten den Bruch mit harschen Reaktionsbedingungen ein. Vor einigen Jahrzehnten hat die Entwicklung einer begrenzten Auswahl von Reagentien wie Selectfluor (F-TEDA, siehe Schema 1), Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST), *N*-Fluorpyridiniumsalzen und $Et_3N \cdot HF$ die Entwicklung einer selektiveren Fluorchemie ermöglicht.^[1] Innerhalb der letzten zehn Jahre befasste sich eine neue Welle von Fluorchemie hauptsächlich mit der Fluorierung von Molekülen im späten Stadium einer Synthese („späte Fluorierung“) – die chemo- und stereoselektive Fluorierung von Molekülen mit höherer Komplexität in Hinsicht auf Struktur und die Gegenwart funktioneller Gruppen, die mit klassischen Methoden nicht erreicht werden konnte. Bis jetzt haben die kürzlich erzielten Fortschritte bei späten Fluorierungen noch keinen wesentlichen Einfluss auf die Synthese von Massenchemikalien und ^{18}F -markierten PET-Tracern oder die Materialchemie genommen. Solche Syntheseprozeduren werden noch von klassischen Fluorierungsmethoden dominiert. In diesem Essay versuchen wir, eine unparteiische, aber persönliche Bewertung des Ursprungs und der Natur der jüngsten Fortschritte bei späten Fluorierungen abzugeben und die momentanen Nachteile, aber auch längerfristige Aussichten zu besprechen. Wir haben uns entschieden, diesen Essay auf Reaktionen zu beschränken, in denen Bindungen zwischen Kohlenstoff und Fluor gebildet werden. Das verwandte Gebiete der Perfluoralkylierung, in dem in den vergangenen Jahren parallele und ebenso wichtige Fortschritte erzielt wurden, wird dagegen nicht besprochen. Dieser Essay bietet keine allumfassende

Schilderung der Fortschritte in der modernen Fluorchemie, sondern will anhand einiger repräsentativer Beispiele den aktuellen Stand des Forschungsgebiets darstellen.

Was, außer der bloßen Anzahl der Publikationen aus dem Gebiet, erlaubt es uns zu behaupten, dass in den letzten 10 Jahren erhabliche Fortschritte in der Fluorierung stattgefunden haben? Eine Vielzahl grundlegender Einsichten wurde in den letzten Jahren gewonnen, die uns ein besseres fundamentales Verständnis geben.^[2] Beispielsweise wurde 2008 über die erste wohldefinierte reduktive Eliminierung berichtet,^[3] die zur Bildung einer C-F-Bindung führt. Ein bedeutender Anteil der neuen Entwicklungen basiert auf Übergangsmetallchemie, was erklären könnte, warum die Fluorchemie momentan eine rasche Weiterentwicklung erlebt: Die Bildung von C-F-Bindungen mithilfe von Metallen verläuft oft durch reduktive Eliminierung – ein Schritt, der meistens mit hohen Aktivierungsenthalpien verbunden ist. Unserer Meinung nach haben drei unabhängige Entwicklungen entscheidend zum Aufkommen später Fluorierungen beigetragen: 1) Fortschritte in der Erzielung schwieriger reduktiver Eliminierungen ausgehend von Übergangsmetallen mittlerer Valenz (vor allem durch die Arbeitsgruppe Buchwald), 2) Erprobung der einfacheren reduktiven Eliminierung ausgehend von Übergangsmetallen höherer Valenz (unter anderem durch die Arbeitsgruppe Sanford) und 3) die Verfügbarkeit von neuen nukleophilen und elektrophilen Fluorierungsreaktanten, welche den Zugang zu praktischen Reaktionen unter Tolerierung vieler funktioneller Gruppen geöffnet haben.^[4] Beiträge vieler Forschungsgruppen haben das Gebiet der Fluorchemie wesentlich vorangetrieben, und wir haben einige dieser Beiträge ausgewählt und in Schema 1 zusammengefasst, anstatt sie separat zu erwähnen, was in zahlreichen Übersichtsarbeiten bereits getan wurde.^[2a,k,5]

Wie zu Beginn vieler Publikationen beschrieben wird, finden fluorierte Produkte Anwendung in vielen Bereichen der modernen Gesellschaft. Es ist noch zu früh, um erkennen zu können, welchen, falls überhaupt einen, Einfluss moderne Methoden der späten Fluorierung haben werden, die über ihren Beitrag zum fundamentalen Wissen hinausgehen. Es scheint jedoch angebracht zu prüfen, ob die gegenwärtigen Unzulänglichkeiten der modernen Fluorchemie bezüglich möglicher Anwendungen konzeptueller oder nur temporärer Natur sind. Es ist möglich, dass noch nicht genügend Zeit vergangen ist, damit moderne späte Fluorierungen einen

[*] C. N. Neumann, Prof. T. Ritter

Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
E-Mail: ritter@chemistry.harvard.edu
Homepage: <http://www.chem.harvard.edu/groups/ritter/>

Einfluss auf andere Disziplinen nehmen können, aber eine nuancierte Bewertung scheint angebracht, besonders wenn sie zur Identifizierung vielversprechender neuer Richtungen führen könnte.

Selbst bedachte Analysen über die Schwierigkeit der Bildung von C-F-Bindungen gehen selten über Elektronegativitätsargumente hinaus, was es wahrscheinlich macht, dass es noch an fundamentalem Wissen mangelt. Die reduktive Eliminierung von Fluor aus einer C-F-Bindung ist schwieriger als die reduktive Eliminierung zwischen Kohlenstoff und allen anderen Elementen der ersten Reihe, die eine teilweise gefüllte p-Schale haben.^[2a,c,g,3b,5d,6] Die hohe Elektronegativität des Fluors führt zu starken Metall-Fluor-Bindungen aufgrund starker polarer Beiträge zur Bindung, und das assoziierte σ -Orbital ist stark zusammengezogen und hauptsächlich am Fluor lokalisiert.^[7] Der Übergangszustand der reduktiven Eliminierung erfordert eine Elektronenreorganisation, die Elektronendichte vom Fluor in Richtung der sich bildenden Bindung verschiebt, was zu einer hohen kinetischen Barriere führt, selbst in Systemen in der die reduktive Eliminierung thermodynamisch vorteilhaft ist.

Die Entwicklung spezieller Liganden, welche die reduktive C-F-Eliminierung erleichtern, sowie auch das vermehrte Wissen über den Zugang zu Übergangsmetallzwischenprodukten in hohen Valenzzuständen haben zu einer wesentlichen Absenkung der Aktivierungsenergie für die reduktive C-F-Eliminierung geführt. Trotzdem ist die reduktive Eliminierung immer noch in den meisten Fällen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt und diktiert somit die Auswahl des Metalls und der Liganden für die Umsetzung. Neue Einsichten zur weiteren Absenkung der kinetischen Barriere, möglicherweise durch ein besseres Verständnis des Einflusses des Metalls, des Oxidationszustands und der Liganden auf die

Bindungsinteraktionen, würden es ermöglichen, den Fokus der Forschung auf die Selektion des Ausgangsmaterials und billiger Reagentien zu lenken.

Die Auswahl des idealen Ausgangsmaterials für Reaktionen, die zu einer C-F-Bindungsbildung führen, widersetzt sich einer einfachen Antwort. Momentan erfordern Transformationen, die viele funktionelle Gruppen tolerieren, häufig die Verwendung von Ausgangsmaterialien, die unverhältnismäßig komplex sind für die Einführung eines simplen einatomigen Substituenten. Die Verwendung von Aren-Metallverbindung, beispielweise Zink- oder Borverbindungen, führt zum Austausch eines schweren Fragments wie SnBu_3 oder BOR_2 , das allgemein aus dem entsprechenden Halogenid hergestellt wird, durch ein einziges Atom. Die Fluorierung von C-Halogen-Bindungen kann bei unvollständig verlaufender Reaktion die Abtrennung des fluorierten Produkts verkomplizieren, außer wenn Trennung durch Destillation möglich ist. Alkohole, Phenole und Carbonsäuren sind praktische Substanzen in vielerlei Hinsicht, doch verlieren an Wert durch den Mangel an Methoden für ihre direkte Herstellung aus den entsprechenden C-H-Ausgangsverbindungen. Die direkt Fluorierung von C-H-Bindungen wirkt wie die offensichtliche Lösung und ist in vielen Fällen der erstrebenswerte Syntheseweg. Jedoch ist die C-H-Fluorierung gegenüber anderen C-H-Funktionalisierungen, wie der Einführung von Sauerstoff, mit speziellen Herausforderungen behaftet: Das fluorierte Produkt zeigt oft vergleichbare Reaktivität mit dem Ausgangsmaterial, was die selektive Monofunktionalisierung erschwert. Fluorarene z. B. sind nur geringfügig weniger elektronenreich als die entsprechenden Arene, und ein Fluorosubstituent erwirkt nur eine unwesentliche sterische Deaktivierung. Sollte eine selektive Reaktion möglich sein, ist die Trennung des fluorierten Produkts vom Ausgangsmaterial oft anspruchsvoll aufgrund der ähnlichen physikalischen Eigenschaften beider Verbindungen. Deshalb sind C-H-Fluorierungsreaktionen, die auf der Verwendung eines Überschusses an Ausgangsmaterial beruhen oder nicht vollständig ablaufen, weniger praktisch als sie auf den ersten Blick wirken. Ausnahmen existieren jedoch, wie die Fluorierung von Pyridinen mit AgF_2 zeigt; die physikalischen Eigenschaften von Ausgangsmaterial und Produkt fallen ausreichend unterschiedlich aus, um eine einfache Isolierung des Produkts zu gewährleisten.^[11,m] Ein gutes Anzeichen dafür, dass eine Reaktion bestimmte Kriterien der Zweckmäßigkeit erfüllt, ist, dass Ausbeuten von reinem, isoliertem Material beschrieben werden, anstatt Ausbeuten, die durch $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt wurden. Angesichts der momentanen Schwierigkeiten im Hinblick auf eine direkte und befähigende Umwandlung von C-H- zu C-F-Bindungen mag es ratsam sein, Forschungsaufwand sowohl in bessere Reinigungsmethoden für fluorierte Produkte zu investieren als auch in die Entwicklung von etwas indirekteren Wegen für die Umwandlung von C-H- in C-F-Bindungen. Beispielweise könnte eine Umwandlung von C-H in C-OH (oder eine andere polare funktionelle Gruppe) gekoppelt mit einer Desoxyfluorierung einen praktischeren Weg zu reinen fluorierten Produkten ermöglichen.

Die mögliche Anwendung moderner Fluorierungen in späten Phasen der Synthese von $^{18}\text{F-PET-Tracern}$ (PET =



Constanze N. Neumann wurde 1988 in Fürth geboren und erhielt ihren Mchem an der University of Oxford. Nach Forschungsarbeiten bei Prof. Timothy J. Donohoe wechselte sie an die Harvard University, wo sie bei Prof. Tobias Ritter an ihrer Dissertation arbeitet. Das Thema ihrer Arbeit ist die Entwicklung neuer Methoden zur Funktionalisierung von Arenen im späten Stadium der Synthese.



Tobias Ritter wurde 1975 in Lübeck geboren. Er studierte in Braunschweig, Bordeaux, Lausanne und Stanford. Nach Forschungsarbeiten mit Prof. Barry M. Trost promoviert er 2004 bei Prof. Erick M. Carreira an der ETH Zürich. Danach arbeitete er als Postdoktorand bei Prof. Robert H. Grubbs am Caltech. 2006 wurde er Assistant Professor am Department of Chemistry and Chemical Biology in Harvard. 2010 wurde er zum Associate Professor befördert, bevor er 2012 Professor für Chemie und Chemische Biologie wurde. Er ist außerdem Mitglied der Radiologieklinik des Massachusetts General Hospital.

Aromatische Fluorierung		Übergangsmetall	F-Reagens
$R \equiv R'$		Au-Katalysator	$Et_3NHF^{[11a]}$
$R-C(=O)OTf$		Pd-Katalysator	$CsF^{[4a-e]}$
$R-C(=O)SnR_3$		Ag-Katalysator Cu-Katalysator	F-TEDA ^[5n] N-F-Pyridinium ^[11c]
$R-C(=O)B(OR)_2$		Ag-Mediator Cu-Mediator Pd-Katalysator Cu-Katalysator	F-TEDA ^[11d] KF ^[11e] F-TEDA ^[11f] N-F-Pyridinium ^[11g]
$R-C(=O)OH$			CsF , PhenoFluor ^[11h,i]
$R-C(=O)Hal$		Cu-Katalysator Pd-Katalysator	$AgF^{[11j]}$ $CsF^{[11k]}$
$R-C(=O)IMes X^\ominus$		Cu-Katalysator	$KF^{[8c]}$
$R-C(=O)NHC_6H_4H$		Ag-Mediator	$AgF_2^{[11l,m]}$
Aliphatische Fluorierung		Übergangsmetall	F-Reagens
$X-C(=O)R$ $X = H, Cl, R$			$NFT^h^{[11n]}$ $NFSI^{[11o-r]}$ F-TEDA ^[11s]
$R-C(X)R'$ $X = O, NR$		Co(Ti)- oder Lewis-Base-Katalysator	$PhCOF^{[11t-w]}$
$R-C(X)R'$ $X = H, Cl, Br, OR$		Pd-Katalysator Pd-Katalysator Pd-Katalysator Ir-Katalysator Ir-Katalysator	$AgF^{[11x-z]}$ $Et_3NHF^{[11aa]}$ $TBAF \cdot (tBuOH)_4^{[11ab]}$ $Et_3NHF^{[11ac]}$ $TBAF \cdot (tBuOH)_4^{[11al]}$
$R-COOH$		Ag-Katalysator	F-TEDA ^[11ad]
$R-C(=O)R'$		Fe-Katalysator Co-Katalysator Pd-Katalysator	F-TEDA ^[11ae] N-F-pyridinium ^[11af] F-TEDA ^[11ag]
$R-C(=O)OH$			KF , PhenoFluor ^[11ah]
$R-CH_2-CH_2$		Cu-Katalysator Mn-Katalysator	F-TEDA ^[11ai] $AgF^{[11aj,ak]}$

Schema 1. Ausgewählte moderne aromatische und aliphatische Fluorierungsmethoden, angeordnet anhand der Umsetzung der funktionellen Gruppen und dem Zeitpunkt der Publikation; IMes = 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden.^[4a-e, 5n, 8c, 11aj, ak]

Positronenemissionstomographie) wird oft als Motivation für die Entwicklung von neuen Fluorierungsmethoden angeführt. Doch trotz des Einsatzes mehrerer moderner Fluorierungsmethoden in der Synthese von ¹⁸F-Radiopharmaka hat die angekündigte starke Zunahme an PET-Tracern noch nicht

stattgefunden.^[8] Mehr Hürden als die Entwicklung von schnellen Reaktionen, in der Fluorid das limitierende Reagens darstellt, müssen bewältigt werden, um Aussicht zu haben, einen praktischen Beitrag zur Synthese von PET-Tracern zu leisten. Beispielsweise ist die Isolierung der reinen Pro-



dukte ein Thema, das normalerweise behandelt wird, wenn eine Reaktion erfolgreich entwickelt wurde; im Kontext von ^{18}F -Chemie muss die Reinigung schon in die Planung mit-eingezogen werden, um sicherzustellen, dass das reine, radioaktive Produkt aus einer Mischung, die mehrere Tausend Äquivalente des Ausgangsmaterials und der Reagentien enthält, isoliert werden kann. Viele moderne Methoden, die zur ^{18}F -Markierung eingesetzt werden, beruhen auf der Verwendung von Übergangsmetallen, die zur Hydrodefunktionalisierung als einer gängigen Nebenreaktion in vielen Kreuzkupplungen führen und die Isolierung reiner ^{18}F -markierter Produkte erschweren können.

Ein einfacher Arbeitsablauf ist ein weiteres wichtiges Kriterium für PET. Beispielsweise ist unsere späte Fluorierung mit Palladiumkomplexen eine konzeptionell bemerkenswerte, aber operativ mangelhafte ^{18}F -Reaktion: Die Umsetzung erfordert zwei Reaktionsschritte, zwischen denen eine Filtration liegt, und außerdem die Handhabung eines feuchtigkeitsempfindlichen Ausgangsmaterials.^[9] Obwohl keine dieser beiden operativen Hürden in der ursprünglichen Entwicklung der Reaktion oder in manuell ausgeführten Experimenten mit ^{18}F ein Hindernis darstellte, erwies sich die Automatisierung der Reaktion für PET-Studien an Primaten als schwierig und eine klinische Umsetzung als untragbar kompliziert.^[10] Zusätzlich dazu, dass die Einfachheit der Synthese im Chemielabor und in der Herstellung von Radiopharmaka anhand verschiedener Maßstäbe bemessen wird, wird die Auswahl der Reaktionssubstrate nicht mehr von chemischen Zielen, sondern vom klinischen Bedarf geleitet. Um eine vielversprechende ^{18}F -Reaktion zu entwickeln, muss deshalb eine echte späte Fluorierung vorliegen, die sich im klinischen Umfeld umsetzen lässt.

Die Fortschritte der Fluorchemie in den letzten Jahren waren zu zahlreich, um die meisten hier auch nur kurz zu erwähnen. Nachdem nun einige der Herausforderungen bei späten Fluorierungsreaktionen identifiziert werden konnten, stellt sich die Frage, welche Entwicklungrichtung zu nehmen ist, um das Gebiet weiter voranzutreiben. Abgesehen von relativ offensichtlichen Aspekten, wie die Tolerierung vieler funktioneller Gruppen und einfacher Handhabung, glauben wir, dass ein vermehrtes Wissen über die Bindungsinteraktionen des Fluors – Wasserstoffbrücken, ionische, kovalente und Metallbindungen – als Anleitung dienen könnte, um eine bessere Reaktionschemie zu entwickeln. Es ist schon lange bekannt, dass Fluor besonders starke Bindungen zu protischen Lösungsmitteln, besonders Wasser, eingeht, was typischerweise die Nukleophilie des Fluors verringert.^[12] Andererseits bewirkt die hohe Kristallenergie der Fluorsalze, dass ihre Löslichkeit verschwindend gering ist (außer in den polarsten Lösungsmitteln).^[13] Dieser Sachverhalt führt entweder zu einer unvorteilhaften Desolvatation oder einer hohen kinetischen Barriere aufgrund geringer Löslichkeit. Fluor ist durch seine hohe Elektronegativität ein hartes Nukleophil, das generell ladungsdominierte Interaktionen gegenüber den gewünschten orbitaldominierten Wechselwirkungen, welche zur C-F-Bindungsbildung führen, bevorzugt. Anstatt die natürliche Neigung des Fluors zu ladungsdominierten Wechselwirkungen durch Desolvatation zu verschlimmern, wären neue Reagentien nützlich, deren enthaltenes Fluor eine

Tendenz zur C-F-Bindungsbildung durch Orbitalkontrolle zeigt.^[6b, 14]

TBAF-*t*BuOH, die Verwendung von Bifluorid im S^{VI}-Fluoraustausch und die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten und Alkoholen in Lösungsmittelgemischen in der Synthese von ^{18}F -Radiopharmaka sind bedeutende Beispiele für die Erhöhung der effektiven Nukleophilie des Fluors durch Wasserstoffbrücken bildende Medien.^[15] „Weiche“ Fluornukleophilie, die sich zur C-F-Bindungsbildung eignen, können auch durch Wechselwirkung mit einem Übergangsmetall erzeugt werden, wie in der Synthese von allylischen Fluoriden durch Angriff eines an Palladium gebundenen Fluors an einen Palladium-Allyl-Komplex gezeigt wurde.^[11aa] Versuche, den Angriff von freiem Fluor an den Palladium-Allyl-Komplex zu bewirken, scheiterten und führten zu Eliminierungsprodukten.^[16] Es mangelt an grundsätzlichem Verständnis und berechenbarer Reaktivität: Beispielsweise erweisen sich Fluorliganden an Pd^{II}- und Pd^{IV}-Sulfonamidkomplexen stabil in wasserhaltigen Lösungsmitteln, wohingegen Fluorliganden an Pd^{II}-BrettPhos-Komplexen starke basische Tendenzen aufweisen und die Pd-F-Bindungen leicht durch Hydrolyse gebrochen werden können.^[3, 4] Angesichts des Mangels an fundamentalem Wissen um die Eigenschaften der Metallfluoride ist die Anpassung der Eigenschaften eines Metallfluorides zu dessen geplanter Anwendung kaum möglich, und weitere Forschung ist nötig, um Einsichten in dieses vielversprechende Gebiet zu gewinnen.

Angesichts der drastischen Reaktivitätsunterschiede zwischen verschiedenen Metallfluoriden scheint die Entwicklung zweckdienlicher Reagentien angebracht. Gewöhnliche Reagentien schränken oft die Substratauswahl ein: Beispielsweise sind Reaktionen mit nukleophilem Fluor häufig feuchtigkeitsempfindlich, und die basische E-Eigenschaft von wasserfreiem Fluorid kann zu Eliminierungsreaktionen führen, was die Tolerierung protischer funktioneller Gruppen stark einschränkt. Die erfolgreiche Verwendung des TBAF-*t*BuOH-Reagens lehrt uns, dass nukleophile Fluorierung nicht kategorisch in der Abwesenheit von Protonendonoren stattfinden muss.^[15b] Elektrophile Fluorierungsreaktionen werden gewöhnlich mit einem von nur drei Reagentien durchgeführt: Selectfluor (F-TEDA), NFSI oder *N*-Fluorpyridiniumsalzen. Diese Reagentien sind vergleichsweise teuer und können zu Nebenreaktionen mit basischen Heteroatomen führen. Gemeinhin sind elektrophile und nukleophile Fluorierungsreagentien komplementär in ihrer Beschränkung der Auswahl der Ausgangsmaterialien.

Fluorchemie ist eigen in der Hinsicht, dass späte Fluorierungen im Labor weiter entwickelt sind als in der Natur – nur ein einziges Enzym wurde bis jetzt identifiziert, das Fluor in organische Moleküle einführt. Die stark oxidierenden Bedingungen, die nötig sind, um eine elektrophile Fluorierung zu bewirken, verbunden mit der schwachen Nukleophilie von Fluorid in Wasser, sind wahrscheinliche Gründe für den Mangel an fluorhaltigen Verbindungen in der Natur. Trotz der wenigen natürlich vorkommenden Organofluoride wurde die Synthese von Salinosprramid A, einem Krebsmedikament, durchgeführt, indem ein Fluorinase-Gen von *S. cattleya* in einen fremden Wirt eingebaut wurde.^[17] Enzymatische Radiomarkierung basierend auf dem Fluorinase-

Enzym wurde ebenso entwickelt; S-Adenosylmethionin (SAM) konnte innerhalb von zwei Stunden und in 36 % radiochemischer Ausbeute (RCY) mit ¹⁸F versehen und anschließend zu [¹⁸F]Fluoracetat oxidiert werden.^[18] Eine weitere Route für den Aufbau von komplexen fluorierten Molekülen umfasst einen biochemischen Pfad mit Fluoracetat als Substrat.^[19] Die Kombination aus Methoden der synthetischen Biologie und fluorierten Bausteinen scheint eine attraktive und vielversprechende Strategie zu sein, um schnell Zugang zu komplexen fluorhaltigen Molekülen zu gewinnen, der momentan nicht vorhanden ist.

Der Mangel an Organofluoriden im chiralen Pool macht die Entwicklung von asymmetrischen Fluorierungsmethoden zu einer Priorität.^[20] Die Funktionalisierung mit Halogenen wird oft durch Alkenderivatisierung erreicht. Chlor, Brom und Iod reagieren ohne weiteres mit nichtaktivierten Alkenen, indem sie cyclische Haloniumionen bilden, wohingegen Fluor keine vergleichbaren Fluoroniumionen bildet.^[21] Aufgrund der geringen Reaktivität nichtaktivierter Alkene gegenüber elektrophilen Fluorierungsreagentien haben sich viele Bestrebungen auf aktivierte Derivate wie Enole, Enamine und Allylsilane fokussiert.^[22] Mehrere Methoden wurden entwickelt, welche die Fluorierung α zur Carbonylgruppen in hohem Enantiomerenüberschuss ermöglichen.^[11a-r, 23] Zusätzlich zu Strategien, die auf chiraler Aminkatalyse aufbauen, hat sich der Ionenaustausch von F-TEDA, das in vielen organischen Lösungsmitteln minimale Löslichkeit aufweist, mit chiralen Anionen, welche die Löslichkeit erhöhen, als höchst nützlich in der Synthese von Organofluoriden mit hohem Enantiomerenüberschuss erwiesen.^[24] Fluor nimmt bereitwillig an polaren Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken teil, was es einzigartig geeignet macht für eine Katalyse, die auf Wechselwirkung mit chiralen Organokatalysatoren beruht. Obwohl das Potenzial für eine Katalysatorkontrolle vielversprechend scheint, beschränkt die häufig verminderte Nukleophilie des an polaren Wechselwirkungen beteiligten Fluors das Potential zur Bindungsbildung mit Fluor. Nichtsdestotrotz ist die Verwendung von als Protonenakzeptor fungierendem Fluor vielversprechend aufgrund der Tolerierung funktioneller Gruppen, die diese Art der Fluoridreagentien häufig aufweisen.

Fluor substituenten haben eine privilegierte Stellung in einer Vielzahl von Gebieten, und Synthesemethoden zur Einführung dieses Substituenten sind heißbegehrte. Moderne Fluorierungsmethoden können in der Synthese von Massenchemikalien noch nicht mit F₂ mithalten, aufgrund des hohen Preises der Mehrheit der Reagentien, Ausgangsmaterialien und Katalysatoren, die verwendet werden. Für Anwendungen hingegen, wo der Maßstab die Verwendung von Reagentien wie Selectfluor oder AgF zulässt, bietet die späte Fluorierung Zugang zur Tolerierung funktioneller Gruppen und einer breiten Auswahl von möglichen Ausgangsmaterialien. Um das Gebiet weiter voranzutreiben, sollten fundamentale Einsichten in die Beziehung zwischen Nukleophilie, Basenstärke, Wasserstoffbrückenaffinität und elektrostatischer Wechselwirkung des Fluors gewonnen werden. Eine Reihe von billigen Fluorierungsreagentien mit kontrollierter Reaktivität, die sich für die orbitaldominierte C-F-Bindungsbildung mit angemessener Unterbindung von Nebenreaktionen

eignen, werden benötigt, um einen Satz von milden und allgemeinen Fluorierungen für späte Synthesestadien zu entwickeln. Direkte C-H-Fluorierungsreaktionen müssen einen besonders hohen Standard erfüllen, um allgemeine Einsetzbarkeit zu erreichen, aufgrund der Hindernisse, die möglicherweise mit der Produktreinigung verbunden sind. Weitere Entwicklungen in der ¹⁸F-Chemie müssen einen Schwerpunkt auf vereinfachte Übersetzung der Reaktionen vom kleinen Maßstab zur klinischen PET-Anwendung legen. Dies könnte durch die Verwendung von praktischen Ausgangsmaterialien, einfach zu automatisierenden Reaktionsprotokollen und effizienten Reinigungsvorgängen erreicht werden. Durch geeignete Weiterentwicklung hat die späte Fluorierung definitiv das Potential, sich in vielerlei Gebieten wesentlich auszuwirken.

Eingegangen am 20. Oktober 2014,
veränderte Fassung am 9. Dezember 2014
Online veröffentlicht am 4. Februar 2015

- [1] a) E. Differding, H. Ofner, *Synlett* **1991**, 187–189; b) W. E. Barnette, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 452–454; c) F. A. Davis, P. Zhou, C. K. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3971–3974; d) G. Resnati, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4925–4929; e) F. A. Davis, W. Han, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1631–1634; f) E. Differding, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6087–6090; g) E. Differding, R. W. Lang, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1248–1252; h) R. E. Banks, S. N. Mohialdin-Khaffaf, G. S. Lal, I. Sharif, R. G. Syvret, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 595–596; i) R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1–17; j) R. E. Banks, M. K. Besheesh, S. N. Mohialdin-Khaffaf, I. Sharif, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2069–2076; k) R. E. Banks, R. A. Duboisson, E. Tsiliopoulos, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *32*, 461–466; l) R. E. Banks, I. Sharif, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *55*, 207–214; m) K. Tomita, K. Kawada, T. Umemoto, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 52; n) T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563–8575; o) T. Umemoto, K. Harasawa, G. Tomizawa, K. Kawada, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1081–1092; p) T. Umemoto, K. Kawada, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4465–4468; q) T. Umemoto, M. Nagayoshi, K. Adachi, G. Tomizawa, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3379–3385; r) T. Umemoto, K. Tomita, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *60*, 6563–6570; s) T. Umemoto, G. Tomizawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2705–2708; t) X. Bi, *Synlett* **2006**, *2006*, 2515–2516; u) T. Umemoto, R. P. Singh, Y. Xu, N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18199–18205; v) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, *Chem. Commun.* **1999**, 215–216; w) P. A. Messina, K. C. Mange, W. J. Middleton, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *42*, 137–143; x) K. C. Mange, W. J. Middleton, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *43*, 405–413; y) L. N. Markovskij, V. E. Pashinnik, A. V. Kirsanov, *Synthesis* **1973**, *1973*, 787–789; z) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3058–3063; aa) D. W. Kim, D.-S. Ahn, Y.-H. Oh, S. Lee, H. S. Kil, S. J. Oh, S. J. Lee, J. S. Kim, J. S. Ryu, D. H. Moon, D. Y. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16394–16397; ab) H. Sun, S. G. DiMango, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050–2051; ac) T. Fuchigami, T. Fujita, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7190–7192; ad) T. Yoshiyama, T. Fuchigami, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 1995–1998; ae) G. Haufe, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1996**, *338*, 99–113; af) I. Bucsi, B. Török, A. I. Marco, G. Rasul, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7728–7736; ag) C. York, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9–14; ah) G. A. Olah, X.-Y. Li, Q. Wang, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **1993**, 693–699; ai) G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D.

Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872–3881.

- [2] a) V. V. Grushin, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 160–171; b) V. V. Grushin, *Organometallics* **2000**, *19*, 1888–1900; c) V. V. Grushin, W. J. Marshall, *Organometallics* **2007**, *26*, 4997–5002; d) N. A. Cochrane, H. Nguyen, M. R. Gagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 628–631; e) S.-B. Zhao, J. J. Becker, M. R. Gagné, *Organometallics* **2011**, *30*, 3926–3929; f) S.-B. Zhao, R.-Y. Wang, H. Nguyen, J. J. Becker, M. R. Gagné, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 443–445; g) D. V. Yandulov, N. T. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1342–1358; h) I. S. Dubinsky-Davidchik, S. Potash, I. Goldberg, A. Vigalok, A. N. Vedernikov, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14027–14032; i) A. W. Kaspi, A. Yahav-Levi, I. Goldberg, A. Vigalok, *Inorg. Chem.* **2007**, *47*, 5–7; j) A. Vigalok, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5102–5108; k) A. Vigalok, *Organometallics* **2011**, *30*, 4802–4810.
- [3] a) T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060–10061; b) T. Furuya, D. Benitez, E. Tkatchouk, A. E. Strom, P. Tang, W. A. Goddard, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3793–3807.
- [4] a) H. G. Lee, P. J. Milner, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5602–5605; b) T. J. Maimone, P. J. Milner, T. Kinzel, Y. Zhang, M. K. Takase, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18106–18109; c) T. Noël, T. J. Maimone, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8900–8903; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9062–9065; d) D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. Garcia-Forstanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661–1664; e) P. J. Milner, T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15757–15766; f) K. L. Hull, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134–7135.
- [5] a) J. M. Brown, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8610–8614; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8762–8766; b) M. G. Campbell, T. Ritter, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 474–480; c) A. J. Cresswell, S. G. Davies, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Chem. Rev.* **2014**, ASAP; d) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477; e) T. Furuya, J. E. Klein, T. Ritter, *Synthesis* **2010**, 1804–1821; f) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369; g) C. Hollingworth, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2929–2942; h) X. Jiang, H. Liu, Z. Gu, *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 16–24; i) K. L. Kirk, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305–321; j) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214–8264; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8372–8423; k) A. Lin, C. B. Huehls, J. Yang, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 434–438; l) G. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6243–6248; m) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; n) P. Tang, T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12150–12154; o) T. Xu, G. Liu, *Synlett* **2012**, *23*, 955–958.
- [6] a) V. V. Grushin, W. J. Marshall, *Organometallics* **2008**, *27*, 4825–4828; b) V. V. Grushin, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1006–1014.
- [7] K. Fagnou, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26–47; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 26–49.
- [8] a) J. Cardinale, J. Ermert, F. Kügler, A. Helfer, M. R. Brandt, H. H. Coenen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 450–453; b) T. L. Ross, J. Ermert, C. Hocke, H. H. Coenen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8018–8025; c) N. Ichiiishi, A. F. Brooks, J. J. Topczewski, M. E. Rodnick, M. S. Sanford, P. J. H. Scott, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3224–3227; d) Z. Gao, Y. H. Lim, M. Tredwell, L. Li, S. Verhoog, M. Hopkinson, W. Kaluza, T. L. Collier, J. Passchier, M. Huiban, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6733–6737; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6837–6841; e) I. S. R. Stenhammar, A. K. Kirjavainen, S. J. Forsback, C. G. Jørgensen, E. G. Robins, S. K. Luthra, O. Solin, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1386–1388; f) H. Teare, E. G. Robins, A. Kirjavainen, S. Forsback, G. Sandford, O. Solin, S. K. Luthra, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6821–6824; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6973–6976; g) M. Tredwell, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11426–11437; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11590–11602; h) M. Tredwell, S. M. Preshlock, N. J. Taylor, S. Gruber, M. Huiban, J. Passchier, J. Mercier, C. Génicot, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7751–7755; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7885–7889.
- [9] E. Lee, A. S. Kamlet, D. C. Powers, C. N. Neumann, G. B. Boursalian, T. Furuya, D. C. Choi, J. M. Hooker, T. Ritter, *Science* **2011**, *334*, 639–642.
- [10] A. S. Kamlet, C. N. Neumann, E. Lee, S. M. Carlin, C. K. Moiseley, N. Stephenson, J. M. Hooker, T. Ritter, *PLoS ONE* **2013**, *8*, e59187.
- [11] a) J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736–7737; b) T. Furuya, A. E. Strom, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1662–1663; c) Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4648–4651; d) T. Furuya, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860–2863; e) Y. Ye, S. D. Schimler, P. S. Hanley, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16292–16295; f) P. S. Fier, J. Luo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2552–2559; g) A. R. Mazzotti, M. G. Campbell, P. Tang, J. M. Murphy, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14012–14015; h) P. Tang, W. Wang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11482–11484; i) T. Fujimoto, F. Becker, T. Ritter, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1041–1044; j) P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10795–10798; k) H. G. Lee, P. J. Milner, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3792–3795; l) P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Science* **2013**, *342*, 956–960; m) P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10139–10147; n) S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Synthesis* **2002**, 2609–2615; o) M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703–3706; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3769–3772; p) D. D. Steiner, N. Mase, C. F. Barbas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706–3710; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3772–3776; q) T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826–8828; r) D. H. Paull, M. T. Scerba, E. Alden-Danforth, L. R. Widger, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17260–17261; s) G. Stavber, M. Zupan, S. Stavber, *Synlett* **2009**, 589–594; t) J. A. Kalow, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3268–3269; u) J. A. Kalow, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16001–16012; v) T. W. Shaw, J. A. Kalow, A. G. Doyle, *Org. Synth.* **2012**, *89*, 9–18; w) J. A. Kalow, D. E. Schmitt, A. G. Doyle, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4177–4183; x) M. H. Katcher, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17402–17404; y) M. H. Katcher, A. Sha, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15902–15905; z) M. H. Katcher, P.-O. Norrby, A. G. Doyle, *Organometallics* **2014**, *33*, 2121–2133; aa) M.-G. Braun, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12990–12993; ab) C. Hollingworth, A. Hazari, M. N. Hopkinson, M. Tredwell, E. Benedetto, M. Huiban, A. D. Gee, J. M. Brown, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2613–2617; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2661–2665; ac) J. J. Topczewski, T. J. Tewson, H. M. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19318–19321; ad) F. Yin, Z. Wang, Z. Li, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10401–10404; ae) T. J. Barker, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588–13591; af) H. Shigehisa, E. Nishi, M. Fujisawa, K. Hiroya, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5158–5161; ag) E. Emer, L. Pfeifer, J. M. Brown, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4181–4185; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4265–4269; ah) F. Sladojevich, S. I. Arlow, P. Tang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2470–2473; ai) S. Bloom, C. R. Pitts, D. C. Miller, N. Haselton, M. G. Holl, E. Urheim, T. Lectka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10580–10583; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10732–10735; aj) W. Liu, X. Huang, M.-J. Cheng, R. J. Nielsen, W. A. Goddard, J. T. Groves, *Science* **2012**, *337*, 1322–1325; ak) W. Liu, X. Huang, J. T. Groves, *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 2348–2354; al) E. Benedetto, M. Tredwell, C. Hollingworth, T. Khotavivattana, J. M. Brown, V. Gouverneur, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 89–96.

- [12] a) J. Emsley, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 91–124; b) X. Chen, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15038–15046.
- [13] a) C. L. Liotta, H. P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2250–2252; b) J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429–452.
- [14] A. Mezzetti, C. Becker, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2686–2703.
- [15] a) J. Dong, L. Krasnova, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430–9448; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9584–9603; b) D. W. Kim, H.-J. Jeong, S. T. Lim, M.-H. Sohn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8404–8406; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8532–8534; c) R. Schirrmacher, C. Wangler, E. Schirrmacher, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 317–329; d) S. S. Shinde, B. S. Lee, D. Y. Chi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 733–735; e) D. W. Kim, C. E. Song, D. Y. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10278–10279.
- [16] L. Hintermann, F. Läng, P. Maire, A. Togni, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 1397–1412.
- [17] a) A. S. Eustáquio, D. O'Hagan, B. S. Moore, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 378–382; b) C. Dong, F. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J. B. Spencer, D. O'Hagan, J. H. Naismith, *Nature* **2004**, *427*, 561–565.
- [18] X.-G. Li, J. Domarkas, D. O'Hagan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7819–7821.
- [19] M. C. Walker, B. W. Thuronyi, L. K. Charkoudian, B. Lowry, C. Khosla, M. C. Y. Chang, *Science* **2013**, *341*, 1089–1094.
- [20] a) J.-H. Lin, J.-C. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6147–6155; b) G. Valero, X. Companyó, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2018–2037; c) J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1–PR43.
- [21] a) U. Hennecke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4532–4534; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4608–4610; b) M. D. Struble, M. T. Scerba, M. Siegler, T. Lectka, *Science* **2013**, *340*, 57–60.
- [22] a) T. Ishimaru, N. Shibata, T. Horikawa, N. Yasuda, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4157–4161; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4225–4229; b) O. Lozano, G. Blessley, T. Martinez del Campo, A. L. Thompson, G. T. Giuffredi, M. Bettati, M. Walker, R. Borman, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105–8109; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8255–8259.
- [23] L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359–4362; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4530–4533.
- [24] a) T. Honjo, R. J. Phipps, V. Rauniar, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9684–9688; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9822–9826; b) R. J. Phipps, K. Hiramatsu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8376–8379; c) R. J. Phipps, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1268–1271; d) V. Rauniar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Science* **2011**, *334*, 1681–1684; e) J. Wu, Y.-M. Wang, A. Driljevic, V. Rauniar, R. J. Phipps, F. D. Toste, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 13729–13733; f) W. Zi, Y.-M. Wang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12864–12867.