

## Heterocyclensynthese

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201511385  
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201511385

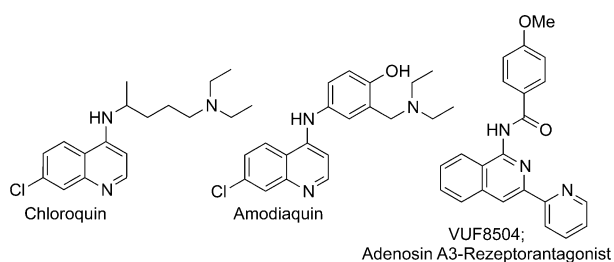
## Synthese hochfunktionalisierter 4-Aminochinoline

Tim Wezeman, Sabilla Zhong, Martin Nieger und Stefan Bräse\*

Professor Dieter Enders zum 70. Geburtstag gewidmet

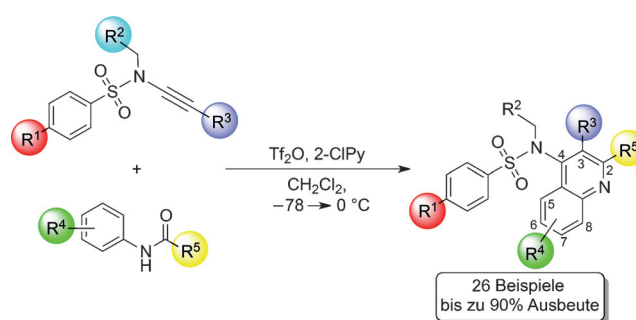
**Abstract:** Es wurde eine diverse Bibliothek substituierter 4-Aminochinoline in einem Schritt aus Inamiden, Trifluormethansulfonsäure-Anhydrid, 2-Chlorpyridin und leicht zugänglichen Amiden synthetisiert.

Chinoline weisen Antimalariaeigenschaften auf, und viele Wirkstoffe, wie Chloroquin, Amodiaquin und Mefloquin, gehören zu dieser Substanzklasse (Abbildung 1).<sup>[1]</sup> Wegen des gehäuften Auftretens von Resistenzen gegen die üblichen Wirkstoffe<sup>[1a,2]</sup> und der Verbreitung des resistenten *Plasmodium-falciparum*-Stammes<sup>[3]</sup> ist es wichtig, neue Wirkstoffe gegen Malaria zu finden.<sup>[2a,4]</sup>

**Abbildung 1.** Pharmazeutisch bedeutende Isochinolin- und 4-Aminochinolin-Wirkstoffe.<sup>[4a,5]</sup>

Von besonderem pharmazeutischem Interesse sind substituierte 4-Aminochinoline,<sup>[4a,6]</sup> für die in den letzten Jahren mehrere Syntheszugänge veröffentlicht wurden.<sup>[7]</sup> Eine besondere Herausforderung ist die Funktionalisierung der Chinoline an den C-2- und C-3-Positionen, die mit den bisher bekannten Synthesemethoden nur schwer möglich war.

Hier stellen wir die Synthese einer breiten Palette neuer, hochsubstituierter 4-Aminochinoline vor, die aus Sulfonyl-inamiden und elektrophil aktivierbaren Amiden hergestellt wurden. Im Unterschied zu anderen Methoden erlaubt das hier vorgestellte Verfahren sowohl die Funktionalisierung der C-2- und C-3- als auch die der C-5- bis C-8-Positionen. Außerdem ist nach Entschützung die 4-Aminogruppe zugänglich, was eine noch größere Diversität ermöglicht (Schema 1).

**Schema 1.** Beispiel der durch die hier vorgestellte Synthese von 4-Aminochinolin erreichen Diversität.

Chinoline können auf verschiedenste Arten hergestellt werden. Neuere Methoden zur Herstellung von Chinolinen wandeln in einer goldkatalysierten Reaktion 2-Alkynylarylazid-Derivate in substituierte 4-Acetoxychinoline um,<sup>[8]</sup> verwenden eine InCl<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub>-katalysierte Eintopfreaktion zur Herstellung von 4-Methylchinolinen<sup>[9]</sup> oder nutzen eine Ringschlussmetathese, um 4-Hydroxy- oder 4-Methylchinoline zu erhalten.<sup>[10]</sup> 4-Phenylchinoline sind aus Yb(OTf)<sub>3</sub>-katalysierten Mehrkomponentenreaktionen<sup>[11]</sup> oder durch eine „grüne“, lösungsmittelfreie Eintopfreaktion von 2-Aminoarylketonen mit Arylacetylenen zugänglich.<sup>[12]</sup> 4-Aminochinoline können durch Reduktion von Chinolin-4-phenylhydrazin,<sup>[13]</sup> durch Oxidation von 2,3-Dimethylchinolin-4-carboxamid mit Hypobromit,<sup>[14]</sup> aus einer 4-Chlorchinolin-Vorstufe,<sup>[6a]</sup> durch Umlagerung von Pyrazolium-3-carboxylaten über Pyrazol-3-yliden-Zwischenstufen,<sup>[15]</sup> durch Reaktion von 2-(Trifluormethyl)-4*H*-3,1-benzoxazinonen mit Inaminen<sup>[16]</sup> oder durch aerobe oxidative Pd-katalysierte imidoilyierende Kupplungen mit doppelter C-H-Aktivierung hergestellt werden.<sup>[17]</sup> Diese Herangehensweisen ermöglichen die Funktionalisierung des Chinolingerüsts und durch eine 4-Chlor-Vorstufen-Strategie die Herstellung von 4-Aminochinolinen mit einer Vielfalt von Funktionalisierungen an den Positionen C-5 bis C-8. Die Verbindungen lieferten in Antimalaria-Assays vielversprechende Ergebnisse.<sup>[18]</sup> Eine

[\*] T. Wezeman, Dr. S. Zhong, Prof. Dr. S. Bräse  
Institut für Organische Chemie (IOC)  
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)  
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)  
E-Mail: braese@kit.eduDr. M. Nieger  
Laboratory of Inorganic Chemistry  
University of Helsinki (Finnland)Prof. Dr. S. Bräse  
Institut für Toxikologie und Genetik (ITG)  
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)  
Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen  
(Deutschland)Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201511385> zu finden.

gleichzeitige Funktionalisierung sowohl der Positionen C-2 und C-3 als auch der Positionen C-5 bis C-8 war bis jetzt jedoch nicht möglich.

Schlüsselschritt für die hier vorgestellte Synthese von 4-Aminochinolinen ist die Aktivierung der Amide durch Kombination von Trifluormethansulfonsäure-Anhydrid<sup>[19]</sup> (Tf<sub>2</sub>O) und 2-Chlorpyridin (2-ClPy), eine Methode, die von der Arbeitsgruppe von Movassaghi genutzt wurde, um eine breite Palette an Pyridinen, Pyrimidinen und  $\beta$ -Carbolinen herzustellen.<sup>[20]</sup> Während ihrer Untersuchungen konnten Movassaghi et al. auch einige auf 3-Phenyl-4-oxazolidinon basierende 4-Aminochinolone herstellen. Unsere Herangehensweise ist jedoch modular und ermöglicht somit Flexibilität bei der Wahl der Substituenten an den Positionen C-2 und C-3 und indirekt an der 4-Amino-Gruppe. Eine ähnliche Methode wurde jüngst angewendet, um strukturverwandte 1-Aminoisochinolone herzustellen. Dafür wurde Silbertriflat verwendet, um 2-Alkynylbenzaldehyde zu cyclisieren und anschließend dominoartig mit Tf<sub>2</sub>O und 2-Fluorpyridin-aktivierten Amiden zu 1-Aminoisochinolinen umzusetzen.<sup>[21]</sup>

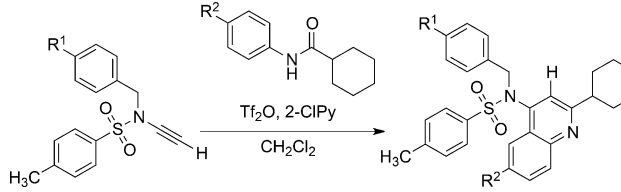
Um die Synthese der 4-Aminochinolone zu untersuchen, wurden zunächst mehrere Sulfonylaminid-Verbindungen hergestellt.<sup>[22]</sup> Deren Synthese ist generell möglich durch kupferkatalysierte Anknüpfung von Acetylderivaten an Sulfonamide mittels Kupfer-<sup>[23]</sup> oder Eisenkatalyse,<sup>[24]</sup> durch kupferkatalysierte Kreuzkupplung von 1,1-Dibromalkenen mit Sulfonamiden<sup>[25]</sup> oder durch Formylierung der Sulfonamide mit anschließender Dibrommethylierung und nachfolgender Eliminierung zum Inamid.<sup>[26]</sup> Wir begannen mit der Schützung der Tosylamine durch reduktive Aminierung mit Benzaldehyd-Derivaten oder mit Furfural<sup>[27]</sup> oder durch die Reaktion von Benzylamin mit Tosylchlorid; eines der Amide wurde durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (siehe **61** in den Hintergrundinformationen). Anschließend wurde Acetylenbromid mit 0.1 Äquivalenten Kupfersulfat und 0.2 Äquivalenten 1,10-Phenanthrolin mit Kaliumcarbonat als Base an das Sulfonamid gekuppelt. Auf diese Weise (Route A) haben wir 14 Inamide in moderaten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt (Abbildung 2); eines der Inamide wurde durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (**7**; Details siehe Hintergrundinformationen). Ähnliche Inamid-Systeme wurden kürzlich in goldkatalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen angewendet, um 4-Aminopyridine herzustellen.<sup>[28]</sup>

Acetylenbromide können leicht in größeren Ansätzen (5 g) hergestellt werden, indem die Alkin-Vorstufe mit *N*-Bromsuccinimid und einem Silberkatalysator in Aceton bromiert wird, wobei aber beachtet werden sollte, dass manche Verbindungen leichtflüchtig sind.<sup>[23f]</sup> Damit die Reaktion wie gewünscht erfolgte, mussten Kupfersulfat und 1,10-Phenanthrolin vor Gebrauch gründlich gemörsert werden. Um eine größere Vielfalt an Inamiden (und somit unterschiedlich C-3-substituierte Chinoline) zu erreichen, kann zunächst das endständige Inamid durch Entschützen der Triisopropylsilylgeschützten Inamide (um **5–9**, **16** zu erhalten) hergestellt und anschließend mit Sonogashira-Chemie umgesetzt werden (Route B),<sup>[29]</sup> wie für **24–26** gezeigt. Alternativ kann eine Vielfalt an Inamiden mit einem kürzlich von Anderson et al.<sup>[30]</sup> veröffentlichten Verfahren hergestellt werden, bei

dem zunächst eine Dichlorenamid-Vorstufe hergestellt wird, die anschließend eine Eliminierung und einen Halogensaustausch eingeht; zuletzt wird mit einem geeigneten Elektrophil umgesetzt (Route C). Durch Verwendung dieser Methode konnten wir leicht größere Mengen an Inamiden herstellen, wobei entscheidend ist, dass unter absolut wasserfreien Bedingungen gearbeitet wird, da sonst ein Produktgemisch erhalten wird (z.B. mit dem gewünschtem Inamid und einem durch Hydrolyse erhaltenen, terminalen Inamid).

Um den Umfang der Chinolin-bildenden Reaktion zu untersuchen, wurden verschiedene Amide hergestellt, indem Aniline acetyliert wurden; alternativ wurden die Amide durch konventionelle Peptidkupplung hergestellt. Die Amide wurden mit Tf<sub>2</sub>O und 2-Chlorpyridin bei –78 °C aktiviert, bevor sie bei 0 °C mit den Inamiden zu Chinolinen umgesetzt wurden. Die optimalen Reaktionsbedingungen wurden durch die in Tabelle 1 dargestellte Serie von Versuchen bestimmt. Dabei wurde festgestellt, dass eine Erhöhung des Verhältnisses von aktiviertem Amin zu Inamid zu einer vermehrten Bildung von Nebenprodukten führt, was die Aufarbeitung deutlich erschwert.

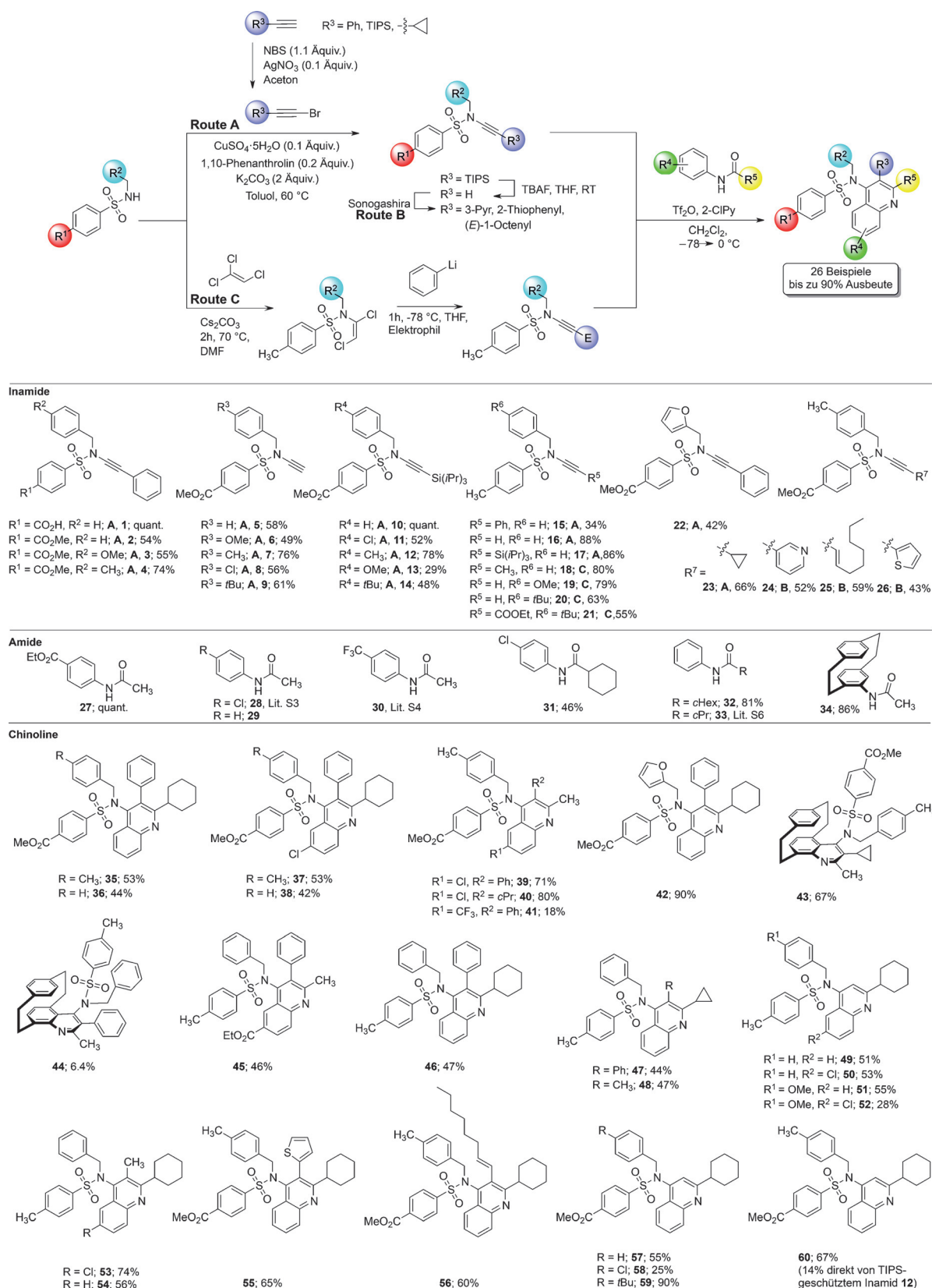
**Tabelle 1:** Ausgewählte Beispiele für die Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Generierung der 4-Aminochinolone unter Verwendung aktivierter Amine.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Amid (Äquiv.)	2-ClPy (Äquiv.)	Tf <sub>2</sub> O (Äquiv.)	Inamid (Äquiv.)	T [°C] <sup>[a]</sup>	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
OMe	H	1.0	1.2	1.2	1.2	0	55
OMe	H	1.3	1.3	1.3	1.0	0	30
OMe	H	1.3	1.3	1.3	1.0	50	26
OMe	H	1.3	2.6	1.5	1.0	0	32
H	H	1.0	1.2	1.2	1.2	0	25
H	H	1.3	1.3	1.3	1.0	0	41
H	H	1.3	1.3	1.3	1.0	50	18
H	H	1.0, 4Ä-MS	1.2	1.2	1.2	0	51
H	Cl	1.0	1.2	1.1	1.2	0	43
H	Cl	1.3	1.3	1.2	1.0	0	23
H	Cl	1.0, 4Ä-MS	1.2	1.1	1.2	0	53

[a] Reaktionsmischungen wurden bei –78 °C vorbereitet (5 min gerührt), bevor sie bei der genannten Temperatur gerührt wurden; das Erwärmen wurde durch Mikrowellenbestrahlung unterstützt. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt.

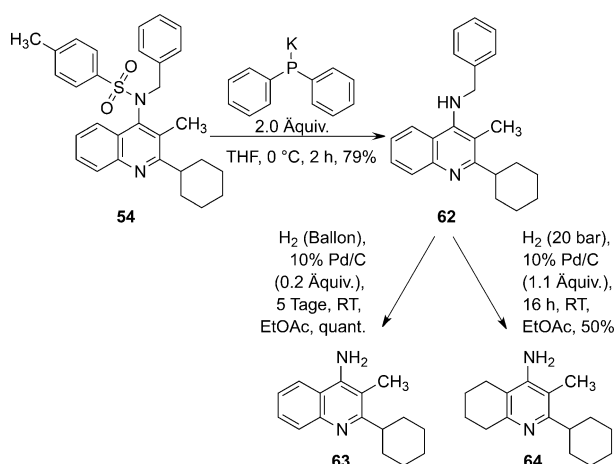
Zusätzlich wurde festgestellt, dass es für die Umsetzung nicht immer vorteilhaft war, das Inamid als limitierendes Reagens einzusetzen und dass die Verwendung einer größeren Menge an 2-Chlorpyridin keinen klaren Vorteil hat. Erwärmen der Reaktionsmischung zeigte für unser Inamid-System keine Vorteile, führte aber in manchen Fällen dennoch zur Bildung der Chinoline (z.B. **36** und **38**) in angemessenen Ausbeuten (20 min unter Mikrowellenbestrahlung bei 120 °C). Die besten Ergebnisse wurden bei den von Mo-



**Abbildung 2.** Modulare Synthese von funktionalisierten 4-Aminochinolinen aus Inamiden, hergestellt durch A) Kupferkatalyse, B) Sonogashira-Chemie oder C) Eliminierung, Lithium-Halogen-Austausch und Umsetzung mit Elektrophilen von Dichlorenamiden. E = Elektrophil, NBS = *N*-Bromsuccinimid, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, TIPS = Triisopropylsilyl.

vassaghi et al. vorgeschlagenen Reaktionsbedingungen erzielt, wobei zusätzlich ein 4-Å-Molekularsieb (4Å-MS) eingesetzt wurde, um Wasserreste zu entfernen und die Ausbeuten konstant zu halten.

Damit die hergestellten 4-Aminochinoline einen pharmazeutischen Nutzen aufweisen, müssen die tosylierten und benzylierten Amine leicht zu entschützen sein. Die freien Amine können dann genutzt werden, um Bibliotheken für Screening-Experimente herzustellen. Konventionelle Entschützungen der tosylierten Amine erfordern jedoch meistens drastische Reaktionsbedingungen, z.B. Lithiummetall mit katalytischen Mengen Naphthalin bei niedrigen Temperaturen,<sup>[31]</sup> die nicht für empfindliche Substanzen anwendbar sind. Durch die kürzlich von Tomooka et al. publizierte Entschützungsverfahren mithilfe von Kaliumdiphenylphosphid<sup>[32]</sup> lässt sich Chinolin **62** jedoch in 79% Ausbeute entschützen (Schema 2). Die Benzyl-Schutzgruppe an der 4-Amino-

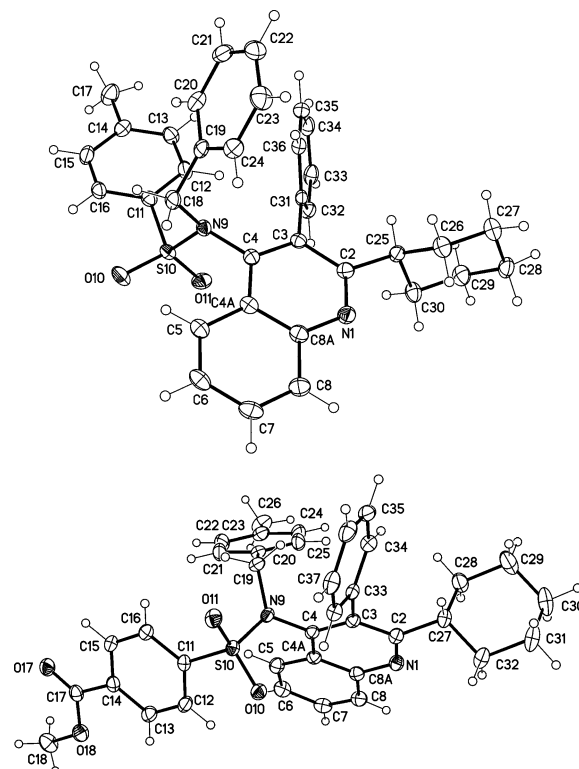


**Schema 2.** Schrittweise Entfernung der Tosyl- und Benzylschutzgruppen des hergestellten 4-Aminochinolins.

Gruppe lässt sich anschließend leicht durch Hydrierung über mehrere Tage mit 0.2 Äquivalenten wasserhaltigem Pd/C und einem Wasserstoffballon bei Raumtemperatur oder mit mehreren Wiederholungen in einem H-Cube-Flow-System mit Pd/C-Patrone bei 60 °C durchführen. Erste Versuche, die Ausbeute durch Wahl des Lösungsmittels zu optimieren, ergaben, dass die Reaktion in Ethanol oder Essigsäure nicht wesentlich schneller verläuft. Ein weiterer Versuch, Reaktionsbedingungen für eine schnellere Abspaltung zu finden, wurde unternommen, indem das *N*-Benzyl-4-aminochinolin bei 20 bar Wasserstoffdruck mit 0.2 Äquivalenten trockenem Pd/C in einem Druckreaktor umgesetzt wurde. Als nach 3 h keine vielversprechende Umsetzung erfolgt war, wurde die Katalysatorbeladung auf 1.1 Äquivalente erhöht, und es wurde über Nacht im Druckreaktor gerührt. Zu unserer Überraschung wurde nicht nur die *N*-Benzylgruppe entfernt, sondern es wurde zusätzlich der Benzolring des Chinolins reduziert und so das Produkt **64** erhalten. Die Benzylgruppe kann auch mit ähnlichen Ausbeuten (91%) als erste Schutzgruppe entfernt werden, um im Anschluss die Tosylschutzgruppe mit  $\text{SmI}_2$  abzuspalten.<sup>[33]</sup> Obwohl die Abspaltung der

Tosylschutzgruppe nahezu unmittelbar erfolgt (mittels LC-MS und Dünnschichtchromatographie bestimmt), wurde die Kaliumdiphenylphosphid-Route bevorzugt, da sie verlässlichere Ausbeuten liefert.

Durch Röntgenstrukturanalysen wurden zwei Molekülstrukturen der synthetisierten Chinoline im Kristall erhalten, die die postulierten Strukturen bestätigen (Abbildung 3). Beim Versuch, TIPS-geschützte Inamide umzusetzen, wurde während der Reaktion die TIPS-Gruppe entfernt, wobei



**Abbildung 3.** Molekulare Strukturen von 4-Aminochinolinen **46** (oben) und **35** (unten); Verschiebungsparameter bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Chinoline mit einem Proton an der C-3-Position erhalten wurden. Weil das Produkt **60** sowohl aus dem terminalen Inamid in 67% Ausbeute als auch aus dem TIPS-Inamid in 14% Ausbeute erhalten werden kann, wurden auch alle anderen TIPS-Inamide vor der Umsetzung entschützt. Um das breite Anwendungsgebiet dieser Methode zu belegen, wurde gezeigt, dass Inamide auch leicht mit Paracyclophan-basierten Amiden reagieren, die die planar-chiralen Produkte **43** und **44** in Form racemischer Gemische liefern. Die Isolierung des reinen Produkts **43** war jedoch nicht möglich, und **44** wurde nur in geringer Ausbeute erhalten.

Wir haben hier gezeigt, dass elektrophil aktivierbare Amide leicht mit Sulfonylinamiden reagieren, wodurch eine vielfältige Palette an substituierten 4-Aminochinolinen resultiert. Die Inamide können leicht mit Sonogashira-Chemie modifiziert oder aus Dichlorenamid-Vorstufen hergestellt werden und liefern Verbindungen mit beliebigen Substitu-



enten an der C-3-Position des Chinolinrings. Außerdem kann durch die Wahl des Amids eine große Vielfalt der C-2- und C-5- bis C-8-substituierten Verbindungen erreicht werden. Auch komplexe Amide, wie die von Paracyclophanen erhaltenen Verbindungen, werden gut toleriert. Zusätzlich können die erhaltenen 4-Aminochinoline in sehr guten Ausbeuten entschützt werden.<sup>[34]</sup>

## Danksagung

Wir bedanken uns für eine kontinuierliche Förderung durch die DFG (BR 1750) und die Helmholtz-Gemeinschaft. T.W. möchte sich bei Marie-Curie ITN ECHONET (grant No. 316379) bedanken. Bei Sarah C. Forcier und Nicolai A. Wippert bedanken wir uns für ihre Hilfe während der vorbereitenden Experimente. Ein zusätzlicher Dank geht an Dr. Stephen D. Lindell von der Bayer CropScience GmbH für hilfreiche Diskussionen.

**Stichwörter:** 4-Aminochinoline · Heterocyclen · Inamide

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3823–3827  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3888–3892

- [1] a) M. Foley, L. Tilley, *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79*, 55–87; b) A. Encinas López, in *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry, Vol. 1* (Hrsg.: S. Bräse), Royal Society of Chemistry, London, **2015**.
- [2] a) P. R. Graves, J. J. Kwiek, P. Fadden, R. Ray, K. Hardeman, A. M. Coley, M. Foley, T. A. J. Haystead, *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 1364–1372; b) WHO, *World Malaria Report*, Genf, Schweiz, **2010**; c) K. K. Modrzynska, A. Creasey, L. Loewe, T. Cezard, S. T. Borges, A. Martinelli, L. Rodrigues, P. Cravo, M. Blaxter, R. Carter, P. Hunt, *BMC Genomics* **2012**, *13*, 1–16; d) J. D. Maguire, I. W. Sumawinata, S. Masbar, B. Laksana, P. Prodjo-dipuro, I. Susanti, P. Sismadi, N. Mahmud, M. J. Bangs, J. K. Baird, *Lancet* **2002**, *360*, 58–60.
- [3] a) B. Greenwood, T. Mutabingwa, *Nature* **2002**, *415*, 670–672; b) D. Payne, *Parasitol. Today* **1987**, *3*, 241–246.
- [4] a) A. Kumar, D. Paliwal, D. Saini, A. Thakur, S. Aggarwal, D. Kaushik, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 147–178; b) H. R. Bhat, U. P. Singh, P. Gahtori, S. K. Ghosh, K. Gogoi, A. Prakash, R. K. Singh, *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2654–2662; c) A. Kumar, K. Srivastava, S. Raja Kumar, S. K. Puri, P. M. S. Chauhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7059–7063.
- [5] J. E. van Muijlwijk-Koezen, H. Timmerman, R. Link, H. van der Goot, A. P. Ijzerman, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3994–4000.
- [6] a) D. De, L. D. Byers, D. J. Krogstad, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 315–320; b) G. M. Steinberg, M. L. Mednick, J. Maddox, R. Rice, J. Cramer, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1056–1061.
- [7] J. A. Moore, L. D. Kornreich, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 1277–1281.
- [8] C. Gronnier, G. Boissonnat, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4234–4237.
- [9] a) B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 531–533; b) B. C. Ranu, A. Hajra, S. S. Dey, U. Jana, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 813–819.
- [10] C. Theeraladanon, M. Arisawa, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3017–3035.
- [11] A. Kumar, V. K. Rao, *Synlett* **2011**, 2157–2162.
- [12] I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, M. Moghadam, V. Mirkhani, S. Anvar, A. Mirjafari, *Synlett* **2010**, 3104–3112.
- [13] a) R. C. Elderfield, W. J. Gensler, O. Birstein, F. J. Kreysa, J. T. Maynard, J. Galbreath, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1250–1251; b) O. G. Backeberg, *J. Chem. Soc.* **1938**, 1083–1087.
- [14] V. A. Petrov, *J. Chem. Soc.* **1945**, 18–22.
- [15] A. Schmidt, N. Münster, A. Dreger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2790–2793; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2851–2854.
- [16] G. Höfle, O. Hollitzer, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 720–722; *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 716–718.
- [17] T. Vlaar, B. U. W. Maes, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 902–908.
- [18] P. B. Madrid, J. Sherrill, A. P. Liou, J. L. Weisman, J. L. DeRisi, R. K. Guy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1015–1018.
- [19] I. L. Baraznenok, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077–3119.
- [20] a) O. K. Ahmad, J. W. Medley, A. Coste, M. Movassaghi, *Org. Synth.* **2012**, *89*, 549–561; b) M. Movassaghi, M. D. Hill, O. K. Ahmad, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10096–10097; c) M. Movassaghi, M. D. Hill, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3485–3488; d) M. Movassaghi, M. D. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254–14255; e) M. Radi, S. Schenone, M. Botta, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2841–2847.
- [21] Y. Li, L. Gao, H. Zhu, G. Li, Z. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6982–6985.
- [22] a) K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106; b) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2902–2921; c) X.-N. Wang, H.-S. Yeom, L.-C. Fang, S. He, Z.-X. Ma, B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560–578.
- [23] a) Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154; b) T. Y. Lam, Y.-P. Wang, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9396–9414; c) L. V. Graux, H. Clavier, G. Buono, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2544–2548; d) K. Jouvin, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272–3275; e) T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835; f) Y.-P. Wang, R. L. Danheiser, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2111–2114.
- [24] B. Yao, Z. Liang, T. Niu, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630–4633.
- [25] K. Jouvin, A. Coste, A. Bayle, F. Legrand, G. Karthikeyan, K. Tadiparthi, G. Evano, *Organometallics* **2012**, *31*, 7933–7947.
- [26] a) D. Brückner, *Synlett* **2000**, 1402–1404; b) D. Brückner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3809–3814.
- [27] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.
- [28] S. N. Karad, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9072–9076; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9218–9222.
- [29] M. R. Tracey, Y. Zhang, M. O. Frederick, J. A. Mulder, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2209–2212.
- [30] S. J. Mansfield, C. D. Campbell, M. W. Jones, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316–3319.
- [31] E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355–14368.
- [32] S. Yoshida, K. Igawa, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19358–19361.
- [33] a) Z. Moussa, D. Romo, *Synlett* **2006**, 3294–3298; b) T. Ankner, G. Hilmersson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 503–506.
- [34] CCDC 1402829 (7), CCDC 1402826 (35), CCDC 1402827 (46) und CCDC 1402828 (61) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich. Für Einzelheiten zu den Kristallstrukturen sowie zur Synthese und Charakterisierung neuer Strukturen siehe die Hintergrundinformationen.

Eingegangen am 8. Dezember 2015  
Online veröffentlicht am 15. Februar 2016