

## Pyrazolidin-3,5-dione

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201603899  
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201603899Zugang zu Pyrazolidin-3,5-dionen durch anodischen N-N-Bindungs-  
aufbau

Til Gieshoff, Dieter Schollmeyer und Siegfried R. Waldvogel\*

**Abstract:** Pyrazolidin-3,5-dione sind wichtige heterocyclische Strukturmodule und von großem Interesse für pharmazeutische Anwendungen. In der klassischen organischen Chemie wird die Hydrazinbindung durch eine Kondensationsreaktion des entsprechenden Hydrazins eingebracht. Allerdings sind *N,N'*-Diarylhydrazine toxisch und müssen wegen ihrer geringen kommerziellen Verfügbarkeit separat hergestellt werden. Wir haben einen alternativen und nachhaltigen Zugang zu Pyrazolidin-3,5-dionen unter Verwendung leicht zugänglicher Aniline als Vorstufen entwickelt. Der N-N-Bindungs Aufbau erfolgt durch eine anodische Oxidation, die in einer sehr einfachen ungeteilten Zelle unter galvanostatischen Bedingungen durchgeführt wird.

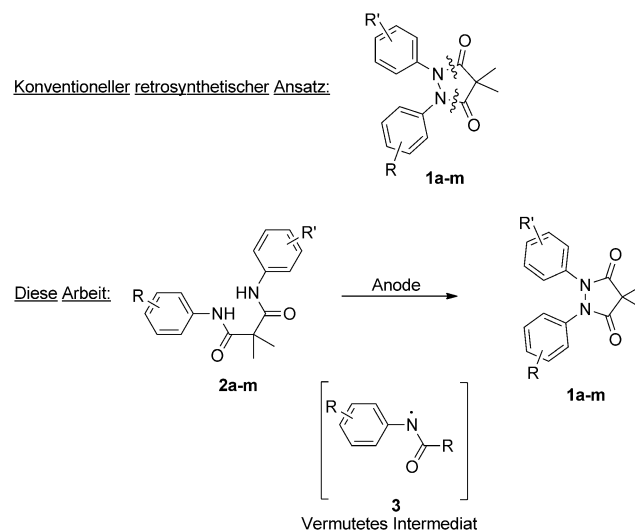
Die Entdeckung von Pyrazolidin-3,5-dionen geht zurück auf Emil Fischer, der diese im späten 19. Jahrhundert als Kondensationsprodukte von Malonsäure und Phenylhydrazin identifizierte.<sup>[1]</sup> Nach Entwicklung weiterer Syntheserouten und Erweiterung des Substratspektrums Anfang des 20. Jahrhunderts wurden die physiologischen Wirkungen 1940 durch den Pharmazeuten Hans Ruhkopf beschrieben.<sup>[2]</sup> Er erkannte die Ähnlichkeit des Wirkungsprofils der Pyrazolidin-3,5-dione zu denen der Pyrazolone, die schon durch ihre analgetischen, entzündungshemmenden und fiebersenkenden Eigenschaften bekannt waren.<sup>[3]</sup> Diese Forschungsarbeiten führten zur breiten Anwendung von Pyrazolidin-3,5-dionen als analgetische Medikamente mit Phenylbutazon als prominentestem Vertreter zur Behandlung von Rheuma. Auch wenn sich die Nachfrage nach diesen Substanzen in den letzten Jahrzehnten wegen unerwünschter Nebenwirkungen verringert hat, nehmen diese Substanzen noch eine bedeutende Rolle in der Veterinärmedizin ein. Zudem werden Pyrazolidin-3,5-dion-Derivate regelmäßig auf mögliche pharmazeutische Anwendungen getestet.<sup>[4]</sup> Daher wäre ein alternativer Zugang zu diesen Substanzen von großem Vorteil.

Der Ansatz für die Retrosynthese der Pyrazolidin-3,5-dione basiert auf der Kombination einer aktivierten Malonsäure und eines *N,N'*-Diarylhydrazins.<sup>[5]</sup> Dieser Zugang

scheint zwar einfach zu sein, hat aber zwei entscheidende Nachteile: Erstens sind die meisten Hydrazinderivate stark kanzerogen.<sup>[6]</sup> Daher sind besondere Sicherheitsbestimmungen erforderlich, und eine Übertragung auf einen größeren Maßstab ist problematisch. Zweitens sind nur wenige einfache Hydrazinderivate kommerziell erhältlich, und der Einsatz komplexerer Substitutionsmuster erfordert vorgelagerte Syntheseschritte. Dies kann die Effizienz und Ausbeute verringern.<sup>[7]</sup>

Zuletzt hat die elektroorganische Chemie eine Renaissance auf dem Gebiet der präparativen organischen Methoden erfahren.<sup>[8]</sup> Klassische Oxidations- und Reduktionsmittel können durch elektrischen Strom als kostengünstiges und nachhaltiges Reagens ersetzt werden. Die Entstehung von Reagensabfällen wird verringert und die Atomökonomie verbessert. Kombiniert man diese Vorteile mit beständigen Elektrodenmaterialien, kann diese Methodik als „grüne Chemie“ betrachtet werden.<sup>[9]</sup> Zudem ermöglicht die Elektrochemie außergewöhnliche Reaktionswege, die durch konventionelle Methoden nicht realisiert werden können.<sup>[10]</sup> Elektrochemische Methoden wurden auch für die Synthese von heterocyclischen Verbindungen entwickelt.<sup>[11]</sup>

Wir präsentieren einen präparativen elektroorganischen Weg zu Pyrazolidin-3,5-dionen in einer ungeteilten Zelle mit einer einfachen Zwei-Elektroden-Anordnung. Die Reaktion basiert auf einer oxidativen Cyclisierung zwischen den beiden Aryl-substituierten Stickstoffatomen eines Malonsäuredianilids (Schema 1). Daher kann ein Amidylradikal **3** als reaktives Intermediat angenommen werden. Die Struktur und die



**Schema 1.** Bekannter und neuer Ansatz zur Synthese von Pyrazolidin-3,5-dionen.

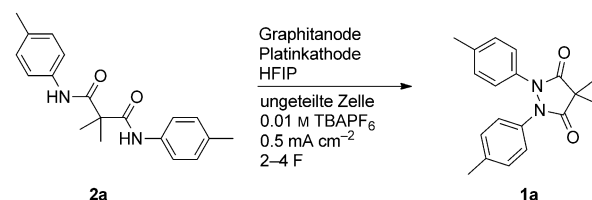
[\*] T. Gieshoff, Dr. D. Schollmeyer, Prof. Dr. S. R. Waldvogel  
Institut für Organische Chemie  
Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz (Deutschland)  
E-Mail: waldvogel@uni-mainz.de  
Homepage: <http://www.chemie.uni-mainz.de/OC/AK-Waldvogel/>  
T. Gieshoff, Prof. Dr. S. R. Waldvogel  
Graduiertenschule Materials Science in Mainz  
Staudingerweg 9, 55128 Mainz (Deutschland)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:  
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201603899> zu finden.

Reaktivität von Amidylradikalen wurden in den letzten Jahrzehnten hauptsächlich im Zusammenhang mit Umlagerungen und intramolekularen Hydroaminierungen von Alkenen detailliert untersucht.<sup>[12]</sup> Von besonderem Interesse ist dabei die effiziente Bildung dieser reaktiven Intermediate. Besonders in den letzten 15 Jahren fokussierten sich einige Gruppen auf die Umsetzung von nichtaktivierten Amidin oder Derivaten.<sup>[13]</sup> Zuletzt wurden die ersten elektrochemischen Methoden zur Bildung von Amidylradikalen entwickelt; zum einen mithilfe einer direkten Oxidation, zum anderen als Ferrocen-mediierter Prozess.<sup>[14]</sup> Wir sind in der Lage, diese anodisch generierten Intermediate für eine innovative und effektive Synthese von Pyrazolidin-3,5-dionen zu nutzen. Nur wenige vergleichbare Kupplungsreaktionen von Stickstoffmotiven sind bekannt: Dazu zählen die elektrochemische Bildung von Alkylhydrazinen, Tetrazenen und Thiaziridin-1,1-dioxiden sowie die anodische Dimerisierung von Carbazolen.<sup>[10c,15]</sup> Die Ausgangsverbindungen können in hohen Ausbeuten aus Malonsäuredichloriden und den entsprechenden Anilinen hergestellt werden.<sup>[16]</sup> Im Unterschied zu *N,N'*-Diarylhydrazinen sind vielfältige Aniline kommerziell erhältlich. Um eine Umsetzung zu vereinfachen, wurden 2,2-Dimethylmalonsäuredianilide (**2a–m**) eingesetzt. Wegen des Thorpe-Ingold-Effektes vereinfacht der kleinere Winkel zwischen den beiden Kupplungsmotiven deren Cyclisierungstendenz.<sup>[17]</sup>

Die elektrochemische Oxidation von Amidin und verwandten Verbindungen ist vor allem als Shono-Oxidation bekannt. Diese Reaktion ist detailliert untersucht worden und wird hauptsächlich für Amidoalkylierungen verwendet.<sup>[18]</sup> Bei *N*-Arylamiden ohne abstrahierbares Wasserstoffatom wurden verschiedene Abbaureaktionen beschrieben, die vom Substitutionsmuster am aromatischen Ring abhängen.<sup>[19]</sup>

In ersten Screening-Experimenten wurden verschiedene Substrate, Lösungsmittel und Elektrodenmaterialien untersucht. Für einen zeiteffizienten Screening-Prozess wurden kleine ungeteilte Teflonzellen<sup>[20]</sup> und 2,2-Dimethyl-*N,N'*-di(4-methylphenyl)malonsäurediamid (**2a**) als Testsubstrat verwendet, um die optimalen Elektrolysebedingungen auszuloten. Wichtige Parameter sind dabei Stromdichte, Anodenmaterial (Graphit, Bor-dotierter Diamant, Glaskohlenstoff oder Platin), Kathodenmaterial (Platin, Bleibronze, Graphit oder Nickel), Lösungsmittel und Leitsalze bei verschiedenen Konzentrationen (TBABF<sub>4</sub>, TBAPF<sub>6</sub>, TBAClO<sub>4</sub>, Triethylmethylammoniummethylsulfat und LiClO<sub>4</sub>; TBA = Tetrabutylammonium). Erste Optimierungsstudien wurden in Methanol durchgeführt, da es ein vorteilhaftes Nebenproduktprofil aufwies, allerdings waren hohe Ladungsmengen erforderlich. Die Ausbeuten lagen in diesem System unter 10%, und die meisten Dianilide sind in Methanol schlecht löslich. Bei der Untersuchung von verschiedenen Kombinationen aus Dianilid, Lösungsmittel und Elektrodenmaterial zeigte 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (HFIP) eine gute Löslichkeit und vielversprechende Ausbeuten. Bei elektrochemischen Untersuchungen hat sich dieses teilfluorierte Lösungsmittel als außerordentlich stabil erwiesen.<sup>[21]</sup> Die Elektrolysebedingungen sind in Schema 2 beschrieben.



**Schema 2.** Anodische Cyclisierung zu 2,2-Dimethyl-*N,N'*-(4-methylphenyl)pyrazolidin-3,5-dion.

Die Optimierungsstudien offenbarten einige interessante Eigenschaften dieser Umsetzung: Stromdichten von nur 0.5 mA cm<sup>-2</sup> zeigten die besten Ausbeuten, und eine geringe Erhöhung hat eine enorme Auswirkung auf das Ergebnis (Tabelle 1). Vorteilhaft ist die geringe 0.01 M Leitsalzkon-

**Tabelle 1:** Einfluss der Stromdichte auf die Ausbeute an **1a**.<sup>[a]</sup>

Nr.	Stromdichte [mA cm <sup>-2</sup> ]	Ausb. <sup>[b]</sup> [%]
1	0.5	70
2	1	57
3	2	30

[a] 0.01 M TBAPF<sub>6</sub>, Anode: Graphit, Kathode: Platin. [b] <sup>1</sup>H-NMR-Ausbeute, Standard: 2,4,6-Triiodphenol.

zentration, die zu einer leichten Steigerung der Ausbeute führt (Tabelle 2). Diese geringe Konzentration vereinfacht die Aufarbeitung und erhöht die Atomökonomie. Das Lösungsmittel wird quantitativ durch Destillation zurückge-

**Tabelle 2:** Einfluss der Leitsalzkonzentration auf die Ausbeute an **1a**.<sup>[a]</sup>

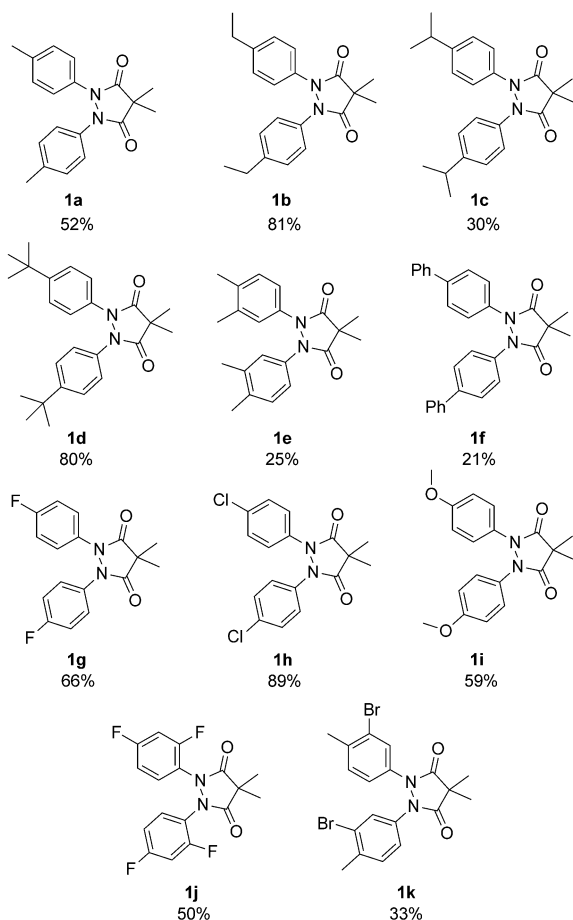
Nr.	Leitsalzkonz. [mol L <sup>-1</sup> ]	Ausb. <sup>[b]</sup> [%]
1	0.1	69
2	0.01	70

[a] TBAPF<sub>6</sub>, Anode: Graphit, Kathode: Platin, Stromdichte: 0.5 mA cm<sup>-2</sup>. [b] <sup>1</sup>H-NMR-Ausbeute, Standard: 2,4,6-Triiodphenol.

wonnen, um den „Fluor-Fußabdruck“ zu minimieren. Die Wahl des Kathodenmaterials hat einen signifikanten Einfluss auf den Anodenprozess. Gegenüber Graphit benötigt eine Platinkathode eine deutlich geringere Ladungsmenge für einen vollständigen Umsatz. Ein weiterer Hinweis auf die entscheidende Rolle der Kathode im Reaktionssystem ist, dass nur ungeteilte Zellen eine Umsetzung ermöglichen. Dies lässt darauf schließen, dass die Gegenreaktion oder eine kathodisch generierte Spezies eine Umsetzung ermöglichen.<sup>[10d]</sup> In diesem Fall spielen sowohl das Lösungsmittel als auch das Kathodenmaterial eine Rolle: HFIP zeigte die besten Ergebnisse in Kombination mit Platinkathoden. Die Acidität von HFIP (p*K*<sub>s</sub> = 9.3),<sup>[21d]</sup> in Kombination mit der geringen Überspannung für die Wasserstoffentwicklung an Platinkathoden, führt zur Bildung von Alkoholatanionen. Dieses basische Milieu vereinfacht durch Deprotonierung die anodische Oxidation des Amids.

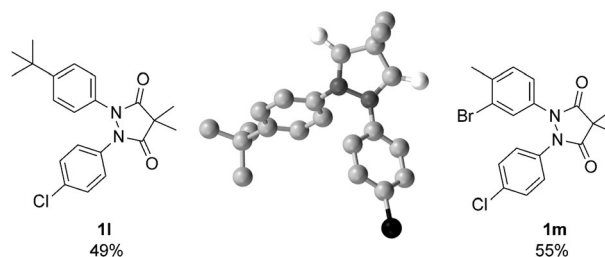
Die optimierten Elektrolysebedingungen wurden auf eine Vielzahl an substituierten 2,2-Dimethylmalonsäuredianiliden

angewendet, wodurch ein breites Substratspektrum für die neue elektroorganische Umsetzung zugänglich ist (Schema 3). Die Ergebnisse belegen die Universalität der Methode bezüglich des Substitutionsmusters an den aroma-



**Schema 3.** Substratspektrum für den elektrochemischen N-N-Bindungsaufbau unter Bildung symmetrischer Pyrazolidin-3,5-dione.

tischen Ringen. Die meisten Substrate sind in guten bis exzellenten Ausbeuten umsetzbar, und verschiedene Heterofunktionalitäten werden toleriert, wie Fluor- (**1g**, **1j**), Chlor- (**1h**, **1l**), Brom- (**1k**) und Methoxysubstituenten (**1i**). Auch die Einführung eines weiteren aromatischen Systems durch eine Biphenylsubstitution wird toleriert (**1f**). Ein entscheidendes Ergebnis ist die Synthese von zwei nichtsymmetrischen Substraten (**1l** und **1m**) als weiteres Argument für die Diversität der Methode (Schema 4). Insbesondere die Einführung einer Bromsubstitution (**1m**) bietet die Möglichkeit für regioselektive Folgereaktionen. Die genaue Molekülstruktur wird durch die Substitutionen an den aromatischen Ringen vorgegeben. Die Derivate **1e**, **1i** und **1l** zeigen eine verzerrte Planarität des Heterocyclus, wobei die Pyrazolidin-3,5-dion-Einheit von Derivat **1f** planar ist. Bei **1f** ist eine der beiden Biphenylstrukturen propellerartig verdreht, was zu einer interessanten Packung führt (die detaillierte Struktur ist in den Hintergrundinformationen gezeigt).



**Schema 4.** Synthetisierte nichtsymmetrische Pyrazolidin-3,5-dione. Mitte: Molekülstruktur von Derivat **1l** gemäß Röntgenstrukturanalyse.

Nichtsdestotrotz zeigt sich ein enormer Einfluss des Substitutionsmusters an den aromatischen Ringen auf die Ausbeute. Anders als erwartet korreliert eine Aktivierung des aromatischen Rings nicht mit einer effektiveren Umsetzung. Wichtiger sind die Blockierung der *para*-Position und der Einfluss oxidierbarer Benzylpositionen. Substrate mit freier Benzylposition ergeben geringere Ausbeuten als solche mit Heteroatom-substituierten oder quartären benzylicchen Kohlenstoffatomen. Der negative Einfluss von stabilisierten oder zusätzlichen Benzylpositionen zeigt sich bei den Substraten **1a**, **1c**, **1e** und **1k**. Bei **1k** haben die Bromsubstituenten einen zusätzlichen negativen Einfluss. Diese Effekte zeigen sich allerdings nicht bei Ethylsubstituenten (**1b**; 81 %), bei denen ein Anstieg der Ausbeute gegenüber derjenigen im Fall von Methyl- (**1a**; 52 %) und 2-Methylethylgruppen (**1c**; 30 %) zu verzeichnen ist. Eine mögliche Erklärung in diesem besonderen Fall könnte die Konkurrenz von sterischen Effekten und stabilisierten Benzylpositionen sein.

Für den Reaktionsmechanismus können zwei mögliche Pfade postuliert werden (siehe Hintergrundinformationen). Im Einklang mit früheren Mechanismusvorschlägen für anodische Oxidationen kann eine aufeinanderfolgende Oxidation und Deprotonierung angenommen werden.<sup>[14]</sup> Im basischen Milieu liegt ein Teil der Amidgruppen in ihrer deprotonierten Form vor. Nicht nur die anodische Oxidation, sondern auch der nukleophile Angriff der anderen Amidgruppe ist dadurch begünstigt. Eine zweite Möglichkeit ist die Bildung von Diamidylradikalen, die zum Zielmolekül durch Rekombination führen. Die thermische homolytische Spaltung von *N,N'*-Diarylhydrazinen ist ein bekannter Gleichgewichtsprozess.<sup>[22]</sup> Dies lässt auf eine analoge Rückreaktion von zwei Amidylradikalen schließen.

Dianilide mit freien *para*-Positionen oder Methylgruppen an der *ortho*-Position waren infolge von Abbaureaktionen und Oligomerisierungen nicht umsetzbar. Auch eine breite Variation der Reaktionsbedingungen führte nicht zum Erfolg, wodurch eine durch das Substrat begründete Hürde angenommen werden kann. In den meisten anderen Lösungsmitteln waren nur Spuren des Produkts detektierbar oder die Dianilide schlecht löslich.

Zusammengefasst haben wir einen neuen Zugang zu 1,2-Diarylpyrazolidin-3,5-dionen entwickelt, ohne dass toxische Hydrazine eingesetzt werden mussten. Durch die Kombination der Nachhaltigkeit elektrochemischer Umsetzungen mit einfach zugänglichen und günstigen Startmaterialien bietet dieser Ansatz eine vorteilhafte Alternative zu konventionellen Syntheserouten. Ein breites Substratspektrum wird tole-

riert, und auch nichtsymmetrische Derivate sind zugänglich. Zur Aufklärung des Mechanismus müssen weitere Arbeiten durchgeführt werden.

### Danksagung

T.G. ist Stipendiat und Mitglied der DFG Exzellenzinitiative der Graduiertenschule Materials Science in Mainz (GSC 266).

**Stichwörter:** Elektrochemie · Grüne Chemie · Heterocyclen · N-N-Kupplungen · Pyrazolidin-3,5-dione

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9437–9440  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9587–9590

- [1] E. Fischer, F. Passmore, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 2728–2736.
- [2] a) M. Conrad, A. Zart, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 2282–2288; b) H. Ruhkopf, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73*, 820–822.
- [3] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H. J. Roth, *Medizinische Chemie. Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie*, Dt. Apotheker-Verlag, Stuttgart, **2010**.
- [4] a) R. G. Child, A. C. Osterberg, A. E. Sloboda, A. S. Tomcufcik, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 466–476; b) K. M. Kutterer, J. M. Davis, G. Singh, Y. Yang, W. Hu, A. Severin, B. A. Rasmussen, G. Krishnamurthy, A. Failli, A. H. Katz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2527–2531; c) A. M. Gilbert, A. Failli, J. Shumsky, Y. Yang, A. Severin, G. Singh, W. Hu, D. Keeney, P. J. Petersen, A. H. Katz, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6027–6036; d) G. Deng, W. Li, J. Shen, H. Jiang, K. Chen, H. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5497–5502; e) M. Aiba née Kaneko, M. Hirota, H. Kouzuki, M. Mori, *J. Toxicol. Sci.* **2015**, *40*, 77–98; f) X.-Y. Zhang, Y.-F. Gu, T. Chen, D.-X. Yang, X.-X. Wang, B.-L. Jiang, K.-P. Shao, W. Zhao, C. Wang, J.-W. Wang, et al., *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 1781–1786.
- [5] a) H. Stenzel, US2562830 A, **1949**; b) U. Funke, H.-F. Grütz-macher, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1503–1508.
- [6] a) National Cancer Institute carcinogenesis technical report series **1978**, *92*, 1–123; b) D. E. Dodd, L. J. Pluta, M. A. So-chaski, H. G. Wall, R. S. Thomas, *Int. J. Toxicol.* **2013**, *31*, 564–571.
- [7] G.-Q. Li, H. Gao, C. Keene, M. Devonas, D. H. Ess, L. Kürti, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7414–7417.
- [8] a) J.-i. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcajada, A. Nagaki, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265–2299; b) S. R. Waldvogel, S. Moehle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6398–6399; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6496–6497; c) R. Francke, R. D. Little, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 427–435; d) R. Francke, R. D. Little, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492–2878; e) S. R. Waldvogel, B. Janza, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7122–7123; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7248–7249; f) O. Hammerich, B. Speiser, *Organic electro-chemistry*, CRC, Boca Raton, **2016**.
- [9] a) H. J. Schäfer, C. R. Chim. **2011**, *14*, 745–765; b) B. A. Frontana-Urbe, R. D. Little, J. G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano, *Green Chem.* **2010**, *12*, 2099–2119.
- [10] a) B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5210–5213; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5311–5314; b) B. Elsler, A. Wiebe, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12321–12325; c) B. R. Rosen, E. W. Werner, A. G. O'Brien, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5571–5574; d) M. F. Hartmer, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16346–16348; e) C. Gütz, M. Selt, M. Bänziger, C. Bucher, C. Römelt, N. Hecken, F. Gallou, T. R. Galvão, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13878–13882; f) J. Chen, W.-Q. Yan, C. M. Lam, C.-C. Zeng, L.-M. Hu, R. D. Little, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 986–989; g) S. Herold, S. Moehle, M. Zirbes, F. Richter, H. Nefzger, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1274–1278; h) T. Morofuji, A. Shimizu, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5000–5003.
- [11] R. Francke, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2858–2873.
- [12] a) S. Z. Zard, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1603–1618; b) C. Moutrille, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2004**, 1848–1849; c) N. Fuentes, W. Kong, L. Fernández-Sánchez, E. Merino, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964–973.
- [13] a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich, J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233–2244; b) Y.-F. Wang, H. Chen, X. Zhu, S. Chiba, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11980–11983; c) B. Janza, A. Studer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6991–6994; d) S. Maity, N. Zheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9562–9566; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9700–9704; e) X.-Q. Hu, J.-R. Chen, Q. Wei, F.-L. Liu, Q.-H. Deng, A. M. Beauchemin, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12163–12167; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 12359–12363; f) G. J. Choi, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9226–9229.
- [14] a) L. Zhu, P. Xiong, Z.-Y. Mao, Y.-H. Wang, X. Yan, X. Lu, H.-C. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2226–2229; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 2266–2269; b) H.-C. Xu, J. M. Campbell, K. D. Moeller, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 379–391.
- [15] a) R. Bauer, H. Wendt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 202–203; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 214–214; b) R. Bauer, H. Wendt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 370–371; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 390–390.
- [16] a) D. A. Evans, G. S. Peterson, J. S. Johnson, D. M. Barnes, K. R. Campos, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541–4544; b) C.-T. Chen, Y.-S. Chan, Y.-R. Tzeng, M.-T. Chen, *Dalton Trans.* **2004**, 2691–2696.
- [17] a) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080–1106; b) P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1368–1373; c) M. E. Jung, G. Pizzi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735–1766.
- [18] a) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172–1176; b) A. M. Jones, C. E. Banks, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 3056–3072.
- [19] T. Golub, J. Y. Becker, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3906–3912.
- [20] C. Gütz, B. Klöckner, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 26–32.
- [21] a) A. Kirste, M. Nieger, I. M. Malkowsky, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2273–2277; b) A. Kirste, G. Schnakenburg, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 971–975; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 983–987; c) R. Francke, D. Cericola, R. Kötz, D. Weingarh, S. R. Waldvogel, *Electrochim. Acta* **2012**, *62*, 372–380; d) L. Ebersson, M. P. Hartshorn, O. Persson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1735–1744.
- [22] a) H. Wieland, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 127–133; b) H. Wieland, H. Fressel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 133–156; c) H. Wieland, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 1078–1095; d) H. Wieland, A. Reverdy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 1112–1116; e) O. Westphal, M. Eucken, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, *76*, 1137–1148; f) H. Musso, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2881–2886.

Eingegangen am 21. April 2016,  
veränderte Fassung am 3. Juni 2016  
Online veröffentlicht am 8. Juli 2016