

Radikalreaktionen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201606023
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201606023Iodierte (Perfluor)alkylchinoxaline über radikalische Atom-Transfer-Additionsreaktionen mit *ortho*-Diisocyanarenen als Radikalakzeptoren

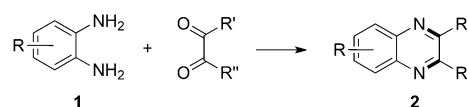
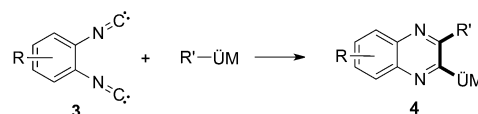
Dirk Leifert und Armido Studer*

Abstract: Eine neue und einfache Methode zur Herstellung von funktionalisierten Chinoxalinen wird vorgestellt. Ausgehend von leicht zugänglichen *ortho*-Diisocyanarenen und (Perfluor)alkyliodiden wird das Chinoxalin-Gerüst über eine radikalische Atom-Transfer-Additionsreaktion aufgebaut, um 2-Iod-3-(perfluor)alkylchinoxaline zu erhalten. Diese Radikalkaskade kann sowohl durch sichtbares Licht als auch durch α,α' -Azobisisobutyronitril (AIBN) initiiert werden. Die Methode liefert gute Ausbeuten (bis 94 %) und lässt sich auch im großen Maßstab leicht durchführen. Folgechemie zeigt den Nutzen dieser neuen radikalischen Chinoxalin-Synthese auf.

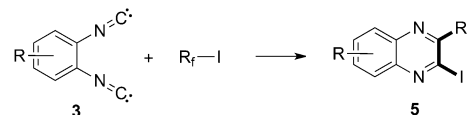
Das Chinoxalin-Gerüst ist ein wichtiges Strukturmotiv,^[1] welches sich in Insektiziden, Fungiziden^[2] und Herbiziden^[3] wiederfindet. Außerdem zeigen Chinoxalin-Derivate auch Aktivität gegen Bakterien,^[4] Krebs^[5] und Plasmodien^[6] und wurden zudem als Klasse-IIa-Histon-Deacetylase (HDAC)-Hemmer eingesetzt.^[7] Aufgrund der breiten Anwendung von Chinoxalinen in der pharmazeutischen und agrochemischen Industrie ist die Entwicklung neuer Methoden zur deren Herstellung von großer Bedeutung.

In der ersten Chinoxalin-Synthese wurde der Heteroaromat in **2** in einem ionischen Prozess durch Kondensation von *ortho*-Phenylendiamin **1** mit einem α -Diketon aufgebaut (Schema 1).^[8] Neben diesem klassischen Zugang wurden seitdem verschiedene ionische Reaktionen und auch Cu-katalysierte Cyclisierungen zum Aufbau von Chinoxalinen entwickelt.^[1,9,10]

1990 stellten Ito und Mitarbeiter einen eleganten Ansatz zum Aufbau des Chinoxalin-Gerüsts vor. Sie nutzten dabei die aus den entsprechenden Diaminen **1** leicht zugänglichen Diisocyanarene **3** als Ausgangsverbindungen.^[11,12] Die Grignard-Addition an **3** lieferte das Chinoxalin in geringer Ausbeute in Kombination mit einer Mischung der entsprechenden Oligomere.^[13] Zur selben Zeit wurde auch eine hocheffiziente Pd- und Ni-katalysierte^[14] Polymerisation präsentiert, in welcher eine organometallische Spezies R'-ÜM an **3** unter Bildung des metallierten Chinoxalins **4** addiert, welches im Propagationsschritt erneut mit **3** reagiert. Sugimoto optimierte diese Methode zur Synthese von helikalen Polymeren.^[15] Inspiriert durch diese ÜM-vermittelten Kaskaden

Ionischer Prozess in 1884^[8]Übergangsmetall(ÜM)-katalysierter Prozess in 1990^[13,14]

Radikalische Iod-Atom-Transfer-Addition, diese Arbeit



Schema 1. Konstruktion des Chinoxalin-Kerns durch ionische, Übergangsmetall-vermittelte und radikalische Prozesse.

planten wir, die Diisocyanide **3** auch als Radikalakzeptoren einzusetzen und präsentieren hier nun eine hocheffiziente Synthese von 2-Iod-3-(perfluor)alkylchinoxalinen **5** ausgehend von **3** und (Perfluor)alkyliodiden über radikalische Atom-Transfer-Additionsreaktionen (ATRA).^[16]

Perfluoralkyl-Substituenten an Aromaten sind sehr wertvoll für Pharmaka und Agrochemikalien,^[17] da die Lipophilie, Bioaktivität und metabolische Stabilität durch diese verbessert werden.^[18] Allerdings wurde bisher nur von wenigen Synthesen zu (Perfluor)alkylchinoxalinen berichtet. Diese Methoden beschränken sich auf die Cyclisierung von Diaminen **1** mit perfluoralkylierten Biselektrophilen^[19] und die nachträgliche Chinoxalin-Perfluoralkylierung mittels Cu-Katalyse^[20] oder radikalischer Addition.^[21]

Isonitrile sind sehr effiziente Radikalakzeptoren und wurden bereits erfolgreich zur Herstellung von Phenanthridinen, Indolen und anderen Heteroaromaten eingesetzt.^[22] In diesem Zusammenhang präsentierten Nanni und Curran eine Radikalkaskade mit Monoisocyanarenen als Ausgangsverbindungen zum Aufbau von Chinoxalinen.^[23] Trotz umfassender Untersuchungen sind Gruppen- bzw. Atom-Transfer-Additionen an Isonitrile nahezu unerforscht. Während Yamago und Yoshida vom radikalischen PhTe-Gruppen-Transfer mit aromatischen Isocyaniden als Akzeptoren berichteten,^[24] ist unseres Wissen nach Radikalchemie an *ortho*-Diisocyanarenen unbekannt.

Wir begannen unsere Studien mit *ortho*-Diisocyanbenzol **3a**^[11] und C₄F₉I (10 Äquiv.) als Reaktionspartner und vari-

[*] D. Leifert, Prof. Dr. A. Studer
Organisch-Chemisches Institut, Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: studer@uni-muenster.de

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID)
eines Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201606023>
zu finden.

Tabelle 1: Optimierung.^[a]

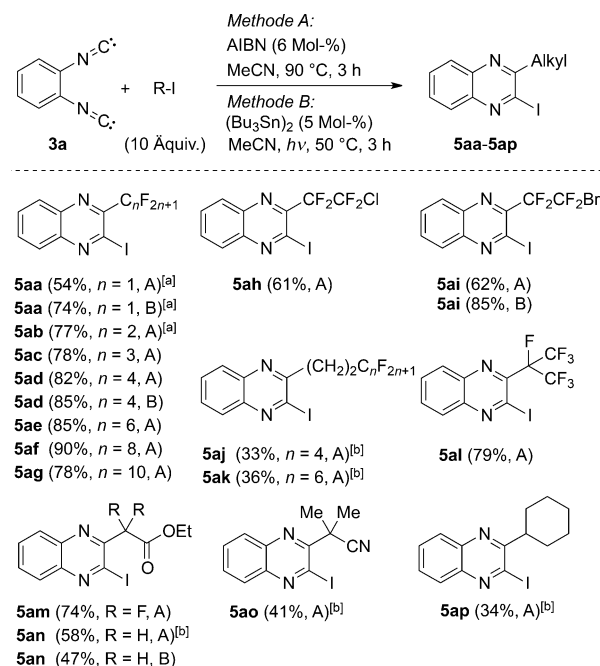
Eintrag	Initiator (Mol-%)	C ₄ F ₉ I (x Äquiv.)	Lösungsmittel (M)	Ausbeute ^[b]
1	V40 (8) ^[c]	10.0	MeCN (0.1)	74
2	AIBN (8)	10.0	MeCN (0.1)	83
3	AIBN (8)	10.0	BTF (0.1)	67
4	AIBN (8)	10.0	EtOAc (0.1)	83
5	AIBN (8)	10.0	DCE (0.1)	83
6	AIBN (4)	10.0	MeCN (0.1)	81
7	AIBN (6)	10.0	MeCN (0.1)	82 (82) ^[d]
8	AIBN (6)	5.0	MeCN (0.1)	76
9	AIBN (6)	7.5	MeCN (0.1)	80
10	h ν ^[e]	10.0	MeCN (0.1)	85 (90) ^[d]

[a] Die Reaktion (0.200 mmol) wurde unter Argon durchgeführt.

[b] NMR-Ausbeute wurde mittels ¹⁹F-NMR mit BTF als internem Standard bestimmt. [c] V40 = 1,1'-Azobis(cyclohexanecarbonitril). [d] Isolierte Ausbeute und Durchführung im 3-mmol-Ansatz. [e] Hexabutyldizinn (5 Mol-%) wurde zugegeben und die Reaktion bei 50 °C durchgeführt.

ierten Lösungsmittel sowie Initiator (Tabelle 1). In Acetonitril (0.1 Molar) bei 90 °C während 3 h unter Nutzung von V40 (1,1'-Azobis(cyclohexanecarbonitril)) als Azo-Initiator (8 Mol-%) wurde das gewünschte Chinoxalin **5ad** mit einer Ausbeute von 74 % erhalten (Tabelle 1, Eintrag 1). Eine noch höhere Ausbeute lieferte AIBN (83 %, Tabelle 1, Eintrag 2). Veränderung der Konzentration führte nicht zu einem besseren Ergebnis (0.07 und 0.2 Molar, nicht gezeigt). Lösungsmittelstudien zeigten, dass in Trifluortoluol (BTF) eine etwas niedrigere und in Ethylacetat bzw. in 1,2-Dichlorethan (DCE) die gleiche Ausbeute resultiert (Tabelle 1, Einträge 3–5). Verringerung der AIBN-Menge auf 6 Mol-% veränderte die Reaktionseffizienz nicht, jedoch resultierte bei 4 Mol-% eine niedrigere Ausbeute (Tabelle 1, Einträge 6 und 7). Mit 7.5 bzw. 5.0 Äquiv. des Perfluoralkyliodids minderte sich die Ausbeute (Tabelle 1, Einträge 8 und 9). Als weitere Initiierungsmethode testeten wir die einfache Belichtung mit sichtbarem Licht (400 W) bei 50 °C. Um die Inhibierung der Radikalkette durch Iod, welches durch die Homolyse gebildet wird, zu unterdrücken,^[25] wurde Hexabutyldizinn zugegeben.^[26] Das Produkt **5ad** fiel dabei in sehr guter Ausbeute (85 %) an (Tabelle 1, Eintrag 10). Die Substratbreite dieser Methode wurde anschließend mit dem AIBN-Protokoll (Methode A, Tabelle 1, Eintrag 7) untersucht. Ausgewählte Beispiele wurden zudem mit dem Licht-induzierten Prozess wiederholt (Methode B, Tabelle 1, Eintrag 10). Die Durchführung der Reaktion im großen Maßstab (3 mmol) zeigt die Robustheit beider Prozesse auf und lieferte **5ad** in 82 % (Methode A) und 90 % (Methode B) isolierter Ausbeute.

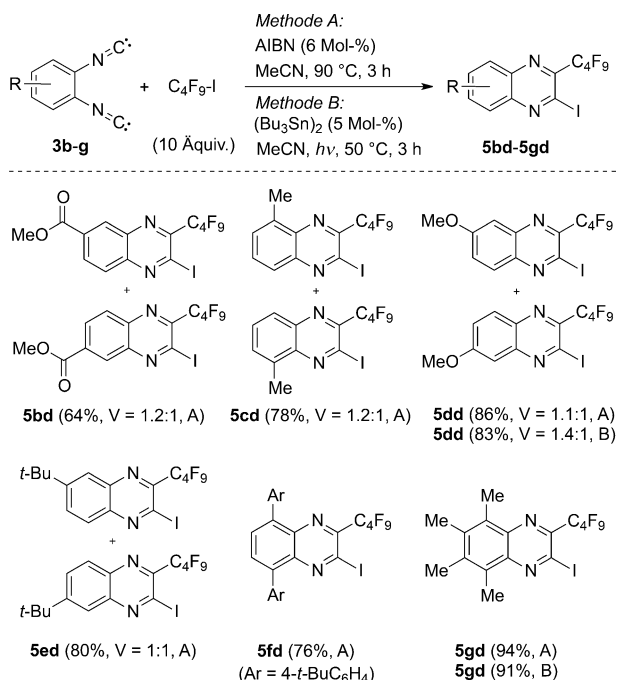
Um die Substratbreite der Kaskade zu testen, wurde Diisocyanbenzol **3a** unter den optimierten Bedingungen mit unterschiedlichen Alkylidioden umgesetzt (Methode A und B, Schema 2). Da Trifluormethyl- und Pentafluorethylidiod Gase sind, wurden diese bei –78 °C kondensiert und mit einer Spritze zugegeben. In beiden Fällen wurden aufgrund ihrer



Schema 2. Substratbreite: Variation der Iodide. [a] 20 Äquiv. Iodid wurden verwendet. [b] 20 Mol-% AIBN wurden verwendet.

Flüchtigkeit 20 Äquiv. eingesetzt und die Chinoxaline **5aa** und **5ab** in 54 % bzw. 74 % erhalten. Mit Methode B wurde für CF₃I eine höhere Ausbeute von 74 % erzielt. Die Verlängerung der Perfluoralkyl-Kette von C3 auf C8 verbesserte die Ausbeute von 78 % zu 90 % (Methode A, **5ac**–**5af**). Das C₁₀-Derivat lieferte allerdings eine niedrigere Ausbeute (78 %). Das Perfluorbutyliodid wurde zudem auch mit Methode B umgesetzt und **5ad** in 85 % gewonnen. Auch für das sterisch anspruchsvolle 2-Iodheptafluorpropan läuft die Kaskade glatt ab und **5al** fiel in 79 % Ausbeute an. Anschließend wurde die Selektivität des Prozesses bezüglich des Halogen-Transfers untersucht. Wie erwartet ist der Transfer des Chlor- und Brom-Atoms deutlich langsamer^[27] und ClCF₂CF₂I und BrCF₂CF₂I lieferten ausschließlich die Iod-Transfer-Produkte **5ah** und **5ai** mit Ausbeuten von 61–62 %. Mit Methode B verbesserte sich die Ausbeute für BrCF₂CF₂I weiter auf 85 %.

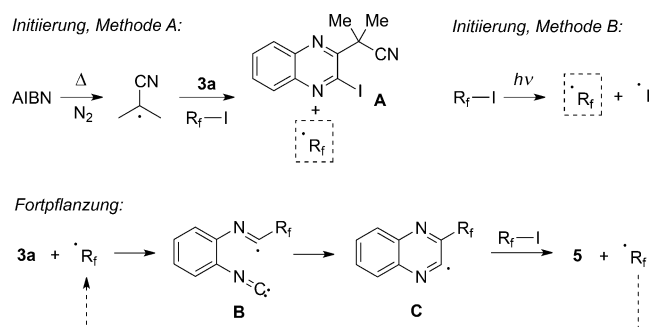
Aufgrund der geringeren Reaktivität von Perfluoralkylethylidioden wurden die Produkte **5aj** (33 %) und **5ak** (36 %) in deutlich niedrigeren Ausbeuten erhalten. Wahrscheinlich ist die Addition des Perfluoralkylethyl-Radikals langsamer als die des pyramidalen Perfluoralkyl-Radikals.^[28] Ein gutes Resultat wurde für die Reaktion mit Difluoriodessigsäureethylester erzielt (**5am**, 74 %). Wie bereits bei den Alkylradikalen festgestellt, führt das Ersetzen der aktivierenden F-Substituenten durch H-Atome auch bei den Estern zu niedrigeren Ausbeuten, wie am Beispiel der Umsetzung von Iodessigsäureethylester zu Chinoxalin **5an** gezeigt (58 %). Die Methode B ergab dabei eine leicht niedrigere Ausbeute. Als weitere nicht fluorierte Repräsentanten wurden 2-Iod-2-methylpropionitril und Cyclohexyliodid gewählt, welche die ATRA-Produkte **5ao** und **5ap** in moderaten Ausbeuten hervorbrachten.



Schema 3. Substratbreite: Variation des Isonitrils (Regioisomere wurden nicht bestimmt; V = Verhältnis).

Wir führten unsere Studien mit C₄F₉I als Alkyljodid fort und variierten die Diisonitril-Komponente (Schema 3). Für sämtliche unsymmetrischen Substrate wurde nur eine niedrige Regioselektivität beobachtet. Das Methyl-3,4-diisocyanobenzoat (**3b**) lieferte die beiden Regioisomere **5bd** in einer Gesamtausbeute von 64% im Verhältnis von 1.2:1 (Methode A). Elektronenarme Substituenten am Aromaten beeinflussen die Regioselektivität nicht, jedoch ist die Reaktivität der entsprechenden Diisocyanarene gegenüber elektrophilen Radikalen reduziert. Dies wird durch das elektronenreiche Methoxy-Derivat **3d** bestätigt, welches das entsprechende Chinoxalin **5dd** in höherer Ausbeute (86%) mit ebenfalls niedriger Regioselektivität ergab. Methode B lieferte ein ähnliches Resultat. Selbst sperrige *t*-Butyl-Gruppen konnten keine Regioselektivität erwirken und **5ed** wurde in 80% als äquimolare Mischung der beiden Isomere erhalten. Auch eine Methyl-Gruppe in *ortho*-Position induzierte keine Selektivität (**5cd**, 78%). Sogar für das sperrige Terphenyl **3f** konnten Ausbeuten von 76% erzielt werden. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass sperrige Substituenten am Isonitril nur geringe Auswirkungen auf die Reaktion ausüben. Das Tetramethyl-Derivat zeigte die höchste Reaktivität und **5gd** wurde in exzellenten Ausbeuten von 94% (Methode A) bzw. 91% (Methode B) isoliert.

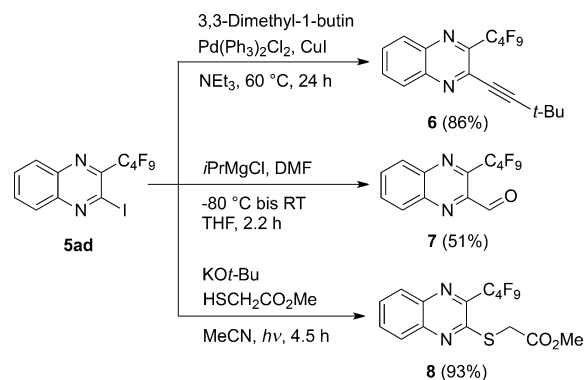
Der von uns vorgeschlagene Mechanismus der Kaskade ist in Schema 4 dargestellt. Die Methoden A und B unterscheiden sich einzig im Initiierungsschritt. Beim AIBN-Protokoll wird dieses zunächst thermisch unter Freisetzung von N₂ gespalten und das 2-Cyanopropyl-Radikal erzeugt, welches mit dem Diisonitril **3a** und dem R_f-I zum Chinoxalin **A** reagiert und dabei die Kette durch die Freisetzung des R_f-Radikals initiiert. Dasselbe Radikal kann auch durch eine



Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus der Atom-Transfer-Additionsreaktion.

Licht-induzierte C-I-Bindungshomolyse erzeugt werden (Methode B). Das R_f-Radikal addiert in der Kettenreaktion an **3a** und erzeugt das Imidoyl-Radikal **B**, welches in einer 6-*endo*-Cyclisierung zum Chinoxalinyln-Radikal **C** reagiert. Der Iod-Transfer von R_f-I zum Aryl-Radikal **C** liefert schließlich das Produkt und das R_f-Radikal, welches die Kette fort-pflanzt.

Um das Synthesepotential dieser Methode zu unterstreichen, wurden mit Chinoxalin **5ad** Folgereaktionen durchgeführt (Schema 5). Die Sonogashira-Kreuzkupplung^[29] ergab unter Standardbedingungen das Alkynylchinoxalin **6** in 86% Ausbeute. Iod-Magnesium-Austausch und nachfolgende Formylierung mit Dimethylformamid (DMF) führten zum Aldehyd **7**^[30] und nukleophile aromatische Substitution mit Methylthioglykolat lieferte den Thioether **8** in 93% Ausbeute.



Schema 5. Folgechemie.

Zusammenfassend haben wir eine neue Methode zur Herstellung von (Perfluor)alkylchinoxalinen **5** über radikalische Atom-Transfer-Additionsreaktionen ausgehend von leicht zugänglichen Diisonitrilen **3** und günstigen kommerziell erhältlichen Alkyljodiden präsentiert. Weiter stellten wir zwei unterschiedliche Initiierungsmethoden – AIBN oder Licht – vor. Beide lieferten die gewünschten Heteroaromaten in hohen Ausbeuten (bis 94%). Zudem kann dieser Prozess auch leicht im großen Maßstab durchgeführt und die Produkt-Iodchinoxaline mit nützlicher Folgechemie weiter umgesetzt werden.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die Unterstützung unserer Arbeit.

Stichwörter: (Perfluor)alkylierung · Atom-Transfer-Addition · Chinoxaline · Kaskadenreaktionen · Radikalische Additionen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11660–11663
Angew. Chem. **2016**, 128, 11832–11835

- [1] a) S. Gobec, U. Urleb in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Vol. 16* (Hrsg.: Y. Yamamoto), Thieme, Stuttgart, S. 845–911; b) V. A. Mamedov in *Quinoxalines: Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure*, Springer, Heidelberg, **2016**; A. K. Patidar, M. Jeyakandan, A. K. Mobiya, G. Selvam, *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, 3, 386.
- [2] K. Sasse, R. Wegler, G. Unterstenhöfer, F. Grewe, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 973.
- [3] G. Sakata, K. Makino, Y. Kurasawa, *Heterocycles* **1988**, 27, 2481.
- [4] O. I. El-Sabbagh, M. E. El-Sadek, S. M. Lashine, S. H. Yassin, S. M. El-Nabtity, *Med. Chem. Res.* **2009**, 18, 782.
- [5] A. Carta, G. Paglietti, M. E. Rahbar Nikookar, P. Sanna, L. Sechi, S. Zanetti, *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 355.
- [6] N. Primas, P. Suzanne, P. Verhaeghe, S. Hutter, C. Kieffer, M. Laget, A. Cohen, J. Broggi, J.-C. Lancelot, A. Lesnard, P. Dallemagne, P. Rathelot, S. Rault, P. Vanelle, N. Azas, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 83, 26.
- [7] R. W. Bürl, C. A. Luckhurst, O. Aziz, K. L. Matthews, D. Yates, K. A. Lyons, M. Beconi, G. McAllister, P. Breccia, A. J. Stott, S. D. Penrose, M. Wall, M. Lamers, P. Leonard, I. Müller, C. M. Richardson, R. Jarvis, L. Stones, S. Hughes, G. Wishart, A. F. Haughan, C. O'Connell, T. Mead, H. McNeil, J. Vann, J. Mangette, M. Maillard, V. Beaumont, I. Munoz-Sanjuan, C. Dominguez, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 9934.
- [8] O. Hinsberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 318.
- [9] Ausgewählte Beispiele: a) P. Ghosh, A. Mandal, *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, 6, 45; b) Y.-H. Cho, K.-H. Kim, C.-H. Cheon, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 901; c) Y. Chen, K. Li, M. Zhao, Y. Li, B. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1627.
- [10] Ausgewählte Beispiele: a) W. Wang, Y. Shen, X. Meng, M. Zhao, Y. Chen, B. Chen, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4514; b) T. Chen, X. Chen, J. Wei, D. Lin, Y. Xie, W. Zeng, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2078.
- [11] Y. Ito, A. Ohnishi, H. Ohsaki, M. Murakami, *Synthesis* **1988**, 714.
- [12] M. Sugimoto, Y. Ito in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Vol. 19* (Hrsg.: S.-I. Murahashi), Thieme, Stuttgart, S. 445.
- [13] Y. Ito, E. Ihara, M. Hirai, H. Ohsaki, A. Ohnishi, M. Murakami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 403.
- [14] a) Y. Ito, E. Ihara, M. Murakami, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6446; b) Y. Ito, E. Ihara, M. Murakami, *Polym. J.* **1992**, 24, 297.
- [15] M. Sugimoto, S. Collet, Y. Ito, *Org. Lett.* **2002**, 4, 351.
- [16] a) T. Pintauer, K. Matyjaszewski in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* (Hrsg.: C. Chatgililoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 1851; b) T. Pintauer, K. Matyjaszewski, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1087.
- [17] a) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5432; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5558; b) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359.
- [18] a) K. Müller, C. Feah, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881; b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
- [19] Ausgewählte Beispiele: a) M. Cushman, W. C. Wong, A. Bacher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1043; b) M. Cushman, H. Patel, A. McKenzie, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5088; c) H. Watanabe, F. Yamashita, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1941.
- [20] a) M. G. Mormino, P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1744; b) X. Lin, C. Hou, H. Li, Z. Weng, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 2075.
- [21] a) Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seible, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 14411; b) A. G. O'Brien, A. Maruyama, Y. Inokuma, M. Fujita, P. S. Baran, D. G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11868; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 12062.
- [22] Isonitrile als Radikalakzeptor: a) I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 177; b) B. Zhang, A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3505; doppelte Addition an Isonitrile: c) D. Leifert, D. G. Artiukhin, J. Neugebauer, A. Galstyan, C. A. Strasser, A. Studer, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5997.
- [23] a) D. Nanni, P. Pareschi, C. Rizzoli, P. Sgarabotto, A. Tundo, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9045; b) D. P. Curran, H. Liu, H. Josien, S.-B. Ko, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11385; c) C. M. Camaggi, R. Lardini, D. Nanni, G. Zanari, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5587; siehe auch: d) X. Sun, J. Li, Y. Ni, D. Ren, Z. Hu, S. Yu, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 1317.
- [24] a) S. Yamago, H. Miyazoe, T. Sawazaki, R. Goto, J.-i. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7517; b) S. Yamago, H. Miyazoe, R. Goto, M. Hashidume, T. Sawazaki, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3697; c) S. Yamago, H. Miyazoe, T. Nakayama, M. Miyoshi, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 117; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 121; d) C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4219.
- [25] A. Studer, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 58; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 58.
- [26] D. P. Curran, M.-H. Chen, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2489.
- [27] D. P. Curran, E. Bosch, J. Kaplan, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1826.
- [28] M. Hartmann, Y. Li, A. Studer, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 206.
- [29] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467; b) M. Armengol, J. A. Joule, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 154.
- [30] a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4438; b) W. Lin, I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4258; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4330.

Eingegangen am 21. Juni 2016

Online veröffentlicht am 11. August 2016