



Selektive Synthese teilgeschützter unsymmetrischer Biphenole durch reagens- und metallfreie anodische Kreuzkupplung

Anton Wiebe, Dieter Schollmeyer, Katrin M. Dyballa, Robert Franke und Siegfried R. Waldvogel*

Abstract: Vorgestellt wird die oxidative Kreuzkupplung von Arenen ohne Abgangsfunktionalitäten oder Katalysatoren. Die selektive Synthese teilgeschützter unsymmetrischer 2,2'-Biphenole gelang in hohen Ausbeuten an isoliertem Produkt mittels elektroorganischer Synthese. Der Einsatz von elektrischem Strom als Oxidationsmittel ist reagensfrei und verhindert somit die Bildung von Reagensabfällen. Das sichere Verfahren eignet sich für eine einfache ungeteilte Elektrolysezelle sowie für Reaktionen in großem Maßstab. Die Verwendung von O-Silyl-geschützten Phenolen resultiert sowohl in gesteigerten Ausbeuten als auch in erhöhten Selektivitäten bei der Synthese der unsymmetrischen 2,2'-Biphenole. Die Nutzung sperriger Silylgruppen zum Schützen der OH-Gruppe macht das Produkt weniger anfällig für Folgeoxidationen. Teilgeschützte 2,2'-Biphenole sind vielseitige Ausgangsverbindungen, die üblicherweise nur aufwändig in geringen Ausbeuten zugänglich sind. Diese Synthesestrategie ermöglicht eine Vielzahl neuer Substratkombinationen für oxidative Kreuzkupplungen.

Die selektive C-C-Bindungsknüpfung zwischen unterschiedlichen Molekülen ist eine der wichtigsten Reaktionstypen der modernen organischen Chemie.^[1] Diese Transformation wird beispielsweise für die Synthese komplexer Kohlenstoffgerüste genutzt. Deshalb sind C-C-Kreuzkupplungen unverzichtbar in einer Vielzahl von Disziplinen wie der Biochemie,^[2,3] den Materialwissenschaften^[4] sowie der Pharmazie.^[5,6] Insbesondere zeigen unsymmetrische 2,2'-Biphenole außergewöhnliche Eigenschaften z.B. als Ligandenbausteine für die homogene Katalyse^[7] sowie in biologisch aktiven Substanzen^[3] und Naturstoffen.^[5] Dementsprechend ist der effiziente und selektive Zugang zu diesem Strukturmotiv von besonderem Interesse.^[8,9] Die klassische Herstellung unsymmetrischer 2,2'-Biphenole erfolgt durch übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplung.^[8,10] Für diese Syn-

thesestrategie müssen die Substrate vorab durch spezielle Abgangsfunktionalitäten vorbereitet werden. Diese Aktivierung muss häufig unter hohem Syntheseaufwand und bei drastischen Reaktionsbedingungen erfolgen. Die Kombination aus genau diesen Abgangsfunktionalitäten und komplexen sowie teuren Katalysatoren (z.B. Palladiumsysteme) ergibt große Mengen toxischen Reaktionsabfalls bei der Kreuzkupplung. Aus diesem Grund ist die Entwicklung oxidativer Kreuzkupplungen über direkte C-H-Aktivierung aktuell von großem Interesse für nachhaltige Prozesse.^[11–15] Es gibt bereits eine Auswahl effizienter Lösungsansätze.^[12,16] Einfache oder doppelte C-H-Aktivierung kann in Gegenwart von dirigierenden Gruppen beispielsweise durch Übergangsmetallkatalyse realisiert werden.^[16,17] Eine indirekte oxidative Kreuzkupplung (in zwei Stufen) kann durch vorgenannte Oxidation eines Kupplungspartners erreicht werden, wenn die eigentliche Kreuzkupplung zeitlich und räumlich getrennt erfolgt. Zur Synthese unsymmetrischer 2,2'-Biphenole werden zunächst Chinonmonoacetale hergestellt, die in einem zweiten Schritt mit einem weiteren Phenol zur Kupplung gebracht werden.^[18] Eine elegante elektrochemische Alternative ist die so genannte Kationen-Pool-Methode nach Yoshida et al., bei der die Bildung von Homokupplungsprodukten unterbunden werden kann.^[13] Die direkte oxidative Kreuzkupplung aromatischer Verbindungen erfolgt am effektivsten in Lösungsmitteln wie 1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (HFIP), die in der Lage sind, reaktive Intermediate zu stabilisieren.^[19] Die Funktion dieses speziellen Lösungsmittels und der Ursprung der Selektivität bei oxidativen Kreuzkupplungen können auf die stark unterschiedliche Solvatation der einzelnen Kupplungspartner zurückgeführt werden, wodurch eine Entkopplung des Reduktionspotentials von der Nukleophilie erreicht wird.^[20] Lösungsmittel mit ähnlichen Eigenschaften erfordern die Fähigkeit zum Aufbau starker Wasserstoffbrücken, z.B. bei Ameisensäure.^[11,21] Allerdings zeigt ausschließlich HFIP die benötigte anodische Stabilität. Die oxidative Bildung von Phenoxyradikalen kann beispielsweise durch hypervalente Iodverbindungen,^[22] Eisen-katalysierte Spaltung von Peroxiden^[14] oder direkte Elektrolyse^[11,20,23] erfolgen. Allerdings kann aus sicherheitstechnischen Gründen ausschließlich die letztgenannte Methode für Synthesen im technischen Maßstab genutzt werden, da hier die Reaktion durch Abstellen des Stromes sehr einfach kontrollierbar ist. Die Bildung reaktiver Intermediate durch Elektrolyse ist darüber hinaus außerordentlich atomökonomisch und kosteneffizient.^[24] Phenole neigen bei Reaktion an der Anode jedoch typischerweise zur Bildung komplexer Produktgemische.^[25] Kürzlich haben wir eine Methode für die selektive Synthese

[*] A. Wiebe, Dr. D. Schollmeyer, Prof. Dr. S. R. Waldvogel

Institut für Organische Chemie
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)
E-Mail: waldvogel@uni-mainz.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-mainz.de/OC/AK-Waldvogel/>

Dr. K. M. Dyballa, Prof. Dr. R. Franke
Evonik Performance Materials GmbH
Marl (Deutschland)

Prof. Dr. R. Franke
Lehrstuhl für Theoretische Chemie
Ruhr-Universität Bochum (Deutschland)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201604321> zu finden.

ungeschützter 2,2'-Biphenole mittels anodischer C-C-Kreuzkupplung von Phenolen in ungeteilten Zellen unter Verwendung von HFIP entwickelt.^[11]

Nachfolgende chemo- und regioselektive Transformationen an 2,2'-Biphenolen zu unsymmetrischen Strukturen, wie Liganden für die Katalyse oder Protein-Protein-Wechselwirkungsinhibitoren, sind anspruchsvoll, da beide Hydroxygruppen chemisch ähnlich reaktiv sind.^[26] Dieses Problem kann durch die Blockierung einer Hydroxygruppe mit einer einfach abspaltbaren Schutzgruppe gelöst werden (Abbildung 1). Bekannte Verfahren zur Blockierung nur einer Hy-

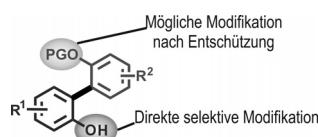
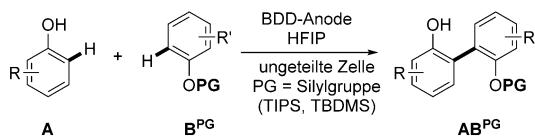


Abbildung 1. Konzept der selektiven Modifikation von Hydroxygruppen durch partielle Schützung unsymmetrischer Biphenole. PG: Schutzgruppe.

droxygruppe von unsymmetrischen 2,2'-Biphenolen werden durch die Verwendung geringer Mengen der Schutzgruppe oder teilweise Abspaltung der Schutzgruppe vollständig geschützter Biphenole realisiert. Diese Verfahren führen generell zu komplexen Produktgemischen, erfordern eine aufwändige Reinigung und führen insgesamt zu geringen Ausbeuten des gewünschten Produktes.^[27] Infolgedessen ist ein neues, leistungsfähiges und atomeffizientes Verfahren zur Synthese dieser Substanzklasse gewünscht.

Hier berichten wir über die erste direkte, selektive Synthese teilweise Silyl-geschützter unsymmetrischer Biphenole durch oxidative Kreuzkupplung. Zur direkten Synthese solcher Biphenole wurde das ungeschützte Phenol **A** in Gegenwart eines geschützten Phenols **B** elektrolysiert (Schema 1). Typischerweise hat Substrat **A** ein niedrigeres



Schema 1. Allgemeines Syntheseschema zur anodischen Herstellung teilgeschützter unsymmetrischer Biphenole.

Oxidationspotential und wird bevorzugt an der Anode umgesetzt. Um die Bildung des Kreuzkupplungsproduktes gegenüber jener des Homokupplungsproduktes statistisch zu fördern, wird Komponente **B** im zwei- bis dreifachen Überschuss eingesetzt. Um eine unkontrollierte Mineralisation oder Oligomerisation zu vermeiden, ist die Stabilisierung der reaktiven Intermediate essenziell. Die einzigartigen Eigenschaften von HFIP und der positive Effekt von protischen Additiven wie Wasser oder Methanol auf die Ausbeute und Selektivität bei dieser Reaktion wurden vor kurzem beschrieben.^[11, 20, 28]

Maßgeblich für eine erfolgreiche Synthese unter den Elektrolysebedingungen ist die Stabilität der eingesetzten Schutzgruppen. Zusätzlich sollte die verwendete Schutzgruppe minimalen Einfluss auf die elektronischen Eigenchaften der eingesetzten Phenole haben. Diese Voraussetzungen werden z.B. von Alkyl- oder Silylresten erfüllt. Die später leicht zu bewältigende Abspaltung der Silylgruppen animierte uns dazu, diese einzusetzen. Die Schützung von Phenolen als Silylether ist ein gebräuchliches Verfahren, und die entsprechenden Silylether können unter Standardbedingungen einfach in nahezu quantitativer Ausbeute aus den entsprechenden Phenolen hergestellt werden.^[29] Erste elektroorganische Testreaktionen^[30] zeigten, dass Trimethylsilyl-(TMS)-Ether nicht unter den gegebenen Elektrolysebedingungen stabil waren und ausschließlich ungeschützte unsymmetrische Biphenole erhalten werden konnten. Allerdings wiesen die sterisch anspruchsvolleren Schutzgruppen wie Triisopropylsilyl (TIPS) oder Dimethyl-*tert*-butylsilyl (TBDMS) eine ausreichende Stabilität auf und eröffneten so den Zugang zu den gewünschten teilgeschützten Kreuzkupplungsprodukten. Um aussagekräftige Ausbeuten zu erzielen und die Brauchbarkeit der Methode zu überprüfen, wurden die Testreaktionen der anodischen Kreuzkupplungsreaktion im präparativen Maßstab wiederholt. Hierbei zeigten die Dimethyl-*tert*-butylsilylether durchweg geringere Ausbeuten für die gewünschten Produkte (Tabelle 1). Generell wurden unter Verwendung von Triisopropylsilylern der Phenole beträchtlich höhere Ausbeuten erzielt, da es hierbei nicht zur Abspaltung der Schutzgruppe bei der Elektrolyse kam.

Die in Tabelle 1 gezeigten Substratkombinationen wurden unter identischen Elektrolysebedingungen bereits in der Vergangenheit ohne Schutzgruppen durchgeführt.^[11] Die erhaltenen Ausbeuten unter Verwendung der TIPS-Ether sind in allen Fällen wesentlich höher als bei den Reaktionen der anodischen Kreuzkupplung für die ungeschützten Derivate.

Tabelle 1: Effekt von Silylgruppen bei der anodischen Kreuzkupplung von Phenolen im präparativen Maßstab.

Nr.	Produkt	Ausbeute ^[c]
1		81% (PG = TIPS) 44% (PG = TBDMS)
		44% (PG = TBDMS)
2		70% (PG = TIPS) 51% (PG = TBDMS)
		51% (PG = TBDMS)

[a] Elektrolysebedingungen: 50 °C, galvanostatisch ($j = 2.8 \text{ mA cm}^{-2}$), BDD-Anode, BDD-Kathode, ungeteilte Becherglaszelle, $Q = 2 \text{ F}$ (Phenol **A**), Leitsalz: 0.09 M $[\text{Bu}_3\text{NMe}]_2\text{O}\text{SOMe}$, Verhältnis **A/B**^{PG} = 1:3. Homokupplungsprodukte wurden mittels GC nicht detektiert. [b] Elektrolysebedingungen: 50 °C, galvanostatisch ($j = 2.8 \text{ mA cm}^{-2}$), BDD-Anode, Nickel-Netz-Kathode, ungeteilte L-Zelle, $Q = 2 \text{ F}$ (Phenol **A**), Leitsalz: 0.09 M $[\text{Bu}_3\text{NMe}]_2\text{O}\text{SOMe}$. Homokupplungsprodukte wurden mittels GC nicht detektiert. [c] Ausbeuten an isoliertem Produkt.

Der Einsatz der TIPS-Ether zeigt bemerkenswert positive Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit der elektrochemischen Kreuzkupplung. Die erhaltenen Ausbeuten für die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte sind außerordentlich hoch. Gegenüber den Ausbeuten bei direkten elektrochemischen Kreuzkupplungen ungeschützter Phenole^[11] und Phenol-Aren-Kreuzkupplungen^[28] sind die Ausbeuten der gezeigten Kreuzkupplungsprodukte (Schema 2), bei gleichen Elektrolysebedingungen, signifikant höher. Eine mögliche Erklärung für die verbesserten Ausbeuten besteht in einer Kombination aus zwei sich ergänzenden Effekten: Der Einsatz einer sterisch anspruchsvollen Silylgruppe in den **B**-Komponenten führt zu einer starken Verdrillung entlang der entstandenen Biarylachse der Kreuzkupplungsprodukte. Die

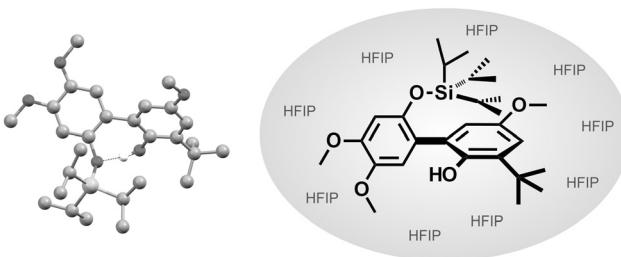
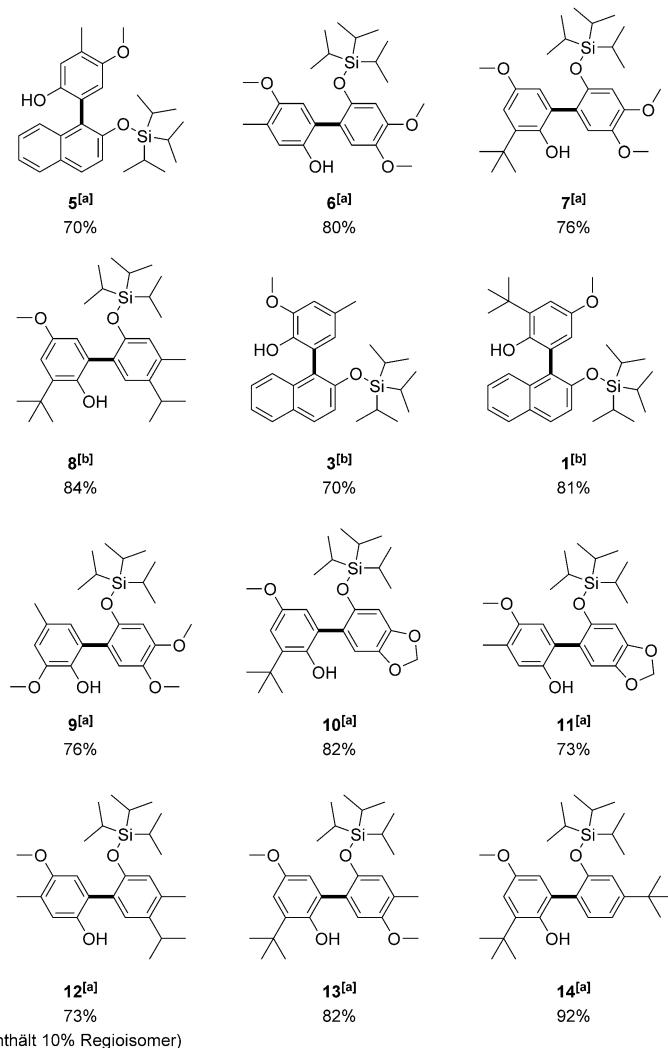


Abbildung 2. Links: Molekülstruktur von 7. Gezeigt ist die Verdrillung der teilgeschützten Biphenole aufgrund der sterisch anspruchsvollen TIPS-Gruppe. Die Wasserstoffbrücke ist durch die gestrichelte Linie dargestellt. Die Strukturdaten wurden durch Einkristallstrukturanalyse erhalten (siehe SI). Rechts: Solvatation des Biphenols mit HFIP, dargestellt durch die Ellipse.



Schema 2. Produktvielfalt der teilgeschützten unsymmetrischen Biphenole mit Ausbeuten an isoliertem Produkt. [a] Elektrolysebedingungen: 50 °C, galvanostatisch ($j=2.8 \text{ mA cm}^{-2}$), BDD-Anode, BDD-Kathode, ungeteilte Becherglaszelle, $Q=2 \text{ F}$ (Phenol A), Leitsalz: 0.09 M $[\text{Bu}_3\text{NMe}]_3\text{O}_3\text{SOMe}$, Verhältnis $\mathbf{A}/\mathbf{B}^{\text{PG}}=1:3$. Homokupplungsprodukte wurden mittels GC nicht detektiert. [b] Elektrolysebedingungen: 50 °C, galvanostatisch ($j=2.8 \text{ mA cm}^{-2}$), BDD-Anode, Nickel-Netz-Kathode, ungeteilte L-zelle, $Q=2 \text{ F}$ (Phenol A), Leitsalz: 0.09 M $[\text{Bu}_3\text{NMe}]_3\text{O}_3\text{SOMe}$, Verhältnis $\mathbf{A}/\mathbf{B}^{\text{PG}}=1:3$. Homokupplungsprodukte wurden mittels GC nicht detektiert.

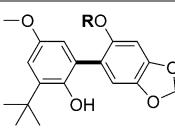
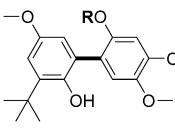
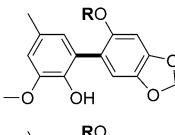
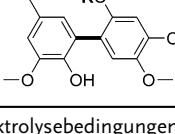
attraktive intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxygruppe und dem Silylether limitiert diesen Torsionswinkel auf ungefähr 53°, wodurch beide π -Systeme nicht in Konjugation stehen (Abbildung 2). Folglich wirken die Arylgruppen in diesem Fall jeweils als elektronenziehender Substituent und erzeugen ein weniger ausgedehntes π -System im finalen Produkt, das dadurch nicht zur Überoxidation neigt.^[31]

Darüber hinaus sind beide Arylgruppen selbst weiterhin elektronenreich und werden stark durch HFIP solvatisiert. Aus diesem Grund weisen beide Einheiten eine wesentlich verringerte Nukleophilie auf und gehen keine Folgekupplungen ein. Die außerordentliche Lipophilie der TIPS-Gruppe verstärkt diesen Solvationseffekt. Dieser nützliche sowie einzigartige Lösungsmittelleffekt von HFIP erweitert das Substratspektrum für anodische Kreuzkupplungen und eröffnet so den Zugang zu neuen 2,2'-Biphenolen. In der Vergangenheit waren vor allem sehr elektronenreiche Phenole, wie 3,4-Dimethoxyphenol und 5-Hydroxybenzo-1,3-dioxol, sehr anspruchsvolle Substrate für die elektrochemische Kreuzkupplung. Wegen ihrer ausgeprägten Nukleophilie neigen diese Substrate zu Homokupplungen oder zu unkontrollierter Polymerisation unter den gegebenen Elektrolysebedingungen (Tabelle 2). Hier konnte ausschließlich für Nr. 2 (Tabelle 2) das Kreuzkupplungsprodukt durch GC-Analytik in Spuren nachgewiesen werden.

Durch die Schützung als TIPS-Ether konnte diese Problematik umgangen und das Substratspektrum wesentlich erweitert werden. Aufgrund der Lösungsmittelleffekte in HFIP werden die entsprechenden TIPS-Ether nicht einfach an der Anode oxidiert. Deshalb können diese als **B**-Komponenten verwendet werden, ohne Homokupplungsprodukte zu bilden oder elektrochemisch abgebaut zu werden.

Die verbleibende Nukleophilie wird für den Angriff der geschützten **B**-Komponenten zur Bildung der Kreuzkupplungsprodukte genutzt. Die Kupplung von Phenolen mit den entsprechenden TIPS-geschützten Komponenten resultiert in allen Fällen in der Bildung des Kreuzkupplungsproduktes in hohen Ausbeuten und mit exklusiver Selektivität (Schema 2, Substrate 6,

Tabelle 2: Einfluss der TIPS-Gruppe auf den Verlauf der anodischen Kreuzkupplung von Phenolen.

Nr. ^[a]	Produkt	Menge des Kreuzkupplungsproduktes laut GC-Analytik ^[b]
1		39 % (R = TIPS) – (R = H)
2		37 % (R = TIPS) 13 % (R = H)
3		26 % (R = TIPS) – (R = H)
4		30 % (R = TIPS) – (R = H)

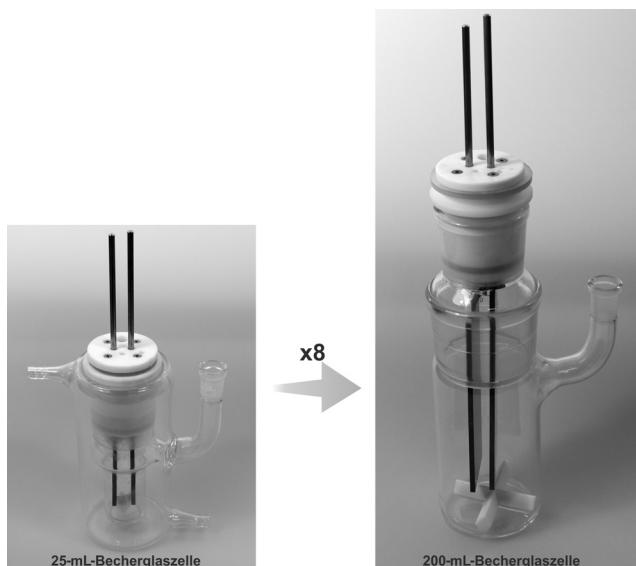
[a] Elektrolysebedingungen: 50 °C, galvanostatisch ($j = 2.8 \text{ mA cm}^{-2}$), BDD-Anode, BDD-Kathode, ungeteilte Becherglaszelle, $Q = 2 \text{ F}$ (Phenol **A**), Leitsalz: 0.09 M $[\text{Bu}_3\text{NMe}]_2\text{O}_2\text{SOMe}$, Verhältnis **A/B**^{PG} = 1:3.

[b] GC-Analytik wurde mit dem unbehandelten Reaktionsgemisch durchgeführt, das einen Überschuss der **B**-Komponente enthielt. Die GC-Signale wurden mittels GCMS zugeordnet.

7, 9–11). Lediglich bei der Synthese von Produkt **10** (Schema 2) wurden Spuren des Homokupplungsproduktes **BB** (3 % laut GC-Analytik) beobachtet. Alle isolierten Produkte wurden vollständig charakterisiert und die Strukturen unter anderem bei Vorhandensein geeigneter Einkristalle mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Hintergrundinformationen (SI)).

Die elektrochemische Reaktion ist einfach durchführbar, da ausschließlich eine simple Zwei-Elektroden-Anordnung in einer Becherglaszelle benötigt wird. Außerdem wird die Elektrolyse unter galvanostatischen Bedingungen durchgeführt, wodurch sich der apparative Aufwand wesentlich vereinfacht. Um die Nützlichkeit und die robuste Natur dieser elektrochemischen Methode zu belegen, wurde die Synthese von **8** auf einen größeren Maßstab übertragen: von einer 25-mL-Becherglaszelle (mit 3.78 mmol **A** und 11.35 mmol **B**) hin zu einer 200-mL-Becherglaszelle (30.28 mmol **A** und 60.56 mmol **B**; Abbildung 3). Dies schließt nicht nur die Skalierung um den Faktor 8 ein, sondern zusätzlich eine Optimierung des eingesetzten Verhältnisses **A/B** von 1:3 auf 1:2. Die Verwendung der gleichen Elektrolysebedingungen liefert hierbei trotzdem die gleiche Ausbeute von 84 % (12.5 g) an **8**. Zusätzlich konnten in diesem Fall keine weiteren Nebenprodukte per GC-Analytik festgestellt werden.

Wir haben eine neue und besonders effiziente Strategie zur Synthese teilgeschützter unsymmetrischer 2,2'-Biphenole unter Verwendung von sterisch anspruchsvollen Silylgruppen entwickelt. Entscheidend für die hohen Ausbeuten und außerordentlichen Selektivitäten dieses Verfahrens sind die Verdrillung des Biarylproduktes und der Lösungsmittelleffekt von HFIP, der die Nukleophilie des Kupplungspartners kon-

**Abbildung 3.** Hochskalierung der elektrochemischen Kreuzkupplung.

trolliert. Die Verwendung von elektrischem Strom resultiert in einer besonders nachhaltigen, metall- und reagensfreien Transformation. Das Verfahren ist einfach durchführbar, da ausschließlich ungeteilte Zellen in Kombination mit einer Zwei-Elektroden-Anordnung verwendet werden. Die Robustheit der elektrochemischen Reaktion konnte durch die einfache Skalierbarkeit auf bis zu 30 mmol Ausgangsverbindung demonstriert werden. Die gefundenen Substratkombinationen können wahrscheinlich ebenfalls für weitere C-H-aktivierende Kreuzkupplungsmethoden auf Basis herkömmlicher Oxidationsmittel genutzt werden. Zusätzlich scheint die Kontrolle des Oxidationspotentials von Kupplungskomponenten durch Lösungsmittelleffekte und Konformationskontrolle ein allgemeingültiges Konzept zu sein, das in naher Zukunft beschrieben werden wird.

Danksagung

S.R.W. dankt der DFG (Wa1278/14-1) für die Unterstützung. A.W. dankt dem Max Planck Graduate Center für die Gewährung eines Stipendiums.

Stichwörter: Biaryle · C-C-Kupplungen · C-H-Aktivierung · Elektrochemie · Schutzgruppen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11801–11805
Angew. Chem. **2016**, *128*, 11979–11983

- [1] a) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722–6737; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854–6869; b) E.-i. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870–6897.
- [2] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breunig, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639.
- [3] J.-S. Chen, Y.-L. Chen, A. S. Greenberg, Y.-J. Chen, S.-M. Wang, *J. Cell. Biochem.* **2005**, *94*, 1028–1037.

- [4] a) K. Okamoto, J. Zhang, J. B. Housekeeper, S. R. Marder, C. K. Luscombe, *Macromolecules* **2013**, *46*, 8059–8078; b) M. Hoyos, M. L. Turner, O. Navarro, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3263–3290; c) C. Böttcher, G. Zeyat, S. A. Ahmed, E. Irran, T. Cordes, C. Elsner, W. Zinth, K. Rueck-Braun, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 25, 1–7; d) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E.-i. Negishi), Wiley, New York, **2002**.
- [5] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254.
- [6] a) J. Schimana, K. Gebhardt, A. Höltzel, D. G. Schmid, R. Süssmuth, J. Müller, R. Pukall, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 565–570; b) A. F. P. Biajoli, C. S. Schwalm, J. Limberger, T. S. Claudino, A. L. Monteiro, *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186–2214; c) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250.
- [7] a) A. Boudier, P.-A. R. Breuil, L. Magna, H. Olivier-Bourbigou, P. Braunstein, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 12995–12998; b) A. Vidal-Ferran, I. Mon, A. Bauzá, A. Frontera, L. Rovira, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11417–11426; c) Y.-J. Liu, Z.-Z. Zhang, S.-Y. Yan, Y.-H. Liu, B.-F. Shi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7899–7902; d) R. Franke, D. Selent, A. Börner, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5675–5732.
- [8] B. Schmidt, M. Riemer, M. Karras, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8680–8688.
- [9] K.-S. Masters, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 866–869; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 899–903.
- [10] a) R. Francke, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4288–4291; b) E. Moreno, L. A. Nolasco, L. Caggiano, R. F. W. Jackson, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3639–3647; c) R. M. Denton, J. T. Scragg, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5629–5635.
- [11] 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.
- [12] N. Y. More, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3042–3045.
- [13] T. Morofuji, A. Shimizu, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7259–7262; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7371–7374.
- [14] A. Libman, H. Shalit, Y. Vainer, S. Narute, S. Kozuch, D. Pappo, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11453–11460.
- [15] Y. E. Lee, T. Cao, C. Torruellas, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6782–6785.
- [16] I. Hussain, T. Singh, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1661–1696.
- [17] G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447–2464.
- [18] T. Dohi, N. Washimi, T. Kamitanaka, K.-i. Fukushima, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6142–6146; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6266–6270.
- [19] a) L. Eberson, M. P. Hartshorn, O. Persson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1735–1744; b) M. Lucarini, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, M. Guerra, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8318–8329.
- [20] B. Elsler, A. Wiebe, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12321–12325.
- [21] A. Berkessel, J. A. Adrio, D. Hüttenhain, J. M. Neudörfl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8421–8426.
- [22] Y. Kita, T. Dohi, *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 886–906.
- [23] a) A. Kirste, S. Hayashi, G. Schnakenburg, I. M. Malkowsky, F. Stecker, A. Fischer, T. Fuchigami, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14164–14169; b) A. Kirste, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3126–3129.
- [24] H. J. Schäfer, *C. R. Chim.* **2011**, *14*, 745–765.
- [25] a) I. M. Malkowsky, C. E. Rommel, K. Wedeking, R. Fröhlich, K. Bergander, M. Nieger, C. Quaiser, U. Griesbach, H. Pütter, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 241–245; b) J. Barjau, P. Koenigs, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Synlett* **2008**, 2309–2312; c) J. Barjau, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1415–1419; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1451–1455; d) S. R. Waldvogel, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1055–1063.
- [26] D. J. Trader, E. E. Carlson, *Mol. BioSyst.* **2012**, *8*, 2484–2493.
- [27] a) N. Nishimura, K. Yoza, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 777–790; b) R. Francke, R. Reingruber, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 4709–4714.
- [28] A. Kirste, B. Elsler, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3571–3576.
- [29] a) D. S. Mortensen, S. M. Perrin-Ninkovic, R. Harris, B. G. S. Lee, G. Shevlin, M. Hickman, G. Khambatta, R. R. Bisonette, K. E. Fultz, S. Sankar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6793–6799; b) P. Magnus, K. D. Marks, A. Meis, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3872–3877; c) A. Kamal, S. R. Vangala, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4442–4448; d) E. M. Phillips, T. Mesganaw, A. Patel, S. Duttywiler, B. Q. Mercado, K. N. Houk, J. A. Ellman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12044–12048; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12212–12216.
- [30] C. Gütz, B. Klöckner, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 26–32.
- [31] M. Schubert, P. Franzmann, A. Wünsche von Leupoldt, K. Koszinowski, K. Heinze, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1156–1159; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 1168–1172.

Eingegangen am 4. Mai 2016,
veränderte Fassung am 2. Juni 2016
Online veröffentlicht am 12. Juli 2016