

C-H-Aktivierung

Photoinduzierte Rutheniumkatalysierte C-H-Arylierungen bei Umgebungstemperatur

Korkit Korvorapun⁺, Julia Struwe⁺, Rositha Kuniyil, Agnese Zangarelli, Anna Casnati, Marjo Waeterschoot und Lutz Ackermann*

In memoriam Rolf Huisgen

Abstract: Rutheniumkatalysierte C-H-Arylierungen wurden bei Umgebungstemperatur durch sichtbares Licht ohne zusätzlichen Photokatalysator ermöglicht. Die Robustheit dieser rutheniumkatalysierten C-H-Funktionalisierung wurde in einer breiten Auswahl von sensitiven funktionellen Gruppen und synthetisch nützlichen Pyrazolen, Triazolen und empfindlichen Nucleosiden und Nucleotiden sowie durch mehrfache C-H-Funktionalisierungen verdeutlicht. Biscyclometallierte Rutheniumkomplexe wurden als Schlüsselintermediate in der Photoredox-Rutheniumkatalyse durch detaillierte rechnerische und experimentelle mechanistische Studien identifiziert. Berechnungen deuten darauf hin, dass eine in situ gebildete, photoaktive Rutheniumspezies vorzugsweise einen Inner-Sphere-Elektronentransfer durchläuft.

Einleitung

Während des letzten Jahrzehnts hat sich die Übergangsmetallkatalysierte C-H-Funktionalisierung zu einer leistungsstarken Methode in der molekularen Synthese entwickelt^[1] insbesondere durch beachtliche Fortschritte der Rutheniumkatalyse.^[2] Vor allem C-H-Arylierungen^[3] haben eine bedeutende Rolle in den Materialwissenschaften, im Pflanzenschutz und in der Medikamentenentwicklung gespielt.^[4] Rutheniumkatalysierte C-H-Arylierungen wurden in Folge dessen für die Synthese von biologisch aktiven Verbindungen genutzt, wie zum Beispiel Anacetrapib, Valsartan und Candesartan durch Ouellet bei Merck,^[5] Ackermann^[6] und Seki^[7] (Abbildung 1 a). Des Weiteren haben rutheniumkatalysierte

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 18103–18109

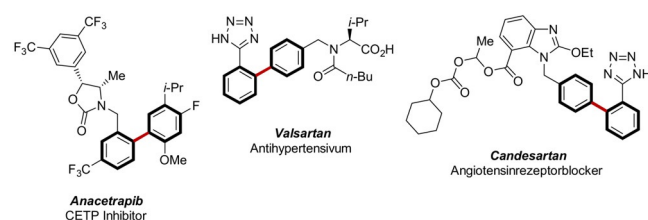
Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202003035

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202003035

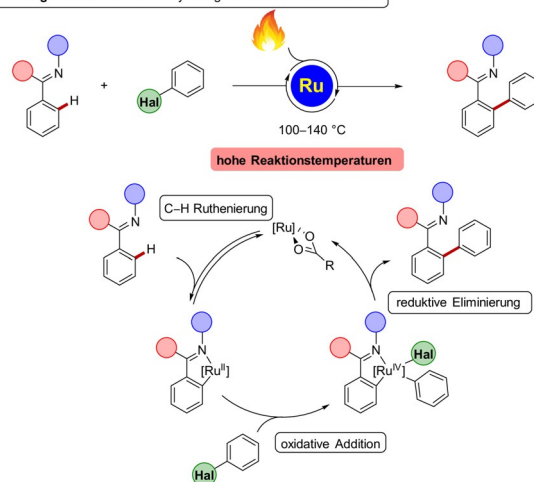
C-H-Arylierungen die Funktionalisierung von Peptiden^[8] und Nucleosiden^[9] in einer späten Phase ermöglicht.

Trotz dieser wesentlichen Fortschritte beschränken hohe Reaktionstemperaturen von typischerweise 100–140 °C rutheniumkatalysierte C-H-Arylierungen (Abbildung 1 b).^[10] Der Mechanismus der rutheniumkatalysierten direkten Arylierungen mit Haloarylverbindungen wurde bisher allgemein

a) Ausgewählte Beispiele für bioaktive Biarylverbindungen



b) Vorherige Arbeit: ortho-C-H Arylierung - thermisch 100–140 °C



c) Diese Arbeit: ortho-C-H Arylierung - photoredox

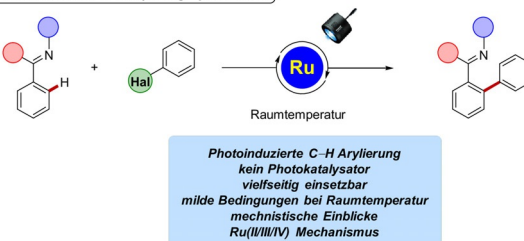


Abbildung 1. (a) Bioaktive Biaryle und rutheniumkatalysierte C-H-Arylierung; (b) unter thermischen Reaktionsbedingungen und (c) unter photoredox Bedingungen.

[*] K. Korvorapun,^[†] J. Struwe,^[†] Dr. R. Kuniyil, A. Zangarelli, A. Casnati, M. Waeterschoot, Prof. Dr. L. Ackermann
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie, Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstrasse 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
E-Mail: Lutz.Ackermann@chemie.uni-goettingen.de
Homepage: <http://www.ackermann.chemie.uni-goettingen.de/>

[†] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter:

<https://doi.org/10.1002/ange.202003035> zu finden.

© 2020 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial License, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.

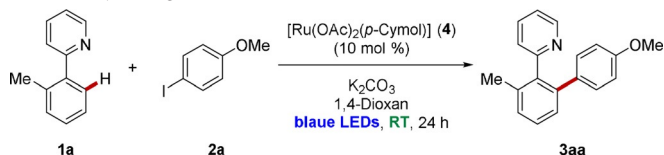
mit einem Ruthenium(II/IV)-Verlauf durch oxidative Addition und reduktive Eliminierung beschrieben.^[10k]

Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht^[11] ermöglicht die direkte Transformation bei Umgebungstemperatur, allerdings wurden zusätzliche Iridium^[12] oder Ruthenium-Photokatalysatoren^[13] in diesen Umsetzungen benötigt, die unter anderem von MacMillan, Molander und Doyle berichtet wurden. Im Gegensatz dazu haben Ackermann^[14] und Greaney^[15] kürzlich eine photoinduzierte, rutheniumkatalysierte, *meta*-C-H-Alkylierung publiziert. Nach dem Einreichen des aktuellen Manuskripts berichtete Greaney von einer rutheniumkatalysierten Arylierung von Phenylpyridinen unter Verwendung von sichtbarem Licht, wobei hier ein Ablauf über oxidative Addition/reduktive Eliminierung vorgeschlagen wurde.^[16] Innerhalb unserer Forschung zur nachhaltigen C-H-Aktivierung,^[17] haben wir nun die erste lichtinduzierte, rutheniumkatalysierte C-H-Arylierung bei Umgebungstemperatur entwickelt (Abbildung 1c). Bemerkenswerte Eigenschaften unserer Strategie beinhalten (i) einen vielfältigen Ruthenium(II)biscarboxylat-Katalysator mit zweifacher Funktion für selektive direkte Arylierungen, (ii) durch sichtbares Licht induzierte C-H-Aktivierung, (iii) Reaktion bei Umgebungstemperatur ohne Verwendung von einem zusätzlichen Photokatalysator, (iv) vielfältige C-H-Arylierungen an transformierbaren Arenen und biorelevanten Purinen und (v) mechanistische Einblicke durch Experiment und Berechnung, die einen Ruthenium(II/III/IV) Mechanismus unterstützen.

Ergebnisse und Diskussion

Wir begannen unsere Studien mit der Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen für die gewünschte C-H-Arylierung von Aren **1a** mit 4-Iodanisol (**2a**) (Tabelle 1).^[18] Carboxylatunterstützung^[19] erwies sich als bedeutungsvoll für die *ortho*-C-H-Arylierung (Einträge 1–4). Wir fanden heraus, dass $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(p\text{-Cymol})]$ (**4**) in 1,4-Dioxan der effizienteste Katalysator ist (Eintrag 1). Kationische Ruthenium(II)-Komplexe lieferten in DMA als Lösungsmittel ebenfalls das *ortho*-arylierte Produkt **3aa**, wenn auch nur in moderater Ausbeute (Einträge 5–6). Andere Rutheniumquellen wie $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ und $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, konnten die Umsetzung zum gewünschten Produkt **3aa** nicht katalysieren (Eintrag 7). Kontrollexperimente bestätigten die essentielle Rolle des Rutheniumkatalysators (Eintrag 8), der Base (Eintrag 9) und des blauen Lichtes (Eintrag 10). In Abwesenheit des Lichtes verlief die Reaktion selbst bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C nur langsam ab, wodurch die wichtige Rolle von sichtbarem Licht auf die C-H-Arylierung veranschaulicht werden konnte. Darüber hinaus konnten auch Arylbromide, -chloride und -triflate mit guten Ausbeuten zu dem entsprechenden Produkt **3aa** umgesetzt werden (Eintrag 11).^[18] Während thermische C-H-Arylierung mit verschiedenen Halogeniden nach einem Ruthenium(II/IV)-Verlauf^[10j] ermöglicht wurden, ermöglichte die Verwendung von einer geeigneten Lichtquelle die erste Arylierung bei Umgebungstemperatur, welche einer thermischen Reaktion selbst bei 100 °C überlegen ist.

Tabelle 1: Optimierung der photoinduzierten Ruthenium(II)-katalysierten C-H-Arylierung.

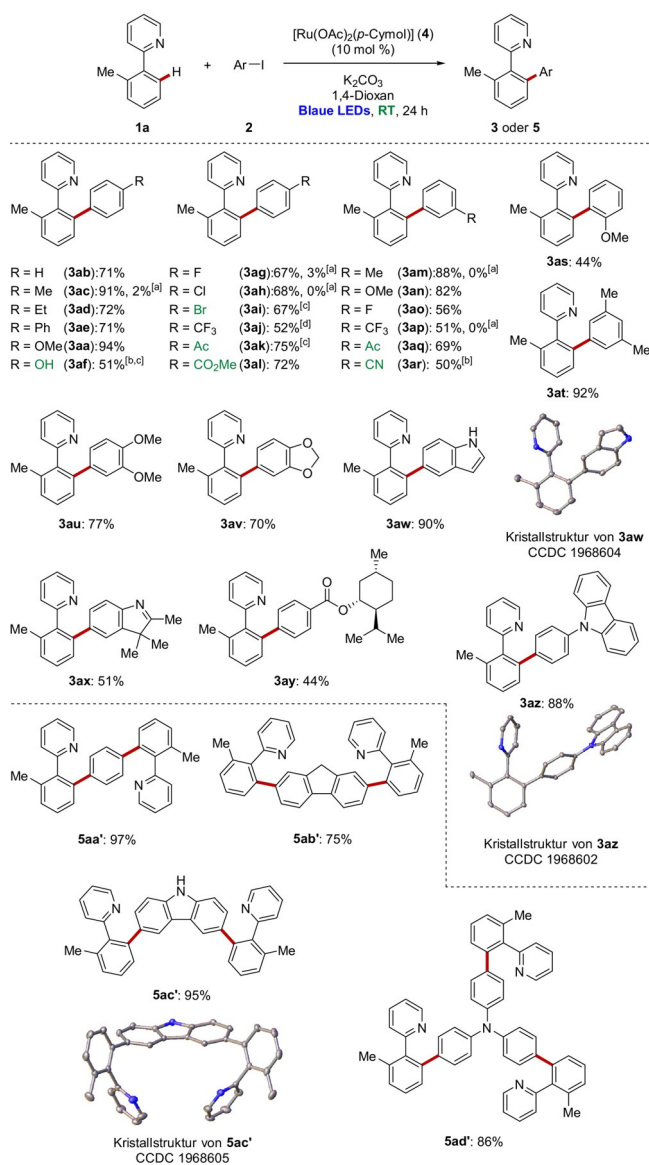


Eintrag	Abweichung von den Standardbedingungen	Ausbeute [%] ^[a]
1	keine	94
2	$[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymol})]_2$ anstelle von 4	(6)
3	$[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymol})]_2$ anstelle von 4 und KOAc anstelle von K_2CO_3	90
4	<i>n</i> -Bu ₄ NOAc anstelle von K_2CO_3	78
5	$[\text{Ru}(\text{N}t\text{-Bu})_6][\text{PF}_6]_2$ anstelle von 4 und MesCO ₂ H (30 mol %) als Additiv	(4)
6	$[\text{Ru}(\text{N}t\text{-Bu})_6][\text{PF}_6]_2$ anstelle von 4 und MesCO ₂ H (30 mol %) als Additiv, DMA anstelle von 1,4-Dioxan	(52)
7	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ anstelle von 4 und MesCO ₂ H (30 mol %) als Additiv	(0), (0)
8	kein [Ru], bei 30–35 °C	(0)
9	kein K_2CO_3 , bei 30–35 °C	(14)
10	kein Licht, bei 30–35, 40, 60, 80, 100 °C	(12), (9), (15), (32), (49)
11	ArBr, ArCl, ArOTf anstelle von ArI	68, (43), 39

[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (0.50 mmol), ArI **2a** (0.75 mmol), $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(p\text{-Cymol})]$ (10 mol %), K_2CO_3 (1.00 mmol), 1,4-Dioxan (2.0 mL), 30–35 °C, 24 h, unter N₂, blaue LEDs; Ausbeute des isolierten Produktes. Die Ausbeuten in Klammern wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie unter Verwendung von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard bestimmt.

Die Vielseitigkeit der direkten C-H-Arylierung wurde durch die Reaktion von 2-Arylpyridin **1a** mit verschiedenen Aryliodiden **2** unter den optimierten Reaktionsbedingungen untersucht (Schema 1). Elektronendonierende und elektronenziehende Gruppen von *para*- und *meta*-substituierten Arylhalogeniden wurden gut toleriert und die entsprechenden arylierten Produkte **3** wurden mit moderater bis hoher Effizienz erhalten. Das sterisch gehinderte 2-Iodanisol (**2s**) lieferte ebenfalls das gewünschte Produkt **3as**. Es ist bemerkenswert, dass sich die rutheniumkatalysierte C-H-Arylierung als breit anwendbar erwies und sensitive funktionelle Gruppen, darunter Hydroxyl (**3af**), Chlor, Brom (**3ah–3ai**), Ketone (**3ak** und **3aq**), Ester (**3al**) und Nitril (**3ar**), toleriert wurden. Darüber hinaus war die Ruthenium(II)-Katalyse ebenfalls für das freie (*NH*)-Indol (**3aw**) und Carbazol (**3az**) geeignet.^[20] Neben Monohaloarenen zeigte sich die Rutheniumkatalyse bei Raumtemperatur auch für die zweifache (**5aa'–5ac'**)^[20] oder dreifache C-H-Funktionalisierung (**5ad'**) anwendbar.

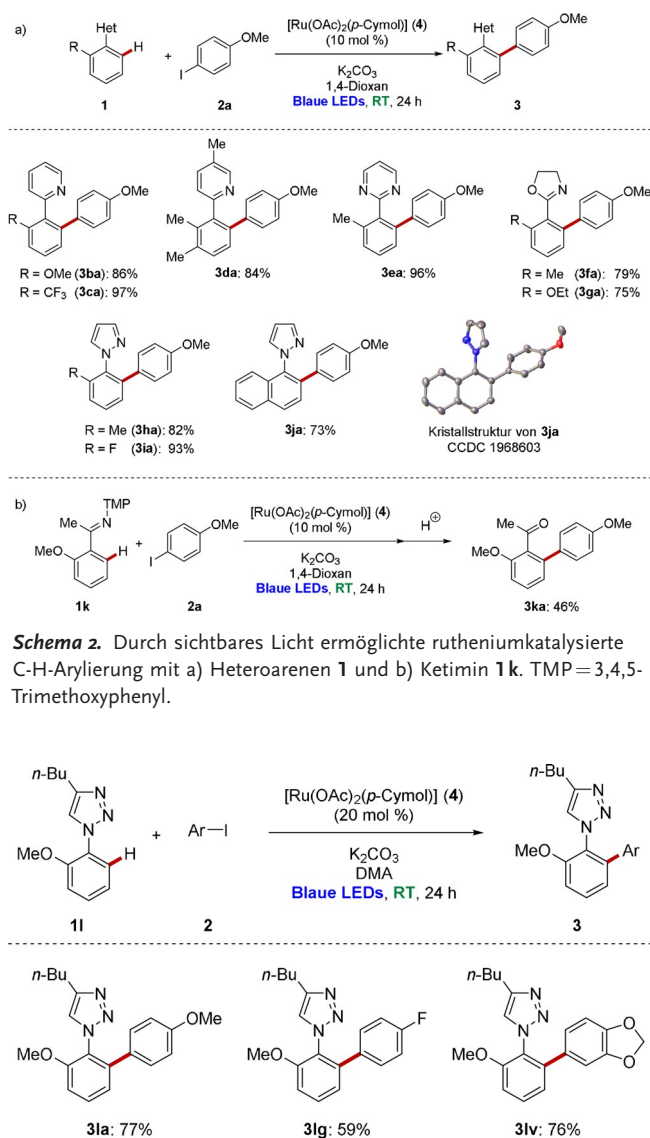
Die C-H-Arylierung war nicht auf die Umsetzung von Pyridinen begrenzt. Tatsächlich wurden Arene, die Pyrimidine **1e**, umwandelbare Imidate **1f–1g** und abspaltbare Pyrazole **1h–1j** enthalten, effizient in die gewünschten Produkte **3** umgewandelt (Schema 2a).^[20] Darüber hinaus durchlief Ketimin **1k** die photoinduzierte Arylierung gefolgt von saurer Hydrolyse unter Bildung des *ortho*-arylierten Acetophenons **3ka** (Schema 2b).



Scheme 1. Photoinduzierte Ruthenium(II)-katalysierte C-H-Arylierung bei Umgebungstemperatur. [a] Ohne Licht bei 30–35 °C. [b] DMA als Lösungsmittel. [c] 48 h. [d] 4-Brombenzotrifluorid.

Beachtenswerter Weise konnte die direkte Arylierung bei Raumtemperatur auch auf substituierte Click-Triazole^[21] **11** angewendet werden und die entsprechenden Produkte **31a**, **31g** und **31v** wurden selektiv erhalten (Schema 3).

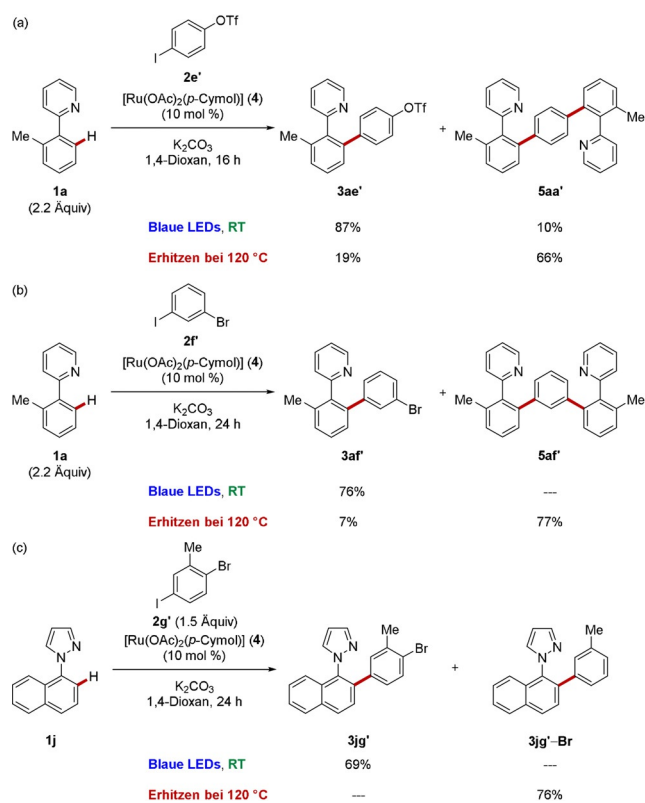
Das einzigartige Potential der direkten Photoredox-Arylierung konnte auch durch verbesserte Chemoselektivitäten in der Reaktion mit 4-Iodphenyltriflat (**2e'**) oder 1-Brom-3-iodbenzol (**2f'**) widerspiegelt werden, wobei überwiegend das Monoarylierungsprodukt gebildet wurde und die wertvollen elektrophilen (Pseudo)-Halogenide erhalten blieben (Schema 4a,b). Im Gegensatz dazu lieferten die thermischen Reaktionen die diarylierten Produkte **5** ohne dass eine Unterscheidung der Arylhalogenide erfolgte. Außerdem lieferte die lichtinduzierte C-H-Arylierung von Naphthylpyrazol **1j** mit 2-Brom-5-iodtoluol (**2g'**) das gewünschte monoarylierte Produkt **3jg'** (Schema 4c). Im Kontrast dazu wurde



Scheme 3. Rutheniumkatalysierte C-H-Arylierung mit substituierten Click-Triazolen **11**.

eine unerwünschte Protodebromierung unter den konventionellen thermischen Bedingungen beobachtet.

Nachdem der synthetische Nutzen der milden photoinduzierten Ruthenium(II)-katalysierten direkten C-H-Arylierung gezeigt werden konnte, sollte der Wirkungsmechanismus aufgeklärt werden. Zu diesem Zweck wurde ein intermolekulares Konkurrenzexperiment von *ortho*-substituierten Arenen **1** durchgeführt, dass nur eine geringe elektronische Präferenz offenbarte,^[18] während Experimente mit *meta*-substituierten Arenen **1** offenlegten, dass elektronenarme Arene effizienter umgewandelt werden (Schema 5a). Außerdem konnte eine signifikante Menge von freiem *p*-Cymol (**6**) durch die Dekoordination vom Präkatalysator beobachtet werden (Schema 5b). Ein Arenligand-freier Ruthenacyclus **7**, der zuvor von Larrosa und Ackermann entdeckt worden war,^[3c,h,22] war nur in Anwesenheit von KOAc wirkungsvoll (Schema 5c), was darauf hindeutet, dass ein Carboxylat-



Schema 4. Verbesserte Chemoselektivitäten der durch sichtbares Licht induzierten C-H-Arylierung.

modifizierter Ruthenacyclus in der photoinduzierten C-H-Arylierung involviert ist.

Um die Rolle des blauen Lichtes zu untersuchen, wurde ein on/off Experiment durchgeführt (Abbildung 2).^[18] Die Umsetzung der direkten *ortho*-Arylierung wurde gänzlich in Abwesenheit des Lichtes unterbunden, was darauf hindeutet, dass die photoinduzierte Ruthenium(II)-katalysierte Arylierung nicht über einen Radikalkettenprozess abläuft. Außerdem wurde eine Quantenausbeute von $\Phi = 0.087$ für die Photoredox-Ruthenium-katalysierte Arylierung erhalten.^[18]

Um detaillierte Einblicke in den Reaktionsmechanismus zu erhalten, wurden DFT-Berechnungen für den biscyclometallierten Ruthenacyclus, der die *ortho*-C-H-Arylierung er-

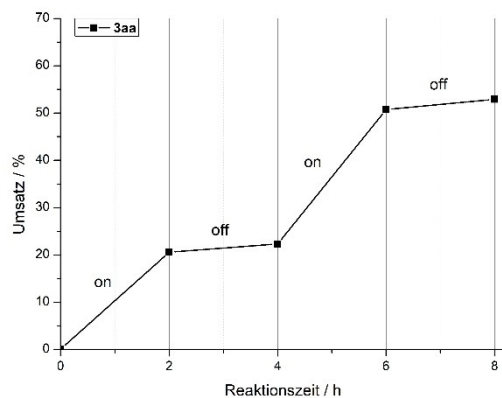
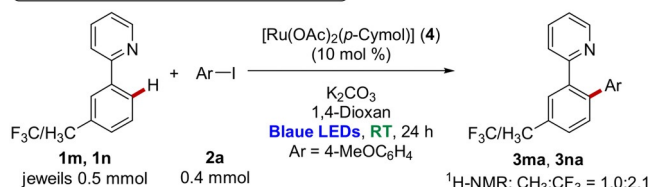
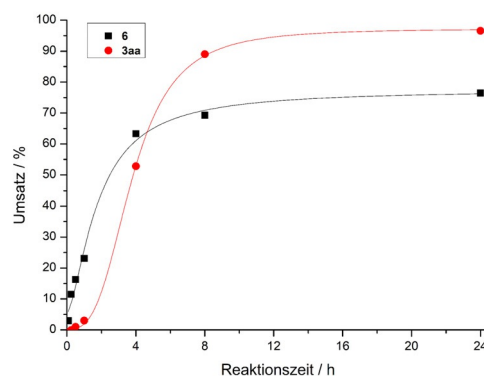
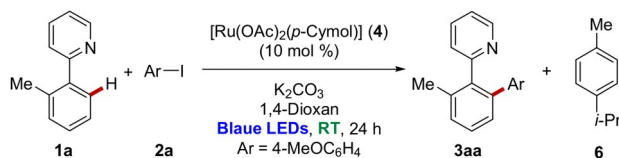


Abbildung 2. On/off-Experiment.

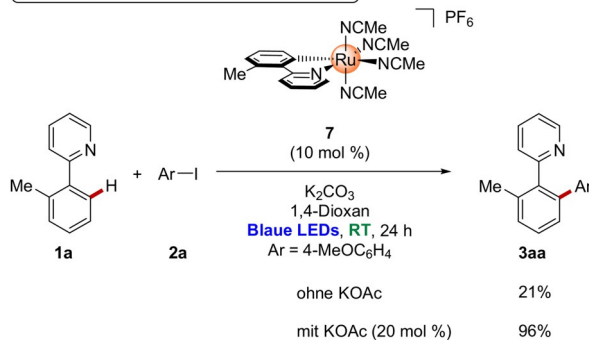
a) intermolekulares Konkurrenzexperiment



b) Nachweis des freien *p*-Cymols



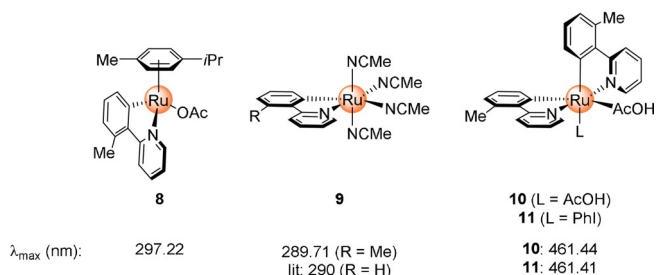
c) Cyclometallierter Komplex als Katalysator



Schema 5. Mechanistische Schlüsselstudien.

möglicht, auf dem PBE0-D3(BJ)/6-311++G(d,p),def2-TZVP(Ru,I),SDD(Ru,I) + SMD(1,4-Dioxan)//B3LYP-D3-(BJ)/6-31G(d),def2-SVP(Ru,I), SDD(Ru,I)-Theorielevel durchgeführt.^[18] Zunächst wurden die Absorptionseigenschaften^[23] der monocyclometallierten Ruthenacyclen **8** und **9** sowie der biscyclometallierten Komplexe **10** und **11** untersucht (Abbildung 3 a). Die TD-DFT Berechnungen der Komplexe **10** und **11** bestätigten das Vorhandensein eines starken Metall-Ligand-Charge-Transfers (MLCT) mit einer maximalen Absorption bei $\lambda = 461.44$ nm (Oszillatorstärke von 0.1810) beziehungsweise bei 461.41 nm (Oszillatorstärke von 0.1601). Diese Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit der Orbitalanalyse von Komplex **11** (Abbildung 3b). Im Gegensatz dazu wiesen die monocyclometallierten Komplexe

a) Absorptionswellenlänge von Ruthenacyclen



b) HOMO und LUMO von Ruthenacyclus 11

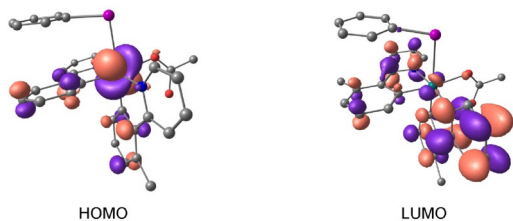


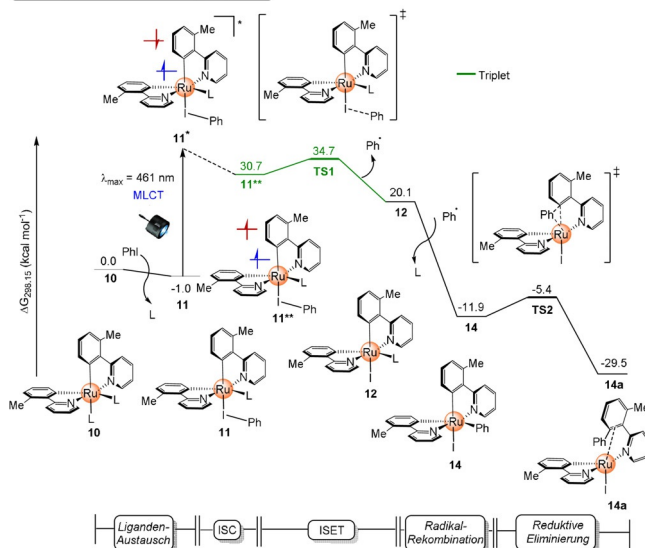
Abbildung 3. DFT-Berechnungen: a) Absorptionswellenlänge von mono- und biscyclometallierten Ruthenacyclen, b) HOMO und LUMO von biscyclometalliertem Rutheniumkomplex **11**.

8 und **9** ein Absorptionsmaximum außerhalb des sichtbaren Bereichs des Lichts auf.

Basierend auf unseren Ergebnissen wurden die Komplexe **10** und **11** weiter in Hinblick auf die Photoredox-Arylierung untersucht (Abbildung 4). Die Anregung des Iodaren-koodinierten Ruthenacyclokomplex **11** gefolgt von Intersystem-Crossing (ISC) führt zu einem langlebigen Triplet-Komplex **11**** mit einer Energie von $30.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ im Vergleich zu Komplex **10** (Abbildung 4a). Anschließender Inner-Sphere-Elektronentransfer (ISET) zum Iodaren erfolgt über einen Übergangszustand mit einer niedrigen Energiebarriere **TS1** unter Bildung von einem Phenylradikal und dem Ruthenium(III)-Intermediat **12**. Radikal-Rekombination von Komplex **12** führt zu dem stabilen Ruthenium(IV)-Intermediat **14**. Neben dem ISET-Prozess haben wir auch einen potentiell möglichen Outer-Sphere-Elektronentransfer (OSET) vom Triplet-Zustand **10**** zum Iodaren berücksichtigt (Abbildung 4b). Der OSET Übergangszustand **TS3** hat eine Barriere von $63.1 \text{ kcal mol}^{-1}$, wie unter der Verwendung der Marcus Theorie^[24] und des Savéant Modells^[25] berechnet wurde, wobei der kationische Rutheniumkomplex **16** mit einer Energie von $57.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ im Vergleich zu Komplex **10** entsteht. Folglich wird der ISET-Mechanismus bevorzugt gegenüber dem OSET-Verlauf ablaufen.

Basierend auf unseren Ergebnissen beginnt ein plausibler Katalysezyklus mit einer carboxylatunterstützten C-H-Ruthenierung und Dissoziation von *p*-Cymol^[22c] unter Bildung des entsprechenden biscyclometallierten Komplexes **10** (Schema 6). Die Koordination von Iodaren an Komplex **10** führt zum Ruthenacyclus **11**, der durch die Absorption von blauem Licht angeregt wird, wobei sich die angeregte Singlet Spezies **11*** bildet. Relaxation durch ISC liefert einen langlebigen Triplet-Komplex **11****. Anschließend erzeugt ein Inner-Sphere-Elektronentransfer (ISET) zum Iodaren ein

a) Inner-sphere Elektronentransfer (ISET) Verlauf



b) Outer-sphere Elektronentransfer (OSET) Verlauf

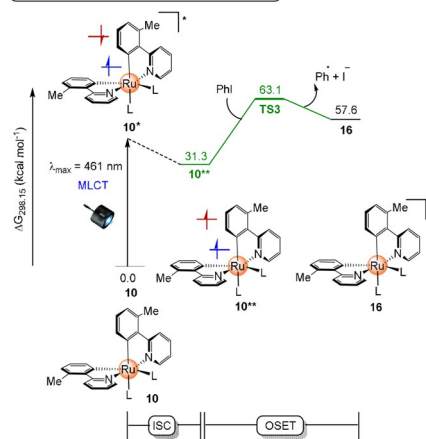
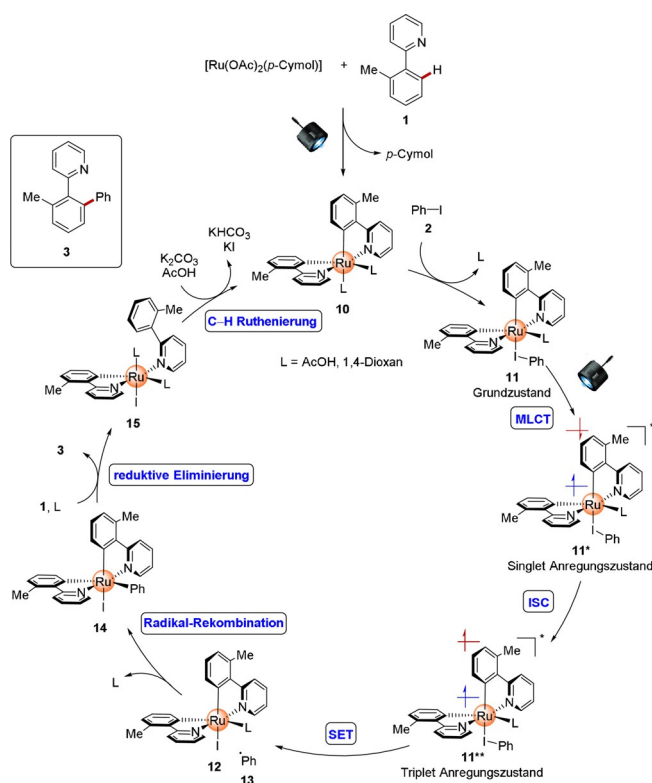


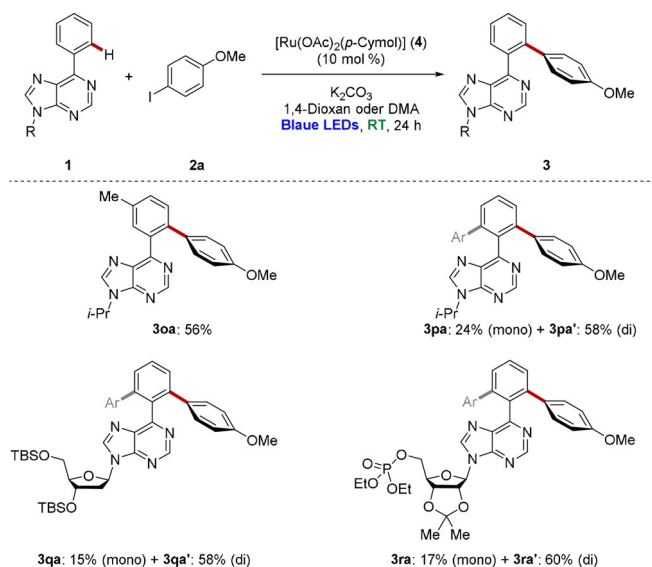
Abbildung 4. Relative freie Gibbsenergie-Profile in kcal mol^{-1} in Bezug auf **10** auf dem PBE0-D3(BJ)/6-311++G(d,p),def2-TZVP(Ru,I),SDD-(Ru,I)+SMD(1,4-Dioxan)//B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d),def2-SVP-(Ru,I),SDD(Ru,I) Theorielevel für die photoinduzierte rutheniumkatalysierte C-H-Arylierung über den a) Inner-Sphere-Elektronentransfer (ISET) und den b) Outer-Sphere-Elektronentransfer (OSET). L = AcOH.

Phenylradikal (**13**) und das Ruthenium(III)-Intermediat **12**. Diese rekombinieren schnell unter Bildung des stabilen Ruthenium(IV)-Intermediats **14**. Reduktive Eliminierung und Ligandenaustausch liefern das arylierte Produkt **3** und den Rutheniumkomplex **15**, der letztendlich durch C-H-Ruthenierung den photokatalytisch aktiven Ruthenium(II)-Komplex **10** regeneriert.

Zu guter Letzt wurde die Anwendbarkeit der photoinduzierten rutheniumkatalysierten Arylierung bei Umgebungstemperatur durch die Diversifikation von biorelevanten Purinen **1o-1p**, dem sensitiven Nucleosid **1q** und dem Nucleotid **1r** in einer späten Phase verdeutlicht (Schema 7).



Schema 6. Möglicher Katalysezyklus.



Schema 7. Spätphasendiversifikation: Photoinduzierte rutheniumkatalysierte C-H-Arylierung von biorelevanten Purinen bei Raumtemperatur.

Zusammenfassung

Zusammenfassend haben wir eine rutheniumkatalysierte C-H-Arylierung bei Umgebungstemperatur entwickelt, die durch sichtbares Licht ermöglicht wird. Die vielseitige Photoredox-Rutheniumkatalyse war mit einer breiten Auswahl von funktionellen Gruppen durchführbar und war auch auf synthetisch nützliche Pyrazole, Triazole und sensitive Nucleoside sowie Nucleotide anwendbar. Mechanistische Studien

durch Experimente und Berechnungen schlagen einen Inner-Sphere-Elektronentransfer von einem photokatalytisch aktiven biscyclometallierten Ruthenacyclus für die Photoredoxkatalyse vor.

Danksagung

Wir danken dem DAAD (Stipendium an K.K.) und der DFG (Gottfried-Wilhelm-Leibniz Preis an L.A.) für ihre großzügige Unterstützung. Außerdem danken wir Dr. Christopher Golz (Universität Göttingen) für die Röntgenbeugungsstrukturanalyse. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Arylierung · C-H-Aktivierung · Photochemie · Photokatalyse · Ruthenium

- [1] a) S. Rej, Y. Ano, N. Chatani, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788–1887; b) P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452; c) Y. Hu, B. Zhou, C. Wang, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 816–827; d) C. Sambiagio, D. Schönbauer, R. Blicke, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. Schnürch, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603–6743; e) J. A. Leitch, C. G. Frost, *Synthesis* **2018**, *50*, 2693–2706; f) Y. Park, Y. Kim, S. Chang, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247–9301; g) Z. Huang, H. N. Lim, F. Mo, M. C. Young, G. Dong, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7764–7786; h) K. Gao, N. Yoshikai, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1208–1219; i) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375; j) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; k) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918; l) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011.
- [2] a) K. Korvorapun, R. Kuniyil, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 435–440; b) J. Li, K. Korvorapun, S. De Sarkar, T. Rogge, D. J. Burns, S. Warratz, L. Ackermann, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15430; c) C. J. Teskey, A. Y. W. Lui, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11677–11680; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11843–11846; d) A. J. Paterson, S. St John-Campbell, M. F. Mahon, N. J. Press, C. G. Frost, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12807–12810; e) L. Wang, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1083–1085; f) G. Rouquet, N. Chatani, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2201–2208; g) M. Schinkel, I. Marek, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3977–3980; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4069–4072; h) L. Ackermann, P. Novák, R. Vicente, N. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6045–6048; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6161–6164; i) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529–531; j) L. N. Lewis, J. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2728–2735.
- [3] a) T. Rogge, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15640–15645; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 15787–15792; b) S. R. Yetra, T. Rogge, S. Warratz, J. Struwe, W. Peng, P. Vana, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7490–7494;

- Angew. Chem.* **2019**, *131*, 7569–7573; c) M. Simonetti, D. M. Cannas, X. Just-Baringo, I. J. Vitorica-Yrezabal, I. Larrosa, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 724–731; d) M. Moselage, J. Li, F. Kramm, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5341–5344; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 5425–5428; e) P. Nareddy, F. Jordan, M. Szostak, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5721–5745; f) M. Simonetti, D. M. Cannas, A. Panigrahi, S. Kujawa, M. Kryjewski, P. Xie, I. Larrosa, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 549–553; g) R. Mei, C. Zhu, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13171–13174; h) M. Simonetti, G. J. P. Perry, X. C. Cambeiro, F. Juliá-Hernández, J. N. Arokianathar, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3596–3606; i) N. Y. P. Kumar, R. Jeyachandran, L. Ackermann, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4145–4152.
- [4] a) L. Ackermann, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 260–269; b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930; c) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470.
- [5] S. G. Ouellet, A. Roy, C. Molinaro, R. Angelaud, J.-F. Marcoux, P. D. O'Shea, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1436–1439.
- [6] a) J. Hubrich, L. Ackermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3700–3704; b) E. Diers, N. Y. Phani Kumar, T. Mejuch, I. Marek, L. Ackermann, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4445–4453.
- [7] M. Seki, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4047–4050.
- [8] A. Schischko, H. Ren, N. Kaplaneris, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1576–1580; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 1598–1602.
- [9] V. Gayakhe, Y. S. Sanghvi, I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11944–11960.
- [10] a) A. M. Spiewak, D. J. Weix, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15642–15647; b) J.-W. Li, L.-N. Wang, M. Li, P.-T. Tang, X.-P. Luo, M. Kurmoo, Y.-J. Liu, M.-H. Zeng, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2885–2889; c) R. Boyaala, R. Touzani, T. Roisnel, V. Dorcet, E. Caytan, D. Jacquemin, J. Boixel, V. Guerschais, H. Doucet, J.-F. Soulé, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1320–1328; d) M. Drev, U. Grošelj, B. Ledinek, F. Perdih, J. Svete, B. Štefane, F. Požgan, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5268–5273; e) F. Hu, M. Szostak, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4186–4189; f) J. Hubrich, T. Himmler, L. Rodefeld, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4089–4093; g) B. Li, C. Darcel, P. H. Dixneuf, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 127–130; h) L. Ackermann, E. Diers, A. Manvar, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1154–1157; i) W. Li, P. B. Arockiam, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2315–2319; j) L. Ackermann, A. V. Lygin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3332–3335; k) L. Ackermann, R. Vicente, H. K. Potukuchi, V. Pirovano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5032–5035; l) L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2299–2302.
- [11] Für representative Übersichtsartikel siehe a) C.-S. Wang, P. H. Dixneuf, J.-F. Soulé, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7532–7585; b) J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052; c) D. C. Fabry, M. Rueping, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1969–1979; d) J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113.
- [12] a) X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11353–11356; b) M. H. Shaw, V. W. Shurtleff, J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, D. W. C. MacMillan, *Science* **2016**, *352*, 1304–1308; c) D. R. Heitz, J. C. Tellis, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12715–12718; d) J. D. Cuthbertson, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2015**, *519*, 74–77.
- [13] a) P. Natarajan, N. Kumar, M. Sharma, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1265–1270; b) D. Kalyani, K. B. McMurtrey, S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566–18569; c) M. Osawa, H. Nagai, M. Akita, *Dalton Trans.* **2007**, 827–829.
- [14] P. Gandeepan, J. Koeller, K. Korvorapun, J. Mohr, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9820–9825; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 9925–9930.
- [15] A. Sagadevan, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9826–9830; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 9931–9935.
- [16] A. Sagadevan, A. Charitou, F. Wang, M. Ivanova, M. Vuagnat, M. F. Greaney, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4439–4443.
- [17] a) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 84–104; b) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281–295.
- [18] Für detaillierte Informationen siehe die Hintergrundinformation.
- [19] L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.
- [20] Die Hinterlegungsnummern 1968604 (**3aw**), 1968602 (**3az**), 1968605 (**5ac'**), und 1968603 (**3ja**) erlauben Zugriff auf die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Access-Structures-Service des Cambridge Crystallographic Data Centre und des Fachinformationszentrums Karlsruhe erhältlich: www.ccdc.cam.ac.uk/structures.
- [21] a) L. Ackermann, H. K. Potukuchi, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4503–4513; b) M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015; c) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; d) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565–598; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637.
- [22] a) M. Simonetti, R. Kuniyil, S. A. Macgregor, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11836–11847; b) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6115–6124; c) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Synlett* **2007**, 2833–2836; siehe auch: d) S. Fernandez, M. Pfeffer, V. Ritleng, C. Sirlin, *Organometallics* **1999**, *18*, 2390–2394.
- [23] A. D. Ryabov, H. Estevez, L. Alexandrova, M. Pfeffer, R. L. Lagadec, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 883–887.
- [24] a) R. A. Marcus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1111–1121; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1161–1172; b) R. A. Marcus, *J. Chem. Phys.* **1956**, *24*, 966–978.
- [25] a) J. M. Saveant, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 455–461; b) J. M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6788–6795.

Manuskript erhalten: 27. Februar 2020
Veränderte Fassung erhalten: 11. Juni 2020
Akzeptierte Fassung online: 14. Juli 2020
Endgültige Fassung online: 18. August 2020