

Elektrokatalyse

Ruthenaelektro-katalysierte Domino-Drei-Komponenten-Alkinanellierung für nützliche Isochinolin-Synthesen

Xuefeng Tan, Xiaoyan Hou, Torben Rogge und Lutz Ackermann*

Professor Paul Knochel zum 65. Geburtstag gewidmet

Abstract: Der elektrochemische Drei-Komponenten-Synthese von Isochinolinen wurde mittels Ruthenaelektro-katalysierter C-H/N-H-Funktionalisierung erreicht. Die Robustheit der Elektrokatalyse wurde durch eine große Anwendungsbreite, eine effiziente Elektrooxidation und eine anwenderfreundliche Durchführung verdeutlicht. Außerdem deuten die Isolierung von Schlüsselintermediaten und detaillierte mechanistische Untersuchungen, unter anderen durch cyclovoltammetrische Analysen eines bisher unbekanntes siebengliedrigen Ruthenacyclus, auf einen ungewöhnlichen Ruthenium(II/III/I)-Reaktionsmechanismus hin.

Übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierung hat sich zu einer zunehmend leistungsstärkeren Methode der molekularen Synthese entwickelt.^[1] Stickstoff-basierte Heterocyclen sind omnipräsent in bioaktiven Molekülen mit großer Bedeutung in der Medizinalchemie und der pharmazeutischen Industrie.^[2] Insbesondere Isochinoline zeigen verschiedene ausgeprägte Bioaktivitäten, beispielsweise kardiovaskuläre,^[3] Anti-Tumor-,^[4] entzündungshemmende^[5] oder Anti-Malaria-eigenschaften.^[6] Die übergangsmetallkatalysierte, Imin-dirigierte C-H-Aktivierung mit nachfolgender Alkinanellierung stellt eine der effizientesten Methoden zur Synthese von Isochinolinen dar.^[7,8] Im letzten Jahrzehnt wurde daher die Entwicklung neuartiger oxidativer C-H-Aktivierungen mit einem beachtlichen Aufwand vorangetrieben. Diese Transformationen benötigten oftmals stöchiometrische Mengen an chemischen Oxidationsmitteln, zum Beispiel Kupfer- oder Silbersalze.^[7,9] Außerdem müssen die eingesetzten Imine ty-

pischerweise im Vorfeld der katalytischen Umsetzung isoliert werden.^[9]

In den vergangenen Jahren hat der Einsatz von Elektrizität als formales Redoxreagenz stark an Bedeutung für die Entwicklung vielseitiger und umweltfreundlicher Synthesemethoden gewonnen.^[10] Insbesondere wurden dabei beachtliche Erfolge durch die Kombination von Elektrokatalyse und oxidativer C-H-Aktivierung erzielt, wodurch der Einsatz von oftmals toxischen metallbasierten Oxidationsmitteln vermieden wurde.^[11] Im Vergleich zur Elektrokatalyse mit Rhodium^[12] oder Iridium^[13] ist die Anwendung von ökonomisch vorteilhafter Ruthenaelektrokatalyse weiterhin deutlich unterrepräsentiert.^[14]

Im Rahmen unserer Forschungsanstrengungen zur elektrochemischen C-H-Aktivierung^[15] konnten wir eine neuartige, nachhaltige Ruthenaelektro-katalysierte Drei-Komponenten-Reaktion für die Synthese von nützlichen Isochinolinen in einem Dominoprozess entwickeln.^[16] Bemerkenswerte Resulte unserer Studie sind: 1) kosteneffiziente Rutheniumkatalyse für Multi-Komponenten-Synthese in einem Eintopf-Verfahren;^[8f] 2) Isolierung und vollständige Charakterisierung von ruthenacyclischen Reaktionsintermediaten; 3) Einblicke in den Mechanismus der oxidationsinduzierten reduktiven Eliminierung^[17] an Ruthenium(II) mittels Experiment und Berechnungen (Abbildung 1).

Wir begannen unsere Untersuchungen mit der Evaluation verschiedener Reaktionsbedingungen für die gewünschte Ruthenium-katalysierte, elektrooxidative Drei-Komponenten-Anellierung von Acetophenon (**1a**), Alkin **2a** und NH_4OAc in einer anwenderfreundlichen ungeteilten Zelle, welche mit einer Carbonfilzanode (GF) und einer Platinkathode ausgestattet war (Tabelle 1 und Tabelle S1 in den Hintergrundinformationen). $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(p\text{-Cymol})]$ stellte sich selbst ohne den Zusatz von Additiven gegenüber $[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymol})]_2$ als überlegen heraus (Tabelle 1, Nr. 1–3). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur war außerdem von

[*] Dr. X. Tan, X. Hou, Dr. T. Rogge, 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
Prof. Dr. L. Ackermann
Wöhler Research Institute for Sustainable Chemistry
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummern

(ORCID) der Autoren sind unter:

<https://doi.org/10.1002/ange.202014289> zu finden.

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

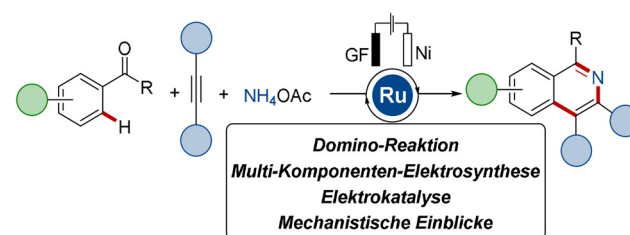
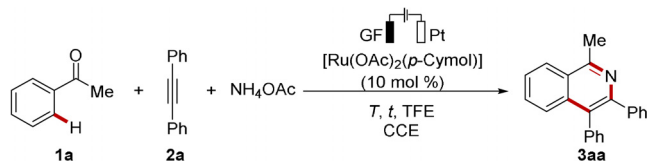


Abbildung 1. Ruthenium-katalysierte elektrochemische Drei-Komponenten-Synthese von Isochinolinen.

Tabelle 1: Optimierung der Ruthenium-katalysierten Drei-Komponenten-Anellierung.^[a]


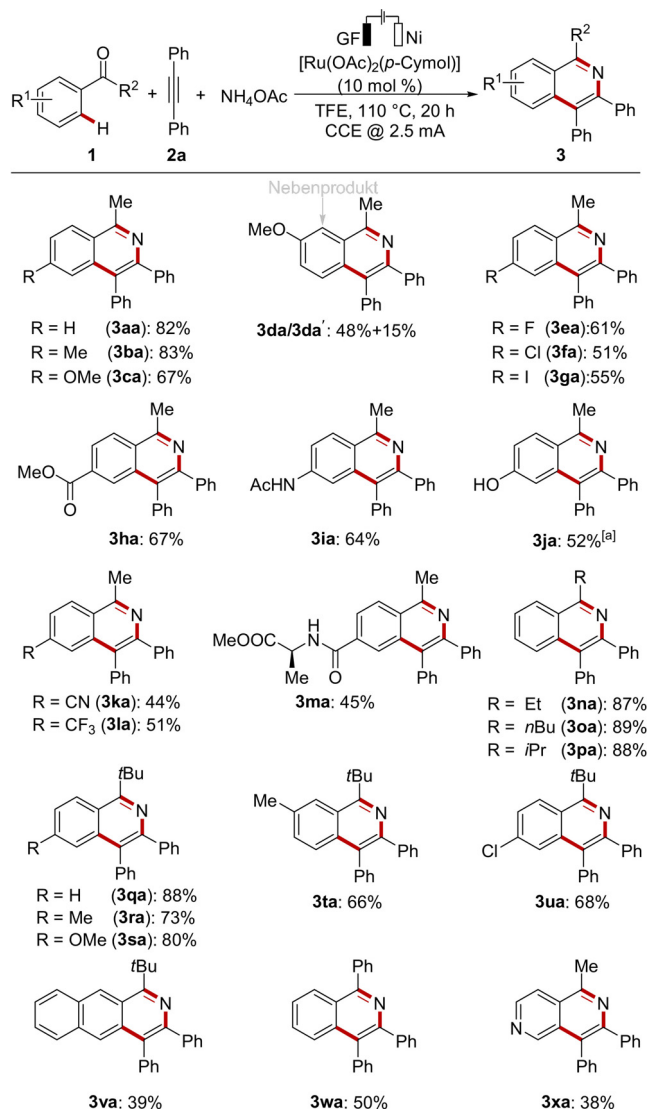
Nr.	Stromstärke [mA]	t [h]	T [°C]	Ausb. [%]
1	4	14	95	22 ^[b]
2	4	14	95	33 ^[b,c]
3	4	14	95	33
4	4	14	80	19
5	4	14	110	47
6	2.5	20	110	50
7	2.5	20	110	50 ^[d]
8	2.5	20	110	55 ^[e]
9	2.5	20	110	63 ^[e,f]
10	2.5	20	110	72 ^[e,f,g]
11	2.5	20	110	82 ^[e,f,g,h]
12	1.2	36	110	65 ^[e,f,g,h,i]
13	–	20	110	12 ^[j]
14	–	20	110	19 ^[k]
15	–	20	110	k.R. ^[l]

[a] **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.45 mmol), [Ru(OAc)₂(*p*-Cymol)] (10 mol %), NH₄OAc (4.0 Äquiv.), Trifluoethanol (3.5 mL), Carbonfilzanode (GF) (10 × 10 × 6 mm³), Platinblechkathode (10 × 15 × 0.25 mm³), unter N₂ in einem 10-mL-Reaktionsgefäß. [b] [RuCl₂(*p*-Cymol)]₂ (5 mol %) anstelle von [Ru(OAc)₂(*p*-Cymol)]. [c] KPF₆ (20 mol %) wurde hinzugegeben. [d] NH₄OAc (2.0 Äquiv.). [e] **2a** (0.6 mmol). [f] Nickelschwammkathode. [g] In einem 25-mL-Reaktionsgefäß. [h] Reaktionsgefäß mit einem Blasen-zähler verbunden. [i] [Ru(OAc)₂(*p*-Cymol)] (5 mol %). [j] Unter Luft. [k] Unter Sauerstoff (O₂-Ballon). [l] Cu(OAc)₂ (2 Äquiv.).

Vorteil (Tabelle 1, Nr. 3–5). Eine Untersuchung verschiedener Lösungsmittel (Tabelle S1) zeigte, dass alkoholische Lösungsmittel eine höhere Effizienz der Reaktion ermöglichen als aprotische Lösungsmittel und dass Trifluoethanol (TFE) die besten Resultate lieferte. Diese Beobachtungen lassen sich auf eine leichte Kondensation und Stabilisierung der Imine durch Wasserstoffbrückenbindung zurückführen. 2.5 mA wurde als die optimale Stromstärke identifiziert (Tabelle 1, Nr. 6). Eine Veränderung der Stöchiometrie von NH₄OAc resultierte in keiner signifikanten Veränderung (Tabelle 1, Nr. 6 und 7). Die Effizienz der Umsetzung zu dem Produkt **3aa** konnte durch eine Erhöhung der Menge an **2a** und durch den Einsatz einer Nickelschwammkathode leicht verbessert werden (Tabelle 1, Nr. 8 und 9). Eine gründliche GC-MS-Analyse zeigte, dass das Alkin vollständig umgesetzt wurde, wenn der Nickelschwamm als Kathodenmaterial verwendet wurde und die entsprechenden *E/Z*-Alkene durch Hydrierung mit molekularem, durch gepaarte Elektrolyse mit an der Kathode generiertem H₂ gebildet wurden. Wir benutzten daher ein größeres Reaktionsgefäß, um die Verteilung des H₂ in dem erhöhten Volumen zu fördern (Tabelle 1, Nr. 10). Außerdem verwendeten wir einen Blasen-zähler, was ein Entweichen des H₂ ermöglichte und die Chemo-selektivität für die Bildung von Produkt **3aa** erhöhte (Tabelle 1, Nr. 11 und 12 und Hintergrundinformationen). Die einzigartige Effizienz der Elektrokatalyse konnte des Weiteren dadurch

verdeutlicht werden, dass die Verwendung von Luft, Sauerstoff oder Cu(OAc)₂ als Oxidationsmittel nur unbefriedigende Resultate lieferte (Tabelle 1, Nr. 13–15).

Als nächstes untersuchten wir die Anwendungsbreite der Ruthenaelektro-katalysierten Drei-Komponenten-Anellierung mit verschiedenen Ketonen **1** (Schema 1). Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme aromatische Ketone **1a–1x** konnten in der Ruthenaelektro-katalysierten Domino-Multi-Komponenten-Synthese zu Isochinolinen **3** umgesetzt werden. Bemerkenswerterweise wurde eine Vielzahl funktioneller Gruppen, unter anderem Halogenide (**3ea–3ga**), Ester (**3ha**), Amide (**3ia**) und Acetoxy- (**3ja**) und Cyangruppen (**3ka**), unter den Reaktionsbedingungen toleriert, was das Potential der Reaktion für postsynthetische Diversifikationen verdeutlicht. Das Aminoester enthaltende Produkt **3ma** deutet auf eine mögliche Anwendung zur Synthese von biofluoreszenten Verbindungen hin. Die Regioselektivität für die *meta*-substituierten Ketone **1t** und **1v** wurde durch sterische Wechselwirkungen bestimmt, und das *meta*-

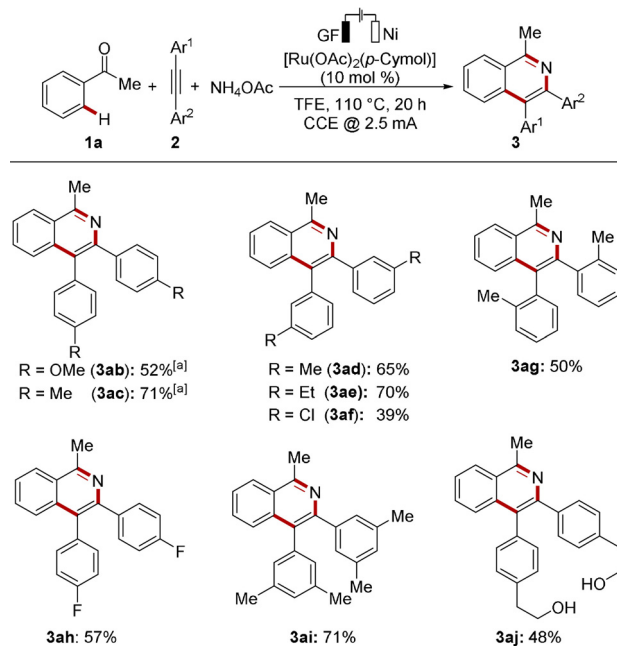
**Schema 1.** Ruthena-Domino-Elektrokatalyse mit Ketonen **1**. [a] 4-Acetoxyacetophenon wurde als Startmaterial verwendet.

Methoxy-substituierte Acetophenon **1d** wurde bevorzugt zu dem weniger sterisch anspruchsvollen Produkt **3da** umgesetzt.

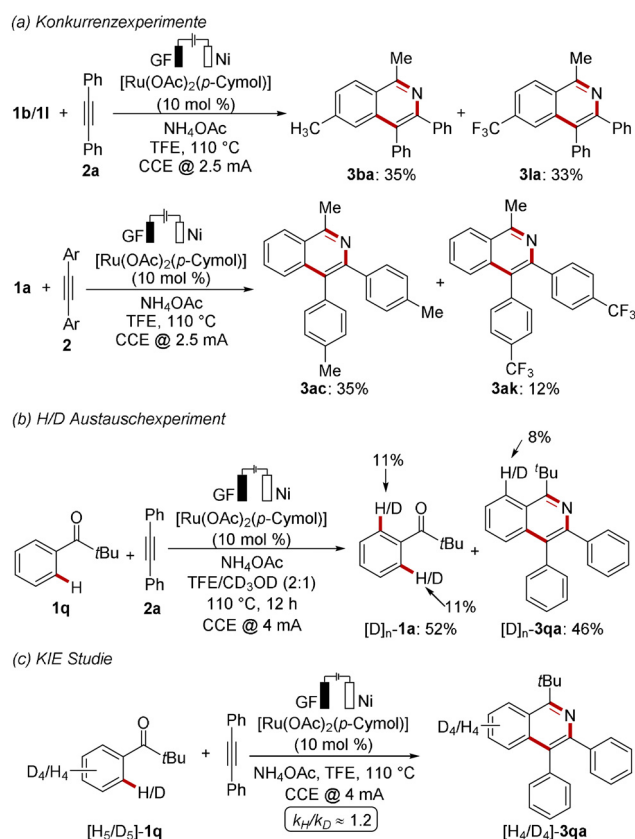
Im Anschluss richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Untersuchung verschiedener Alkine **2** in der Ruthena-elektro-katalysierten Drei-Komponenten-Anellierung (Schema 2). Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Alkine **2** konnten effizient zu den gewünschten Produkten **3** umgesetzt werden, wobei elektronenreiche Alkine eine etwas höhere Reaktivität zeigten. Aufgrund der geringen Löslichkeit der *para*-substituierten Alkine **2b** und **2c** in TFE setzten wir hier ein Lösungsmittelgemisch aus TFE und Toluol ein. Das freie Hydroxygruppen enthaltende Produkt **3aj** könnte sich für postsynthetische Diversifikationen als wertvoll erweisen.

Beeindruckt von der vielseitigen Anwendbarkeit der Ruthena-elektro-katalysierten Drei-Komponenten-Anellierung wandten wir uns der Untersuchung des Reaktionsmechanismus zu. Konkurrenzexperimente zeigten, dass das Substitutionsmuster des Ketons **1** keinen signifikanten Einfluss auf die Reaktivität hatte, wohingegen elektronendonierende Substituenten an dem Alkin **2** eine höhere Reaktivität zeigten als elektronenziehende Substituenten (Schema 3a). Reaktionen, welche mit deuteriertem Methanol als Cosolvens durchgeführt wurden, deuteten auf einen schnellen und reversiblen C-H-Aktivierungsschritt hin (Schema 3b). Die Beobachtung einer schnellen C-H-Metallierung wurde durch kinetische Untersuchungen gestützt, welche einen geringen kinetischen Isotopeneffekt (KIE) von $k_H/k_D \approx 1.2$ ergaben (Schema 3c).

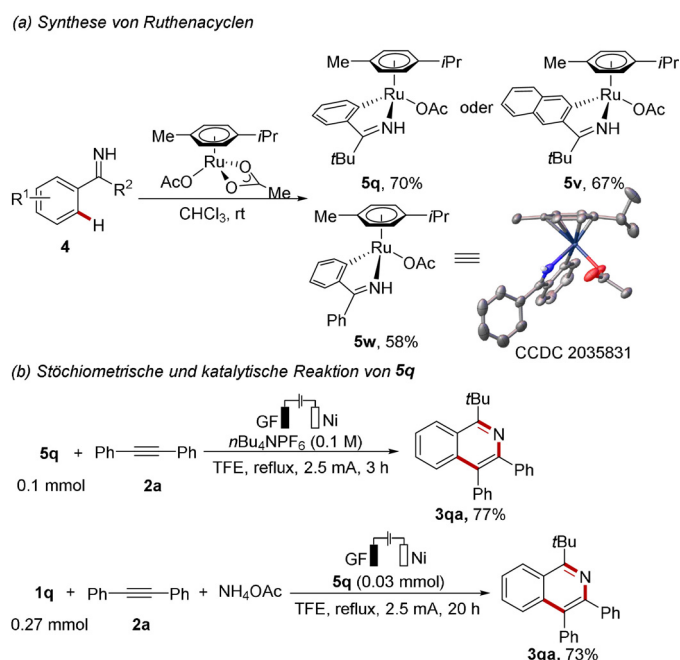
Als nächstes versuchten wir, Schlüsselintermediate zu isolieren. Drei ruthenacyclische Komplexe **5q**, **5v** und **5w** konnten isoliert werden, und Komplex **5w** wurde mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (Schema 4a). Es



Scheme 2. Ruthena-Domino-Elektrokatalyse mit Alkinen **2**.
[a] Toluol/TFE = 6:1.



Scheme 3. Zusammenfassung der mechanistischen Schlüsselstudien.



Scheme 4. Studien von C-H-aktivierten ruthenacyclischen Komplexen und Röntgenstrukturanalyse von **5w**.^[19]

sollte angemerkt werden, dass die ¹H-NMR-Resonanzen der ruthenacyclischen Komplexe in Methanol-*d*₄ in zwei Resonanzsätze aufgeteilt sind, wohingegen die ¹H-NMR-Spektren

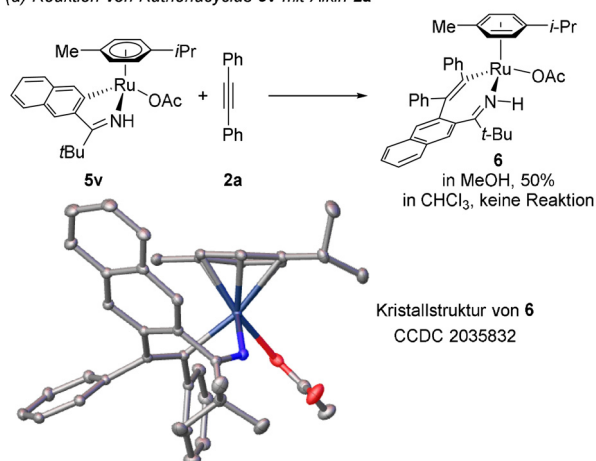
in CDCl_3 nur einen Resonanzsatz zeigten.^[18] Diese Beobachtung lässt sich vermutlich durch ein Gleichgewicht zwischen den Ruthenacyclen und der OAc-Dissoziation von dem Metallzentrum, welche die Koordination des Alkins begünstigt, erklären. Bemerkenswerterweise ermöglichte Metallacyclus **5q** die Umsetzung unter stöchiometrischen und katalytischen Bedingungen (Schema 4b).

Um weitere Einblicke in die Wirkungsweise des Katalysators zu erhalten, führten wir Dichtefunktionaltheorie-Berechnungen (DFT) auf dem $\omega\text{B97X-V}/\text{def2-QZVP} + \text{SMD}(\text{TFE})//\text{TPSS-D3}(\text{BJ})/\text{def2-TZVP}$ -Theorielevel durch.^[18] Eine anfängliche Ein-Elektronen-Oxidation des siebengliedrigen Ruthenacyclus **A** mit einem Oxidationspotential von 0.7 V gegen $\text{Fc}^{0/+}$ führt zur Bildung des Ruthenium(III)-Komplexes **A⁺** (Abbildung 2). Anschließend wird **B⁺** durch eine reduktive Eliminierung gebildet und wird durch eine zweite Ein-Elektronen-Oxidation mit einem berechneten Oxidationspotential von 0.5 V zu Ruthenium(II) oxidiert. Im Anschluss führt eine energetisch günstige Deprotonierung und Dekoordination von Essigsäure zur Bildung des sandwichartigen 18-Elektronenkomplexes **D²⁺**.

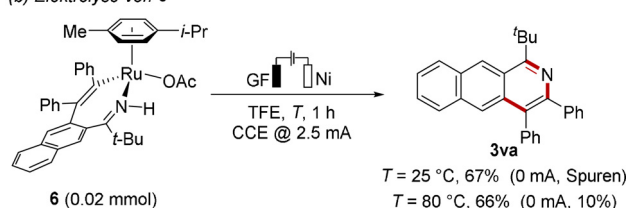
Inspiziert durch die DFT-Berechnungen wandten wir uns der Isolierung des Schlüsselintermediats der Reaktion von Ruthenacyclus **5** mit Alkin **2** zu. Erfreulicherweise konnten wir das siebengliedrige cyclische Intermediat **6** durch die stöchiometrische Reaktion von Ruthenacyclus **5v** mit Alkin **2a** erhalten, und die Struktur des Ruthena(II)cyclus **6** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt (Schema 5a). Unabhängig von der Reaktionstemperatur lieferte die direkte Elektrolyse von Intermediat **6** in TFE das gewünschte Isochinolinprodukt **3va** (Schema 5b).

Außerdem untersuchten wir die elektrochemische C-H-Aktivierung mittels Cyclovoltammetrie (Abbildung 3a). Bei

(a) Reaktion von Ruthenacyclus **5v** mit Alkin **2a**



(b) Elektrolyse von **6**



Schema 5. Isolierung des ruthenacyclischen Schlüsselintermediats **6**.^[19]

Messungen bei Raumtemperatur in TFE zeigten sowohl die Substrate **1v** und **2a** als auch das Produkt **3va** Anfangspotentiale von $E_{\text{onset}} > 1.2$ V gegen Ferrocen. Im Gegensatz dazu konnten für den C-H-aktivierten Ruthenacyclus **5v** zwei nicht-reversible Oxidationsvorgänge mit einem Anfangspotential von $E_{\text{onset}} = 0.60$ V gegen Ferrocen beobachtet werden (Abbildung 3b). Der siebengliedrige Ruthenacyclus **6** zeigte ein signifikant niedrigeres Oxidationspotential mit einem Anfangspotential von $E_{\text{onset}} = 0.20$ V gegen Ferrocen. Da die direkte Elektrolyse von **6** das gewünschte Produkt **3va** lieferte (Schema 5b), deuten diese Beobachtungen auf einen oxidationsinduzierten reduktiven Eliminierungsprozess in Rahmen eines Ruthenium(II/III)-Reaktionsmechanismus hin. Alternative Ruthenium(II/IV)- oder Ruthenium(II/0)-Mechanismen scheinen weniger wahrscheinlich zu sein.^[18]

Ausgehend von unseren detaillierten mechanistischen Untersuchungen beginnt der vorgeschlagene Katalysezyklus mit der In-situ-Bildung des Imins **4** und einer günstigen, organometallischen C-H-Aktivierung (Abbildung 4), wodurch der Ruthena(II)cyclus **5** gebildet wird. Anschließend führt eine reduktive Eliminierung zur Bildung von Intermediat **6**. Danach wird Intermediat **9** durch eine oxidationsinduzierte reduktive Eliminierung an der Anode innerhalb eines Ruthenium(II/III/I)-Mechanismus gebildet. Eine weitere anodische Oxidation und Deprotonierung von Intermediat **9** führt zur Bildung von Intermediat **10**, welches das Produkt durch einen Ligandenaustausch freisetzt und dadurch den Ruthenium(II)-Katalysator zurückbildet.

Zusammenfassend haben wir die neuartige elektrochemische Drei-Komponenten-Domino-Synthese von Isochinolinen mit Elektrizität als alleinigem Oxidationsmittel und unter Bildung von H_2 als einzigem Nebenprodukt präsentiert. Sowohl Ruthenacyclen nach der C-H-Aktivierung als auch

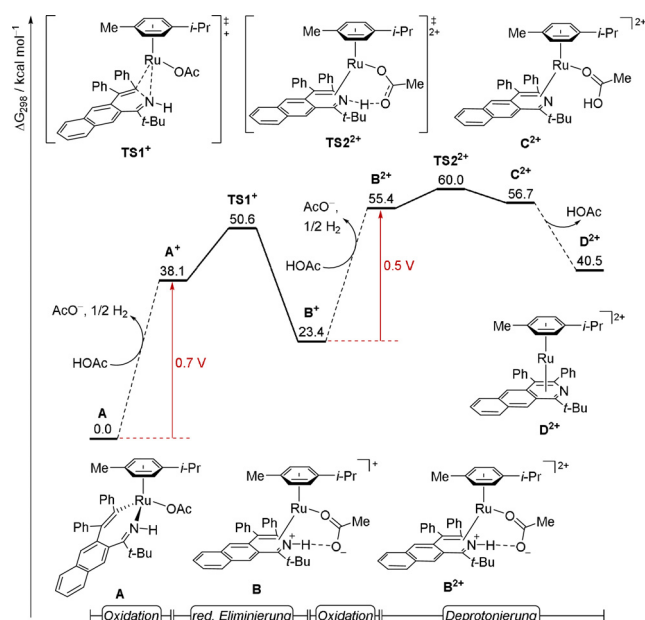
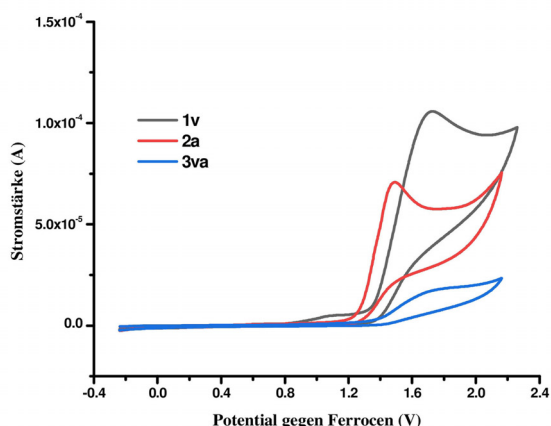
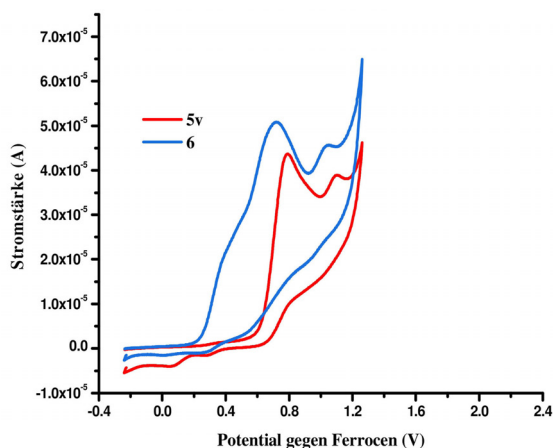
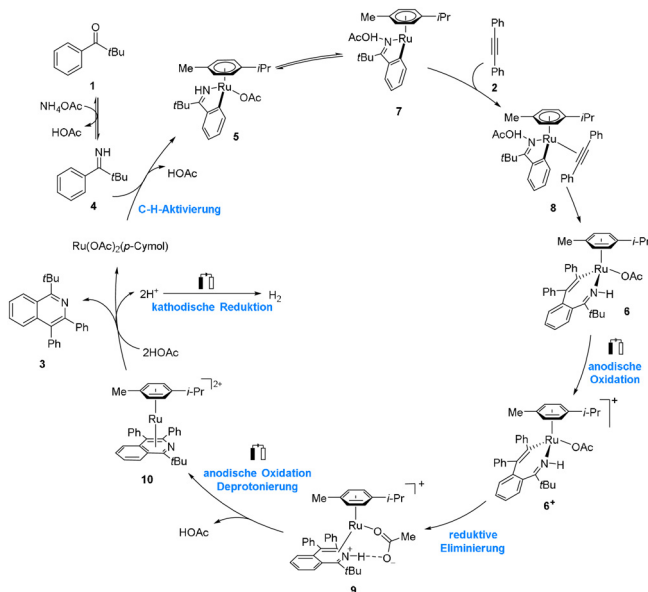


Abbildung 2. Relatives Gibbs-Freie-Energie-Diagramm in kcal mol^{-1} auf dem $\omega\text{B97X-V}/\text{def2-QZVP} + \text{SMD}(\text{TFE})//\text{TPSS-D3}(\text{BJ})/\text{def2-TZVP}$ -Theorielevel. Die berechneten Potentiale (in Rot) entsprechen dem Halbwellenpotential gegen $\text{Fc}^{0/+}$.

(a) Cyclovoltammetrie von 1v, 2a und 3va



(b) Cyclovoltammetrie von 5v und 6

**Abbildung 3.** Cyclovoltammetrische Messungen in TFE unter N₂ mit 0.1 m nBu₄NBF₄ bei Raumtemperatur mit 100 mVs⁻¹.**Abbildung 4.** Vorgeschlagener Katalysezyklus.

ein siebengliedriges cyclisches Intermediat konnten isoliert und mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert werden. DFT-Berechnungen und cyclovoltammetrische Untersuchungen deuteten auf eine günstige C-H-Aktivierung und einen Ruthenium(II/III)-Mechanismus hin.

Danksagung

Wir danken der DFG (Gottfried-Wilhelm-Leibniz Preis an L.A.) für ihre großzügige Unterstützung. Wir danken außerdem Dr. Christopher Golz (Georg-August-Universität Göttingen) für Unterstützung bei der Röntgenstrukturanalyse. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Anellierung · C-H-Aktivierung · Dominoreaktionen · Elektrokatalyse · Ruthenium

- [1] a) Ł. Woźniak, J.-F. Tan, Q.-H. Nguyen, A. Madron du Vigné, V. Smal, Y.-X. Cao, N. Cramer, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 10516–10543; b) P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452; c) A. Dey, S. K. Sinha, T. K. Achar, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10820–10843; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 10934–10958; d) P. Nareddy, F. Jordan, M. Szostak, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5721–5745; e) Y. Park, Y. Kim, S. Chang, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247–9301; f) O. Daugulis, J. Roane, L. D. Tran, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1053–1064; g) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375; h) B. Li, P. H. Dixneuf, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5744–5767; i) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814–825; j) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011.
- [2] N. Kerru, L. Gummidi, S. Maddila, K. K. Gangu, S. B. Jonnalagadda, *Molecules* **2020**, *25*, 1909.
- [3] Y. Zhang, M. Li, X. Li, T. Zhang, M. Qin, L. Ren, *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 602.
- [4] M. C. Sharma, S. Sharma, P. Sharma, A. Kumar, *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 5772–5788.
- [5] T.-Y. Jin, S.-Q. Li, C.-R. Jin, H. Shan, R.-M. Wang, M.-X. Zhou, A.-L. Li, L.-Y. Li, S.-Y. Hu, T. Shen, L. Xiang, *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 768–777.
- [6] Y. Nishiyama, K. Iwasa, S. Okada, S. Takeuchi, M. Moriyasu, M. Kamigauchi, J. Koyama, A. Takeuchi, H. Tokuda, H. S. Kim, *Heterocycles* **2010**, *81*, 1193–1229.
- [7] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) R. Gujjarappa, N. Vodnala, C. C. Malakar, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4896–4990; b) J. S. S. Neto, G. Zeni, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130876; c) G. Duarah, P. P. Kaishap, T. Begum, S. Gogoi, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 654–672.
- [8] Ausgewählte Beispiele: a) F. Yang, J. Yu, Y. Liu, J. Zhu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2885–2888; b) X. Yu, K. Chen, F. Yang, S. Zha, J. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5412–5415; c) H. Wang, J. Koeller, W. Liu, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15525–15528; d) B. Sun, T. Yoshino, M. Kanai, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12968–12972; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13160–13164;

- e) M. Sen, D. Kalsi, B. Sundararaju, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15529–15533; f) J. Zhang, H. Qian, Z. Liu, C. Xiong, Y. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 8110–8118; g) C. Kornhaaß, C. Kuper, L. Ackermann, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1619–1624; h) D.-G. Yu, F. de Azambuja, T. Gensch, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9650–9654; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9804–9809; i) R. K. Chinnagolla, S. Pimparkar, M. Jeganmohan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3703–3705; j) C. Kornhaaß, J. Li, L. Ackermann, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9190–9198; k) P. C. Too, S. H. Chua, S. H. Wong, S. Chiba, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6159–6168; l) B. Li, H. Feng, S. Xu, B. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12573–12577; m) T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11846–11848; n) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449–6457; o) L. Ackermann, S. Fenner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548–6551; p) P. C. Too, Y.-F. Wang, S. Chiba, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5688–5691; q) N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908–6909; r) K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9359–9364 zit. Lit.
- [9] a) J. Li, M. John, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5403–5408; b) Y.-F. Wang, K. K. Toh, J.-Y. Lee, S. Chiba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5927–5931; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6049–6053; c) N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050–12051; d) T. Fukutani, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Commun.* **2009**, 5141–5143 zit. Lit.
- [10] a) K. Yamamoto, M. Kuriyama, O. Onomura, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 105–120; b) F. Wang, S. S. Stahl, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 561–574; c) J. C. Siu, N. Fu, S. Lin, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 547–560; d) J. L. Röckl, D. Pollok, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 45–61; e) G. M. Martins, G. C. Zimmer, S. R. Mendes, N. Ahmed, *Green Chem.* **2020**, *22*, 4849–4870; f) Q. Jing, K. D. Moeller, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 135–143; g) K.-J. Jiao, Y.-K. Xing, Q.-L. Yang, H. Qiu, T.-S. Mei, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 300–310; h) T. Fuchigami, S. Inagi, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 322–334; i) P. Xiong, H.-C. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3339–3350; j) M. Elsherbini, T. Wirth, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3287–3296; k) S. R. Waldvogel, S. Lips, M. Selt, B. Riehl, C. J. Kampf, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6706–6765; l) S. Tang, Y. Liu, A. Lei, *Chem* **2018**, *4*, 27–45; m) G. S. Sauer, S. Lin, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5175–5187; n) J. E. Nutting, M. Rafiee, S. S. Stahl, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4834–4885; o) M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230–13319; p) R. Feng, J. A. Smith, K. D. Moeller, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2346–2352; q) R. Francke, R. D. Little, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492–2521; r) A. Jutand, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2300–2347.
- [11] a) R. C. Samanta, T. H. Meyer, I. Siewert, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 8657–8670; b) P. Gandeepan, L. H. Finger, T. H. Meyer, L. Ackermann, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 4254–4272; c) H. Wang, X. Gao, Z. Lv, T. Abdelilah, A. Lei, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 6769–6787; d) T. H. Meyer, L. H. Finger, P. Gandeepan, L. Ackermann, *Trends Chem.* **2019**, *1*, 63–76; e) Q.-L. Yang, P. Fang, T.-S. Mei, *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 338–352; f) C. Ma, P. Fang, T.-S. Mei, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7179–7189; g) N. Sauermann, T. H. Meyer, Y. Qiu, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7086–7103.
- [12] a) Y. Zhang, J. Struwe, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15076–15080; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 15188–15192; b) W.-J. Kong, Z. Shen, L. H. Finger, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5551–5556; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 5596–5601; c) Z.-J. Wu, F. Su, W. Lin, J. Song, T.-B. Wen, H.-J. Zhang, H.-C. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16770–16774; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 16926–16930; d) Y. Qiu, A. Scheremetjew, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2731–2738; e) W.-J. Kong, L. H. Finger, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6342–6346; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 6408–6412; f) W.-J. Kong, L. H. Finger, A. M. Messinis, R. Kuniyil, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17198–17206; g) Y. Qiu, W.-J. Kong, J. Struwe, N. Sauermann, T. Rogge, A. Scheremetjew, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5828–5832; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5930–5934.
- [13] a) X. Ye, C. Wang, S. Zhang, J. Wei, C. Shan, L. Wojtas, Y. Xie, X. Shi, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 11693–11699; b) Q.-L. Yang, Y.-K. Xing, X.-Y. Wang, H.-X. Ma, X.-J. Weng, X. Yang, H.-M. Guo, T.-S. Mei, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18970–18976; c) Y. Qiu, M. Stangier, T. H. Meyer, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14179–14183; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 14375–14379.
- [14] a) L. Yang, R. Steinbock, A. Scheremetjew, R. Kuniyil, L. H. Finger, A. M. Messinis, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11130–11135; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 11223–11229; b) L. Massignan, X. Tan, T. H. Meyer, R. Kuniyil, A. M. Messinis, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3184–3189; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 3210–3215; c) Z.-Q. Wang, C. Hou, Y.-F. Zhong, Y.-X. Lu, Z.-Y. Mo, Y.-M. Pan, H.-T. Tang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9841–9845; d) M.-J. Luo, T.-T. Zhang, F.-J. Cai, J.-H. Li, D.-L. He, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7251–7254; e) M.-J. Luo, M. Hu, R.-J. Song, D.-L. He, J.-H. Li, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1124–1127; f) F. Xu, Y.-J. Li, C. Huang, H.-C. Xu, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3820–3824; g) Y. Qiu, C. Tian, L. Massignan, T. Rogge, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5818–5822; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5920–5924; h) R. Mei, J. Koeller, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12879–12882.
- [15] a) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 84–104; b) Y. Qiu, C. Zhu, M. Stangier, J. Struwe, L. Ackermann, *CCS Chem.* **2020**, *2*, 1529–1552.
- [16] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [17] a) J. Kim, K. Shin, S. Jin, D. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4137–4146; b) K. Shin, Y. Park, M.-H. Baik, S. Chang, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 218–224; c) L. Li, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12414–12419.
- [18] Für weitere Details siehe die Hintergrundinformationen.
- [19] Die Hinterlegungsnummern 2035831 (**5w**) und 2035832 (**6**) 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.

Manuskript erhalten: 25. Oktober 2020

Veränderte Fassung erhalten: 27. November 2020

Akzeptierte Fassung online: 3. Dezember 2020

Endgültige Fassung online: 18. Januar 2021