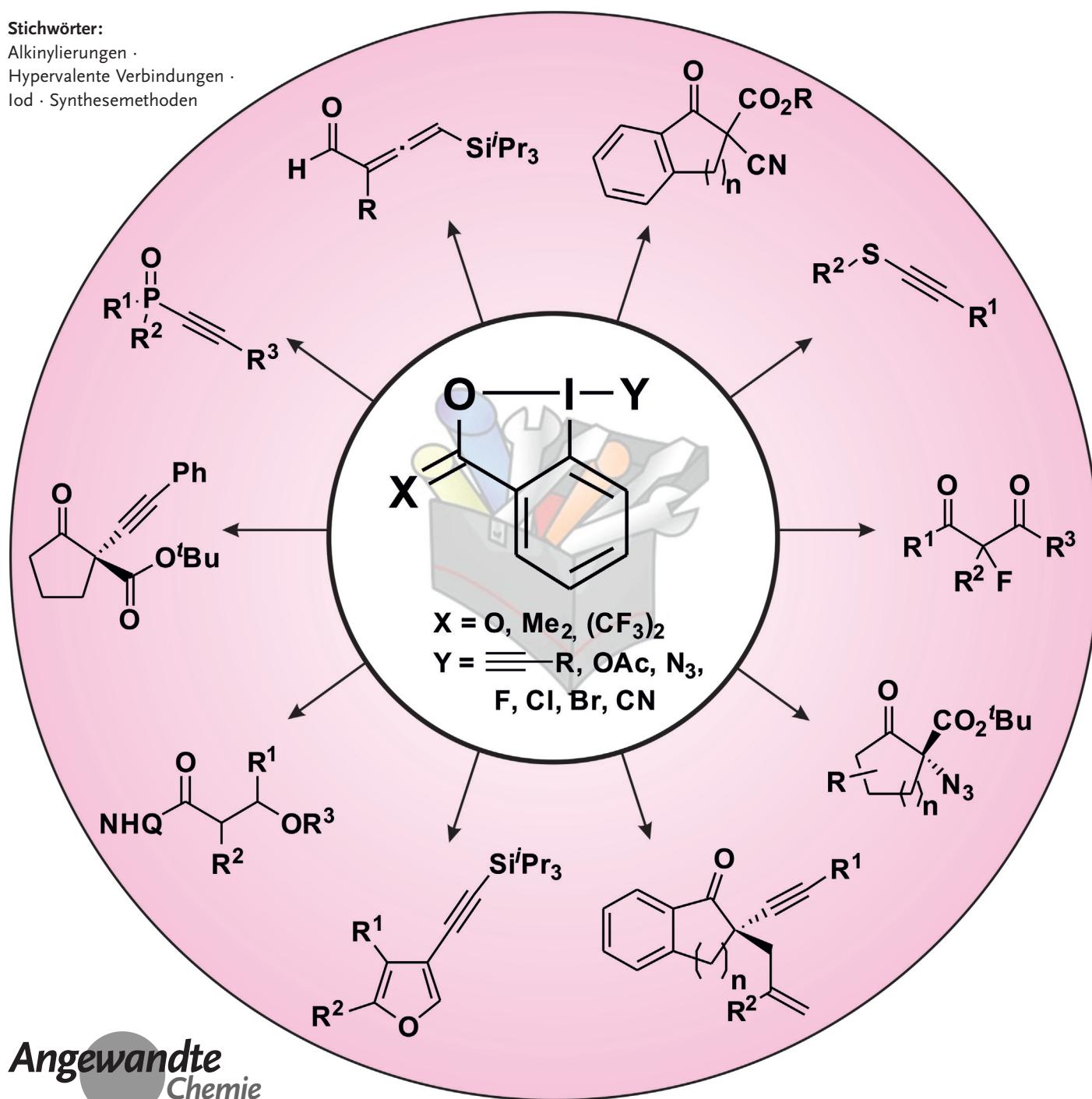


Cyclische hypervalente Iodreagentien für Atomtransferreaktionen – jenseits der Trifluormethylierung

Yifan Li, Durga Prasad Hari, Maria Victoria Vita und Jerome Waser*

Stichwörter:

Alkinylierungen ·
Hypervalente Verbindungen ·
Iod · Synthesemethoden



Hypervalente Iodverbindungen nehmen als Reagentien in der organischen Synthese aufgrund ihrer außergewöhnlichen Reaktivität eine Sonderstellung ein. Unter ihnen ragen cyclische Derivate wegen ihrer erhöhten Stabilität heraus. Sie finden zwar weitreichende Anwendung als Oxidationsmittel, die Erforschung ihrer Möglichkeiten zum Transfer funktioneller Gruppen begann jedoch erst kürzlich. Während die Verwendung von Benziodoxol(on)en zur Trifluormethylierung (Togni-Reagens) schon weitgehend anerkannt ist, erfuhrn vor kurzem auch andere Transformationen große Aufmerksamkeit. Der vorliegende Aufsatz bespricht die Entwicklungen auf diesem Gebiet seit 2011. Nach einer kurzen Zusammenfassung der Methoden zur Synthese von Benziodoxol(on)reagentien wird ihre Verwendung zum Aufbau von Kohlenstoff-Heteroatom- und Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen diskutiert. Äußerst erfolgreich war die Einführung von Alkinen mithilfe von Ethinylbenziodoxol(on)(EBX)-Reagentien. Durchbrüche bei der Einführung von Alkoxy-, Azido-, Difluormethyl- und Cyangruppen werden ebenfalls vorgestellt.

1. Einleitung

Im Mittelpunkt der organischen Synthesechemie steht die Entwicklung neuer chemischer Transformationen. Durch neuartige Reaktionen sind bekannte Strukturen effizienter herstellbar, und es ist möglich, unerforschte Gebiete des chemischen Raumes zu entdecken. Sehr aussichtsreich sind in dieser Hinsicht hypervalente Iodreagentien, da sie eine hohe Reaktivität, die gewöhnlich mit Metallreagentien einhergeht, mit der geringeren Toxizität und den niedrigen Kosten von Hauptgruppenelementen vereinen.^[1] Ausschlaggebend für ihre Reaktivität ist die in den Reagentien vorliegende Dreiatome-vier-Elektronen-Bindung, die schwächer als eine normale kovalente Bindung ist (Abbildung 1). Zunächst nur als „Bindungskuriositäten“ betrachtet, sind sie jetzt ein etablierter Teil der Synthesechemie und der Reagentien, sodass beispielsweise das Dess-Martin-Periodinan (DMP (**1**); ein Iod(V)-Reagens, auch λ -5-Iodan genannt) oder Iodbenzoldacetat (ein Iod(III)-Reagens, λ -3-Iodan) heute routinemäßig

zum Einsatz kommen. Während einfache Oxidationsreaktionen seit Jahrzehnten gut bekannt sind, stehen in letzter Zeit die außergewöhnlichen Fähigkeiten von Iodreagentien als elektrophile Synthesebausteine für normalerweise nucleophile Gruppen wie Arene, Alkine, Halogene, Acetate, Trifluormethyl, Azide oder Cyanide (Umpolung der Reaktivität) im Mittelpunkt intensiver Forschungen.

Wie bei Metallkomplexen können *trans*-Effekte genutzt werden, um die Reaktivität und die Stabilität der hypervalenten Iodreagentien zu beeinflussen.^[2] Andererseits sind cyclische hypervalente Iodreagentien vor allem dann stabiler, wenn ein aromatischer Ring vorhanden ist, der das elektronenarme Iodzentrum durch Konjugation zusätzlich stabilisiert.^[3] Die weitaus am meisten untersuchte Klasse von cyclischen hypervalenten Iodreagentien ist von 2-Iodbenzoësäure oder den entsprechenden Dimethyl- oder Bis(trifluormethyl)alkoholen abgeleitet. Zwei umfangreich eingesetzte λ -5-Iodan-Oxidationsmittel, das Dess-Martin-Periodinan (DMP, **1**) und 2-Iodoxybenzoësäure (IBX, **2**), gehören zu dieser Verbindungsklasse (Abbildung 2A). Cyclische λ -3-Iodane (die Benziodoxol(on)e; Abbildung 2B,C) sind schwächere Oxidationsmittel und sind, trotz einer sehr reichhaltigen Strukturchemie, weniger in der Synthese genutzt worden.

Tatsächlich beschäftigten sich bis 2005 die meisten Veröffentlichungen zu Benziodoxol(on)reagentien mit Strukturuntersuchungen und nur selten mit Syntheseanwendungen.^[3] Im vergangenen Jahrzehnt ist das Potenzial der Benziodoxol(on)e zum Transfer funktioneller Gruppen in den Fokus ge-

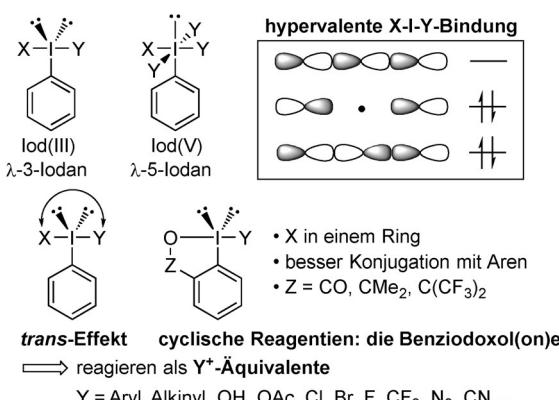


Abbildung 1. Struktur und Bindung hypervalenter Iodreagentien.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4513
2. Synthese und Stabilität von Benziodoxolonreagentien	4515
3. C-X-Bindungsbildung	4516
4. C-C-Bindungsbildung	4522
5. Zusammenfassung und Ausblick	4529

[*] Y. Li, Dr. D. P. Hari, M. V. Vita, Prof. Dr. J. Waser
Laboratory of Catalysis and Organic Synthesis
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, EPFL SB ISIC LCSO
BCH 4306, 1015 Lausanne, CH (Schweiz)
E-Mail: jerome.waser@epfl.ch
Homepage: <http://lcso.epfl.ch/>

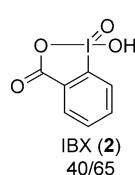
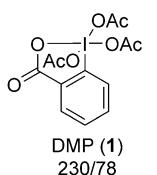
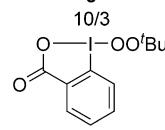
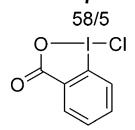
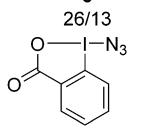
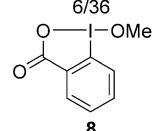
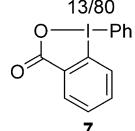
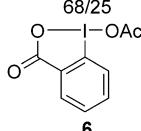
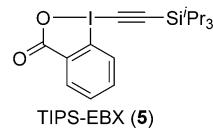
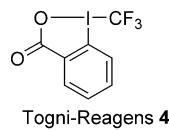
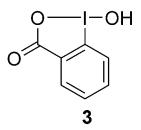
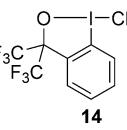
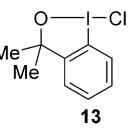
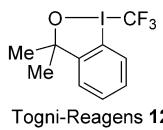
A λ -5-Iodane**B Benziodoxolone****C Benziodoxole**

Abbildung 2. Cyclische hypervalente Iodverbindungen, die in mehr als zehn Veröffentlichungen aufgeführt sind (gemäß einer im Juli 2015 durchgeführten Reaxys-Struktursuche; die tatsächliche Zahl der Veröffentlichungen kann wesentlich höher sein). Die Anzahl der Veröffentlichungen vor/nach 2011 ist unter der Verbindungsnummer angegeben.

rückt. 2011 fassten Waser und Mitarbeiter die ersten wichtigen Durchbrüche auf diesem Gebiet zusammen,^[4] die hauptsächlich den Einsatz von Benziodoxolonreagentien zur Trifluormethylierung (Togni-Reagenzien **4** und **12**)^[5] sowie Alkinylierung (Ethinylbenziodoxol(on)(EBX)-Reagenzien wie TIPS-EBX (**5**)) betrafen. Seit 2011 ist das Synthesepotenzial, das diese ersten Arbeiten aufzeigten, intensiv erforscht worden. Dies wird durch einen Vergleich der Anzahl der Veröffentlichungen zu zwei der erfolgreichsten Benziodoxolonreagenzien vor und nach 2011 verdeutlicht: Togni-Reagens **4** (13 bzw. 80) und TIPS-EBX (**5** (TIPS = Tri-isopropylsilyl); 6 bzw. 36; Abbildung 2). Über die Verwendung von Togni-Reagenzien bei Trifluormethylierungsreaktionen wurde unlängst berichtet.^[6] Der vorliegende Aufsatz beschäftigt sich mit dem Einsatz von Benziodoxol(on)reagentien zur Übertragung anderer funktioneller Gruppen, mit einem Schwerpunkt auf neuen Arbeiten seit 2011. Der Hauptteil des Aufsatzes behandelt Alkinylierungen, allerdings werden auch neue Arbeiten vorgestellt, die den Transfer von Sauerstoff- oder Stickstoff-haltigen Gruppen wie auch von Cyaniden betreffen.

Der Aufsatz beginnt mit einem kurzen Abschnitt zur Synthese und Stabilität von Benziodoxolonreagenzien, da diese Eigenschaften entscheidend sind, um die Brauchbarkeit eines Reagens zu bestimmen (Abschnitt 2). Wir wenden uns im Anschluss dem Aufbau von C-X-Bindungen zu, entweder über die Einführung eines Heteroatoms an einem Kohlenstoffnukleophil oder über die entgegengesetzte Methode (Abschnitt 3). Der letzte Teil behandelt die Bildung von C-C-Bindungen (Abschnitt 4).



Yifan Li wurde 1986 in Jinan (China) geboren. 2008 erlangte er den Bachelorgrad in Materialchemie von der Jinan University und ging dann an die University of Lyon 1, wo er 2011 mit dem Master in organischer Chemie abschloss. Seit 2012 promoviert er am Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (Schweiz) mit einer Arbeit zur Entwicklung neuer katalytischer Methoden durch hypervalente Iodreagentien unter der Anleitung von Prof. Jérôme Waser.



Durga Prasad Hari wurde in Jarajapupeta, Vizianagaram, A.P (Indien) geboren. Er erlangte den Mastergrad am IIT Madras und promovierte 2014 an der Universität Regensburg unter der Anleitung von Prof. Burkhard König. Zurzeit arbeitet er als Postdoktorand bei Prof. Jérôme Waser an der EPFL. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Anwendungen hypervalenter Iodreagentien in der organischen Synthese. Er war Finalist für den Reaxys PhD Prize 2012.



Maria Victoria Vita wurde in Bologna (Italien) geboren. Nach ihrem Grundstudium an der Universität Bologna promovierte sie 2015 in Chemie an der EPF Lausanne bei Prof. Jérôme Waser.



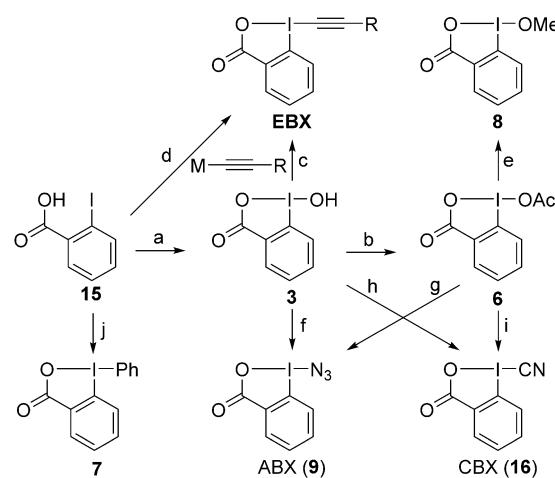
Jérôme Waser wurde 1977 in Sierre (Kanton Wallis, Schweiz) geboren. Er erhielt 2001 das Diplom in Chemie an der ETH Zürich. Von 2002 bis 2006 war er Promotionsstudent an der ETH Zürich bei Prof. Erick M. Carreira. Anschließend ging er als SNF-Postdoktorand zu Prof. Barry M. Trost an die Stanford University. Von 2007 bis 2014 war er Assistant Professor an der EPF Lausanne (EPFL). Seit Juni 2014 ist er Associate Professor an der EPFL. Er erhielt 2013 einen ERC Starting Grant und 2014 den Werner-Preis der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft.

2. Synthese und Stabilität von Benziodoxolonreagentien

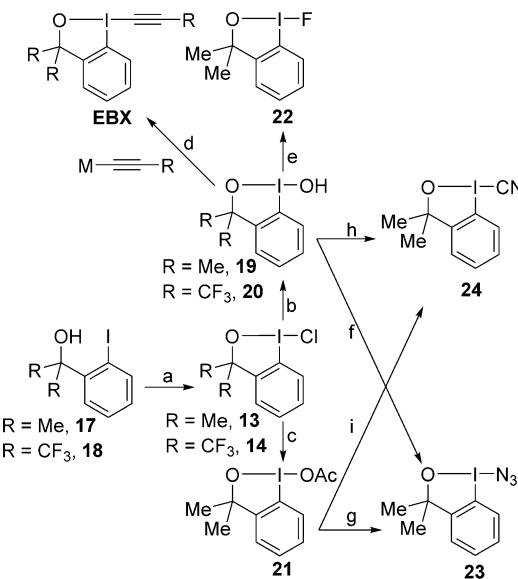
Über die Synthese und strukturelle Charakterisierung von Benziodoxolonreagentien wurde bereits ausführlich berichtet.^[3] Dieser Abschnitt beschreibt lediglich die Synthese der wichtigsten Reagentien zum Transfer funktioneller Gruppen.

Die Herstellung von Benziodoxolonen aus der preiswerten 2-Iodbenzoësäure (**15**) ist einfach und skalierbar. Am Anfang der meisten Synthesen steht eine Oxidation mit Natriumperiodat zu Hydroxybenziodoxolon **3**.^[7] Bei der Trocknung von **3** ist dafür Sorge zu tragen, dass nicht durch Dehydrierung eine Polymerform entsteht. Aus diesem Grund kann zuweilen die Verwendung von Acetoxybenziodoxolon **6** vorteilhaft sein, einer wohldefinierten und kristallinen Verbindung, die durch die Umsetzung von **3** mit Essigsäureanhydrid erhältlich ist.^[5a] EBX-Reagentien sind ausgehend von **3** mithilfe verschiedener Verfahren zugänglich.^[8] Ochiai und Mitarbeiter veröffentlichten 1991 die erste Synthese, die Alkinylsilane und Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure nutzt.^[8a] 1996 verbesserten Zhdankin und Mitarbeiter die Methode, indem sie Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) als Aktivator einsetzen, gefolgt von einem Reaktionsabbruch mit Pyridin.^[8b] Dieses Verfahren ist robust und wurde von Waser und Brand in den Multigramm-Maßstab aufskaliert.^[8c] Olofsson und Bouma beschrieben 2012 das erste Eintopfverfahren zur Synthese von Benziodoxolonen ausgehend von 2-Iodbenzoësäure (**15**) und Alkinylboronsäureestern.^[8d] Methoxybenziodoxolon **8** ist über die Methanolysen von Reagens **6** zugänglich.^[5a] Die Azido-^[9] und Cyanreagentien^[9d,10] **9** (ABX) und **16** (CBX) können entweder aus Hydroxybenziodoxolon **3** oder aus Acetoxybenziodoxolon **6** synthetisiert werden. Das Phenylbenziodoxoloreagens **7** ist schließlich mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens effizient synthetisierbar.^[11a,b] Kürzlich veröffentlichten sowohl Olofsson und Merritt als auch Zhdankin und Mitarbeiter bequemere Eintopfverfahren (Schema 1).^[11c,d]

Benziodoxole werden gewöhnlich aus den Alkoholen **17** und **18** hergestellt. Zugänglich sind Alkohol **17** durch Addition von Methyl-Grignard an 2-Iodbenzoësäuremethylester und **18** entweder aus Phenylhexafluor-2-propanol durch Iodierung^[12] oder aus 1,2-Diodbenzol durch Monometallierung, gefolgt von der Reaktion mit Hexafluoracetone.^[13] Die Hydroxy- und Acetoxyderivate **19–21** sind Schlüsselintermediate zur Synthese anderer Reagentien. Die meisten Methoden zur Herstellung von **19–21** schließen die Bildung der Chloride **13** und **14** durch Oxidation mit *tert*-Butylhypochlorit^[14] oder Cyanursäuretrichlorid ein,^[15] gefolgt von einer Hydrolyse^[14,16] oder einer Acetylyse mit Silberacetat.^[5a] EBX-Reagentien, die Trifluormethylgruppen tragen, können durch Zhdankins Methode mithilfe von Trimethylsilylalkinen und Trimethylsilyltriflat zugänglich gemacht werden,^[8b] während Dimethyl-basierte Reagentien die Verwendung der reaktiveren Lithiumacetylide erfordern.^[17] Fluorbenziodoxol **22** ist durch Umsetzung von **19** mit Triethylammoniumhydrofluorid erhältlich.^[18] Die Azido- und Cyanreagentien **23** und **24** können schließlich mit denselben Verfahren wie bei den entsprechenden Benziodoxolonreagentien **9** und **16** synthetisiert werden (Schema 2).^[9,10]



Schema 1. Synthese von Benziodoxolonreagentien. Beispielhafte Reaktionsbedingungen: a) NaIO_4 , H_2O , $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, Rückfluss, 81%; b) Ac_2O , Rückfluss, 90%; c1) $\text{M} = \text{SiMe}_3$, $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$, CH_2Cl_2 , dann MeOH , 60°C , 10–31%; c2) $\text{M} = \text{SiMe}_3$, TMSOTf , CH_3CN , dann Pyridin oder NaHCO_3 , 30–85%; d) $\text{M} = \text{B}(\text{OR}')_2$, $m\text{CPBA}$, $\text{TsOH}\text{-H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 /TFE 1:1, dann NaHCO_3 , 74–90%; e) MeOH , 63%; f) TMSN_3 , CH_3CN , 94%; g) TMSN_3 , TMSOTf , CH_2Cl_2 , 75%; h) TMSCN , CH_3CN , 94%; i) TMSCN , CH_2Cl_2 , 95%; j1) $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, H_2SO_4 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, dann PhH , dann wässr. NH_3 , 78%; j2) $m\text{CPBA}$, TfOH , PhH , CH_2Cl_2 , 80°C , dann wässr. NH_3 , 66%; j3) Oxone, H_2SO_4 , 5°C , dann PhH , CH_2Cl_2 , $5^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 88%. $m\text{CPBA}$ = meta-Chlorperbenzoësäure, OTf = Trifluormethansulfonat, rt = Raumtemperatur, TFE = Trifluoorethanol, TfOH = Trifluormethansulfonsäure, TMS = Trimethylsilyl, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.



Schema 2. Synthese von Benziodoxoloreagentien. Beispielhafte Reaktionsbedingungen (für $\text{R} = \text{Me}/\text{CF}_3$): a1) $t\text{BuOCl}$, CCl_4 , 86%/43%; a2) Trichlorcyanursäure, CH_3CN , 89%; b) KOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 89%/73%; c) AgOAc , CH_3CN , 89%; d1) $\text{R} = \text{Me}$, $\text{M} = \text{Li}$, TMSOTf , THF , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 86%; d2) $\text{R} = \text{CF}_3$, $\text{M} = \text{SiMe}_3$, TMSOTf , CH_3CN , dann Pyridin, 50–95%; e) $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HF}$, CH_2Cl_2 , 94%; f) TMSN_3 , CH_3CN , 87%; g) TMSN_3 , TMSOTf , CH_2Cl_2 , 96%; h) TMSCN , CH_3CN , 74%; i) TMSCN , CH_2Cl_2 , 96%.

Dank ihrer cyclischen Struktur sind Benziodoxol-(on)reagentien thermisch viel stabiler als ihre nichtcyclischen Pendants. Gleichwohl sind sie hochenergetische Verbindungen, deren Zersetzung stark exotherm verläuft und die daher nur mit geeigneten Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben sind.^[19] Obwohl zwischen den Zersetzungstemperaturen von Benziodoxolonen und Benziodoxolen keine großen Unterschiede bestehen, neigen die letztgenannten, beispielsweise Azidoreagentien, in einigen Fällen weniger zum explosionsartigen Zerfall.^[19b] Die Feuchtigkeitsempfindlichkeit von Benziodoxol(on)en ist andererseits stark von der funktionalen Gruppe abhängig: Sie ist sehr gering bei EBX-Reagentien, aber ausgeprägter bei Azido- oder Cyanreagentien.

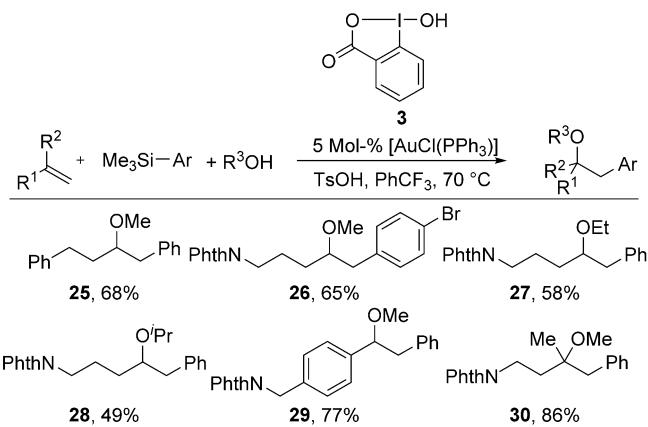
3. C-X-Bindungsbildung

Zum Aufbau von C-X-Bindungen sind zwei Vorgehensweisen möglich: die Reaktion von Heteroatom-substituierten Benziodoxol(on)reagentien mit Kohlenstoffnucleophilen oder von Kohlenstoff-substituierten Benziodoxol(on)en mit Heteroatomnucleophilen. Die folgenden Unterabschnitte diskutieren diese beiden Alternativen.

3.1. Reaktionen mit dem Heteroatom am hypervalenten Iodreagens

3.1.1. C-O-Bindungsbildung

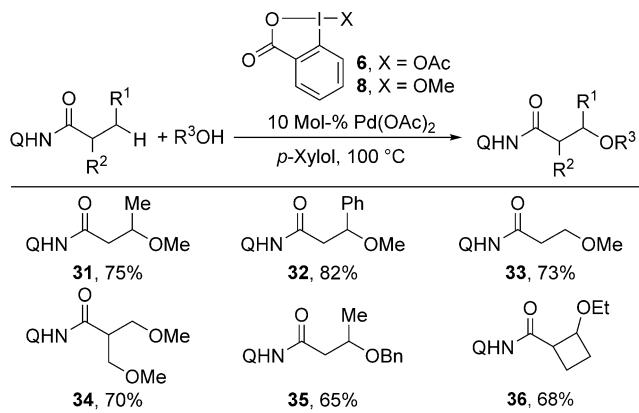
Die Bildung von C-O-Bindungen war eines der ersten Anwendungsgebiete von cyclischen hypervalenten Iodreagentien bei Atomtransferreaktionen. Erste Arbeiten mit λ -3-Iodanen konzentrierten sich auf die Oxidation von C-H-Bindungen und Schwefelatomen mit *tert*-Butylperoxybenziodoxolon **11**,^[20] die Epoxidierung von Olefinen mit Ammoniumsalzen des Hydroxybenziodoxolons **3**^[21] sowie die Tosyloxylierung von Alkinen und Ketonen.^[22] Interessanterweise erwies sich IBX (**2**) schon frühzeitig als ein ausgezeichnetes Reagens für den Sauerstofftransfer zu C-H-Bindungen oder für oxidative Desaromatisierungen.^[23] Kürzlich veröffentlichten Kirsch und Mitarbeiter eine effiziente Oxygenierung von C-H-Bindungen in α -Position zu Carbonylgruppen.^[24] Quideau und Mitarbeiter machten sich die Möglichkeiten von Desaromatisierungsreaktionen zur Synthese von Naturstoffen zunutze.^[25] Sie führten außerdem enantioselektive Desaromatisierungsreaktionen mithilfe eines chiralen hypervalenten Iodreagens aus, das auf einem Binaphthylgerüst basiert.^[26,27] Zwei neuere Arbeiten wiesen darauf hin, dass Benziodoxolonreagentien den nichtcyclischen Reagenzien bei Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen überlegen sein können. 2012 beschrieben Russell, Lloyd-Jones und Ball erstmals die Überlegenheit des 2-Hydroxybenziodoxolons **3** bei der Gold-katalysierten Alkoxyarylierung von Olefinen (Schema 3).^[28] Die Reaktion war gut geeignet für nichtaktivierte terminale Olefine (Produkte **25–28**) und Styrole (Produkt **29**). Ebenfalls gute Ausbeuten ergaben *gem*-disubstituierte Olefine (Produkt **30**), während die Reaktion bei β -substituierten Olefinen träge ablief. Das Benziodoxolon **3** ermöglicht höchstwahrscheinlich die Bildung



Schema 3. Gold-katalysierte Alkoxyarylierung von Olefinen mit dem Hydroxybenziodoxolonreagens **3**. Phth = Phthaloyl.

eines hochreaktiven Gold(III)-Intermediats, das anschließend eine Oxyaurierung am Olefin ausführt, gefolgt von einer Arylierung durch reduktive Eliminierung.

Danach berichteten Rao und Mitarbeiter 2013 über die Verwendung der Acetoxy- und Methoxybenziodoxolone **6** und **8** zur Palladium-katalysierten Alkoxylierung von C(sp³)-H-Bindungen (Schema 4).^[29] Die Reaktion funktionierte gut mit Alkyl- wie auch Arylsubstituenten in β -Position zur Carbonylgruppe (Produkte **31** und **32**) und war ebenso im Fall einer primären C-H-Bindung erfolgreich (Produkt **33**). Waren mehrere C-H-Bindungen in γ -Position erreichbar, wurde eine Bisalkoxylierung beobachtet (Produkt **34**). Primäre Alkohole wie Benzylalkohol oder Ethanol sind ebenfalls für die Reaktion geeignet (Produkt **35** und **36**). Niedrigere Ausbeuten ergaben sekundäre Alkohole, während tertiäre Alkohole nicht zu verwenden waren. Interessanterweise war die Transformation auch bei cyclischen Substraten anwendbar (Produkt **36**). 2014 erweiterten Rao und Zong diese Methode zudem auf die Synthese unsymmetrischer Acetale durch zwei aufeinanderfolgende Alkoxylierungen von primären C-H-Bindungen.^[30]

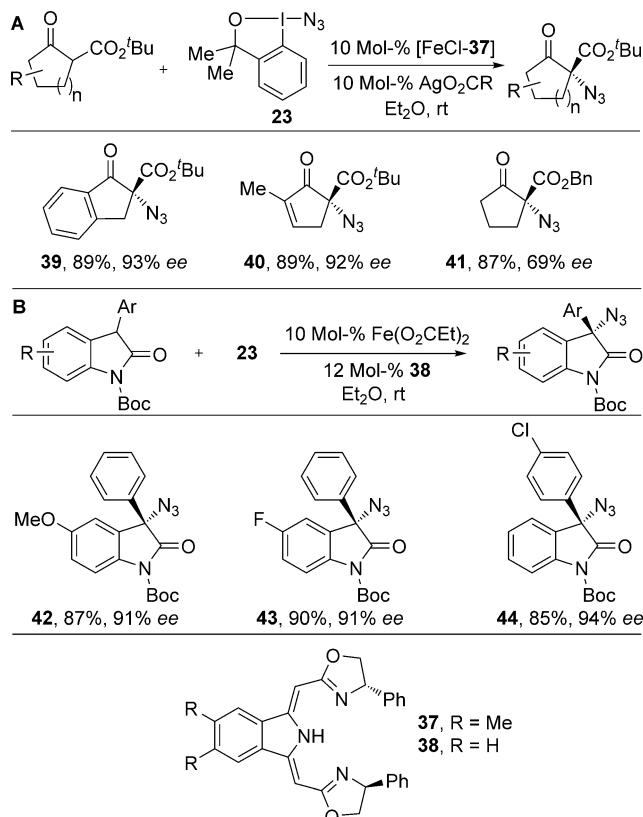


Schema 4. Palladium-katalysierte C-H-Alkoxylierung mit den Benziodoxolonreagentien **6** oder **8**. Q = 8-Aminochinolin.

3.1.2. C-N-Bindungsbildung

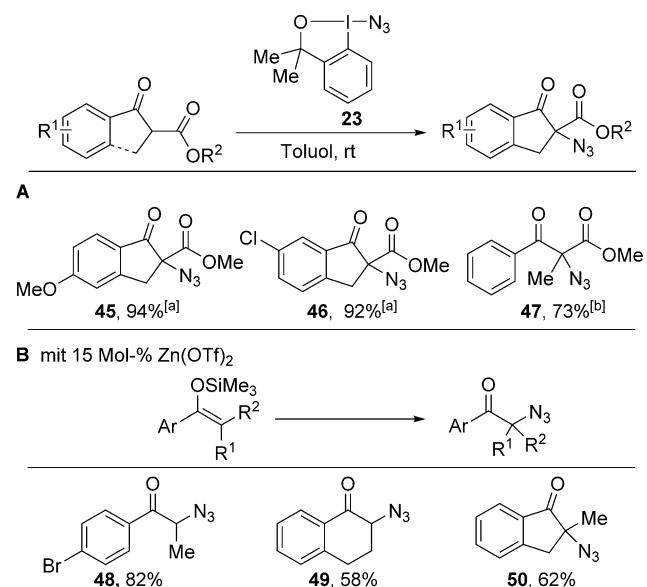
Wegbereiter für die C-N-Bindungsbildung mit cyclischen hypervalenten Iodreaktien waren Zhdankin und Mitarbeiter, die eine Azidierung und Amidierung von Radikalen entwickelten, die durch C-H-Abstraktion mit Benziodoxolreaktien generiert werden.^[9c,31] Eingeschränkt waren diese Verfahren durch die relativ harschen für die Radikal-erzeugung notwendigen Bedingungen (hohe Temperatur, starke Oxidationsmittel).

Überraschenderweise erschienen keine weiteren Arbeiten zu diesen aussichtsreichen Reagentien, bis die Arbeitsgruppen von Gade, Waser und Studer 2013 unabhängig voneinander über neuartige Transformationen mithilfe der Azidobenziodoxol(on)e **9** und **23** berichteten.^[32] Gade und Mitarbeiter entwickelten eine hoch enantioselektive Eisen-katalysierte Azidierung von β -Ketoestern und Oxindolen mit dem Benziodoxolreaktien **23** (Schema 5 A,B).^[32a] Der Schlüssel zum Erfolg beruhte auf dem Einsatz der dreizähnigen Boxmi-Liganden **37** und **38**. Hohe Enantioselektivitäten und Ausbeuten wurden bei von Indanon (Produkt **39**) oder Cyclopentenon (Produkt **40**) abgeleiteten Ketoestern erhalten. Geringere Enantioselektivitäten waren bei Cyclopantanlderivaten zu beobachten (Produkt **41**), während sich nicht-cyclische Ketoester als ungeeignet erwiesen. Unter leicht modifizierten Bedingungen konnten ferner die azidierten Oxindole **42–44** in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten werden.



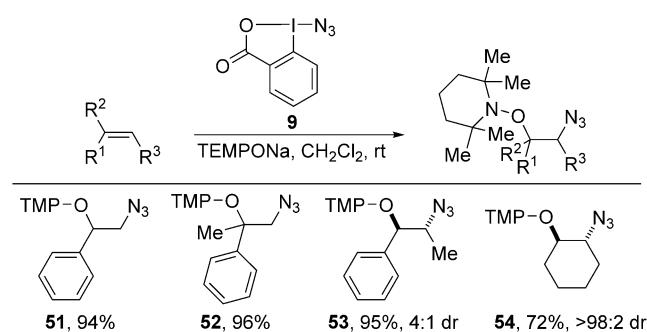
Schema 5. Eisen-katalysierte enantioselektive Azidierung mit Benziodoxol **23**. Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Waser und Vita veröffentlichten ein Verfahren, das von Indanon abgeleitete β -Ketoester in hohen Ausbeuten azidiert und weder einen Katalysator noch eine Base benötigt (Schema 6 A; Produkte **45** und **46**).^[32b] Wie sich zeigte, gehen weniger reaktive acyclische β -Ketoester, die einen aromatischen Substituenten tragen, in guter Ausbeute eine Azidierung ein, wenn Zinktriflat als Katalysator eingesetzt wird (Produkt **47**). Der gleiche Katalysator bewährte sich bei der Azidierung von Silylenolethern, sodass die sekundären und tertiären Azide **48–50** in guten bis hervorragenden Ausbeuten anfielen (Schema 6 B).



Schema 6. Azidierung von cyclischen und acyclischen β -Ketoestern und Silylenolethern. [a] Ohne Katalysator; [b] mit 30 Mol-% Zn(OTf)₂ als Katalysator.

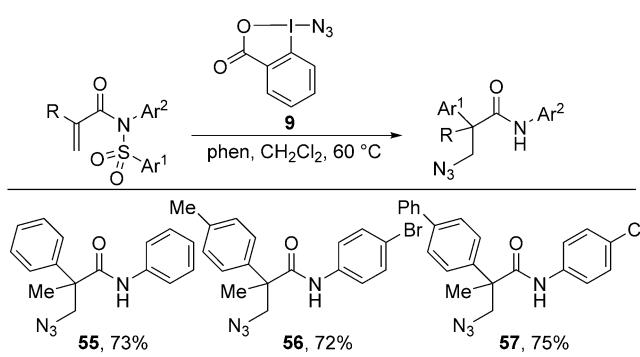
Ebenfalls 2013 reduzierten Studer und Zhang das Azidobenziodoxolon **9** mit TEMPONa (TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinoxyl) zu einem Azidoradikal, das unmittelbar an ein Olefin addiert wurde. Das entstandene Alkylradikal rekombinierte mit TEMPO, was insgesamt zu einer Oxyazidierung des Alkens führte (Schema 7).^[32c] Die Reaktion war für mono- und disubstituierte Styrolderivate geeig-



Schema 7. Oxyazidierung von Olefinen mithilfe des Azidobenziodoxolons **9**. TMP = Tetramethylpiperidin.

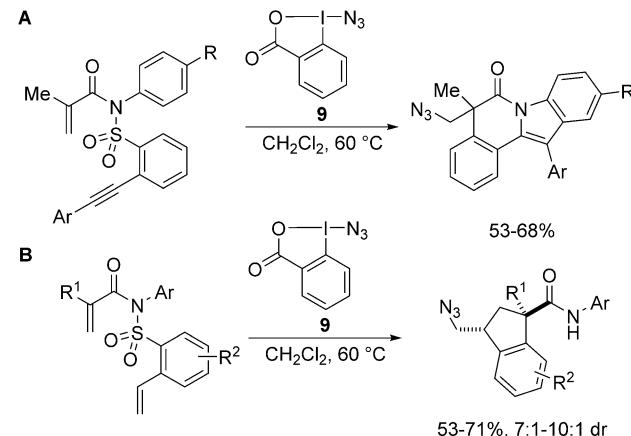
net (Produkte **51–53**). Im Fall cyclischer Alkene war eine hohe *trans*-Stereoselektivität zu beobachten (Produkt **54**).

2014 schöpften Nevado und Mitarbeiter das Potenzial des Benziodoxolons **9** zur Herstellung von Azidradikalen weiter aus,^[33] indem sie eine Arylazidierung von Acrylamiden entwickelten, die auf der internen Übertragung einer Arylgruppe auf ein Sulfonamid beruht (Schema 8). In Ausbeuten von 72–75% wurden so die β -Azidoamide **55–57** erhalten, die ein quartäres All-Kohlenstoff-Zentrum an der α -Position aufweisen.



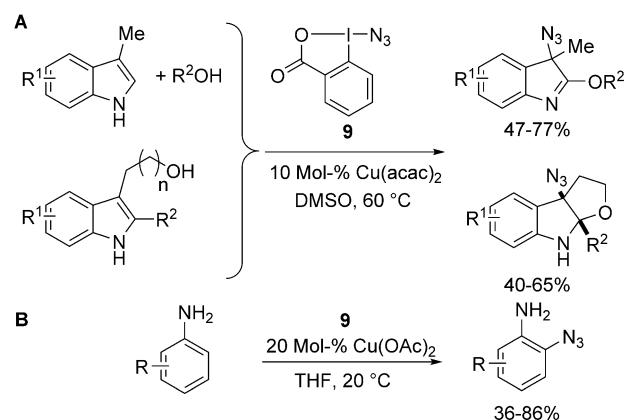
Schema 8. Oxyarylierung von Olefinen mithilfe des Azidobenziodoxolons **9**. phen = Phenanthrolin.

Die mit dieser Transformation zugängliche Strukturvielfalt wurde 2015 von Nevado und Mitarbeitern vergrößert, indem sie ein weiteres C-N-Kupplungsereignis nutzten und Ungesättigtheit in das Molekül einführten, die komplexere Kaskadenprozesse ermöglichte (Schema 9).^[34] Die Einführung einer *ortho*-Alkinylgruppe am Arylsulfon gestattete die Bildung eines tetracyclischen Heterocyclus (Schema 9 A).^[34a] Die Addition des Azidradikals konnte ebenfalls an einer Doppelbindung am Arylsulfon initiiert werden, um ein hochsubstituiertes Indanprodukt zu erhalten (Schema 9 B).^[34b]



Schema 9. Komplexe Kaskaden-Azidoarylierungenverfahren mit dem Azidobenziodoxolon **9**.

2014 veröffentlichten zwei Arbeitsgruppen eine Kombination der Kupferkatalyse mit dem Benziodoxolon **9** zur Azidierung elektronenreicher aromatischer Verbindungen (Schema 10).^[35] So entwickelten Jiao und Mitarbeiter die Azidierung von Skatolderivaten in Gegenwart von Alkoholen zu Dehydroindolderivaten (Schema 10 A).^[35a] Ein intramolekularer Angriff eines Alkohols, der Indoliderivate liefert, war ebenfalls möglich. Hao und Mitarbeiter beschrieben die *ortho*-Azidierung von Anilinen bei Raumtemperatur (Schema 10 B).^[35b] Benziodoxolon **9** kann, wie Wang und Mitarbeiter 2014 berichteten, zudem in der Kupfer-katalysierten intramolekularen Oxyazidierung von Olefinen eingesetzt werden, um Isoxazoline zugänglich zu machen.^[36]



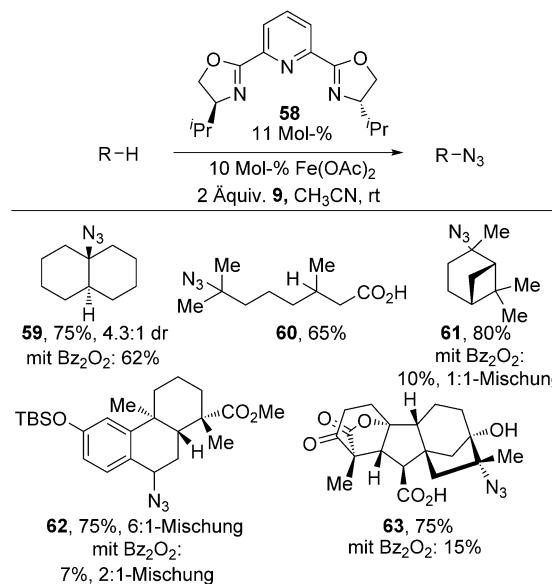
Schema 10. Kupfer-katalysierte Azidierung von Indolen und Anilinen durch Azidobenziodoxolon **9**. acac = Acetylacetat.

Die von der Gruppe um Zhdankin entwickelte Azidierungsmethode war für die Funktionalisierung von C-H-Bindungen äußerst interessant, jedoch schränken die harschen Bedingungen zur Generierung des entscheidenden Alkylradikalintermediats ihre Anwendung ein. 2015 gelang es Hartwig und Sharma, den C-H-Azidierungsprozess durch Eisen(II)-acetat als Katalysator mit dem PyBOX-Liganden **58** unter milder Bedingungen zu fördern (Schema 11).^[37] Das einfache Azid **59** wurde in 75% Ausbeute bereits bei Raumtemperatur erhalten. Die Azide **60–63** fielen in weitaus besserer Ausbeute und Selektivität an als bei Fehlen des Eisenkatalysators.

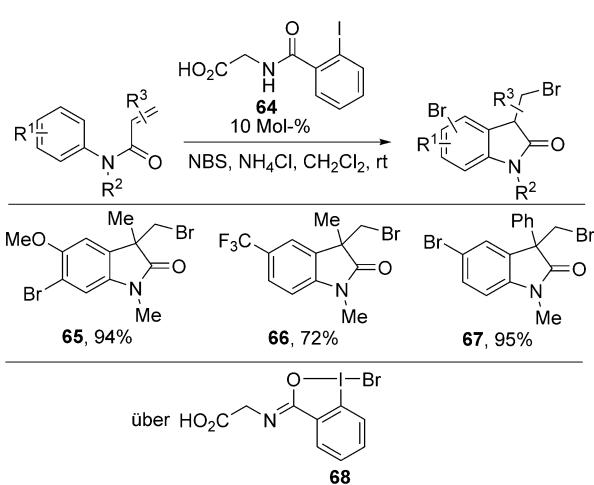
Zur Azidierung von Carbonylverbindungen entwickelten Kirsch und Mitarbeiter ein alternatives Verfahren, das auf der Verwendung von Natriumazid und dem cyclischen λ -5-Iodan IBX-SO₃K beruht.^[38] Diese Methode war sowohl bei der Azidierung und Diazidierung von Carbonylverbindungen als auch bei der Synthese von α -Triazidoketonen erfolgreich.

3.1.3. Bildung von C-Halogen-Bindungen

Martin und Amey sowie Braddock und Mitarbeiter wiesen in frühen Arbeiten nach, dass Brombenziodoxolreaktien zur Bromierung von Anisolten und für Bromlactonisierungen an Olefinen geeignet sind.^[39] 2012 entwickelten Gulder und Mitarbeiter eine neue Bromarylierung von Ole-



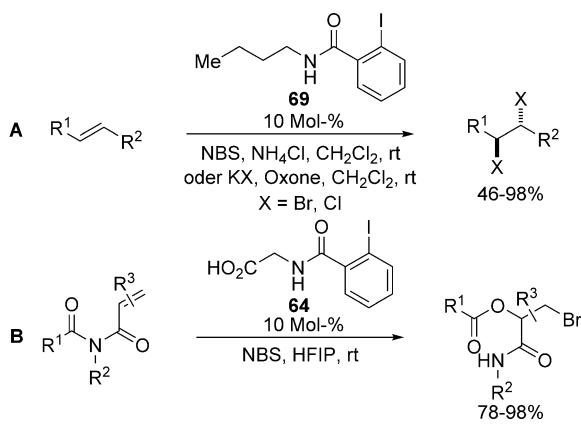
Schema 11. Eisen-katalysierte C-H-Azidierung mit dem Azidobenziodoxolon **9**. Bz₂O₂ = Dibenzoylperoxid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



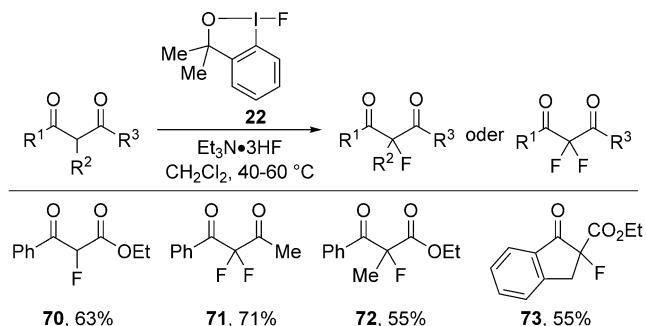
Schema 12. Intramolekulare Bromarylierung von Olefinen.

finen zur Synthese von Oxindolen mithilfe einer katalytischen Menge des Iodids **64** und *N*-Bromsuccinimid (NBS) als Oxidationsmittel (Schema 12).^[40] Das aktive Bromierungsreagens war wahrscheinlich das Benziodoxolderivat **68**. Die Oxindole **65–67** waren in 72–95 % Ausbeute erhältlich. Mit dem Katalysator **69** sowie entweder NBS oder Oxone als Oxidationsmittel entwickelten Gulder und Mitarbeiter 2014 überdies eine allgemeine Dibromierung und Dichlorierung von Olefinen (Schema 13 A).^[41] 2015 veröffentlichten sie eine Oxybromierung von Acrylamiden, der eine Umlagerung einer Acylgruppe am Amid zugrunde liegt (Schema 13 B).^[42]

Stuart und Mitarbeiter untersuchten 2013 die Reaktivität des Fluorbenziodoxols **22** zur Fluorierung von Dicarbonylverbindungen (Schema 14).^[43] Der monofluorierte Ketoester **70** wurde in 63 % Ausbeute gewonnen, während bei Diketo-



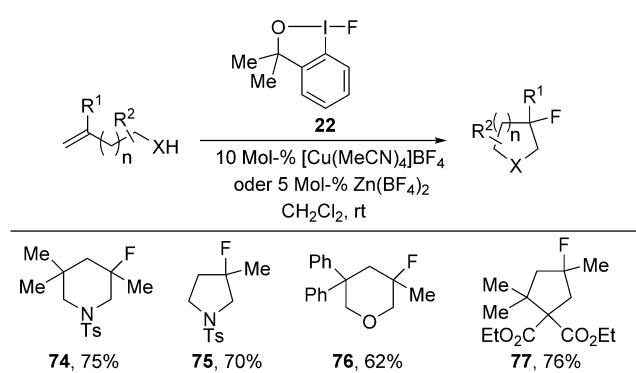
Schema 13. Dihalogenierung und Oxybromierung von Olefinen.



Schema 14. Fluorierung von aktivierten Carbonylverbindungen.

nen eine Difluorierung stattfand (Produkt **71**). Die Reaktion eignete sich ebenfalls zur Synthese der acyclischen oder cyclischen tertiären Fluoride **72** bzw. **73**.

2014 beschrieben Szabó und Mitarbeiter die Silber-induzierte geminale Difluorierung von Styrol mittels Benziodoxol **22**.^[43a] 2015 konnten sie die Anwendung von Reagentien **22** auf die Aminofluorierung von Alkenen erweitern (Schema 15).^[43b] Mithilfe dieses Verfahrens konnten Piperidin **74**, Pyrrolidin **75**, der cyclische Ether **76** sowie das Cyclopentan **77** in 62–76 % Ausbeute gewonnen werden. Im Fall



Schema 15. Amino-, Oxy- und Carbofluorierung mit Benziodoxol **22**. Ts = Tosyl.

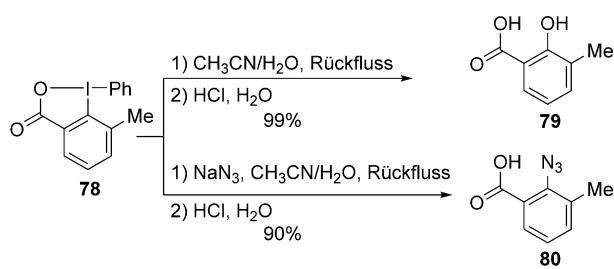
von Amin- oder Sauerstoffnucleophilen wurde Zink(II)-tetrafluoroborat als Katalysator verwendet, dagegen war ein Kupferkatalysator besser für Kohlenstoffnucleophile geeignet.

Außer der C-Halogen-Bindungsbildung veröffentlichten Shen und Mitarbeiter auch sehr effiziente Methoden zum SCF_3 -Transfer auf Kohlenstoffnucleophile.^[44] Zunächst schlugten sie als aktives Reagens ein Benziodoxolderivat vor, jedoch wiesen Buchwald und Mitarbeiter später nach, dass dieses Reagens tatsächlich ein Thioperoxid war.^[45]

3.2. Reaktion mit dem Heteroatom am Substrat

3.2.1. C-N- und C-O-Bindungsbildung

Arylierungen mit einem Benziodoxolon wie **7** zur Bildung von C-N- oder C-O-Bindungen sind, mit oder ohne Metallkatalysator, fest etabliert^[46] und verlaufen mit hoher Selektivität für die Übertragung der 2-Carboxybenzoesuregruppe. Wie Zhdankin et al. 2013 berichteten, zeigen die *ortho*-substituierten Phenylbenziodoxolone **78** eine erhöhte Reaktivität und lassen sich in hohen Ausbeuten leicht in die 2-Hydroxy- oder 2-Azidobenzoesuren **79** bzw. **80** berfhren (Schemma 16).^[11d]

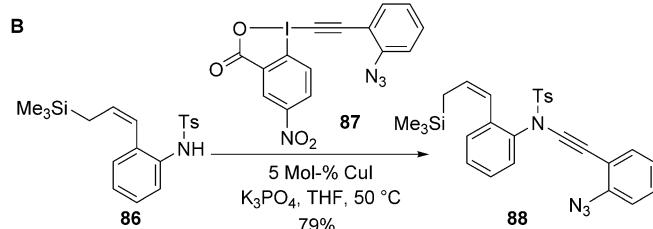
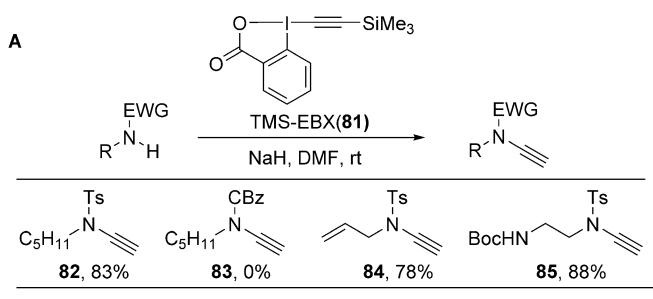


Schema 16. N- und O-Arylierung mit Reagens 78.

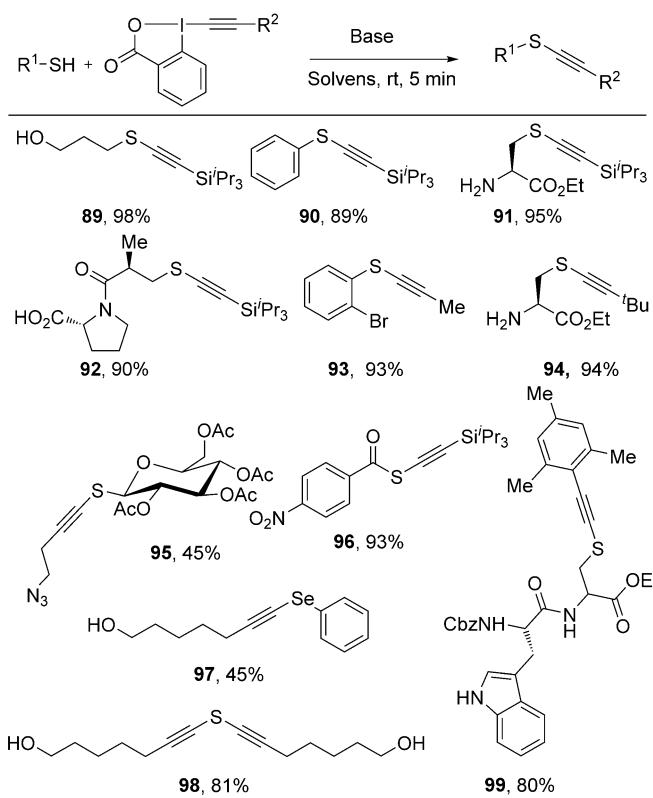
Eine Alkinylierung von Stickstoff- und Sauerstoffnucleophilen wird zumeist mithilfe von Alkinylodoniumsalzen erreicht.^[47] 2013 veröffentlichten Cossy und Aubineau die Alkinylierung von Sulfonamiden mit TMS-EBX (**81**; Schema 17A).^[48a] Das Inamid **82** wurde in 83 % Ausbeute erhalten, während kein Produkt mit Carbamatentenstand. Zudem war die selektive Funktionalisierung eines Sulfonamids in Gegenwart eines Carbamats möglich (Produkt **85**). Ohno und Mitarbeiter beschrieben 2014 die Kupfer(I)-katalysierte Alkinylierung des Sulfonamids **86** mit dem komplexen EBX-Reagens **87** (Schema 17B).^[48b] Dagegen versagten Standardmethoden mit Alkinylbromiden.

3.2.2. C-S- und C-P-Bindungsbildung

Alkinyliodoniumsalze sind aufgrund ihrer stark oxidierenden Eigenschaften nur zur Alkinylierung von relativ elektronenarmen Schwefel- und Phosphornucleophilen einsetzbar.^[47] 2013 veröffentlichten Waser und Frei die Alkinylierung von Thiolen mithilfe von TIPS-EBX (**5**; Schema 18).^[49] Die Alkinylierung war gut geeignet für eine



Schema 17. N-Alkylierung mit EBX-Reagentien. EWG = elektronenziehende Gruppe

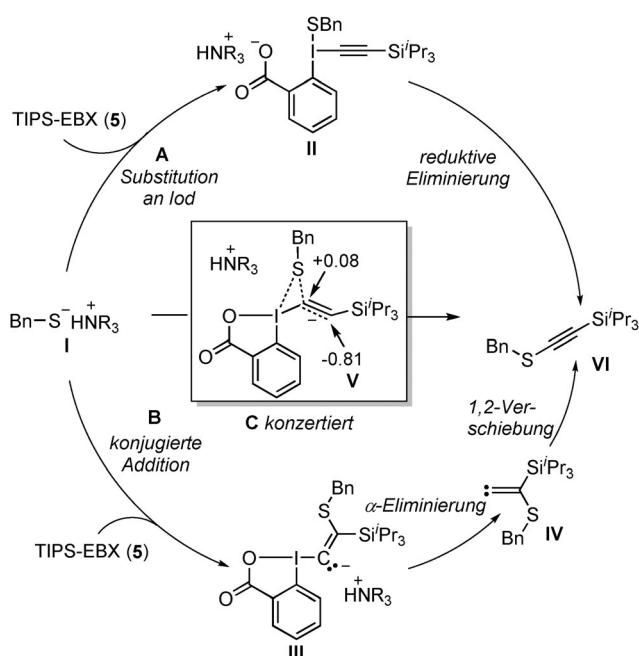


Schema 18. Alkylierung von Thiolen mit R-EBX-Reagentien.
Cbz = Benzylloxycarbonyl.

breite Auswahl an Substraten, darunter phenolische, benzyliche, heterocyclische, aliphatische und peptidische Thiole (Produkte **89–92**). Die Alkinylierung in Gegenwart eines freien Amins lieferte ausschließlich das thiolalkinylierte Produkt **91** in 95 % Ausbeute. Eine Erweiterung der Alkinylierung auf Alkyl- und Aryl-funktionalisierte EBX-Rea-

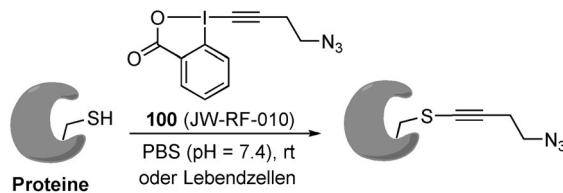
gentien veröffentlichten Waser und Mitarbeiter darüber hinaus 2014.^[50] Die Umsetzung tolerierte eine große Auswahl funktioneller Gruppen am EBX-Reagens, beispielsweise einen Chlorsubstituenten sowie eine Azido- oder eine Hydroxygruppe. Der Anwendungsbereich ließ sich zudem auf Thioglycoside, Thiocarbonsäuren, Selenole, Sulfidsalze und Dipeptide erweitern (Produkte 95–99).

Die Autoren schlugen auf Basis computergestützter Studien einen Mechanismus für die Alkylierung von Thiolen vor (Schema 19). Ein zunächst untersuchter Reaktionsweg bestand im Angriff des Thiolats I am Iodatom von TIPS-EBX (5) unter Bildung des Intermediats II, das einer reduktiven Eliminierung unterliegt und so das Produkt VI ergibt (Weg A). Das Intermediat II konnte in den computergestützten Studien jedoch nicht nachgewiesen werden. Ein zweiter möglicher Mechanismus wäre die konjugierte Addition des Thiolats I an TIPS-EBX (5) unter Bildung des Intermediats III, das eine α -Eliminierung und nachfolgende 1,2-Verschiebung eingeht und so VII liefert (Weg B). Dieser Reaktionsweg, mit einer Übergangszustandsenergie von 23 kcal mol⁻¹ für den Additionsschritt, wurde tatsächlich beobachtet. Allerdings wurde ein weiterer, neuartiger, konzenterter Reaktionsweg C mit einer niedrigeren Energie von 10.8 kcal mol⁻¹ gefunden. Der erhaltene Übergangszustand V war verzerrt und polarisiert, mit einer negativen Ladung in α -und einer positiven Ladung in β -Position zum Siliciumzentrum.



Schema 19. Vorgeschlagener Mechanismus für die Alkylierung von Thiolen.

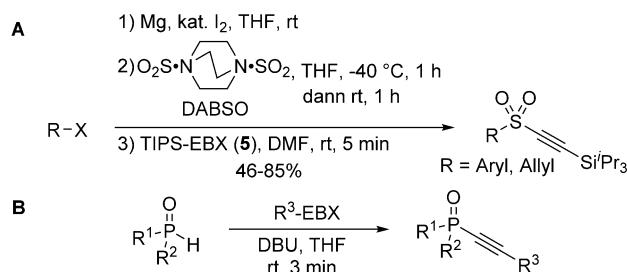
2015 veröffentlichten Adibekian, Waser und Mitarbeiter eine wirksame Methode zur Proteom-Profilierung von Cysteinresten in komplexen Proteomen sowohl in Zellsäften als auch in lebenden Zellen mithilfe des Azid-funktionalisierten Benziodoxolons 100 (Schema 20). Die erhaltenen Thio-



Schema 20. Alkylierung von Cystein in komplexen Proteomen mithilfe des Azid-EBX-Reagens 100. PBS = phosphatgepufferte Salzlösung.

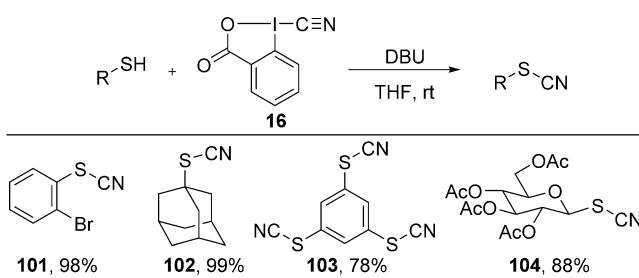
alkinaddukte waren einfach über eine Kupfer-katalysierte Cycloaddition des Azids mit Alkinen (CuAAC), entweder mit Fluorophoren oder Biotin, funktionalisierbar. Das Benziodoxolon 100 (JW-RF-010) war sowohl effizienter als auch selektiver als zurzeit häufig genutzte Reagentien zur Cysteinfunktionalisierung, wie N-Iodacetamide, und ermöglichte die Identifizierung eines unterschiedlichen Satzes von Proteinen. Die Methodik diente zur Identifizierung des biologischen Targets von Curcumin in HeLa-Zellen.

EBX-Reagentien sind daneben zur Alkylierung von weniger nucleophilen Schwefel- und Phosphorderivaten verwendbar. Waser und Chen entwickelten 2015 ein Eintopfverfahren zur Herstellung von Arylalkynylsulfonen durch die Reaktion von TIPS-EBX (5), Diazabicyclooctanbis(schwefel-dioxid) (DABSO) und Organomagnesiumreagentien (Schema 21 A).^[52] Gute Ausbeuten wurden mit einer großen Auswahl an Aryl-Grignard-Reagentien erzielt. Bei basenempfindlichen Substraten können Aryliodide als Ausgangsstoffe fungieren, zusammen mit einem Palladiumkatalysator, DABSO und TIPS-EBX (5). 2014 beschrieben Waser und Chen den Einsatz von EBX-Reagentien zur Alkylierung von H-Phosphonaten, -Phosphinaten und Phosphanoxiden in Gegenwart einer Base (Schema 21 B).^[53] Diese Reaktion verlief effizient bei Raumtemperatur in wenigen Minuten und erfordert keine Übergangsmetalle.



Schema 21. Synthese von Alkinylsulfonen und Alkinylphosphorderivaten.

Waser und Mitarbeiter veröffentlichten 2015 eine Synthese von Thiocyanaten ausgehend von Thiolen mithilfe der Cyanbenziodoxol(on)reagentien CBX (16) oder CDBX (24) bei Raumtemperatur (Schema 22).^[54] Die Reaktion war mit einer umfangreichen Auswahl funktioneller Gruppen, wie Halogen-, Nitro-, Amid-, Ether- und Estersubstituenten, vereinbar und konnte bei aromatischen wie auch aliphati-



Schema 22. Cyanierung von Thiolen mit CBX (16).

schen Thiolen eingesetzt werden. Ferner wurde eine dreifache Cyanierung mit 78% Ausbeute erzielt (Produkt **103**); ebenso war die Reaktion bei komplexeren Molekülen wie Thioglycosiden anwendbar (Produkt **104**).

4. C-C-Bindungsbildung

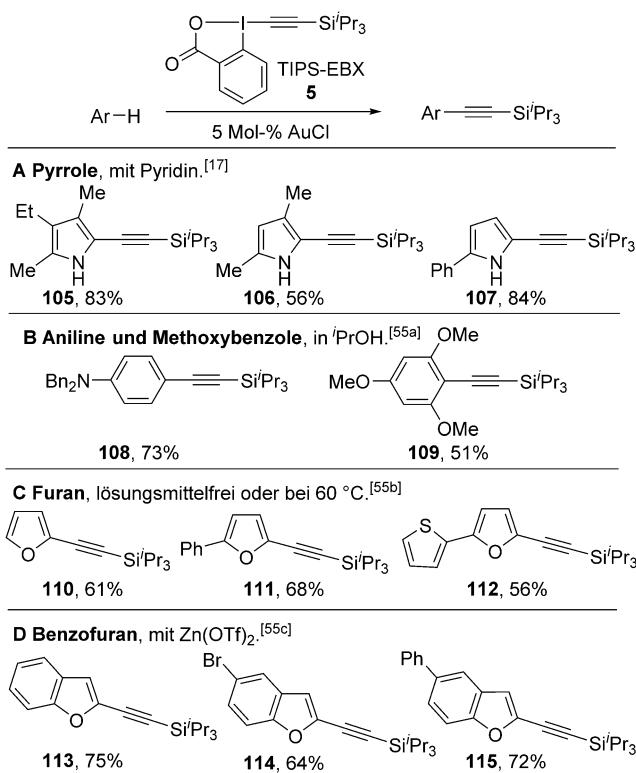
Der Aufbau von C-C-Bindungen durch Benziodoxolreaktienten konzentriert sich meistens auf die Alkinylierung. Außerdem wurden einige wenige Beispiele für die Cyanierung und die Arylierung veröffentlicht.

4.1. Alkinylierung

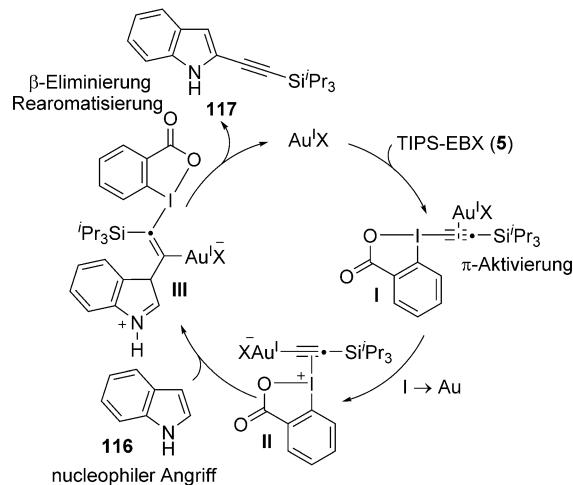
4.1.1. Übergangsmetall-katalysierte Funktionalisierung von C-H-Bindungen

2009 und 2010 berichteten Waser und Mitarbeiter über das erste direkte C-H-Alkinylierungsverfahren an Indolen, Pyrrolen oder Thiophenen unter Verwendung eines Goldkatalysators und von TIPS-EBX (**5**) unter milden Bedingungen.^[55] Weitere Untersuchungen zeigten, dass Pyridin ein wirksamer Ligand ist, um die Reaktivität von AuCl in Gegenwart von empfindlichen elektronenreichen Pyrrolen abzuschwächen (Schema 23 A; Produkte **105–107**).^[17] Die Alkinylierung ließ sich auf weniger elektronenreiche Substrate wie Aniline, Trimethoxybenzole, Furane und Benzofurane ausdehnen.^[56] Im Fall der Aniline erwies sich eine mäßig sperrige Gruppe am Stickstoffzentrum als unerlässlich für die *para*-Selektivität (Schema 23 B; Produkt **108**). Bei Furanen musste die Reaktion unter lösungsmittelfreien Bedingungen oder bei 60 °C durchgeführt werden, um gute Ausbeuten zu erreichen (Schema 23 C; Produkte **110–112**). Wie Waser und Li 2013 zeigten,^[56c] ist Zn(OTf)₂ ein wirksames Aktivierungsreagens zur direkten C2-Alkinylierung von Benzofuranen (Schema 23 D; Produkte **113–115**). Waser und Mitarbeiter postulierten entweder eine π -Aktivierung oder einen oxidativen Mechanismus bei der direkten C-H-Alkinylierung.^[17,55a]

2014 überprüfte Ariafard den Mechanismus dieser Transformation mithilfe von DFT-Rechnungen.^[57] Er fand, dass sowohl die oxidative Addition als auch die Insertions/Eliminierungs-Mechanismen zu hochenergetisch sind, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erklären. Stattdessen wurde ein neuer, bei Raumtemperatur erreichbarer Reaktionsweg vor-



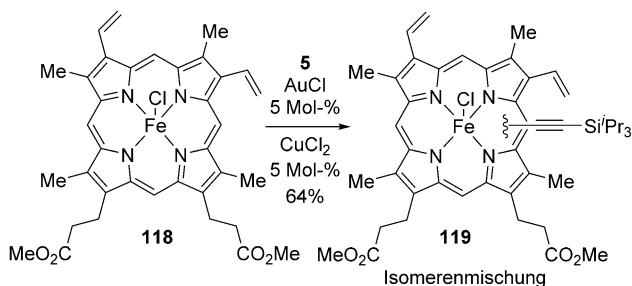
Schema 23. Erweiterung des Anwendungsbereichs der direkten Alkinylierung von Arenen.



Schema 24. Neuer mechanistischer Vorschlag zur Alkinylierung von Indol (116).

geschlagen, der mit einem Transfer des Alkins vom Iod- zum Goldzentrum einhergeht (von **I** zu **II** in Schema 24). Ein nucleophiler Angriff des Indols (116) am Intermediat **II**, gefolgt von β -Eliminierung und Rearomatisierung, würde zum beobachteten Alkinylierungsprodukt **117** führen.

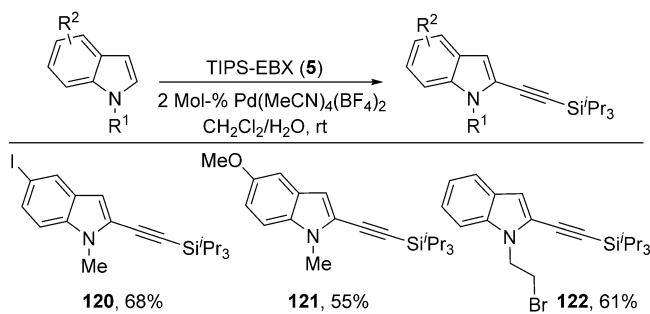
Marletta und Nierth veröffentlichten 2014 eine Gold-katalysierte Alkinylierung des Protoporphyrins IX (**118**) mit TIPS-EBX (**5**; Schema 25).^[58] Das Produkt **119** fiel als Gemisch von Regioisomeren an, was jedoch für Biomarkie-



Schema 25. Gold-katalysierte Alkylierung von Protoporphyrin IX (118).

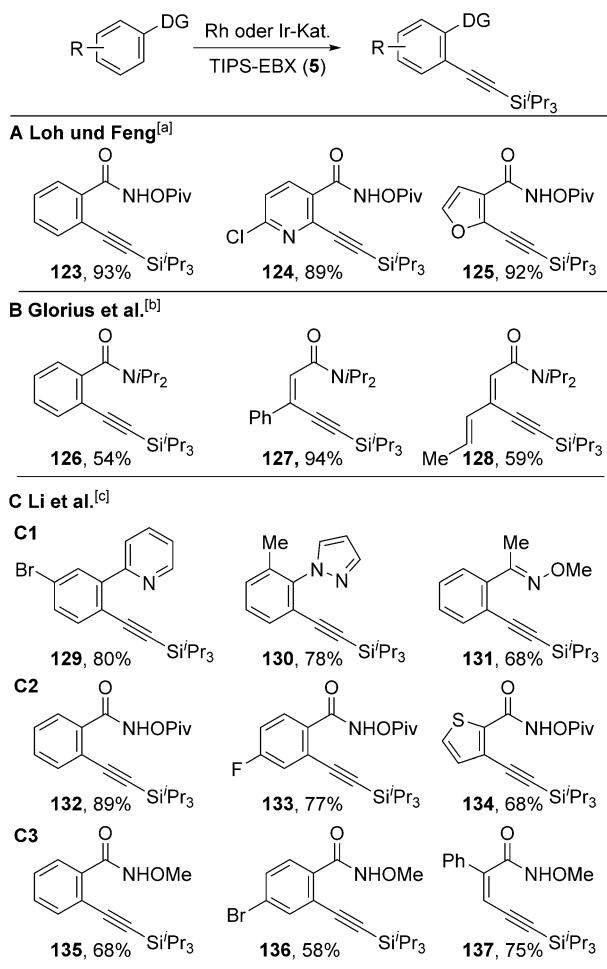
rungsstudien unproblematisch war. Entscheidend war die Verwendung eines Kupfer-Cokatalysators, um die Bildung von Goldnanopartikeln zu verhindern, die zur Zersetzung von **118** führten. Die Gold-katalysierte Alkylierung kam zudem bei der Synthese von Indol-*cis*-enamiden und Substraten für Friedel-Crafts-Reaktionen mit aktivierten Cyclopropanen zur Anwendung.^[59]

2013 entwickelten Waser und Mitarbeiter eine Palladium(II)-katalysierte, C2-selective Alkylierung von Indolen (Schema 26).^[60] Die funktionalisierten Indole **120–122** wurden in 55–68% Ausbeute bei Raumtemperatur erhalten.



Schema 26. C2-selective Alkylierung von Indolen.

Unabhängig voneinander berichteten drei Laboratorien 2014 über einen Durchbruch bei der Alkylierung von C(sp²)-H-Bindungen mithilfe von Übergangsmetallkatalysatoren und EBX-Reagentien basierend auf einer Strategie unter Nutzung dirigierender Gruppen.^[61] Loh und Feng beschrieben zuerst die Alkylierung von Pivaloylbenzamiden durch einen Rhodium(III)-Katalysator und TIPS-EBX (5; Schema 27 A).^[61a] Bei Raumtemperatur entstanden das alkylierte Benzol **123** sowie die Heterocyclen **124** und **125** in hervorragender Ausbeute. Glorius und Mitarbeiter verwendeten einen kationischen Rhodium(III)-Katalysator zur Alkylierung von Benzamiden wie auch von Enamiden (Schema 27 B).^[61b] Schließlich veröffentlichten Li und Mitarbeiter eine ausführliche Studie zur Alkylierung von Arenen mithilfe von TIPS-EBX (5; Schema 27 C).^[61c] Mit einem Rhodiumkatalysator konnten sie ein breites Spektrum dirigierender Gruppen wie Pyridin, Pyrazol oder Oxime verwenden (Produkte **129–131**). Die besten Ergebnisse wurden



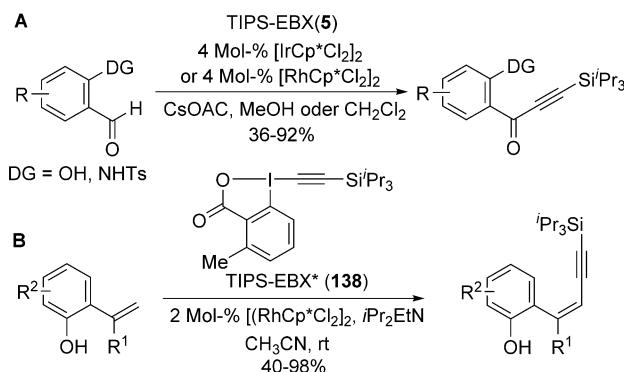
Schema 27. Rhodium- und Iridium-katalysierte Alkylierung von Arenen. Reaktionsbedingungen: [a] 2 Mol-% [RhCp*Cl]₂, NaOAc, DCE, rt. [b] 10 Mol-% [RhCp*(MeCN)₃](SbF₆)₂, CH₂Cl₂, 80°C. [c] 2 Mol-% [RhCp*Cl]₂, 10 Mol-% Zn(OTf)₂, DCE, rt → 80°C; oder 2 Mol-% [RhCp*Cl]₂, 20 Mol-% CsOAc, MeOH, rt; oder 4 Mol-% [IrCp*Cl]₂, 16 Mol-% AgNTf₂, DCE, 30°C. Cp* = Pentamethylcyclopentadienyl, DCE = 1,2-Dichlorethan, DG = dirigierende Gruppe, Piv = Pivaloyl.

wiederum mit einem Pivaloylamid als dirigierender Gruppe erhalten (Produkte **132** und **133**). Ferner veröffentlichten sie das erste Beispiel einer Iridium-katalysierten Alkylierung, die bessere Ergebnisse mit einem Methoxylamid als dirigierender Gruppe ergab. Diese Methode konnte ebenfalls zur Synthese des α -substituierten Inamids **137** genutzt werden.

Seit diesen drei bahnbrechenden Veröffentlichungen wurde die dirigierte C-H-Alkylierung mithilfe von TIPS-EBX (5) und Rhodium- oder Iridiumkatalysatoren bei einer großen Auswahl an Substraten angewendet. Loh und Mitarbeiter erweiterten die Rhodium-katalysierte Alkylierung von Olefinen auf Acrylamide und Enamide.^[62] Unabhängig voneinander veröffentlichten sowohl Loh und Mitarbeiter als auch Zhu und Mitarbeiter eine Rhodium-katalysierte C7-Alkylierung von Indolinen, während Li, Zhou und Mitarbeiter einen Iridiumkatalysator für die gleiche Transformation einsetzen.^[63] Chang und Mitarbeiter nutzten einen kationischen Rhodiumkatalysator zur Entwicklung einer effizienten Rhodium-katalysierten C7-Alkylierung von Indolinen.^[64]

enten C8-Alkylierung von Chinolin-N-oxid.^[64] Die Leistungsfähigkeit von Azomethin-Yliden als dirigierenden Gruppen demonstrierten außerdem Li und Mitarbeiter.^[65] Schließlich entwickelten Hong und Kang zwei Verfahren zur selektiven C2- oder C5-Alkylierung von Chinolonen unter Verwendung eines Rhodium- oder Rutheniumkatalysators.^[66]

Kürzlich wurde der Anwendungsbereich der Rhodium-katalysierten Alkylierung mit EBX-Reagentien über einfache Arene und Alkene hinaus erweitert.^[67] So beschrieben Li und Mitarbeiter die Alkylierung der C-H-Bindung von aromatischen Aldehyden (Schema 28A).^[67a] Alkohole wie



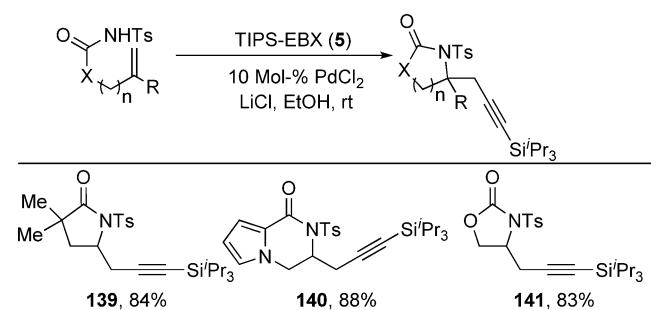
Schema 28. Neueste Entwicklungen in der Rhodium-katalysierten C-H-Alkylierung.

auch Sulfonamide waren als dirigierende Gruppen geeignet, um Inone in einer Ausbeute von 36–92 % zu erhalten. Ein ähnliches Verfahren mithilfe verschiedener dirigierender Gruppen veröffentlichten danach Zhou und Mitarbeiter.^[67b]

2015 beschrieben Nachtsheim und Mitarbeiter die Alkylierung von Vinylphenolen (Schema 28B).^[67c] Interessanterweise trat die Alkylierung ausschließlich an den Alkenen auf und verläuft wahrscheinlich über ein selteneres sechsgliedriges Rhodacyclusintermediat. Die Enine wurden mit sehr hoher *Z*-Selektivität gewonnen, allerdings war die Umsetzung nur mit terminal unsubstituierten Alkenen erfolgreich. Nachtsheim und Mitarbeiter verwendeten das reaktivere TIPS-EBX* (138).^[17] Mit 138 ist keine Bildung eines kontraproduktiven Rhodacyclus an der 2-Iodbenzoësäure während der Reaktion möglich, da die *ortho*-Position blockiert ist.

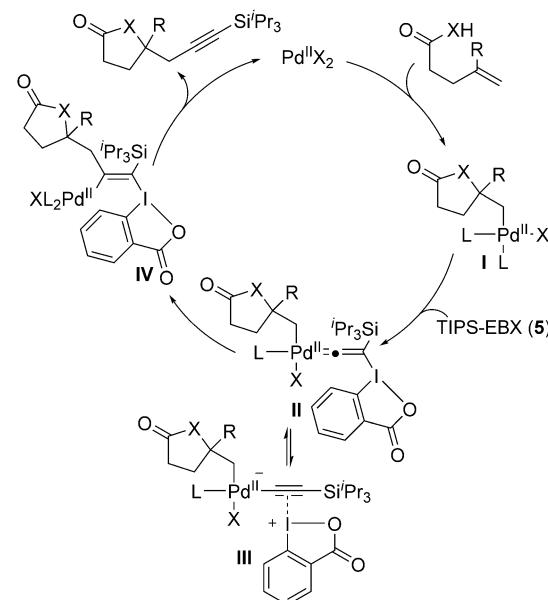
4.1.2. Alkylierung als Teil von Dominoprozessen

Waser und Mitarbeiter berichteten 2009 über die intramolekulare Palladium-katalysierte Oxyalkylierung von Olefinen mit Phenolen und Carbonsäuren sowie TIPS-EBX (5).^[68a] 2011 erweiterten sie dieses Konzept auf die intramolekulare Aminoalkylierung von terminalen Olefinen (Schema 29).^[68b] Die besten Ergebnisse lieferte ein *in situ* aus Lithiumchlorid und Palladium(II)-chlorid generierter Lithium-palladatkatalysator. Diese Methode wurde zur Synthese des fünfgliedrigen Lactams 139, des Ketopiperazins 140 sowie des Oxazolidinons 141 angewendet.



Schema 29. Aminoalkylierung von terminalen Olefinen.

Ursprünglich schlugen Waser und Mitarbeiter einen Mechanismus vor, der eine Oxy- oder Aminopalladierung, die oxidative Addition an TIPS-EBX (5) und eine reduktive Eliminierung umfasst. 2014 führte Ariafard Rechnungen zum Ablauf der Oxyalkylierung durch und entdeckte einen günstigeren Reaktionsweg, der auf der Bildung der Palladium-Allyleniden-Zwischenstufe **II** durch Reaktion des Intermediats **I** mit TIPS-EBX (5) beruht (Schema 30).^[69] **II** steht



Schema 30. Vorgeschlagener Mechanismus von Ariafard zur Oxyalkylierung.

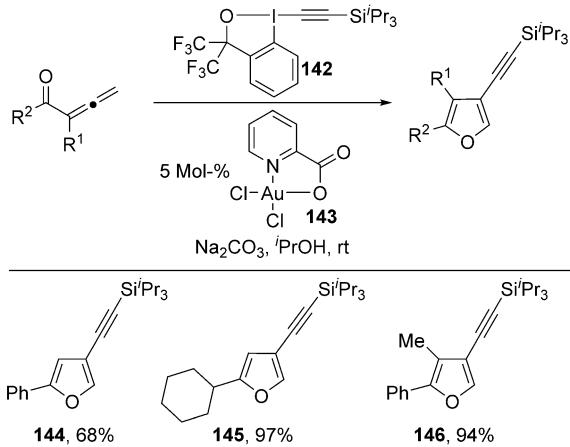
im Gleichgewicht mit dem weniger begünstigten Palladium-Alkyl-Komplex **III**. Ausgehend von **II** ergibt eine einfache 1,2-Verschiebung der Alkylgruppe den Palladium-Alkenyl-Komplex **IV**. Zuletzt führt die einfache β-Eliminierung zum Oxyalkylierungsprodukt.

Danach untersuchten Waser und Mitarbeiter andere Arten von Dominoreaktionen mit EBX-Reagentien zur Synthese von (Hetero)arenen. Der erste Versuch erschien 2011 mit der Synthese von 3-alkylierten Indolen aus Anilinen.^[70] Wie sich herausstellte, kann Gold(III) lediglich den Cyclisierungsschritt ausgehend von 2-Ethynylanilinen bewir-

ken, sodass der Zusatz eines Gold(I)-Katalysators für die Alkinylierung notwendig war.

2013 veröffentlichten Waser und Mitarbeiter die erste Cyclisierungs-Alkinylierungs-Dominoreaktion von Ketoalolenen durch das Ethinylbenziodoxolreagens **142** und den Gold(III)-Katalysator **143** (Schema 31).^[56b] Diese Transfor-

toestern mithilfe von TMS-EBX (**81**) bei tiefer Temperatur in Gegenwart von TBAF und veröffentlichten erste Ergebnisse bezüglich einer asymmetrischen Induktion durch den Einsatz Cinchona-basierter Phasentransferkatalysatoren.^[72] 2013 beschrieben sie ein verbessertes Verfahren mit Maruokas Katalysator (**151**), das den Ketoester **152** mit 79% ee lieferte (Schema 33).^[19a]

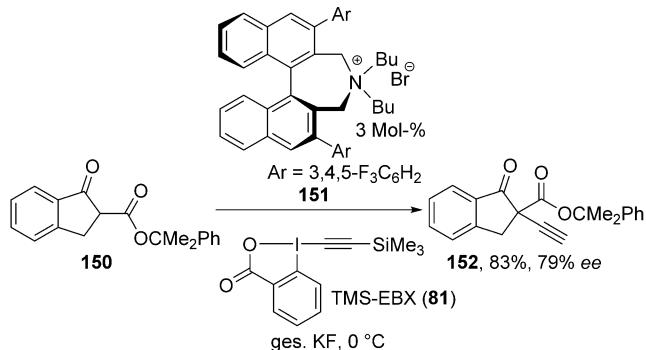
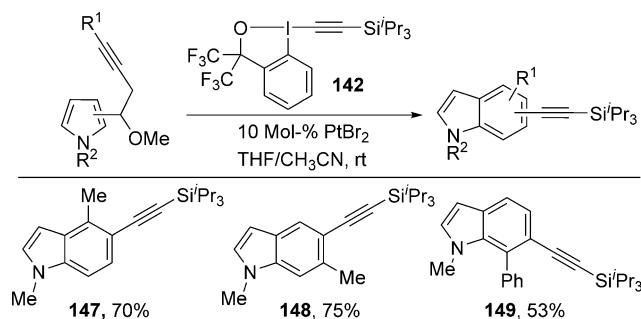


mation eröffnete einen Zugang zu den Alkyl- und Aryl-substituierten 3-alkinylierten Furancen **144–146**, die nicht über eine direkte C-H-Alkinylierung verfügbar sind. Die Reaktion verläuft höchstwahrscheinlich über eine Gold-katalysierte Cyclisierung des Ketoallens zu einem C3-aurierten Furan, das anschließend durch **146** alkiniert wird.

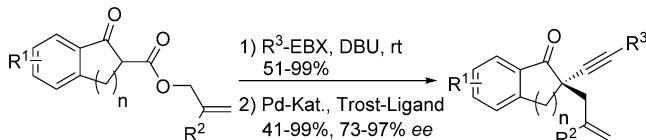
Eine weitere Dominoreaktion zur Synthese von 5- oder 6-alkinylierten Indolen beschrieben Waser und Li 2015 (Schema 32).^[71] Diese Transformation war weder durch Gold(I) noch durch Gold(III) katalysierbar, aber ein Platin(II)-Katalysator war erfolgreich. Ausgehend von 2- oder 3-Homopropargylpyrrolen wurden die 5- und 6-alkinylierten Indolderivate **147–149** selektiv erhalten.

4.1.3. Direkte Alkinylierung von Kohlenstoffnucleophilen

Waser und Mitarbeiter berichteten 2010 über eine effiziente Ethinylierung von α -Cyan-, α -Oxo- und α -Nitro- β -ke-



2014 entwickelten Waser und Mitarbeiter einen indirekten Ansatz, um α -Alkinylindanone und -tetralone mit hohen Enantiomerenreinheiten durch eine Sequenz aus Alkinylierung sowie Palladium-katalysierter decarboxylierender asymmetrischer allylischer Alkylierung (DAAA) verfügbar zu machen (Schema 34).^[73] Mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder Tetramethylguanidin (TMG) als stöchiometrischer Base führten TIPS-EBX (**5**) oder TBDPS-EBX in hohen Ausbeuten zu α -Alkinyl- β -allylketoestern. Die Silylgeschützten α -Alkinyl- β -allylketoester wurden anschließend einer Palladiumkatalyse mithilfe des Trost-Liganden Naphthyl-DACH unterzogen und lieferten so α -Alkinyl- α -allylketone mit bis zu 97% ee.



Yang und Mitarbeiter veranschaulichten die Vielseitigkeit der Alkinylierung von Ketoestern mit TMS-EBX (**81**) in der Synthese natürlicher Terpene (Abbildung 3).^[74] Die Alkine **153**, **154** und **155**, die in den Synthesen von Marasmen, (–)-Lingzhiol bzw. einem Fragment des Azadirachtins Verwendung finden, waren in guter Ausbeute mit dieser Methode erhältlich.^[74a–c] Sie fand außerdem 2015 Anwendung bei der Totalsynthese des Grundgerüstes der Retigeransäure A.^[74d]

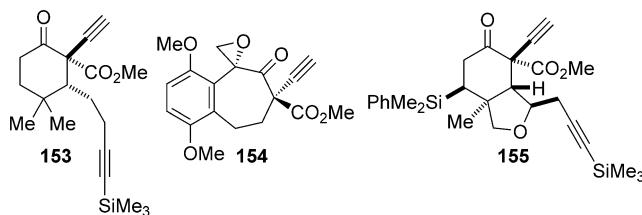
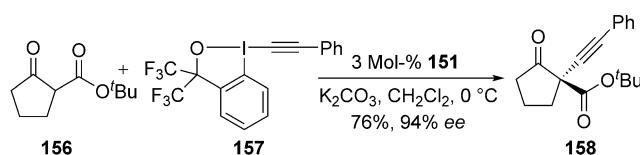


Abbildung 3. Durch TMS-EBX (81) zugängliche Alkinbausteine zur Naturstoffsynthese.

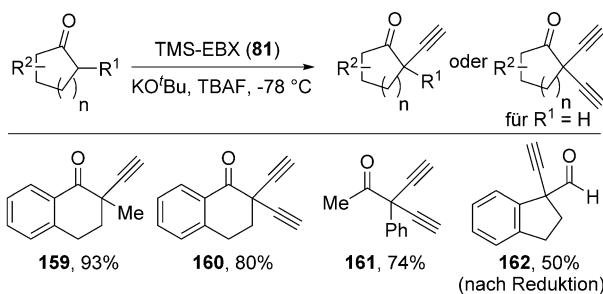
Die erste Alkinylierung von Ketoestern, die mit mehr als 90% ee ab lief, veröffentlichten 2014 Maruoka und Mitarbeiter (Schema 35).^[75] Für den Erfolg mit dem Phasentransferkatalysator **151** war der Einsatz von Phenylbenziodoxol **157** anstelle von TMS-EBX (81) entscheidend.



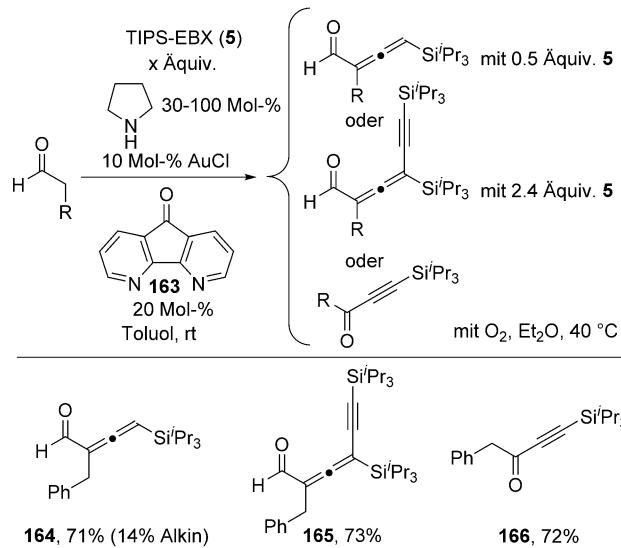
Schema 35. Enantioselektive Alkinylierung durch den Phasentransferkatalysator **151** und das Benziodoxolreagens **157**.

Die Anwendungsbreite für Nucleophile bei der Alkinylierungsreaktion erweiterten zusätzlich Veselý und Mitarbeiter.^[76] Alkinylierte Nitrosulfone, Pyrazolone, Oxindole, Rhodanine und Azlactone wurden mithilfe von TMS-EBX (81) und milden Basen in guten Ausbeuten erhalten. Die Verwendung des Cinchona-abgeleiteten Phasentransferkatalysators erlaubte die Bildung alkinylierter Nitrosulfone mit bis zu 61% ee. Silva, Jr. und Mitarbeiter beschrieben 2014 die erste Alkinylierung aromatischer Ketone mithilfe von TMS-EBX (81; Schema 36).^[77] In sehr guter Ausbeute entstanden cyclische Derivate wie das Tetralon **159**. Sekundäre α -Positionen hatten eine Dialkylierung zur Folge (Produkte **160** und **161**). Das erste Beispiel für die Alkinylierung eines Aldehyds ist interessanterweise ebenfalls in dieser Arbeit aufgeführt (Produkt **162**).

Die Alkinylierung von Aldehyden, die als Enamine aktiviert waren, untersuchten Huang und Wang (Schema 37).^[78]



Schema 36. Alkinylierung von Ketonen mit TMS-EBX (81). TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.



Schema 37. Reaktionen von TIPS-EBX (5) mit Aldehyden durch Amin/Gold-Katalyse.

Eine Überführung in das Enamin reichte nicht aus, um die Reaktion mit TIPS-EBX (5) zu fördern, jedoch führte der Einsatz eines Gold-Cokatalysators zu einer vollständigen Umsetzung. Das Hauptprodukt war allerdings kein Alkin, sondern ein Allen wie **164**. Unter Verwendung eines Überschusses an TIPS-EBX (5) fand eine zweite Alkinylierung statt, die Enine wie **165** lieferte. Wurde die Reaktion unter Sauerstoff ausgeführt, erfolgte interessanterweise eine oxidative Spaltung des gebildeten Enamins zum Inon **166**. Die Tatsache, dass nur unsubstituierte Pyrrolidine als Katalysatoren wirksam sind, limitiert derzeit das Verfahren und schließt die Entwicklung enantioselektiver Reaktionen aus.

4.1.4. Alkinylierung von Kohlenstoffradikalen

Die Alkinylierung von durch klassische C-H-Abstraktionsmethoden generierten Radikalen mit EBX-Reagentien wurde erst in jüngster Zeit untersucht (Abbildung 4).^[79] Wie Yu, Chen und Mitarbeiter 2014 berichteten, ist eine Alkinylierung in α -Stellung zu Heteroatomen durch *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) oder Di-*tert*-butylperoxid (DTBP) als Oxidationsmittel bei 60°C möglich (Produkte **167** und **168**).^[79a] Ähnliche Bedingungen konnten danach zur Herstellung von Inonen ausgehend von Aldehyden angewendet werden (Produkte **169** und **170**).^[79b,c]

Um Radikale unter milderen und selektiveren Bedingungen zu generieren, nutzten Li und Mitarbeiter eine De-

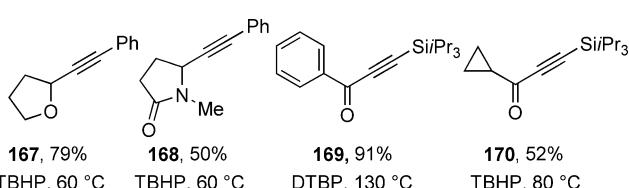
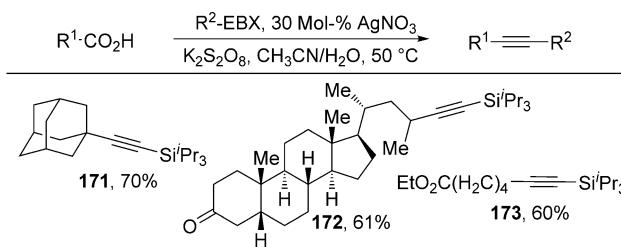


Abbildung 4. Durch oxidative C-H-Abstraktion erhältliche Alkine.

carboxylierung (Schema 38).^[80] Mithilfe von Kaliumpersulfat als Oxidationsmittel und einem Silberkatalysator waren die von tertiären, sekundären und primären Carbonsäuren abgeleiteten Alkine **171**, **172** bzw. **173** in 60–70% Ausbeute zugänglich. Arylethynylbenziodoxolone waren ebenfalls verwendbar. Duan und Mitarbeiter gaben 2015 an, dass dieses Verfahren auf α -Ketosäuren zur Bildung von Inonen erweitert werden konnte.^[81]

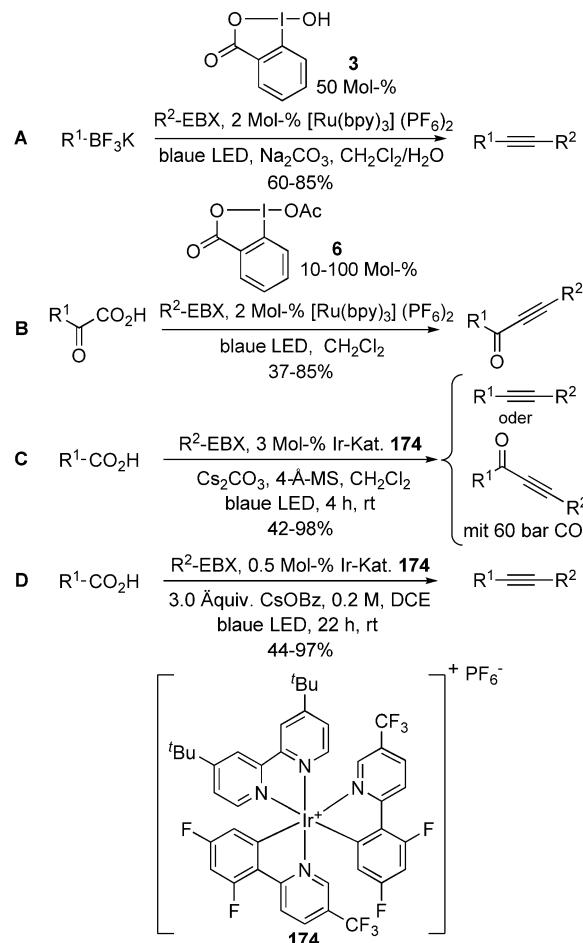


Schema 38. Decarboxylierende Alkylierung von Carbonsäuren.

Ein Nachteil der Methode von Li und Mitarbeitern ist, dass stöchiometrische Mengen eines starken Oxidationsmittels erforderlich sind. Daher nutzten vor kurzem mehrere Forschungsgruppen die Photoredoxkatalyse, um dieses Problem zu umgehen (Schema 39).^[82] 2014 veröffentlichten Chen und Mitarbeiter die Alkylierung von Trifluorboratsalzen mithilfe eines Rutheniumkatalysators sowie Aryl-, Alkyl- und Silyl-EBX-Reagentien (Schema 39 A).^[82a] Unverzichtbar war der Einsatz des Hydroxybenziodoxolons **3** als Additiv, vermutlich um den Katalyzyklus durch eine Oxidation des Ruthenium(II)-Katalysators zu initiieren. Chen und Mitarbeiter entwickelten 2015 die erste decarboxylierende Alkylierung unter Photoredoxbedingungen zur Synthese von Inonen ausgehend von Carbonsäuren (Schema 39 B).^[82b] Das Acetoxybenziodoxolon **6** war als Katalysator erforderlich. Schließlich veröffentlichten Xiao, Lu und Mitarbeiter^[82c] sowie Waser und Mitarbeiter^[82d] unabhängig voneinander die erste decarboxylierende Alkylierung von Carbonsäuren, die für ein breites Spektrum an Substraten geeignet ist, ohne dass ein zusätzliches oxidierendes Additiv notwendig ist (Schema 39 C,D). Der Schlüssel zum Erfolg war die Verwendung des Iridium(III)-Katalysators **174**. Xiao, Lu und Mitarbeiter konzentrierten sich auf Aryl-EBX als Reagentien und beschrieben zudem die Bildung von Inonen bei Durchführung der Umsetzung unter CO-Druck. Demgegenüber entwickelten Waser und Mitarbeiter ein effizientes Verfahren zum Transfer von präparativ vielseitigen Silylalkinen.

4.2. Weitere Transformationen

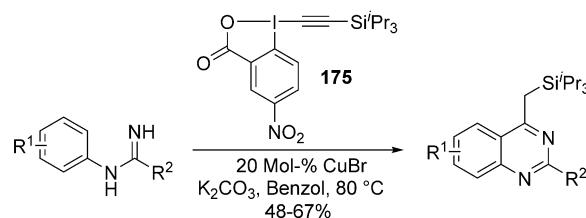
Andere Transformationen neben der Alkylierung sind noch nicht umfassend erforscht. Beispielsweise ist die Arylierung noch auf wenige Beispiele von Kreuzkupplungen begrenzt.^[46b, 83] EBX-Reagentien wurden für andere Transformationen als die schlichte Alkylierung eingesetzt. Über die Kupfer-katalysierte Synthese von Chinazolinen ausgehend von Amidinen mithilfe des Benziodoxolonreagens **175**



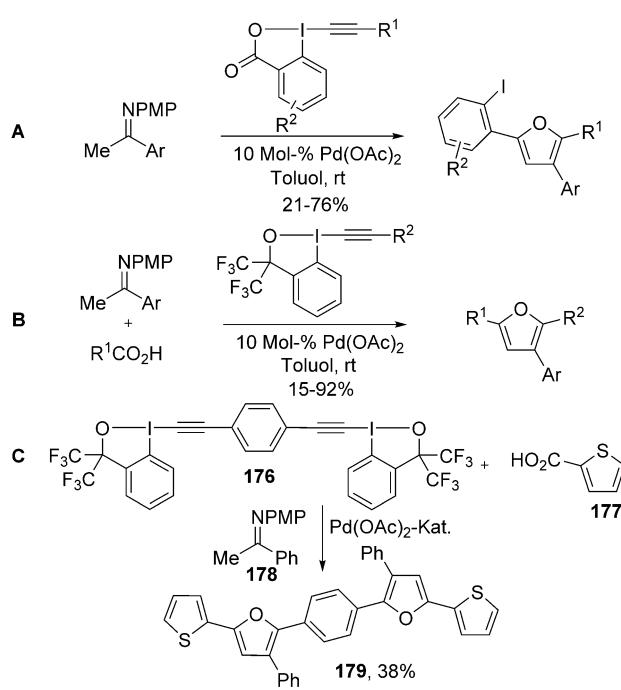
Schema 39. Alkylierungen durch Photoredoxkatalyse. Bpy = 2,2'-Bipyridyl.

berichteten Ohno, Fujii und Mitarbeiter 2010 (Schema 40).^[84] Die Nitrogruppe im Reagens **175** führte zu einer Vergrößerung der Ausbeute gegenüber TIPS-EBX (**5**).

Eine neue Variante der Palladium-katalysierten Transformation unter Beteiligung von EBX-Reagentien stellten Yoshikai und Mitarbeiter vor.^[85] Werden EBX-Reagentien mit Ketiminen umgesetzt, entstehen Furane, welche die Iodarylgruppe des Reagens enthalten (Schema 41 A).^[85a] Eine Drei-Komponenten-Reaktion, die eine Carbonsäure als dritten Partner umfasst, konnte anschließend mithilfe eines Benziodoxoloreagens entwickelt werden (Schema 41 B).^[85b] Besonders eindrucksvoll ist die Reaktion des neuartigen Bisbenziodoxoloreagens **176** mit Thiophencarbonsäure **177**

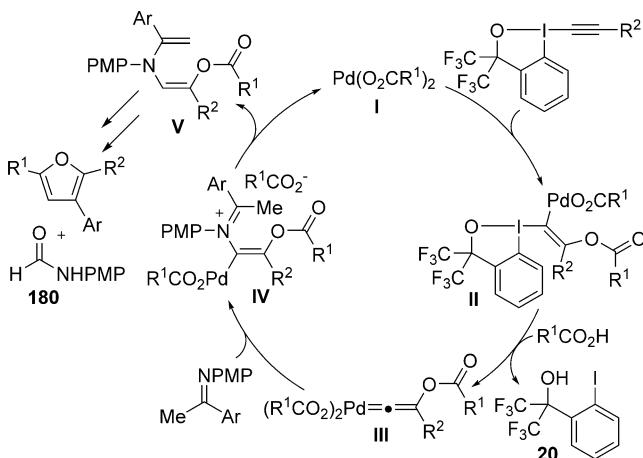


Schema 40. Synthese von Chinazolinen mit dem EBX-Reagens **175**.



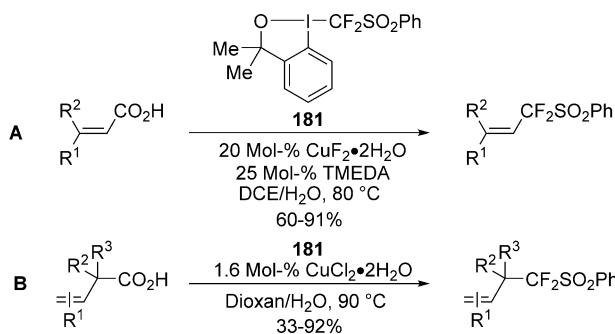
Schema 41. Palladium-katalysierte Synthese von Furanen mit EBX-Reagentien. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

und Ketimin **178** zum polyaromatischen Produkt **179** in 38 % Ausbeute (Schema 41 C). Die Reaktion wird wahrscheinlich durch die Insertion eines Palladiumcarboxylatkomplexes **I** in die Dreifachbindung initiiert, was **II** ergibt (Schema 42). Eine α -Eliminierung des Aryliodids **20** sowie ein Ligandenaustausch mit der Carbonsäure führen anschließend zum Palladiumallenyliden-Intermediat **III**. Der nucleophile Angriff des Imins, gefolgt von einer Protodemettierung, würde das Enamin **V** ergeben und den aktiven Katalysator **I** regenerieren. Ausgehend von **V** würden eine Abfolge von Bindungsbildungs-/Bindungsbruchvorgängen schließlich zum Furan wie auch zum Formamid **180** führen, das isoliert werden konnte.



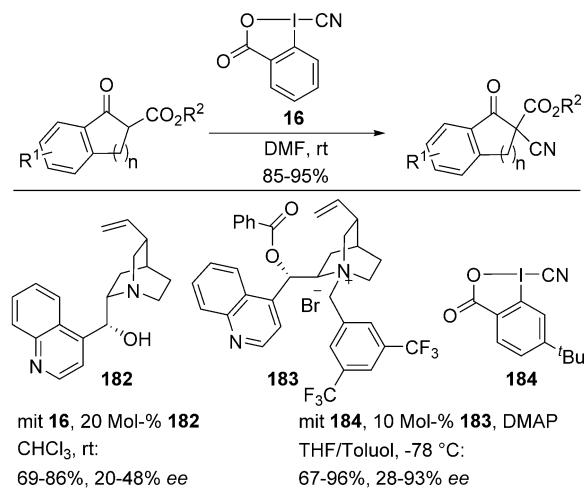
Schema 42. Vermutlicher Mechanismus der Furansynthese.

Um eine Alternative zur Difluormethylierung zu entwickeln, führten Hu und Mitarbeiter das Benziodoxoloreagens **181** ein,^[86] das sie 2008 zuerst bei der Difluormethylierung von Thiolen einsetzten.^[86a] Mit **181** realisierten sie weiterhin 2012 eine Kupfer-katalysierte Difluormethylierung von Vinyl- und Allylcarbonsäuren (Schema 43 A,B).^[86b,c]



Schema 43. Kupfer-katalysierte Difluormethylierung von Carbonsäuren. TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin.

Chen und Mitarbeiter beschrieben 2015 die erste Cyanierung von cyclischen Ketoestern in hoher Ausbeute durch das Cyanbenziodoxolon **16** (Schema 44).^[87a] Danach berichteten Waser und Mitarbeiter über die Verwendung des Cinchona-Alkaloids **182** als Katalysator zur enantioselektiven Cyanierung mit bis zu 48 % ee.^[87b] Schließlich entwickelten Zheng und Mitarbeiter die erste hohenantioselektive Cyanierung von Ketoestern durch Einsatz des modifizierten Cinchona-Phasentransferkatalysators **183** und Benziodoxolon **184**.^[87c] Um die Löslichkeit zu vergrößern, war die Einführung einer *tert*-Butylgruppe in **184** unerlässlich, sodass es möglich war, die Reaktion bei tiefer Temperatur mit verbesselter Enantioselektivität durchzuführen.



Schema 44. Cyanierung von Ketoestern mit Benziodoxolonreagentien. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Cyclische hypervalente Iodreagentien sind zwar seit langem bekannt, doch ihre Verwendung beschränkte sich meistens auf einfache Oxidationsreaktionen. Im letzten Jahrzehnt begann man damit, ihre Möglichkeiten für komplexe Transferreaktionen von funktionellen Gruppen zu nutzen. Während der Trifluormethylierung mithilfe von Togni-Reagentien die größte Bedeutung zukommt, wird die Alkinylierung mit EBX-Reagentien zunehmend erforscht. Hierzu gehört die Entwicklung einer Alkinylierung von Thiolen unter milden Bedingungen, die eine erste Anwendung in der Biologie findet. Erfolgreich war die Alkinylierung von heteroaromatischen C-H-Bindungen mit Gold- oder Palladiumkatalysatoren oder von Arenringen mithilfe einer dirigierenden Gruppe sowie Rhodium- oder Iridiumkatalysatoren. Ferner sind EBX-Reagentien bestens geeignet zur Alkinylierung von Kohlenstoffnucleophilen und -radikalen.

Während die Trifluormethylierung und die Alkinylierung mit Benziodoxol(on)reagentien inzwischen auf ein uneingeschränktes Interesse stoßen, bleiben andere Transformationen selten. Die aufregenden ersten Resultate seit 2013, die Azidierungen, Cyanierungen oder Sauerstofftransferreaktionen erbracht haben, lassen aber auf eine baldige Veränderung dieser Lage schließen. Unserer Überzeugung nach steht die Erforschung des Synthesepotenzials von Benziodoxolonreagentien erst am Anfang, und diese Reagentien werden sich zu einem vielseitigen Hilfsmittel für Organiker und Medizinalchemiker entwickeln.

Danksagung

Wir danken der EPFL, dem SNF (Fördernr. 200020_134550) und dem ERC (Starting Grant iTools4MC, Nr. 334840) für finanzielle Unterstützung.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436–4454
Angew. Chem. **2016**, *128*, 4512–4531

- [1] a) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523; b) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299; c) V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, New York, **2014**; d) T. Wirth, *Hypervalent iodine chemistry: modern developments in organic synthesis*, Band 224, Springer, New York, **2003**; e) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3722; f) T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2009**, 2073; g) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9214; h) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Synthesis* **2011**, 517.
- [2] a) M. Ochiai, T. Sueda, K. Miyamoto, P. Kiprof, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8203; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8383; b) P. K. Sajith, C. H. Suresh, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 6046.
- [3] a) V. V. Zhdankin, *Rev. Heteroat. Chem.* **1997**, *17*, 133; b) V. V. Zhdankin, *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 121.
- [4] J. P. Brand, D. F. Gonzalez, S. Nicolai, J. Waser, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102.
- [5] a) P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579; b) I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 768.
- [6] J. Charpentier, N. Frueh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650.
- [7] L. Kraszkiewicz, L. Skulski, *ARKIVOC* **2003**, *6*, 120.
- [8] a) M. Ochiai, Y. Masaki, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5511; b) V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. P. Krasutsky, J. T. Bolz, A. J. Simonsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547; c) J. P. Brand, J. Waser, *Synthesis* **2012**, *44*, 1155; d) M. J. Bouma, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14242.
- [9] a) V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. P. Krasutsky, M. S. Formaneck, J. T. Bolz, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9677; b) A. P. Krasutsky, C. J. Kuehl, V. V. Zhdankin, *Synlett* **1995**, 1081; c) V. V. Zhdankin, A. P. Krasutsky, C. J. Kuehl, A. J. Simonsen, J. K. Woodward, B. Mismash, J. T. Bolz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5192; d) S. Akai, T. Okuno, M. Egi, T. Takada, H. Tohma, Y. Kita, *Heterocycles* **1996**, *42*, 47.
- [10] a) V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. P. Krasutsky, J. T. Bolz, B. Mismash, J. K. Woodward, A. J. Simonsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7975; b) V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. M. Arif, P. J. Stang, *Mendeleev Commun.* **1996**, *6*, 50.
- [11] a) F. M. Beringer, I. Lillien, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 725; b) L. F. Fieser, M. Haddadin, *Org. Synth.* **1966**, *46*, 107; c) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3690; d) M. S. Yusubov, R. Y. Yusubova, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3767.
- [12] E. F. Perozzi, R. S. Michalak, G. D. Figuly, W. H. Stevenson, D. B. Dess, M. R. Ross, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1049.
- [13] J. Cvengroš, D. Stolz, A. Togni, *Synthesis* **2009**, 2818.
- [14] R. A. Moss, B. Wilk, K. Kroghjespersen, J. T. Blair, J. D. Westbrook, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 250.
- [15] V. Matoušek, E. Pietrasiaik, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763.
- [16] A. J. Blake, A. Novak, M. Davies, R. I. Robinson, S. Woodward, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1065.
- [17] J. P. Brand, C. Chevalley, R. Scopelliti, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655.
- [18] G. C. Geary, E. G. Hope, K. Singh, A. M. Stuart, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9263.
- [19] a) D. F. González, J. P. Brand, R. Mondière, J. Waser, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1631; b) M. V. Vita, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5290; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5380.
- [20] a) M. Ochiai, T. Ito, H. Takahashi, A. Nakanishi, M. Toyonari, T. Sueda, S. Goto, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7716; b) M. Ochiai, D. Kajishima, T. Sueda, *Heterocycles* **1997**, *46*, 71; c) M. Ochiai, A. Nakanishi, T. Ito, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4253; d) M. Ochiai, A. Nakanishi, A. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3927; e) M. Ochiai, D. Kajishima, T. Sueda, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5541; f) T. Sueda, S. Fukuda, M. Ochiai, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2387.
- [21] M. Ochiai, A. Nakanishi, T. Suefuji, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2923.
- [22] a) T. Muraki, H. Togo, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2883; b) U. H. Hirt, M. F. H. Schuster, A. N. French, O. G. Wiest, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569; c) R. D. Richardson, J. M. Zayed, S. Altermann, D. Smith, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6529; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6649; d) N. N. Karade, G. B. Tiwari, S. V. Shinde, S. V. Gampawar, J. M. Kondre, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3441; e) U. S. Mahajan, K. G. Akamanchi, *Synlett* **2008**, 987; f) A. Shah, Z. A. Khan, N. Choudhary, C. Loholter, S. Schafer, G. P. L. Marie, U. Farooq, B. Witulski, T. Wirth, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3578; g) U. Farooq, S. Schafer, A. A. Shah, D. M. Freudendahl, T. Wirth, *Synthesis* **2010**, 1023.
- [23] a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183; b) D. Magdziak, A. A. Rodriguez, R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285; c) M. Shibuya, S. Ito, M. Takahashi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4303; d) O. Iwamoto, H. Koshino, D. Hashizume, K. Nagasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8625; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8779; e) A. Souto, J. Rodriguez, C. Jimenez, *Tetrahedron Lett.*

- 2009**, **50**, 7395; f) A. H. Wu, Y. Z. Duan, D. W. Xu, T. M. Penning, R. G. Harvey, *Tetrahedron* **2010**, **66**, 2111; g) R. Bernini, E. Mincione, F. Crisante, M. Barontini, G. Fabrizi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, **50**, 1307; h) R. Bernini, F. Crisante, M. Barontini, G. Fabrizi, *Synthesis* **2009**, 3838; i) R. Bernini, M. Barontini, F. Crisante, M. C. Ginnasi, R. Saladino, *Tetrahedron Lett.* **2009**, **50**, 6519; j) L. R. Ojha, S. Kudugunti, P. P. Maddukuri, A. Komareddy, M. R. Gunna, P. Dokuparthi, H. B. Gottam, K. K. Botha, D. R. Parapati, T. K. Vinod, *Synlett* **2009**, 117; k) L. F. Tietze, S. Jackenroll, C. Raith, D. A. Spiegler, J. R. Reiner, M. C. O. Campos, *Chem. Eur. J.* **2013**, **19**, 4876.
- [24] a) S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2005**, **70**, 10210; b) B. Crone, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2006**, 764; c) A. Duschek, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2009**, **15**, 10713; Übersicht: d) A. Duschek, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, **50**, 1524; *Angew. Chem.* **2011**, **123**, 1562.
- [25] a) J. Gagnepain, F. Castet, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, **46**, 1533; *Angew. Chem.* **2007**, **119**, 1555; b) J. Gagnepain, R. Mereau, D. Dejugnac, J. M. Leger, F. Castet, D. Deffieux, L. Pouységu, S. Quideau, *Tetrahedron* **2007**, **63**, 6493; c) N. Lebrasseur, J. Gagnepain, A. Ozanne-Beaudenon, J. M. Leger, S. Quideau, *J. Org. Chem.* **2007**, **72**, 6280; d) L. Pouységu, M. Marguerit, J. Gagnepain, G. Lyvinec, A. J. Eaterton, S. Quideau, *Org. Lett.* **2008**, **10**, 5211; Übersichtsartikel hierzu: e) S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 467; f) L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, **66**, 2235; g) R. Bernini, G. Fabrizi, L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Curr. Org. Synth.* **2012**, **9**, 650.
- [26] S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chenede, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, **48**, 4605; *Angew. Chem.* **2009**, **121**, 4675.
- [27] C. Bosset, R. Coffinier, P. A. Peixoto, M. El Assal, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouységu, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, **53**, 9860; *Angew. Chem.* **2014**, **126**, 10018.
- [28] L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *Chem. Eur. J.* **2012**, **18**, 2931.
- [29] G. Shan, X. Yang, Y. Zong, Y. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, **52**, 13606; *Angew. Chem.* **2013**, **125**, 13851.
- [30] Y. Zong, Y. Rao, *Org. Lett.* **2014**, **16**, 5278.
- [31] V. V. Zhdankin, M. McSherry, B. Mismash, J. T. Bolz, J. K. Woodward, R. M. Arbit, S. Erickson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, **38**, 21.
- [32] a) Q.-H. Deng, T. Bleith, H. Wadeppohl, L. H. Gade, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, **135**, 5356; b) M. V. Vita, J. Waser, *Org. Lett.* **2013**, **15**, 3246; c) B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.* **2013**, **15**, 4548.
- [33] W. Kong, E. Merino, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, **53**, 5078; *Angew. Chem.* **2014**, **126**, 5178.
- [34] a) N. Fuentes, W. Kong, L. Fernández-Sánchez, E. Merino, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, **137**, 964; b) W. Kong, N. Fuentes, A. García-Domínguez, E. Merino, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, **54**, 2487; *Angew. Chem.* **2015**, **127**, 2517.
- [35] a) H. Yin, T. Wang, N. Jiao, *Org. Lett.* **2014**, **16**, 2302; b) Y. Fan, W. Wan, G. Ma, W. Gao, H. Jiang, S. Zhu, J. Hao, *Chem. Commun.* **2014**, **50**, 5733.
- [36] L. Zhu, H. Yu, Z. Xu, X. Jiang, L. Lin, R. Wang, *Org. Lett.* **2014**, **16**, 1562.
- [37] A. Sharma, J. F. Hartwig, *Nature* **2015**, **517**, 600. Highlight siehe Lit. [19b].
- [38] a) T. Harschnecke, S. Hummel, S. F. Kirsch, P. Klahn, *Chem. Eur. J.* **2012**, **18**, 1187; b) P. Klahn, H. Erhardt, A. Kotthaus, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, **53**, 7913; *Angew. Chem.* **2014**, **126**, 8047.
- [39] a) R. L. Amey, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1979**, **44**, 1779; b) D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, A. J. P. White, *Chem. Commun.* **2006**, 1442.
- [40] D. C. Fabry, M. Stodulski, S. Hoerner, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2012**, **18**, 10834.
- [41] M. Stodulski, A. Goetzinger, S. V. Kohlhepp, T. Gulder, *Chem. Commun.* **2014**, **50**, 3435.
- [42] A. Ulmer, M. Stodulski, S. V. Kohlhepp, C. Patzelt, A. Pöthig, W. Bettray, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2015**, **21**, 1444.
- [43] a) N. O. Ilchenko, B. O. A. Tasch, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, **53**, 12897; *Angew. Chem.* **2014**, **126**, 13111; b) W. Yuan, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, **54**, 8533; *Angew. Chem.* **2015**, **127**, 8653.
- [44] a) X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, **52**, 3457; *Angew. Chem.* **2013**, **125**, 3541; b) X. Wang, T. Yang, X. Cheng, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, **52**, 12860; *Angew. Chem.* **2013**, **125**, 13098.
- [45] E. V. Vinogradova, P. Mueller, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, **53**, 3125; *Angew. Chem.* **2014**, **126**, 3189.
- [46] Ausgewählte Beispiele: a) R. A. Scherrer, H. R. Beatty, *J. Org. Chem.* **1980**, **45**, 2127; b) G. W. Rewcastle, W. A. Denny, *Synthesis* **1985**, 220; c) S. V. Luis, F. Gaviña, P. Ferrer, V. S. Safont, M. C. Torres, M. I. Burguette, *Tetrahedron* **1989**, **45**, 6281; d) R. C. Anand, N. Selvapalam, *Chem. Commun.* **1996**, 199; e) H. H. Lee, W. R. Wilson, D. M. Ferry, P. van Zijl, S. M. Pullen, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1996**, **39**, 2508; f) S. Feng, C. A. Panetta, D. E. Graves, *J. Org. Chem.* **2001**, **66**, 612; g) G. Liu, B. G. Szczepankiewicz, Z. Pei, D. A. Janowick, Z. Xin, P. J. Hajduk, C. Abad-Zapatero, H. Liang, C. W. Hutchins, S. W. Fesik, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, T. Lubben, A. K. Mika, B. A. Zinker, J. M. Trevillyan, M. R. Jirousek, *J. Med. Chem.* **2003**, **46**, 2093; h) M. W. Justik, J. D. Protasiewicz, J. B. Updegraff, *Tetrahedron Lett.* **2009**, **50**, 6072; i) A. Putic, L. Stecher, H. Prinz, K. Müller, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, **45**, 3299; j) C.-H. Chen, Y.-W. Lin, R. Kakadiya, A. Kumar, Y.-T. Chen, T.-C. Lee, T.-L. Su, *Tetrahedron* **2011**, **67**, 5883; k) D. Kovala-Demertz, M. Staninska, I. Garcia-Santos, A. Castineiras, M. A. Demertzis, *J. Inorg. Biochem.* **2011**, **105**, 1187; l) J. Carstens, M. R. Heinrich, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **2013**, **54**, 5445.
- [47] V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Tetrahedron* **1998**, **54**, 10927.
- [48] a) T. Aubineau, J. Cossy, *Chem. Commun.* **2013**, **49**, 3303; b) Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2014**, **16**, 3138.
- [49] R. Frei, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, **135**, 9620.
- [50] R. Frei, M. D. Wodrich, D. P. Hari, P. A. Borin, C. Chauvier, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, **136**, 16563.
- [51] D. Abegg, R. Frei, L. Cerato, D. P. Hari, C. Wang, J. Waser, A. Adibekian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, **54**, 10852; *Angew. Chem.* **2015**, **127**, 11002.
- [52] C. C. Chen, J. Waser, *Org. Lett.* **2015**, **17**, 736.
- [53] C. C. Chen, J. Waser, *Chem. Commun.* **2014**, **50**, 12923.
- [54] R. Frei, T. Courant, M. D. Wodrich, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2015**, **21**, 2662.
- [55] a) J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, **48**, 9346; *Angew. Chem.* **2009**, **121**, 9510; b) J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, **49**, 7304; *Angew. Chem.* **2010**, **122**, 7462; Übersichtsartikel zur elektrophilen Alkinylierung: c) J. P. Brand, J. Waser, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, **41**, 4165; d) J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, **54**, 8876; *Angew. Chem.* **2015**, **127**, 9002.
- [56] a) J. P. Brand, J. Waser, *Org. Lett.* **2012**, **14**, 744; b) Y. Li, J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, **52**, 6743; *Angew. Chem.* **2013**, **125**, 6875; c) Y. F. Li, J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, **9**, 1763.
- [57] A. Arifard, *ACS Catal.* **2014**, **4**, 2896.
- [58] A. Nierth, M. A. Marletta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, **53**, 2611; *Angew. Chem.* **2014**, **126**, 2649.
- [59] a) E. Dickson, B. R. Copp, D. Barker, *Tetrahedron Lett.* **2013**, **54**, 5239; b) F. De Nanteuil, J. Loup, J. Waser, *Org. Lett.* **2013**, **15**, 3738.
- [60] G. L. Tolnai, S. Ganss, J. P. Brand, J. Waser, *Org. Lett.* **2013**, **15**, 112.

- [61] a) C. Feng, T.-P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2722; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2760; b) K. D. Collins, F. Lied, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4459; c) F. Xie, Z. Qi, S. Yu, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4780.
- [62] a) C. Feng, D. Feng, Y. Luo, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5956; b) C. Feng, D. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9865.
- [63] a) T. P. Loh, X.-F. Yang, X.-H. Hu, C. Feng, *Chem. Commun.* **2014**, *51*, 2532; b) N. Jin, C. D. Pan, H. L. Zhang, P. Xu, Y. X. Cheng, C. J. Zhu, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1149; c) Y. Wu, Y. Yang, B. Zhou, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1946.
- [64] J. Jeong, P. Patel, H. Hwang, S. Chang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4598.
- [65] X. Zhang, Z. Qi, J. Gao, X. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9329.
- [66] D. Kang, S. Hong, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1938.
- [67] a) H. Wang, F. Xie, Z. Qi, X. Li, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 920; b) W. Ai, Y. Wu, H. Tang, X. Yang, Y. Yang, Y. Li, B. Zhou, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7871; c) P. Finkbeiner, U. Kloekner, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4949; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5033.
- [68] a) S. Nicolai, S. Erard, D. F. Gonzalez, J. Waser, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 384; b) S. Nicolai, C. Piemontesi, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4680; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4776.
- [69] A. Ariaafard, *Organometallics* **2014**, *33*, 7318.
- [70] J. P. Brand, C. Chevalley, J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 565.
- [71] Y. Li, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5438; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5528.
- [72] D. F. Gonzalez, J. P. Brand, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9457.
- [73] M. V. Vita, P. Mieville, J. Waser, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5768.
- [74] a) H. Shi, L. Fang, C. Tan, L. Shi, W. Zhang, C. C. Li, T. Luo, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14944; b) R. Long, J. Huang, W. Shao, S. Liu, Y. Lan, J. Gong, Z. Yang, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5707; c) H. Shi, C. Tan, W. Zhang, Z. Zhang, R. Long, T. Luo, Z. Yang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2342; d) J. Zhang, X. Wang, S. Li, D. Li, S. Liu, Y. Lan, J. Gong, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12596.
- [75] X. Wu, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5388.
- [76] a) M. Kamilar, P. Putaj, J. Veselý, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2097; b) M. Kamilar, I. Cisarova, J. Vesely, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2884.
- [77] L. F. Silva, Jr., A. Utaka, L. Calvalcanti, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3810.
- [78] a) Z. Wang, X. Li, Y. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14219; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14469; b) Z. Wang, L. Li, Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12233.
- [79] a) R.-Y. Zhang, L.-Y. Xi, L. Zhang, S. Liang, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54349; b) R.-Y. Zhang, L.-Y. Xi, L. Zhang, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6176; c) X. Liu, L. Yu, M. Luo, J. Zhu, W. Wei, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8745.
- [80] X. Liu, Z. Wang, X. Cheng, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14330.
- [81] H. Wang, L. N. Guo, S. Wang, X.-H. Duan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3054.
- [82] a) H. Huang, G. Zhang, L. Gong, S. Zhang, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2280; b) H. Huang, G. Zhang, Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7872; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7983; c) Q.-Q. Zhou, W. Guo, W. Ding, X. Wu, X. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11196; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11348; d) F. Le Vaillant, T. Courant, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11200; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11352.
- [83] M. Xia, Z. C. Chen, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 63.
- [84] Y. Ohta, Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3963.
- [85] a) B. Lu, J. Wu, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11598; b) J. Wu, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11107; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11259.
- [86] a) W. Zhang, J. M. Zhu, J. B. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5006; b) Z. He, T. Luo, M. Hu, Y. Cao, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3944; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4010; c) Z. He, M. Hu, T. Luo, L. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11545; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11713.
- [87] a) Y.-F. Wang, J. Qiu, D. Kong, Y. Gao, F. Lu, P. G. Karmaker, F.-X. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 365; b) R. Chowdhury, J. Schörgenhummer, J. Novacek, M. Waser, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1911; c) M. Chen, Z.-T. Huang, Q.-Y. Zheng, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8812.

Eingegangen am 28. September 2015

Online veröffentlicht am 15. Februar 2016