



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA

Analisi della sintesi totale della Cefanolide B

Relatore: Dr. Manuel Orlandi

Laureando: Sebastiano Darè
1192925

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

Analisi della sintesi totale della Cefanolide B	3
Introduzione	3
Cefanolide B	4
Stato dell'arte	6
Sintesi di Zhao	6
Sintesi di Gao	8
Sintesi	11
Retrosintesi	11
Suzuki cross-coupling	12
Reazione di Diels-Alder	14
Reazione di idratazione di Mukaiyama / (catalisi via MHAT)	15
Reazione di Tebbe	17
Funzionalizzazione finale	19
Conclusioni	22
Bibliografia	23

Indice delle figure

<i>Figura 1</i> Alcuni dei norditerpenoidi isolabili dalle <i>Cephalotaxaceae</i>	4
<i>Figura 2</i> Numerazione degli atomi di carbonio nei diterpenoidi studiati ^[2]	5
<i>Figura 3</i> Reazione di ciclizzazione di Heck carbonilativa	6
<i>Figura 4</i> Retrosintesi di Zhao ^[3]	7
<i>Figura 5</i> Diastereoisomero indesiderato risultante dalla reazione di Heck a partire da 6	8
<i>Figura 6</i> Ciclizzazione di Prins	8
<i>Figura 7</i> Retrosintesi di Gao	10
<i>Figura 8</i> Retrosintesi di Sarpong ^[2]	11
<i>Figura 9</i> Possibili disconnessioni bicicliche	12
<i>Figura 10</i> Sintesi del precursore 28 per la reazione di Diels-Alder	13
<i>Figura 11</i> Schema della reazione di Diels-Alder ed approssimativa orientazione dello stato di transizione	15
<i>Figura 12</i> Reazione di Metal-hydride Hydrogen Atom Transfer o idrocobaltazione	16
<i>Figura 13</i> Meccanismo proposto per la reazione MHAT	17
<i>Figura 14</i> Reazione di Tebbe ^[14]	18
<i>Figura 15</i> Meccanismo proposto per la reazione di Tebbe ^[14]	19
<i>Figura 16</i> Reazioni di idrogenazione dell'olefina ed eliminazione di TMSO	20
<i>Figura 17</i> Idrossilazione radicalica dell'anello aromatico	21

Analisi della sintesi totale della Cefanolide B

Introduzione

La sintesi totale è lo strumento per eccellenza tramite il quale i chimici organici sono in grado di sviluppare nuove reazioni e metodi di sintesi, partendo da precursori semplici ed in genere facilmente reperibili per arrivare alla complessità che caratterizza molti composti naturali. Essa quindi, oltre ad essere spesso focalizzata verso la produzione di una o poche molecole precedentemente isolate da organismi viventi, è funzionale alla scoperta ed allo sviluppo di nuovi metodi che si applicano non solo all'obiettivo sintetico ma anche ad innumerevoli altri composti.

Le prime sintesi totali nell'accezione moderna sono state riportate all'inizio del ventesimo secolo con gli studi delle sintesi del chinino poco prima della Seconda Guerra Mondiale. Lo scopo di tali ricerche era semplicemente di ottenere una via sintetica per produrre il chinino, il principale farmaco antimalarico noto a quel tempo ed ottenibile solamente per estrazione dalla corteccia della pianta di *Cinchona*. Tuttavia, un considerevole risultato aggiuntivo è stato il notevole ampliamento nelle conoscenze riguardanti la formazione di sistemi eteroaromatici. Similmente lo studio della sintesi di steroidi da utilizzare come droghe durante la guerra ha portato ad approfondire i metodi di sintesi dei legami C-C. Inoltre nel caso del chinino le conoscenze acquisite hanno permesso di compiere importanti passi avanti nella creazione di nuovi farmaci antimalarici basandosi su modificazioni della sua struttura molecolare.^[1]

La sintesi totale di alcaloidi è molto interessante per lo studio di nuove trasformazioni per la formazione di legami C-C in sistemi ciclici complessi. In questa tesi, verrà presa in esame la sintesi totale di Sarpong dell'alcaloide Cefanolide B, estratto dalle piante della famiglia *Cephalotaxaceae*. In particolare, verrà data rilevanza a quei passaggi sintetici incentrati sulla reattività metallorganica di metalli della serie di transizione.

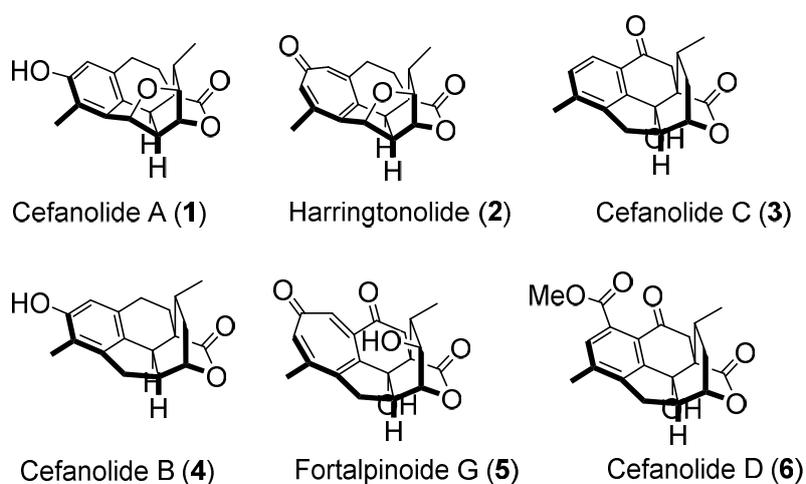


Figura 1 Alcuni dei norditerpenoidi isolabili dalle *Cephalotaxaceae*

Cefanolide B

La Cefanolide B è uno dei composti isolabili dalla pianta di *Cephalotaxus Sinensis*, una conifera sempreverde con una discreta diffusione naturale in Cina e Giappone. Da essa ed altre piante del genere *Cephalotaxaceae* sono inoltre isolabili anche altri alcaloidi, come per esempio le Cefanolidi A, C e D, l'harringtonolide e fortalpinoide G (Figura 1). Tutti questi composti mostrano una certa attività biologica, in particolare hanno proprietà inibitive nella crescita delle piante, proprietà antivirali, antineoplastiche ed antitumorali.

Studi preliminari sull'attività fisiologica delle Cefanolidi suggeriscono infatti che l'anello A (Figura 2) ed il suo grado di ossigenazione potrebbero essere fondamentali nella loro attività citotossica nei confronti delle cellule tumorali umane.

I Cefanolidi appartengono alla classe dei norditerpenoidi, ovvero molecole organiche con caratteristiche strutturali simili a quelle dei terpenoidi. Tuttavia, a differenza dei terpeni la molecola non è costituita solo da atomi di carbonio ed idrogeno ma sono presenti ulteriori gruppi funzionali.

I diterpenoidi estratti dalle *Cephalotaxaceae* sono costituiti da uno scheletro carbonioso tetraciclico contenente un tricarbociclo (sistema B-C-D), un cicloesano portante un numero variabile di centri stereogenici (D) ed un anello lattonico (E).

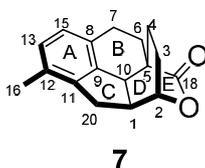


Figura 2 Numerazione degli atomi di carbonio nei diterpenoidi studiati^[2]

Stato dell'arte

Sintesi di Zhao

Una precedente sintesi della Cefanolide B è stata proposta da Yu-Ming Zhao^[3] ed il suo gruppo di ricerca, i quali hanno studiato la possibilità di sintetizzare le Cefanolidi B e C tramite una ciclizzazione a cascata. In questo caso, la formazione del ciclo a cinque termini C (Figura 1) venne ottenuta tramite una reazione di Heck carbonilativa catalizzata da palladio che permette di passare dal composto **8** al **9**.

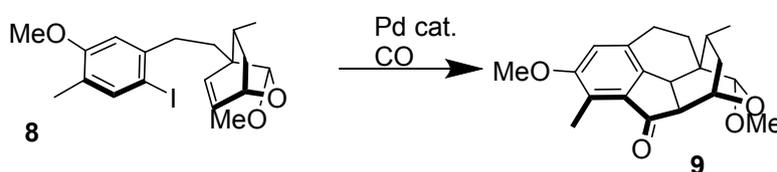


Figura 3 Reazione di ciclizzazione di Heck carbonilativa

La sintesi totale parte dal composto **14** e procede con una reazione di accoppiamento di Negishi basata su un principio simile alla reazione di Suzuki; funziona grazie ad un ciclo catalitico di un complesso di palladio che permette di generare il classico meccanismo che comprende addizione ossidativa, transmetallazione ed eliminazione riduttiva, formando così un legame C-C. In seguito, si procede per formilazione del composto **13**, ovvero l'addizione di un gruppo formile tramite condensazione aldolica, con successiva anellazione di Robinson catalizzata da $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ad ottenere **12**, il cui gruppo chetonico viene poi ridotto ad alcol grazie ad una riduzione di Luche in cui NaBH_4 grazie al metanolo e ad una quantità catalitica di CeCl_3 permette di ridurre selettivamente il carbonile. Successivamente, dopo un'idrolisi dell'estere avviene una reazione mediata da EDCI che permette di formare il lattone **11**.

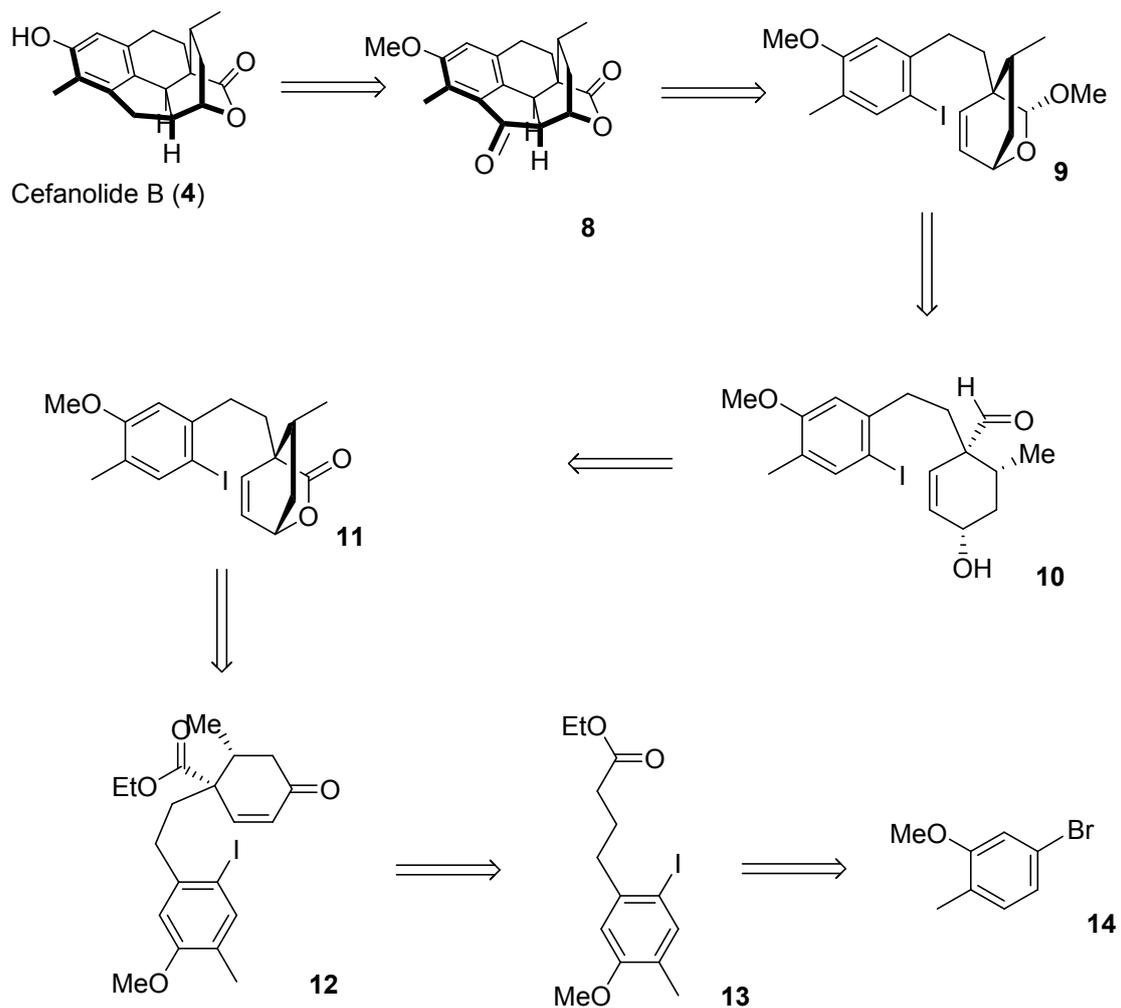


Figura 4 Retrosintesi di Zhao^[3]

Dal composto **11** è stata tentata una reazione di Heck carbonilativa che, seppur procedendo facilmente ed in alte conversioni, porta alla formazione esclusiva del composto indesiderato **15**, che presenta una stereochimica relativa diversa rispetto a **3**.

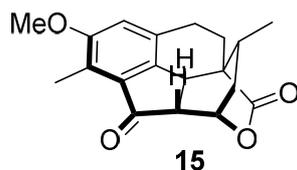


Figura 5 Diastereoisomero indesiderato risultante dalla reazione di Heck a partire da 6

Per ovviare alla formazione del diastereoisomero indesiderato partendo da **11**, è stato quindi sintetizzato **10** mediante riduzione con DIBAL-H seguita dalla formazione dell'acetale **9** catalizzata da p-toluensolfonato di piridinio (PTTS). Questo, se sottoposto a ciclizzazione carbonilativa di Heck, consente di ottenere il diastereoisomero desiderato con un'ottima resa. Una successiva ossidazione con BF_3 ed acido m-cloroperbenzoico (mCPBA) porta alla formazione del lattone **8**. Infine, la riduzione del carbonile in posizione benzilica con TfOH e PhSiH_3 e la rimozione del gruppo metile dall'etere arilico con BBr_3 hanno portato alla formazione di Cefanolide B.

Sintesi di Gao

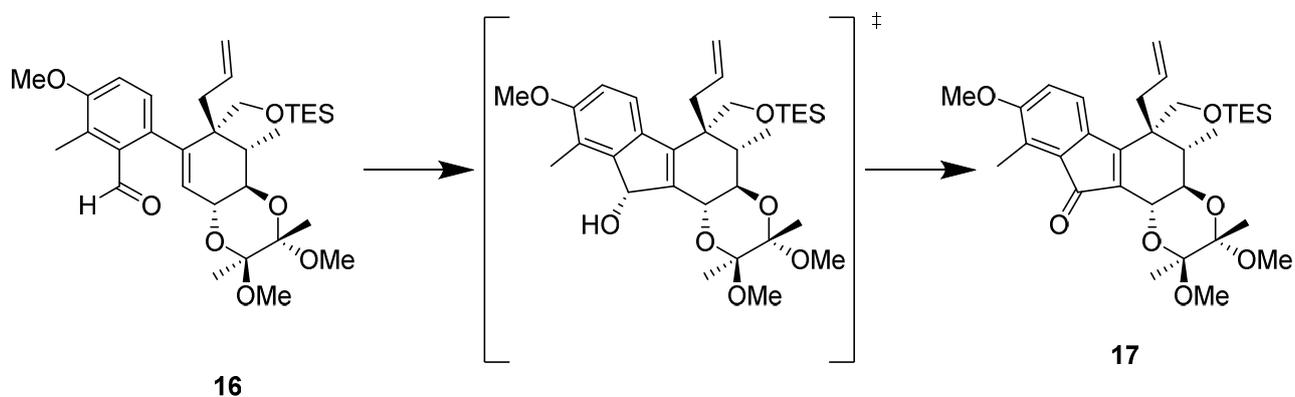


Figura 6 Ciclizzazione di Prins

Un'altra sintesi alternativa proposta da Gao^[4,5] per le Cefanolidi A e B ha invece come passaggio fondamentale una ciclizzazione di Prins, ovvero una reazione di addizione di una olefina ad un carbonile attivato in condizioni acide (Figura 6).

La sintesi di Gao^[4,5] parte dall'acido D-chinico (**24**) ad ottenere l'intermedio chiave **20** tramite una serie di 10 passaggi. Per giungere al composto **22** sono state utilizzate in serie tre reazioni a partire da **23**, ovvero una carbossilazione al C-5, una metilazione al C-4 ed un'ulteriore allilazione al C-5. A seguire una reazione di coupling di Suzuki-Miyaura ha permesso di ottenere **16** che per ciclizzazione di Prins porta alla formazione di **17**. Tale composto viene fatto reagire con DIBAL-H per ridurre l'estere sul C-5 ad alcol e successivamente l'alcol benzilico viene selettivamente ossidato a chetone ottenendo **21**. La riduzione di tale composto ad opera di un complesso di NaOAc e BH₃ permette l'idrogenazione selettiva dell'alchene sul ciclo a 5 che, seguita dall'addizione di un gruppo protettore sull'alcol al C-5, dalla riduzione ad alcol del chetone al C-20 e la sua successiva rimozione per reazione con sodio metallico in ammoniacca liquida consente di ottenere il composto **20**. Si procede poi rimuovendo il gruppo protettore TES con acido cloridrico acquoso, ossidando l'alcol primario deprotetto e rimuovendo la protezione dal gruppo acetalico con acido trifluoroacetico, formando così l'emiacetale ciclico **19**.

In seguito, si ossidano selettivamente l'alcol emiacetalico con Ag₂CO₃ e celite e l'olefina terminale con OsO₄e NaIO₄ per formare rispettivamente un gruppo lattone ed un'aldeide a seguito del cleavage dell'alchene terminale. Viene poi formato il ciclo B grazie ad una Friedel-Craft tra l'aldeide e l'anello aromatico A. L'alchene coniugato che viene a formarsi in seguito al processo è facilmente riducibile per addizione di idrogeno catalizzato da Pd/C a formare il composto **18**. L'alcol sul C-3 è poi trattato in modo da ottenerne l'etere che viene successivamente rimosso per deossigenazione radicalica grazie ad AIBN ed idruo di Bu₃SnH ottenendo così il composto **8**, comune alla precedentemente riportata sintesi di

Zhao^[3]; questo viene analogamente trattato con BBr₃ rimuovendo il gruppo metile dall'etere arilico ed ottenendo così la Cefanolide B (**3**).

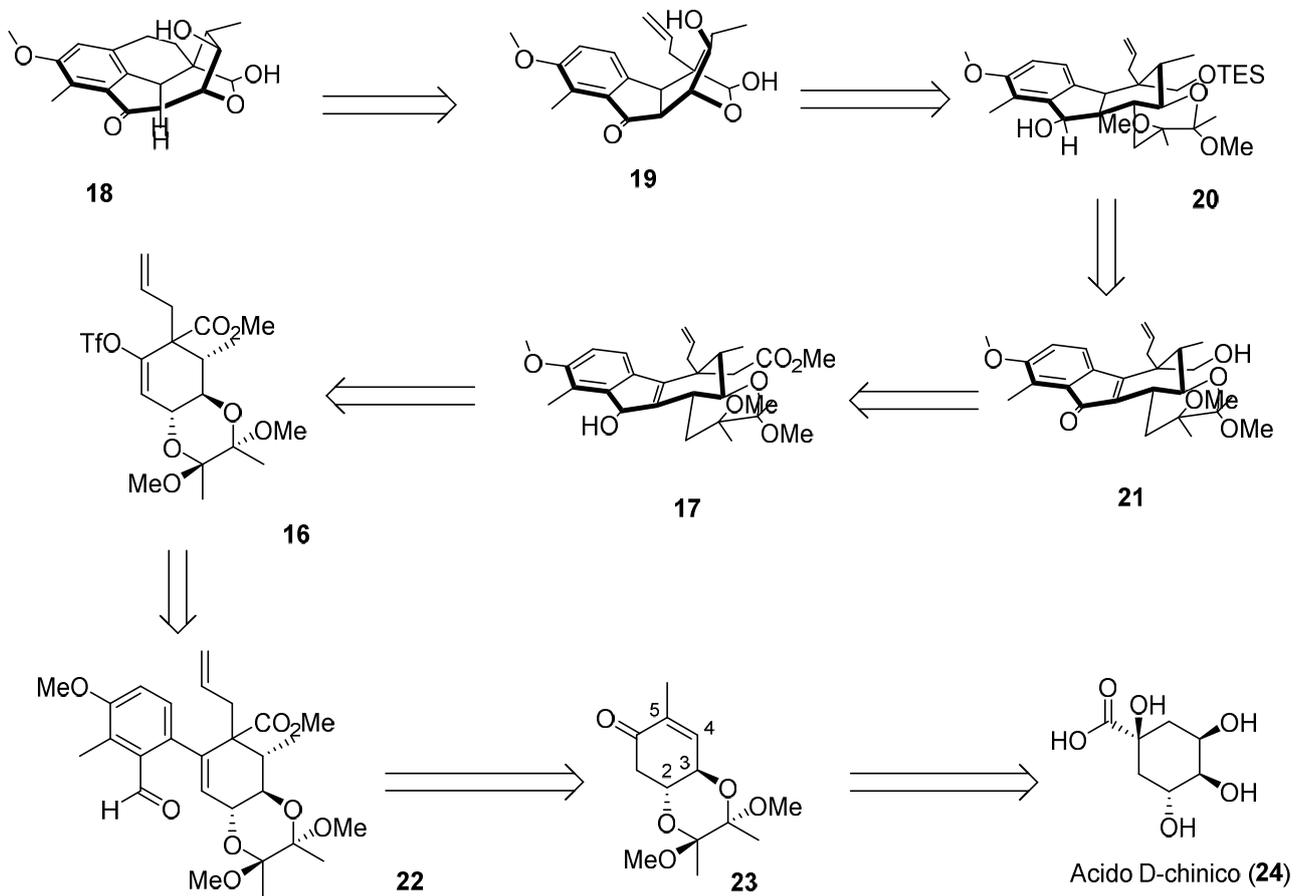


Figura 7 Retrosintesi di Gao

Sintesi

Retrosintesi

La sintesi di Sarpong^[2] nasce come applicazione dell'approccio retrosintetico descritto da Corey, che si basa sull'analisi delle disconnessioni più efficaci e che portino alla maggior semplificazione. Con lo scopo di ottenere un percorso sintetico comune per tutti i norditerpenoidi estraibili dal *Cephalotaxus*, Sarpong si basa sull'iniziale selezione dell'intermedio **28** utilizzabile in una reazione di Diels-Alder a domanda elettronica inversa intramolecolare che permette la formazione di un maggior numero di cicli contemporaneamente (Figura 9). Questo rappresenta una sostanziale differenza rispetto alle precedenti sintesi di Zhao^[3] e Gao^[4,5].

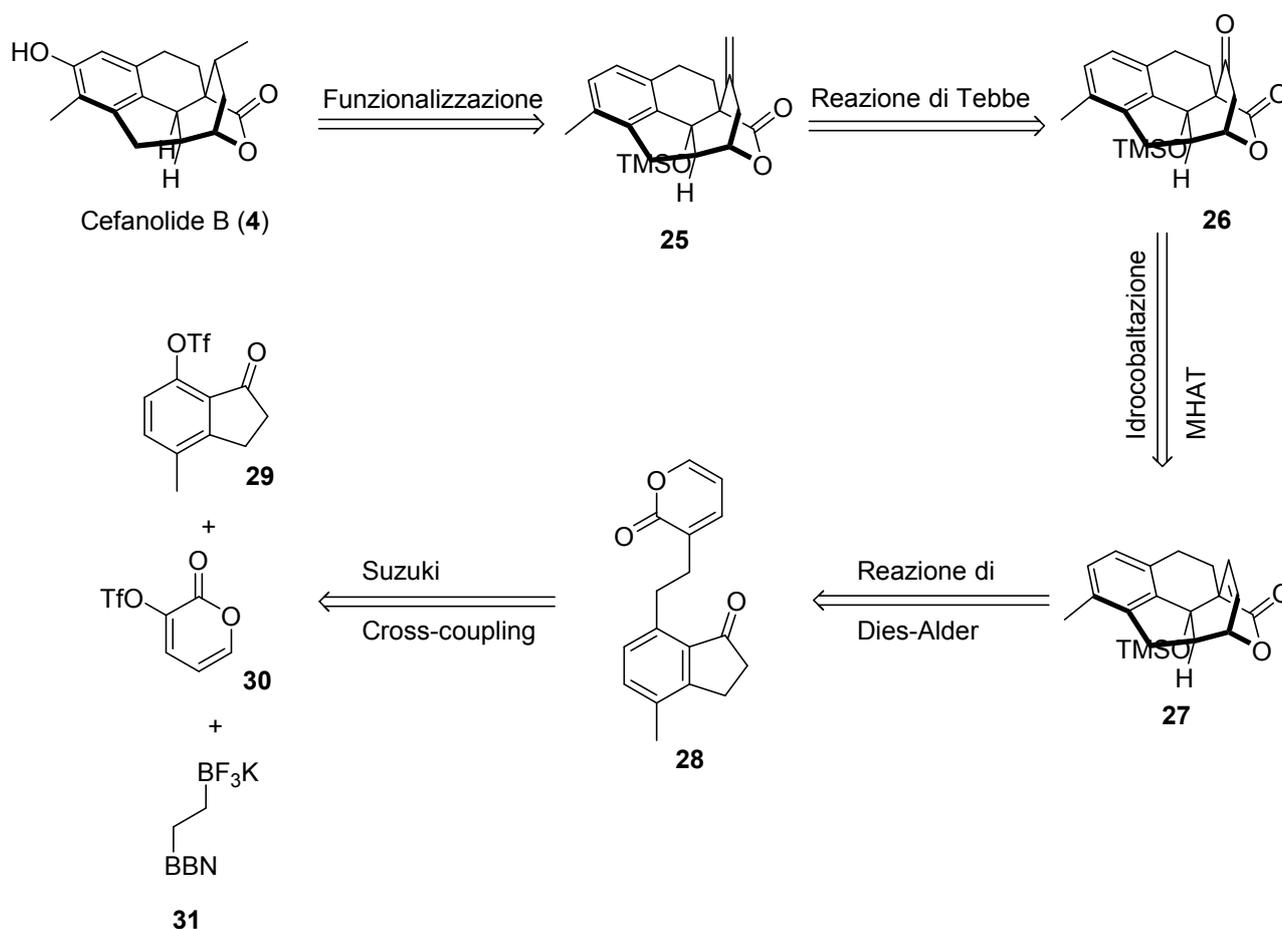


Figura 8 Retrosintesi di Sarpong^[2]

Sono stati inizialmente individuate 3 possibili disconnessioni di bicicclizzazione con i rispettivi precursori ipotetici (Figura 10). Tra questi **32a** è stato scelto in quanto presenta maggiori possibilità di funzionalizzazioni successive e la simultanea formazione di un maggior numero di stereocentri.

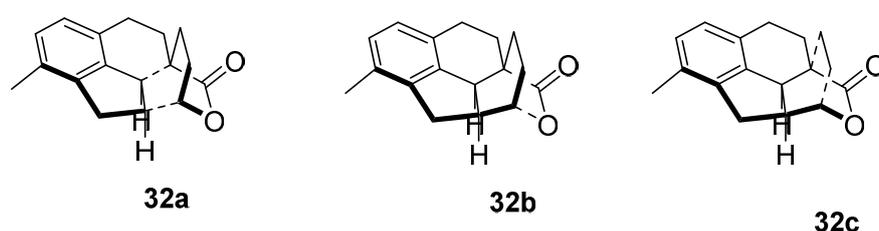


Figura 9 Possibili disconnessioni bicicliche

Suzuki cross-coupling

Con lo scopo di accedere all'intermedio chiave **28**, la sintesi parte dalla preparazione dei composti **29**, **30** e **31**. Mentre **29** è stato preparato per semplice triflazione di 7-idrossi-4-metilindanone (**35**), il triflato di pirone (**30**) è stato ottenuto da acido mucico (**33**) seguendo un approccio proposto da Maulide^[6] che si basa sulla pirolisi di **33** seguita da triflazione mediante Tf_2O in diclorometano (Figura 11). Partendo da una idroborazione in situ di viniltrifluoroborato con 9-biborabicyclo(3.3.1)nonano (9-BBN) si ottiene invece il composto **31**. La sintesi di **28** avviene mediante una sequenza di due differenti cross-coupling di Suzuki. Il primo consiste nell'accoppiamento di **29** e **31** a dare **36**. Il secondo nel coupling di **36** con **30** a dare l'intermedio desiderato **28**.^[7] Queste reazioni procedono entrambe mediante catalisi con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e fosfine biariliche (DavePhos e RuPhos rispettivamente) in buone rese (80% per la sequenza di due steps sulla scala delle decine di grammi). I

leganti utilizzati sono ingombranti ed elettron-ricchi, il che facilita rispettivamente l'eliminazione riduttiva e l'addizione ossidativa, ovvero due dei tre passaggi principali della reazione di Suzuki. La presenza di basi come KF o K_2CO_3 invece è necessaria ad attivare le specie di boro, ovvero 9-BBN ed il gruppo BF_3K .^[8]

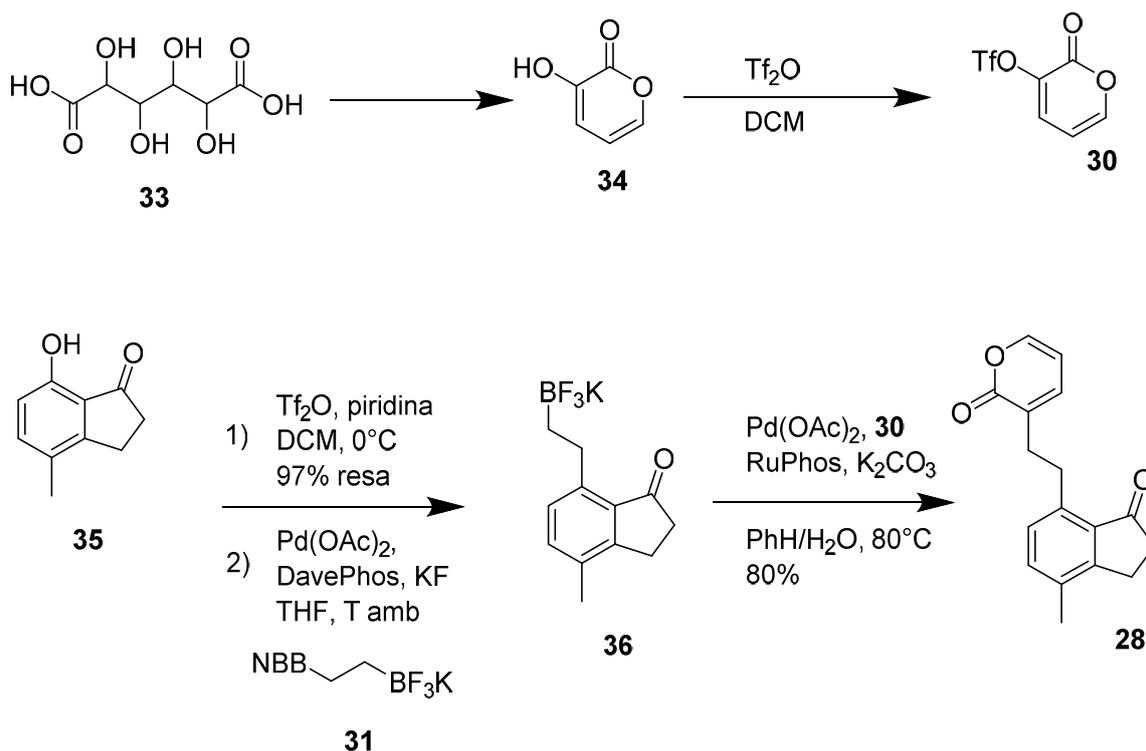


Figura 10 Sintesi del precursore 28 per la reazione di Diels-Alder

Reazione di Diels-Alder

Il passaggio successivo consiste in una ciclizzazione di Diels-Alder a domanda elettronica inversa. Affinché questo possa avvenire è necessario promuovere la forma enolica di **28** in modo da ottenere un legame C=C che agisca da dienofilo. Essendo tale gruppo C=C direttamente legato ad un atomo di ossigeno, questo riceve donazione elettronica risultando in un HOMO ad alta energia. Il diene è invece legato al gruppo carbossilico del lattone che agisce da elettrone-attrattore impoverendo il sistema π del diene e risultando in un LUMO a bassa energia. La combinazione di questi effetti elettronici causa una inversione degli orbitali normalmente coinvolti nelle reazioni di Diels-Alder (dove l'HOMO del diene reagisce con il LUMO del dienofilo). Quando tale inversione delle energie relative degli orbitali coinvolti avviene la reazione viene chiamata a "domanda elettronica inversa". In altre parole, per queste particolari reazioni di Diels-Alder, il dienofilo si comporta da "nucleofilo" verso il diene generando sovrapposizione tra gli orbitali HOMO del primo verso il LUMO del secondo, al contrario di quanto avviene normalmente.

Per ottenere un dienofilo sufficientemente reattivo e stabile, si è reso necessario formare un sililene etere. Gli autori hanno osservato che la reazione procede facilmente a dare il prodotto **27** anche a temperatura ambiente trattando **28** con TMSOTf (**37**). La reazione passa quindi attraverso l'intermedio reattivo **28a**. Il processo di ottimizzazione ha inoltre portato alla luce l'evidenza della necessità di due equivalenti di TMSOTf; apparentemente il primo forma il sililene etere mentre il secondo funge da acido di Lewis, attivando il lattone e favorendo la cicloadizione.

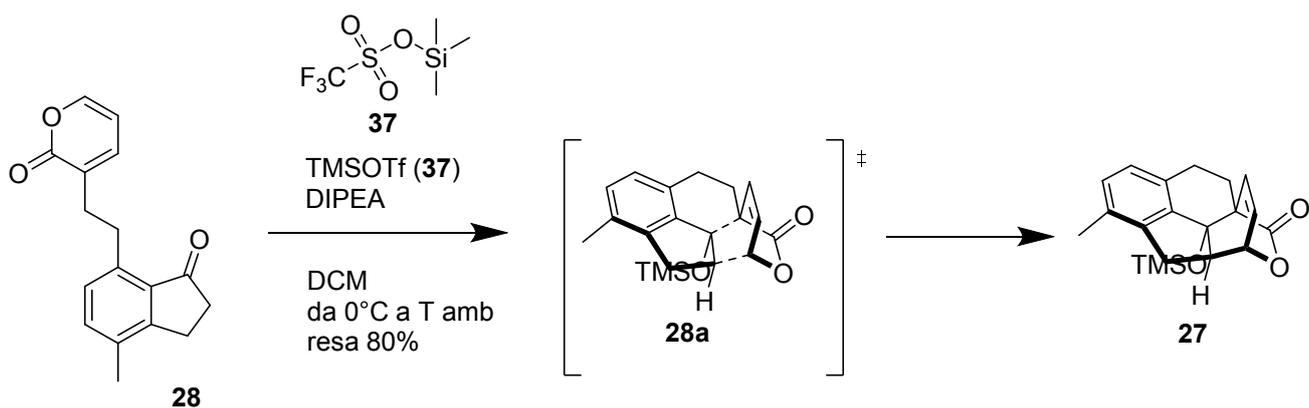


Figura 11 Schema della reazione di Diels-Alder ed approssimativa orientazione dello stato di transizione

Reazione di idratazione di Mukaiyama / (catalisi via MHAT)

Un ostacolo significativo alla sintesi è stato la funzionalizzazione dell'olefina del prodotto **27**. Sono state tentate reazioni di idroborazione ed epossidazione che non hanno però portato alla formazione del prodotto desiderato in rese accettabili. La bassa reattività dell'olefina in questo tipo di reazioni è stata imputata alla presenza del gruppo lattone, un gruppo relativamente basico secondo Lewis che può competere con l'olefina nel caso di reazioni con reagenti elettrofili come i borani. L'attenzione di Sarpong^[2] e colleghi si è quindi spostata sulla ricerca di reazioni di funzionalizzazione che si basino sul trasferimento di atomi di idrogeno (Hydrogen Atom Transfer, HAT)^[9]. Gli autori hanno osservato che una variante del protocollo di idratazione di Mukaiyama^[10] sviluppato da Inoue^[11,12] per la sintesi del Ryanodol risulta notevolmente efficace per la funzionalizzazione di **27**. La reazione procede secondo il meccanismo illustrato in seguito a dare il relativo perossido **26a** che viene trattato con NfF e DBU per promuovere la disidratazione a dare il chetone **26**.

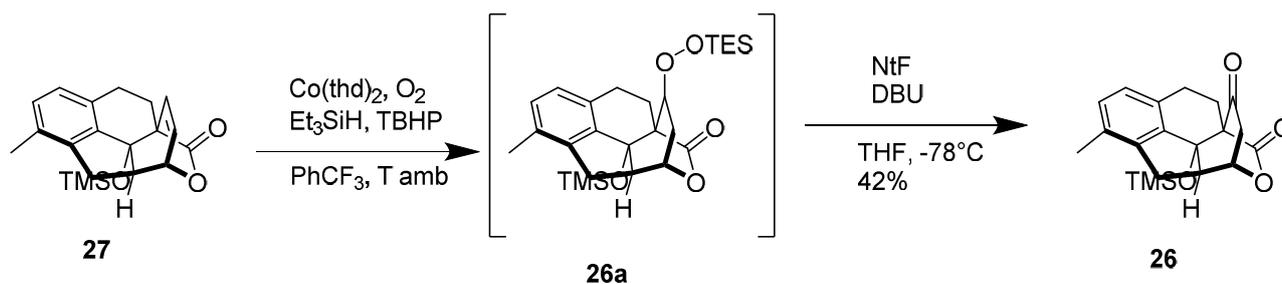


Figura 12 Reazione di Metal-hydride Hydrogen Atom Transfer o idrocobaltazione

Il meccanismo è di tipo radicalico e funziona mediante Co(III) che viene generato in condizioni ossidanti (O_2). In presenza di silani, il Co(III) può dare transmetallazione a dare una specie Co(III)-H capace di cedere un atomo di idrogeno all'olefina generando Co(II) ed un radicale sull'atomo di carbonio più elettrone-povero; in questo caso le due posizioni sono equivalenti dal punto di vista della sostituzione, ma a causa della relativa vicinanza del carbonile al C4, questo è in grado di dare una migliore stabilizzazione del radicale. Successivamente il radicale generato reagisce con l'ossigeno per formare un legame C-O ed un radicale perossidico. Questa specie può essere intercettata da Co(II) a dare Co(III) che può ricominciare il ciclo per transmetallazione con trietilsilano rigenerando Co(III)-H. Da quest'ultimo step si ha la contestuale formazione di **26a**.^[13]

In un secondo momento, per trattamento con NfF avviene una sostituzione del gruppo TES con uno Nf, grazie alla maggiore forza del legame Si-F rispetto a Si-O. il perossido NfO-OR funge da gruppo uscente molto migliore rispetto a TESO-OR, ed in presenza di DBU come base, dà eliminazione e forma così un legame $\pi \text{C}=\text{O}$.

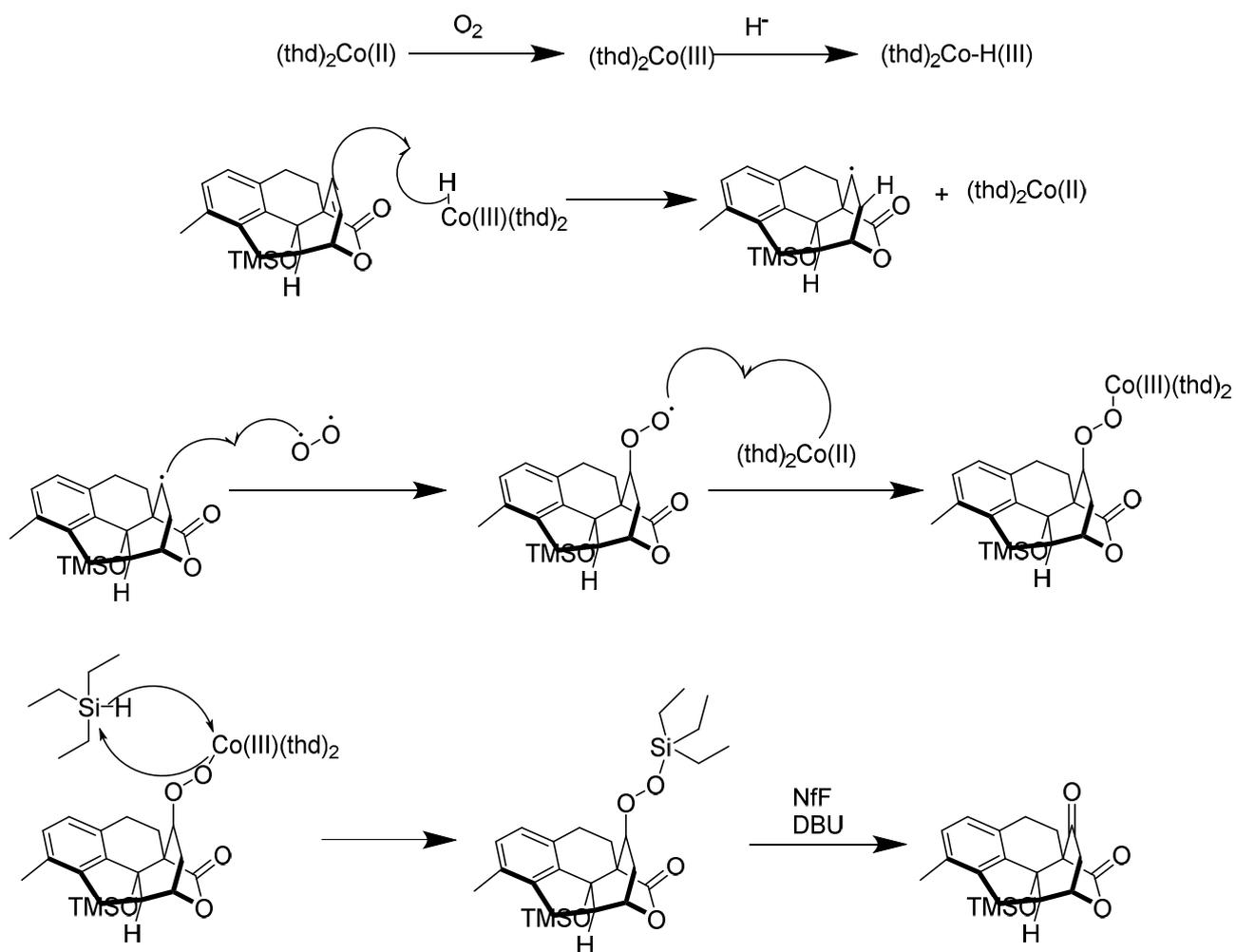


Figura 13 Meccanismo proposto per la reazione MHAT

Reazione di Tebbe

Il primo tentativo di olefinare il chetone **26** è stato effettuato tramite una reazione di Wittig, che però è risultata inefficace a causa della basicità troppo elevata dell'ilide di fosforo, la quale ha causato la rottura dell'anello lattonico anche a temperature estremamente basse. Si è quindi tentato un approccio basato su reagenti olefinanti notoriamente non basici, quindi sono state investigate una serie di olefinazioni, tra cui le più importanti sono quelle di Tebbe^[14], Nysted^[15] e Lombardo^[16]. Tra queste, soltanto le ultime due hanno dato formazione del prodotto desiderato **25** in tracce. Tuttavia la maggiore reattività osservata

con una combinazione di $\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{Zn}/\text{TiCl}_4$ (olefinazione di Lombardo^[16]) ha suggerito l'investigazione di reagenti olefinanti basati sul Ti.

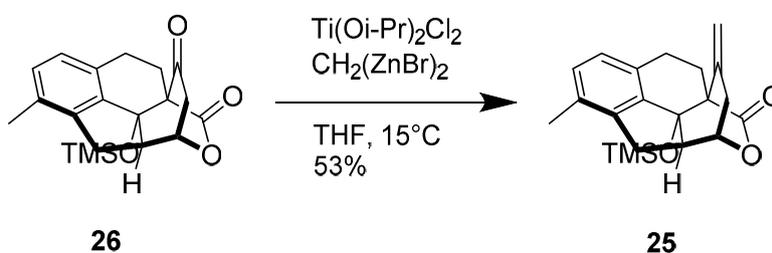


Figura 14 Reazione di Tebbe^[14]

Una modificazione di un protocollo di olefinazione pubblicato da Barnych e Vat  le^[17] usando una combinazione di $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2\text{Cl}_2$ e reagente di Nysted^[15] ha permesso di ottenere **25** con una resa del 53%. Il meccanismo di questa classe di reazioni prevede il passaggio da uno stato di transizione ciclico a quattro termini.

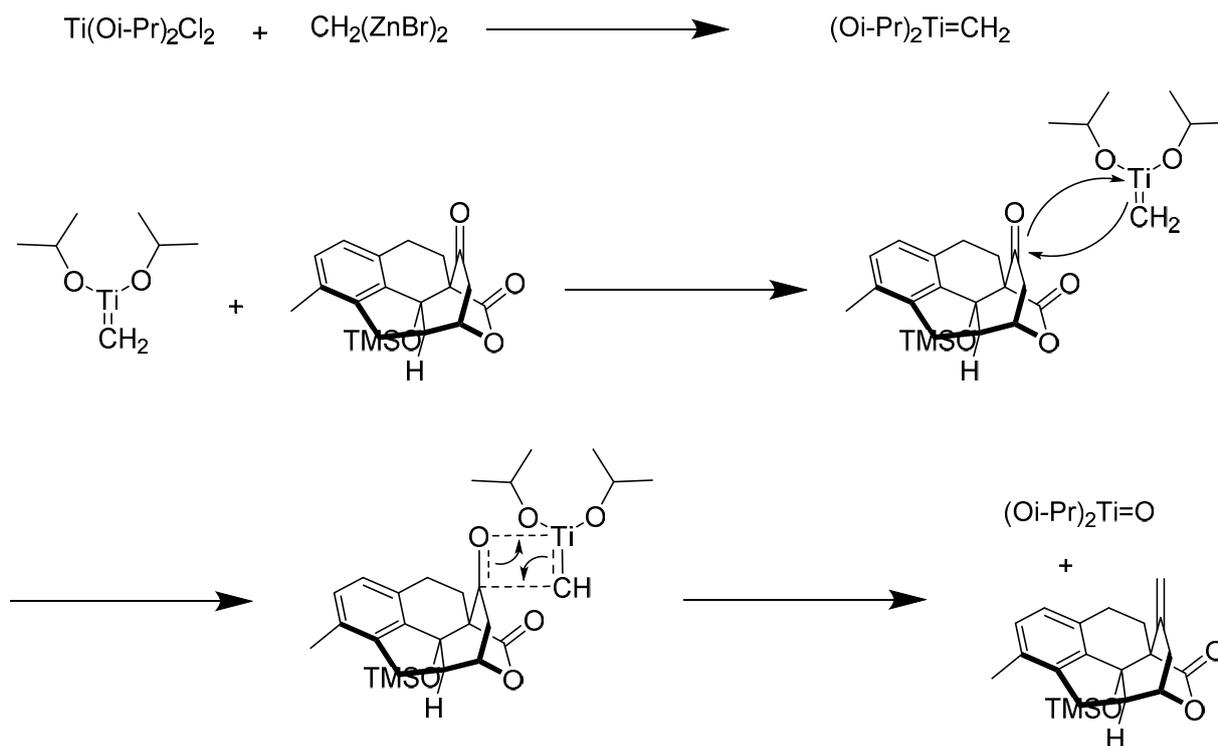


Figura 15 Meccanismo proposto per la reazione di Tebbe^[14]

Funzionalizzazione finale

Il prodotto **25** viene successivamente sottoposto ad idrogenazione eterogenea tramite idrogeno molecolare e catalizzatore Pd/C in metanolo, ottenendo la giusta stereochimica al C4 di **38** con una resa pressoché quantitativa. La ragione potrebbe essere imputata alla differente nucleofilicità delle due facce del legame π dell'esometilene sul C4 a causa delle interazioni con l'orbitale π^* del carbonile del lattone, che rende meno disponibile come nucleofilo la faccia del legame che dà tale interazione. Si rende così l'idrogenazione un processo favorito sulla faccia più elettrone-ricca. Avviene poi un passaggio di rimozione del silil etere utilizzando una fonte di fluoruri come il tetra-N-butilammonio fluoruro (TBAF).

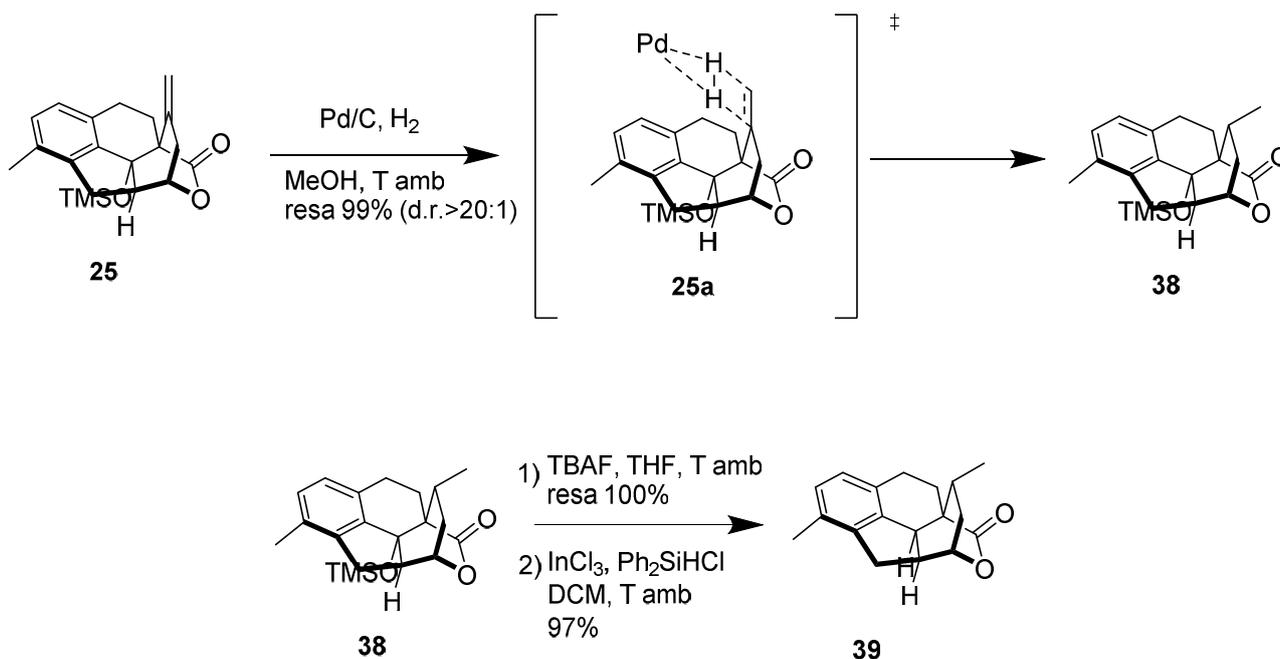


Figura 16 Reazioni di idrogenazione dell'olefina ed eliminazione di TMSO

In seguito si effettua una reazione sviluppata da Baba^[18] per la riduzione degli alcoli ad alcani che si basa sull'uso di clorodifenilsilano ed una quantità catalitica di indio tricloruro. Come accade in trasformazioni che impiegano analoghe combinazioni di reagenti, la reazione procede in condizioni acide secondo Lewis con formazione di silanoli e silossani generando un carbocatione benzilico terziario stabile. I silani impiegati sono quindi sufficientemente riducenti da cedere un idruo a tale carbocatione con risultante formazione dell'alcano desiderato.

Successivamente, il perossido di ftaloile in esafluoro-2-propanolo è risultato efficace nell'ossigenazione diretta dei legami C-H aromatici di **39** al C13 per formare un fenolo seguendo il precedente creato da Siegel^[19]. La reazione si basa su un meccanismo radicalico innescato dal perossido che ha inizio dalla forma biradicalica dello stesso, ovvero in seguito alla scissione omolitica del legame O-O. La reazione può poi prendere due vie, nella prima l'elettrone spaiato si lega all'idrogeno sul C13 lasciando un radicale

arilico sull'anello, nella seconda invece si lega prima al C13 e poi viene estratto l'atomo di idrogeno. In entrambi i casi il risultato finale è il medesimo, ovvero il perossido di ftaloile si lega all'anello aromatico e viene poi idrolizzato lasciando un gruppo ossidrilico sull'anello. Si ottiene così il fenolo desiderato **4** ovvero la Cefanolide B con una resa del 42%. Si riscontra anche la formazione del 32% del suo isomero strutturale (**40**), avente il gruppo ossidrilico quindi sull'adiacente C15 a causa dell'elevata somiglianza nella reattività radicalica delle due posizioni.^[20]

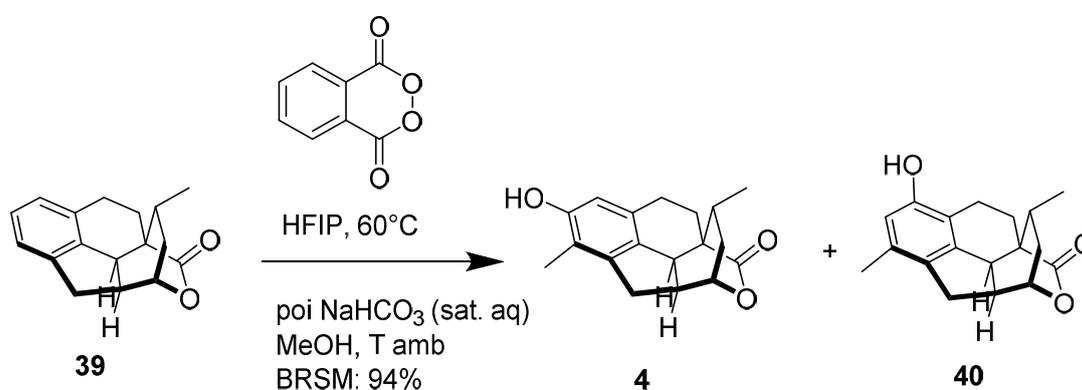


Figura 17 Idrossilazione radicalica dell'anello aromatico

Conclusioni

Sulla base dell'analisi delle disconnessioni retrosintetiche più efficaci Sarpong^[2] ed i suoi colleghi sono riusciti ad individuare i giusti metodi e reazioni volti ad ottenere i sintoni teorizzati nella retrosintesi. Diversamente, Zhao^[3] ha scelto come reazione principale una ciclizzazione carbonilativa di Heck e Gao^[4,5] una ciclizzazione di Prins, permettendo di generare - rispettivamente - le Cefanolidi B e C nel primo e A e B nel secondo caso, tramite procedimenti simili e parzialmente sovrapponibili. Il metodo proposto da Sarpong^[2] si è invece focalizzato su una reazione di Diels-Alder a domanda elettronica inversa che ha permesso di ottenere la contemporanea formazione di tre cicli e quattro stereocentri nella giusta configurazione relativa. Il vantaggio di questo approccio è la capacità del suo metodo di ottenere tutte e quattro le Cefanolidi A-D a partire da un intermedio comune, rendendo così più pratica e flessibile la sintesi di tali composti.

Bibliografia

- [1] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Proceedings of the National Academy of Sciences***2004**, *101*, 11929–11936.
- [2] M. Haider, G. Sennari, A. Eggert, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.***2021**, *143*, 2710–2715.
- [3] L. Xu, C. Wang, Z. Gao, Y.-M. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.***2018**, *140*, 5653–5658.
- [4] H. Zhang, H. He, S. Gao, *Org. Chem. Front.***2021**, *8*, 555–559.
- [5] H. Zhang, H. He, S. Gao, *Angew. Chem. Int. Ed.***2020**, *59*, 20417–20422.
- [6] F. Frébault, M. T. Oliveira, E. Wöstefeld, N. Maulide, *J. Org. Chem.***2010**, *75*, 7962–7965.
- [7] G. A. Molander, D. L. Sandrock, *Org. Lett.***2009**, *11*, 2369–2372.
- [8] S. D. Dreher, S.-E. Lim, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Org. Chem.***2009**, *74*, 3626–3631.
- [9] S. L. Shevick, C. V. Wilson, S. Kotesova, D. Kim, P. L. Holland, R. A. Shenvi, *Chem. Sci.***2020**, *11*, 12401–12422.
- [10] A. Bhunia, K. Bergander, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem.***2021**, *133*, 8394–8401.
- [11] M. Nagatomo, M. Koshimizu, K. Masuda, T. Tabuchi, D. Urabe, M. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.***2014**, *136*, 5916–5919.
- [12] S. W. M. Crossley, C. Obradors, R. M. Martinez, R. A. Shenvi, *Chem. Rev.***2016**, *116*, 8912–9000.
- [13] P. M. O'Neill, S. Hindley, M. D. Pugh, J. Davies, P. G. Bray, B. K. Park, D. S. Kapu, S. A. Ward, P. A. Stocks, *Tetrahedron Letters***2003**, *44*, 8135–8138.
- [14] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.***1978**, *100*, 3611–3613.
- [15] S. Matsubara, M. Sugihara, K. Utimoto, *Synlett***1998**, *1998*, 313–315.
- [16] L. Lombardo, *Tetrahedron Letters***1982**, *23*, 4293–4296.
- [17] B. Barnych, J.-M. Vatele, *Synlett***2011**, *2011*, 1912–1916.
- [18] M. Yasuda, Y. Onishi, M. Ueba, T. Miyai, A. Baba, *J. Org. Chem.***2001**, *66*, 7741–7744.
- [19] Z. Huang, H. N. Lim, F. Mo, M. C. Young, G. Dong, *Chem. Soc. Rev.***2015**, *44*, 7764–7786.
- [20] C. Yuan, Y. Liang, T. Hernandez, A. Berriochoa, K. N. Houk, D. Siegel, *Nature***2013**, *499*, 192–196.