A. de Meijere und A. V. Lygin

DOI: 10.1002/ange.201000723

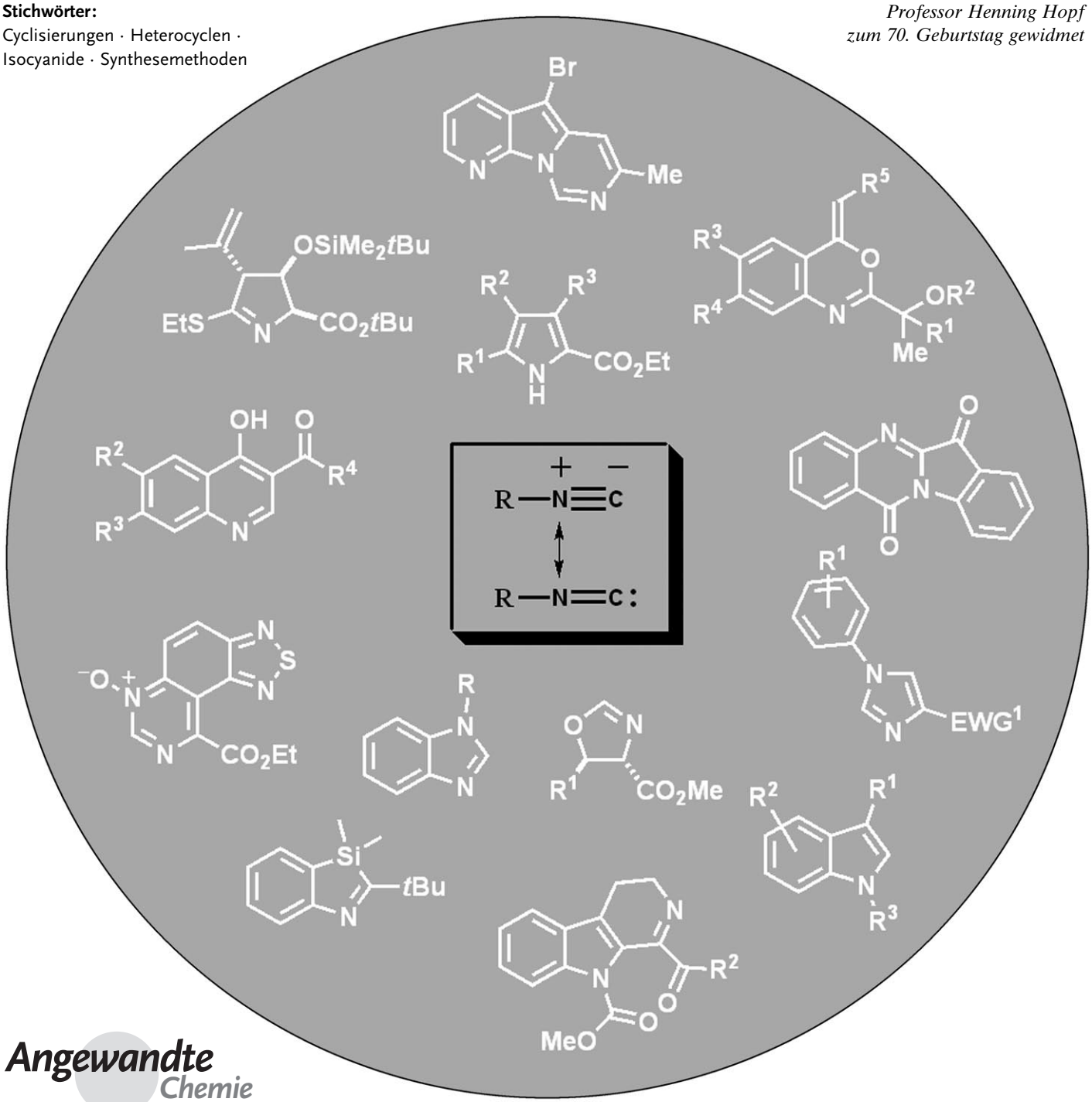
Synthesemethoden

Isocyanide in der Synthese von Stickstoff-Heterocyclen

*Alexander V. Lygin und Armin de Meijere**

Stichwörter:
Cyclisierungen · Heterocyclen · Isocyanide · Synthesemethoden

Professor Henning Hopf zum 70. Geburtstag gewidmet



© 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Isocyanide bewähren sich seit langem als unersetzliche Bausteine in der modernen organischen Chemie. Die einzigartigen Eigenschaften der Isocyanogruppe machen Isocyanide für die Synthese etlicher wichtiger Klassen von Stickstoff-Heterocyclen wie Pyrrolen, Indolen oder Chinolinen besonders wertvoll. In letzter Zeit wurde eine ganze Reihe von Cocyclisierungen von Isocyaniden über Zwitterionen und radikalische Intermediate ebenso wie übergangsmetallkatalysierte Synthesen verschiedener Arten von Heterocyclen entwickelt. Methoden, die von Isocyaniden ausgehen, weisen oftmals deutliche Vorteile gegenüber alternativen Wegen auf, was oft der verbesserten Konvergenz und der Einfachheit solcher Verfahren sowie der großen Vielfalt einfach zugänglicher Isocyanide geschuldet ist. So finden Isocyanide auch in enantioselektiven Synthesen chiraler heterocyclischer Verbindungen einschließlich Naturstoffen Verwendung.

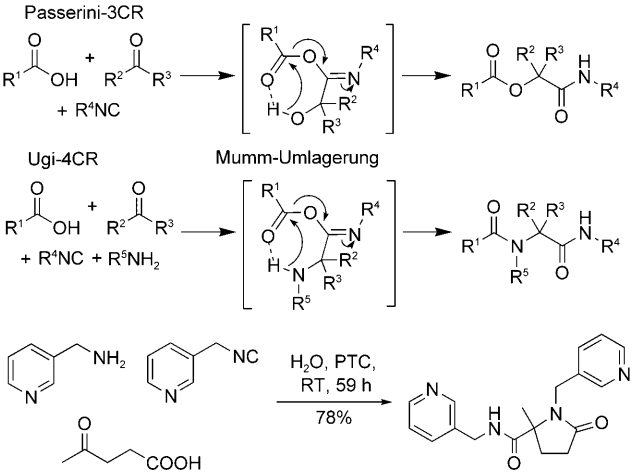
Aus dem Inhalt

1. Einleitung	9281
2. Cocyclisierungen metallierter Isocyanide	9282
3. Additionen an die Isocyanogruppe mit anschließender Cyclisierung	9294
4. Radikalische Cocyclisierungen	9301
5. Andere Cocyclisierungen	9305
6. Zusammenfassung und Ausblick	9307

1. Einleitung

Isocyanide wurden zunächst als Isomere von Cyaniden beschrieben,[1] und zwar unabhängig voneinander von Gautier,[2] der Silbercyanid mit Alkyliodiden umsetzte, und Hofmann,[3] der Anilin mit Chloroform in Gegenwart von Kaliumhydroxid (Carbylaminreaktion) reagieren ließ. In gewissem Maße war der extrem unangenehme Geruch der einfachsten und flüchtigsten Isocyanide mit verantwortlich dafür, dass Chemiker wenig Interessse an der Entwicklung effizienterer Zugänge zu Isocyaniden hatten, sodass solche Verbindungen lange Zeit kaum untersucht wurden. Die Chemie der Isocyanide erfuhr dann einen bedeutenden Aufschwung, als die Dehydratisierung von Formamiden[4] und die Carbylaminreaktion unter Einsatz der Phasentransferkatalyse[5] als zuverlässige Synthesemethoden für Isocyanide mit großem Anwendungsspielraum in der Literatur erschienen. Die einzigartigen Eigenschaften der Isocyanogruppe, die sowohl als Elektrophil als auch als Nucleophil reagieren kann, haben Isocyanide seitdem zu unentbehrlichen Bausteinen für die organische Synthese gemacht.[6]

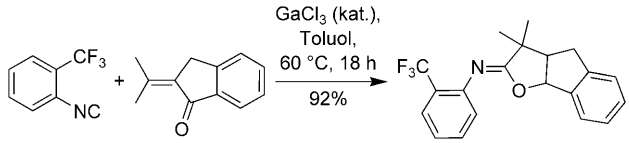
Die Transformationen, die Isocyanide eingehen können, sind vielfältig und wurden schon in mehreren Übersichten behandelt: Mehrkomponentenreaktionen,[7,8] übergangsmetallkatalysierte Insertionen,[9,10] Oligo- und Polymerisationen.[11] Die wohl wichtigste Anwendung von Isocyaniden ist die Synthese von Heterocyclen, allerdings ist in den letzten Jahren zu diesem Thema keine umfassende Übersicht erschienen.[12] Der vorliegende Aufsatz gibt daher einen Überblick über die wichtigsten Cocyclisierungen von Isocyaniden zur Bildung von Heterocyclen, wobei sowohl übergangsmetallkatalysierte oder -vermittelte wie auch organokatalytische und unkatalysierte Reaktionen erfasst werden. Klassische Heterocyclen-Synthesen, z. B. die Barton-Zard- und Van-Leusen-Pyrrolsynthese sowie die Ito- und Fukuyama-Indolsynthese, werden ebenso behandelt wie auch weniger bekannte Anwendungen von Isocyaniden. Über den Rahmen dieses Aufsatzes hinaus gehen die Ugi- und Passerini-Reaktion sowie verwandte Mehrkomponentenreaktionen (Schema 1),[7] ebenso wie Insertionsreaktionen von Isocyaniden und Cocyclisierungen, die Isocyanide als C_1-Donoren verwenden (Schema 2).[13] Das Hauptziel dieses Aufsatzes ist es, die große Vielfalt der möglichen Arten von Transformationen aufzuzeigen, die ausgehend von Isocyaniden zu verschiedenen Heterocyclen führen. Der Aufsatz besteht aus drei Hauptabschnitten, entsprechend den drei bedeutendsten Mechanismen für die Bildung von Heterocyclen ausgehend von Isocyaniden: 1) Metallierung des Isocyanids im ersten



Schema 1. Mechanismus der Drei-Komponenten-Passerini- und der Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion[7] sowie ein Beispiel für die Synthese eines Heterocyclus mithilfe der Ugi-Reaktion.[14] PTC = Phasentransferkatalyse.

[*] Dr. A. V. Lygin, Prof. Dr. A. de Meijere
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-399-475
E-Mail: ameijer1@gwdg.de
Homepage: http://www.adm.chemie.uni-goettingen.de

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Schema 2. Beispiel einer formalen [4+1]-Cycloaddition einer α,β-ungesättigten Carbonylverbindung an ein Isocyanid.[13f]

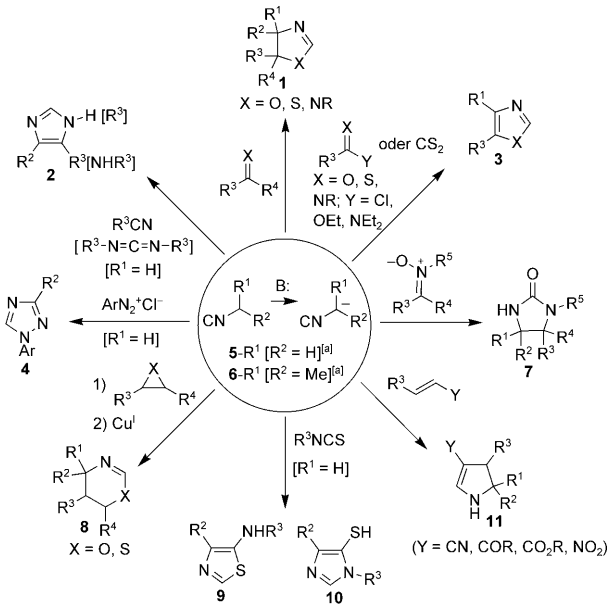
Schritt, 2) Addition an die Isocyanogruppe im ersten Schritt mit unmittelbar folgender Cyclisierung und 3) radikalische Cyclisierung.

2. Cocyclisierungen metallierter Isocyanide

2.1. Anwendungen von α-metallierten Isocyaniden

Der elektronenziehende Effekt der Isocyanogruppe erhöht die Basizität von α-C,H-Bindungen, was erstmals von Schöllkopf und Gerhart[15] im Jahr 1968 genutzt wurde. Seitdem wurde gezeigt, dass α-metallierte Isocyanide vom Typ **5**-R^1 (zumeist deprotonierte Isocyanoessigsäureester) an verschiedenartigen Cocyclisierungen zur Bildung von Stickstoff-Heterocyclen beteiligt sein können. Bis 1985 sind mehrere Übersichtsartikel zu diesem Thema erschienen.[16] Die darin beschriebenen Haupttypen von Transformationen sind in Schema 3 abgebildet und umfassen die Synthesen der 1,3-Azole **2**, **3**, **9**, **10** und des Azolins **1**, der Pyrrole und Pyrroline **11**, der 1,2,4-Triazole **4**, der 2-Imidazolidinone **7** und der 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazine und -thiazine) **8**.[16] Einige wichtige seitdem erschienene Neuerungen dieser Reaktionen werden im Rahmen dieses Aufsatzes ebenfalls behandelt.

Viele konventionelle Methoden zur Herstellung von Heterocyclen wurden verbessert, um den Anforderungen der modernen kombinatorischen Synthese und der medizinischen Chemie gerecht zu werden. So wurde vor kurzem eine sehr praktische Synthese von Oxazolen (**3**, X = O) ausgehend von Säurechloriden und Isocyanoessigsäureester beschrieben, die von einer an einem Polymer immobilisierten Base in einem Minidurchflussreaktor induziert wurde.[17] Imine als Cyclisierungspartner für **5**-R^1 können außerdem in situ aus Aminen und Aldehyden erzeugt werden, wobei in einer



Schema 3. Anwendungen α-metallierter substituierter Methylisocyanide **5**-R^1 und **6**-R^1, die bereits in Übersichtsartikeln beschrieben wurden.[16] [a] **5**-R^1: $R^1 = CO_2Alk$, $CON(Alk)_2$, Ts (*p*-Toluolsulfonyl), $PO(OEt)_2$, CN, STol, Ph; **6**-R^1: $R^1 = CN$, Ts.

Dreikomponentenreaktion im Eintopfverfahren 2-Imidazoline (**1**; X = NR) erhalten wurden.[18,19]

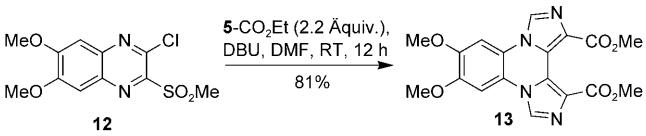
Führt man die Cocyclisierungen von **5**-R^1 mit anderen, komplexeren Substraten durch, können wohlbekannte Untereinheiten wie z. B. Azole in anspruchsvollere heterocyclische Strukturen eingeführt werden. So reagieren akzeptorsubstituierte Methylisocyanide, in Analogie zu den Reaktionen von **5**-R^1 mit Säurechloriden oder Imidoylchloriden, mit Stickstoff-Heterocyclen, die, wie etwa in **12**, eine aktivierte Abgangsgruppe in Nachbarschaft zum Stickstoff enthalten, zu heterooligocyclischen Systemen wie **13** mit kondensierten Imidazolringen (Schema 4).[20]

Eine der wichtigsten Anwendungen α-metallierter Methylisocyanide ist unzweifelhaft ihre Reaktion mit Nitroalkenen zu 1,2-disubstituierten Pyrrolen.[21,22] In dieser Barton-Zard-Pyrrolsynthese dient die Nitrogruppe des Alkens zwei Zwecken, nämlich 1) der Aktivierung der Doppelbindung für die Michael-Addition des Isocyanids und 2) der Bereitstel-

Alexander V. Lygin, geboren 1984 in Krasnokamensk (Russland), studierte Chemie an der M.V. Lomonosov Moscow State University, wo er 2006 bei Dr. Alexander Z. Voskoboynikov seine Diplomarbeit auf dem Gebiet der Metallocenchemie anfertigte. Er promovierte 2009 bei Prof. Armin de Meijere an der Universität Göttingen über die Synthese von Heterocyclen aus Isocyaniden. Seine Forschungsinteressen umfassen die Organometallchemie, die Chemie von Heterocyclen und die Katalyse.

Armin de Meijere, geboren 1939, studierte in Freiburg und Göttingen Chemie und promovierte 1966 in Göttingen. Nach einem Postdoktorat an der Yale University habilitierte er sich 1971 ebenfalls in Göttingen. Von 1977–1989 war er Professor für Organische Chemie an der Universität Hamburg, seitdem hält er eine Professur in Göttingen. Seine Forschungsinteressen umfassen die Entwicklung von Kleinringsystemen als Bausteine in der Synthese von Naturstoffen und künstlichen Verbindungen, die Herstellung und Untersuchung hochgespannter polycyclischer Verbindungen und von Organometallkomplexen mit Anwendungen in der Katalyse.

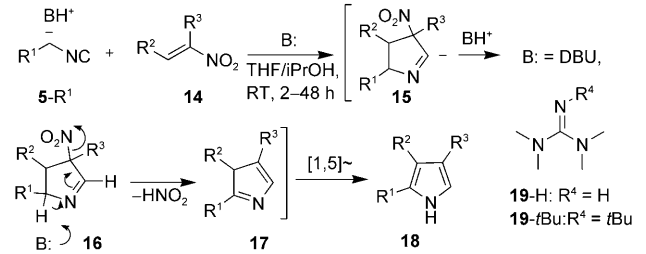
 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Schema 4. Synthese des Oligoheterotetracyclus **13** mit zwei kondensierten Imidazolringen.[20] DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMF = Dimethylformamid.

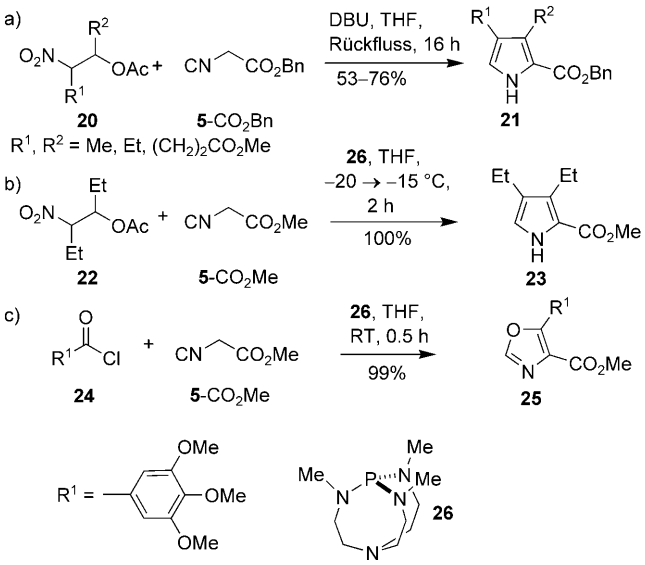
lung einer Abgangsgruppe zur Umwandlung des zunächst gebildeten 2-Pyrrolins **16** in ein 1*H*-Pyrrol **18**, bei der insgesamt salpetrige Säure eliminiert wird und anschließend im zunächst gebildeten 3*H*-Pyrrol **17** eine 1,5-Wasserstoffverschiebung stattfindet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Barton-Zard-Pyrrolsynthese.[21]



R^1	R^2	R^3	Base	**18** [%]	Lit.
CO_2tBu	4-$MeOC_6H_4$	Me	**19**-*t*Bu	90	[21]
CO_2tBu	4-$MeOC_6H_4$	Me	DBU	80	[21]
CO_2Et	$(CH_2)_4$		DBU	80	[21]
CO_2tBu	H	Me	**19**-*t*Bu	48	[21]
CO_2tBu	H	Me	**19**-*t*Bu	70[a]	[21]
Ts	4-$MeOC_6H_4$	Me	DBU	52	[21]
$CONMe_2$	Me	Et	**19**-H	77[a]	[21]
CON(OMe)Me	Ph	Ph	DBU	71	[23]

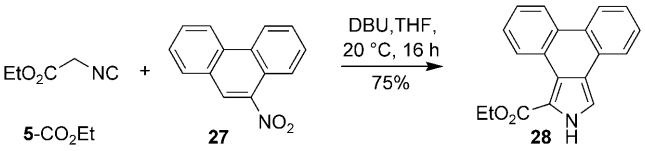
[a] Das Nitroalken wurde in situ aus einem *O*-Acetyl-β-hydroxynitroalkan **20** generiert (siehe Schema 5).



Schema 5. In situ generierte Nitroalkene in der Barton-Zard-Pyrrolsynthese; Anwendungen der Superbase **26**.[24,25]

(MTBE) erwies sich als besser geeignet für diese Reaktion als THF.

Die Reaktion von Isocyanoessigsäureethylester (**5**-CO_2Et) mit Nitroaromaten wie 9-Nitrophenanthren (**27**) ergab ebenfalls das entsprechende Phenanthren-anellierte Pyrrol **28** (Schema 6).[27] Polycyclische aromatische Nitrover-



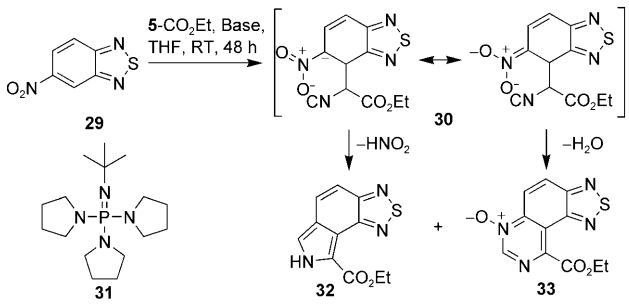
Schema 6. Synthese eines Phenanthren-anellierten Pyrrols, **28**.[27]

Die für diese Synthesen erforderlichen Nitroalkene sind einfach über eine Aldolkondensation von Nitroalkanen mit Aldehyden zugänglich; außerdem können sie ausgehend von *O*-Acetyl-β-hydroxynitroalkanen in situ erzeugt werden (Schema 5a).[24] Verwendet man anstelle von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) eine nichtionische Base wie **26**, die etwa 10^{17}-mal basischer ist als DBU, werden die entsprechenden Pyrrole in hervorragenden Ausbeuten erhalten (Schema 5b).[25] Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass in der Synthese von Oxazolen **25** durch Reaktion von Säurechloriden **24** und Anhydriden mit Isocyanoessigsäuremethylester (**5**-CO_2Me) die gleiche Base **26** dem DBU ebenfalls überlegen ist, sodass die Produkte rasch und in nahezu quantitativer Ausbeute gebildet werden (Scheme 5c).[25]

Es wurde nachgewiesen, dass die Art und die Qualität des Lösungsmittels und insbesondere die An- oder Abwesenheit eines Radikalfängers wie BHT (3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxytoluol), der routinemäßig in kommerziell erhältlichem THF enthalten ist, die Reaktionsgeschwindigkeit und die Ausbeuten der Pyrrole beeinflussen.[26] *tert*-Butylmethylether bindungen mit einer verminderten Aromatizität pro Ring führten in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Arenanellierten Pyrrolen, wohingegen einfache Nitroarene wie Nitronaphthalin und Nitrobenzol in dieser Reaktion weniger effektiv sind oder sogar fehlschlagen.[27]

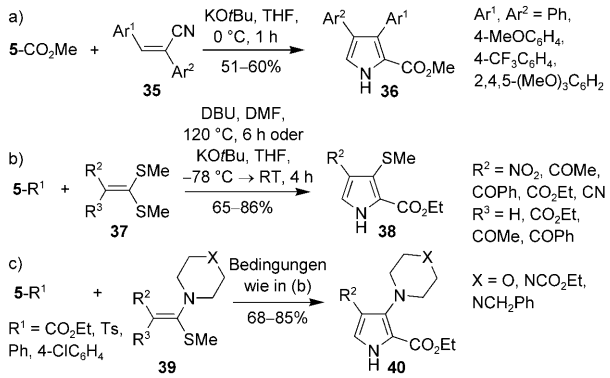
Interessanterweise wurde in einigen Fällen, z. B. mit 5-Nitrobenzo[*c*][1,2,5]thiadiazol (**29**), in Gegenwart von DBU ein ringkondensiertes Pyrimidin-*N*-oxid gebildet, z. B. **33**. Die Bildung erfolgt offensichtlich aus dem ionischen Intermediat **30** durch den Angriff des Stickstoffzentrums der Nitrogruppe an der Isocyanogruppe (Schema 7).[28] Es stellte sich heraus, dass die bevorzugte Bildung von Pyrrolen oder Pyrimidin-*N*-oxiden, bzw. ihr Verhältnis, von der Art des Substrats und der Base abhängt. Die sterisch anspruchsvollere Bildung von Pyrimidin-*N*-oxiden erfordert Coplanarität der Nitrogruppe und des aromatischen Rings. Infolgedessen ist dieser Reaktionsverlauf mit sterisch anspruchsvollen Basen und speziellen Substraten ungünstig, da hier die Nitrogruppe aus der Coplanarität herausgedreht ist, sodass dann bevorzugt Pyrrole gebildet werden.

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Base	32 [%]	33 [%]
DBU	0	21
31	46	3

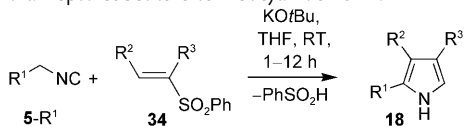
Schema 7. Konkurrierende Bildung des Pyrrols **32** und des Pyrimidin-*N*-oxids **33**.[28]

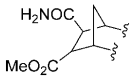
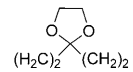


Schema 8. 2,3,4-Trisubstituierte Pyrrole **36**, **38** und **40** aus akzeptorsubstituierten Alkenen.[30,31]

Anstelle von Nitroalkenen können auch α,β-ungesättigte Phenylsulfone **34** zusammen mit akzeptorsubstituierten Methylisocyaniden **5**-R^1 für diese Reaktion eingesetzt werden. Man erhält die Pyrrole **18** mit dem gleichen Substitutionsmuster wie bei der Barton-Zard-Synthese (Tabelle 2).[29] Die Reaktion wird oft als Montforts-Pyrrolsynthese bezeichnet.

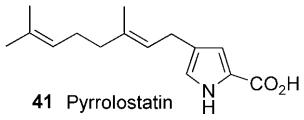
Tabelle 2: 2,3,4-Trisubstituierte Pyrrole **18** aus α,β-ungesättigten Sulfonen **34** und akzeptorsubstituierten Isocyaniden **5**-R^1.[29]



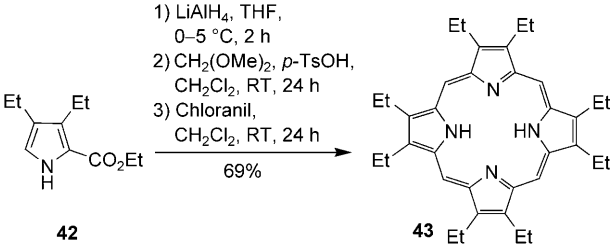
R^1	R^2	R^3	**18** [%]	Lit.
CO_2Bn		$CH_2SO_2CH_2$	60	[29g]
CO_2tBu			84	[29g]
CN			86	[29g]
CO_2tBu			92	[29g]
CN			77	[29g]
CO_2Et		$(CH_2)_2CO(CH_2)_2$	41	[29g]

Die formale Cycloaddition von **34** verläuft unter Eliminierung von Phenylsulfinsäure. Die Alkenylphenylsulfone **34** sind z. B. durch eine Sulfenohalogenierung von Alkenen mit nachfolgender β-Eliminierung von Halogenwasserstoff aus den erhaltenen Addukten einfach zugänglich. 2,3-Diarylacrylnitrile **35**, die bequem durch Kondensation substituierter Arylacetonitrile mit aromatischen Aldehyden hergestellt werden können, reagieren wiederum mit Isocyanoessigsäuremethylester (**5**-CO_2Me) und bilden unter Eliminierung von Cyanid die 3,4-Diarylpyrrol-2-carbonsäureester **36** in moderaten Ausbeuten (51–60 %) (Schema 8 a).[30] Die akzeptorsubstituierten Keten-*S*,*S*-acetale **37** und die *N*,*S*-Acetale **39** sind weitere Substrate, die für Reaktionen mit akzeptoraktivierten Methylisocyaniden **5**-R^1 geeignet sind, wobei die 2,3,4-trisubstituierten Pyrrole **38** bzw. **40** entstehen (Schema 8 b,c).[31] Die letztgenannten Reaktionen laufen baseninduziert unter Eliminierung von Methanthiol und Abspaltung des entsprechenden Substituenten R^3 (H, COR oder CO_2Et) ab.[31]

Die Barton-Zard-Methodik wurde in vielen Totalsynthesen von Naturstoffen verwendet, z. B. von Pyrrolostatin (**41**)



und dessen Analoga[32] oder von Chromophoren des pflanzlichen Photorezeptorproteinphytochroms, die alle aus offenkettigen Tetrapyrrolen bestehen.[33] Von Bedeutung ist, dass die Pyrrole, die ausgehend von α,β-ungesättigten Nitroalkenen oder Alkenylphenylsulfonen synthetisiert wurden, ein Substitutionsmuster haben, das perfekt zum Aufbau von Porphyrinen geeignet ist.[27,29d–f,34] In diesem Sinne führte die Reduktion der Estergruppe des Pyrrols **42** gefolgt von einer säurekatalysierten cyclisierenden Kondensation in Gegenwart eines Überschusses an Formaldehyddimethylacetal und anschließender Dehydrierung mit Chloranil zum Octaethylporphyrin **43** in einer Ausbeute von 69 % über alle drei Stufen (Schema 9).[25,34]

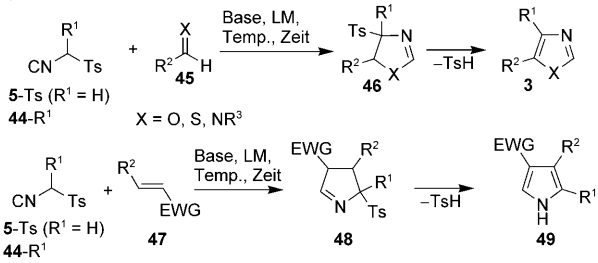


Schema 9. Synthese des Octaethylporphyrins **43** aus dem Pyrrol **42**.[25]

Die am häufigsten verwendeten Derivate von α-Isocyanoalkansäuren enthalten elektronenziehende Alkoxycarbonylgruppen und sind aus den entsprechenden α-Aminosäuren einfach zugänglich. Mehrere andere akzeptorsubstituierte Methylisocyanide fanden aufgrund ihrer Fähigkeit, einerseits α-Metallierungen eingehen zu können und ande-

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Tabelle 3: Synthese von 1,3-Azolen **3** und Pyrrolen **49** ausgehend von Tosylmethylisocyanid (TosMIC, **5**-Ts) und dem Phenylderivat **44**-Ph.[37–41]



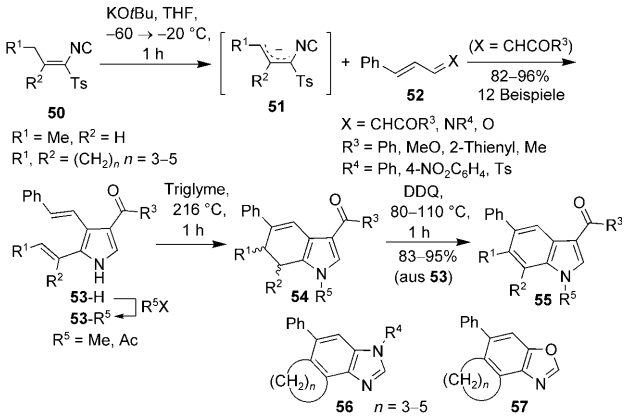
R^1	R^2	X oder EWG	Base	LM	T [°C]	t [h]	Ausb. **3** oder **49** [%]	Lit.
H	Ph	O	K_2CO_3	MeOH	65	2	91	[37a]
H	4-ClC_6H_4	O	K_2CO_3	MeOH	65	2	91	[37a]
H	4-$NO_2C_6H_4$	O	K_2CO_3	MeOH	65	2	57	[37a]
H	4-$NO_2C_6H_4$	NPh	K_2CO_3	MeOH/DME	20	16	82	[38a]
Ph	Ph	NMe	K_2CO_3	MeOH	20	16	90	[38a]
Ph	Me	N*t*Bu	*t*BuNH$_2$	MeOH	20	0.5	89	[38a]
H	Me	CN	NaH	Et_2O/DMSO	36	0.25	50	[41a]
H	Ph	COMe	NaH	Et_2O/DMSO	36	0.25	70	[41a]
Ph	Ph	CO_2Me	NaH	Et_2O/DMSO	36	0.25	23	[41a]

rerseits eine spätere Eliminierung der elektronenziehenden Abgangsgruppe aus dem zunächst gebildeten Addukt zu ermöglichen, vielseitige Anwendungen in der Synthese von Heterocyclen. Tosylmethylisocyanat (TosMIC, **5**-Ts), das von van Leusen et al. in die organische Synthese eingeführt wurde,[35] ist zu einem klassischen Reagens zum Aufbau von 1,3-Azolen und Pyrrolen geworden.[36] So reagiert es unter basischen Bedingungen (unter Eliminierung von *p*-Toluolsulfinsäure) mit Aldehyden zu Oxazolen (**3**, X = O),[37] mit Aldiminen zu Imidazolen (**3**, X = NR^3)[38–40] und mit akzeptorsubstituierten Alkenen zu Pyrrolen **49** (Tabelle 3).[41] Die letztere Reaktion ist als Van-Leusen-Pyrrolsynthese bekannt und von besonderer Bedeutung, da Pyrrole unter natürlich vorkommenden biologisch aktiven Verbindungen und deren synthetischen Analoga weit verbreitet sind.

Pyrrole, die aus den Tosylisocyaniden **5**-Ts und den Derivaten **44**-Ts erhalten wurden, können weiter modifiziert werden. So führt die Verwendung der α-Trimethylstannyl-substituierten Analoga **44**-SnMe$_3$ in dieser Reaktion zu 2-(Trimethylstannyl)pyrrolen, die im Sinne einer Stille-Kreuzkupplung mit Arylbromiden weiter umgesetzt wurden[42] oder in Gegenwart von Kupfer(II)-nitrat oxidative Dimerisierungen eingingen.[43] Mono- und 1,2-disubstituierte Arylalkene (bevorzugt elektronenarme) lieferten durch Reaktion mit TosMIC in Gegenwart von Natrium-*tert*-butoxid in DMSO ebenfalls 3-Aryl- bzw. 3,4-Diaryl-substituierte Pyrrole in moderaten bis guten Ausbeuten.[44]

Die akzeptorsubstituierten Alkene, die für die Van-Leusen-Pyrrolsynthese erforderlich sind, können in situ durch Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von Aldehyden mit Phosphonaten erzeugt werden. Sowohl die Bildung des Alkens als auch des Pyrrols finden in diesem Fall in Toluol mit Natriumamylat als Base statt. Bequemerweise kristallisiert das Produkt gewöhnlich aus dem Reaktionsgemisch aus, was die gesamte Vorschrift äußerst nützlich für die Synthese von 3,4-disubstituierten Pyrrolen macht.[45] Kürzlich wurde beschrieben, dass die Van-Leusen-Synthese im Eintopfverfahren mit einer nachfolgenden *N*-Arylierung der Pyrrole in moderaten bis guten Ausbeuten 1,3,4-trisubstituierte Pyrrole ergibt.[46]

Eine baseninduzierte Reaktion der 1-Isocyano-1-tosyl-1-alkene **50** mit α,β-ungesättigten Aldehyden, Aldiminen oder aktivierten Dienen **52** ergab 2,3-Dialkenyl-substituierte Azole bzw. Pyrrole **53**-H, die prädestiniert sind für eine 6π-Elektrocyclisierung. Die Cyclohexen-anellierten Verbindungen **54** werden abschließend durch Behandlung mit DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon) zu den benzanellierten Heterocyclen dehydriert, z. B. zu den Indolen **55**, den Benzimidazolen **56** bzw. den Benzoxazolen **57** (Schema 10).[47] Offensichtlich wird das α,β-ungesättigte Isocyanid **50** in der allylischen Position deprotoniert, und das resultierende Allylanion **51** reagiert selektiv mit Aldehyden, Iminen und akzeptorsubstituierten Alkenen **52**.

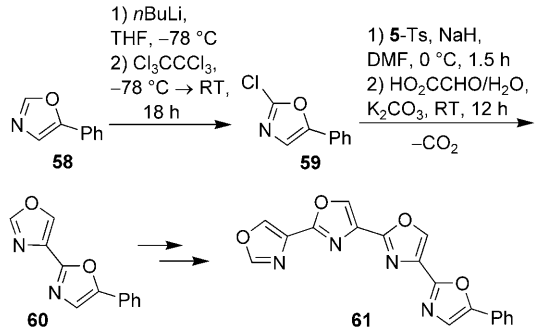


Schema 10. Indole **55**, Benzimidazole **56** und Benzoxazole **57** durch sequentiellen Aufbau des Heterocyclus und des Benzolrings.[47]

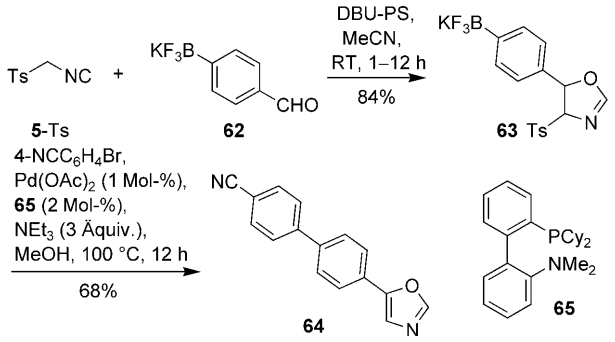
Vor kurzem wurde die Synthese 4,5-disubstituierter Oxazole ausgehend von TosMIC in umweltschonenden ionischen Flüssigkeiten beschrieben.[48] Die iterative Chlorierung von Oxazolen und die Substitution des sich ergebenden 2-Chloroxazols durch deprotoniertes TosMIC gefolgt von einer Reaktion mit Glyoxylsäure führte zum effizienten Aufbau von Oligooxazolen **61** (Schema 11).[49]

Die Oxazolin-substituierten Kaliumorganotrifluoroborate **63**, die ebenfalls mithilfe der Van-Leusen-Oxazolinsynthese hergestellt wurden, können nachfolgend eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit Arylbromiden eingehen und liefern dabei die entsprechend substituierten Oxazole **64** in moderaten bis guten Ausbeuten (44–73 %) (Schema 12).[50]

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Schema 11. Synthese des Tetraoxazols **61**.



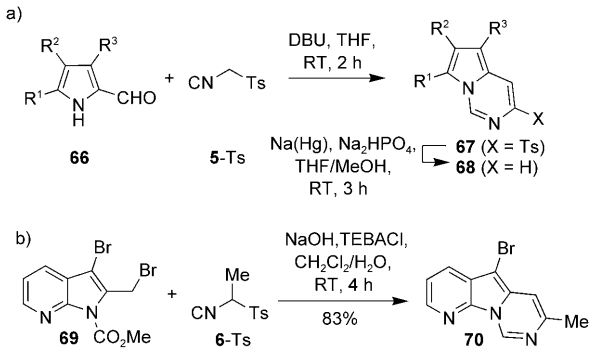
Schema 12. Substituierte Oxazole **64** durch eine Suzuki-Miyaura-Kupplung von **63**.

TosMIC wurde außerdem in Reaktionen mit den 2-Pyrrolcarbaldehyden **66** eingesetzt und lieferte in guten Ausbeuten Pyrrolo[1,2-*c*]pyrimidine **67** (Tabelle 4, Reaktion a).[51] Die Transformation beginnt mit einer Aldolkondensation des Aldehyds mit TosMIC, der ein Angriff der deprotonierten Pyrrol-NH-Funktion an der Isocyanogruppe folgt. Die abschließende reduktive Entfernung der *p*-Toluolsulfonylgruppe wurde mit 6% Natriumamalgam und Na_2HPO_4 in einer THF/MeOH-Lösung erreicht. Die gleiche Reaktion wurde zuvor mit Isocyanoessigsäureestern (**5**-CO_2R) anstelle von TosMIC beschrieben.[52] Die Reaktion des Pyridin-anellierten 2-Brommethyl-3-brompyrrols **69** mit 1-Tosylethylisocyanid **6**-Ts und verwandte Cocyclisierungen führen zu Oligoheterocyclen vom Typ **70** mit einem kondensierten Pyrimidinring. In dieser sequentiellen Reaktion folgen der Alkylierung von **6**-Ts in basischem Medium und unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse mit anschließender In-situ-Entschützung der Pyrroleinheit eine Cyclisierung und Eliminierung von TsH, wobei in einem einzigen Arbeitsschritt der Trisheterocyclus **70** in 83% Ausbeute entstand (Tabelle 4, Reaktion b).[53]

Ein weiteres Beispiel für ein akzeptorsubstituiertes Methylisocyanid mit einer guten Abgangsgruppe ist (Benzotriazol-1-yl)methylisocyanid **71** (BetMIC, Tabelle 5), das von Katritzky et al. für die Synthese von Oxazolen,[54] Imidazolen und Pyrrolen[55] häufig als dem TosMIC vergleichbar oder sogar überlegen beschrieben wurde.

Neben den basenvermittelten formalen Cycloadditionen substituierter Methylisocyanide an ungesättigte Verbindungen wurden auch katalytische Varianten intensiv untersucht. Die am häufigsten verwendeten Katalysatoren für die oben genannten Synthesen von Heterocyclen sind Kupfer(I)-, Silber(I)- und Gold(I)-Salze. In diesem Sinne wurden Cu^I-, Ag^I- und Au^I-katalysierte Reaktionen substituierter Methylisocyanide mit Aldehyden (Ketonen),[57] Iminen[58] und Michael-Akzeptoren[59] beschrieben. Derartige katalytische Varianten weisen einige Vorteile gegenüber den konventionellen Methoden auf, z. B. besteht die Möglichkeit, die entsprechenden Produkte diastereo- oder enantioselektiv zu erhalten. Eine asymmetrische Synthese der präparativ nützlichen 4,5-disubstituierten 2-Oxazoline **72** durch Aldolkondensation der Aldehyde **45** (X = O) mit akzeptorsubstituierten Methylisocyaniden **5** wurde erstmals 1986 von Ito et al. beschrieben.[60a] So ergab die Reaktion des Isocyanoessigsäuremethylesters (**5**-CO_2Me) mit Aldehyden in Gegenwart von 1 Mol-% eines

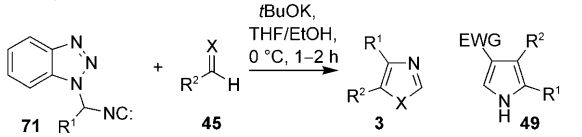
Tabelle 4: Aufbau der ringanellierten Pyrimidinderivative **67**, **68** und **70**.[51,53]



R^1	R^2	R^3	**67** [%]	**68** [%]
H	H	H	82	51
Me	Et	Me	69	83
	H	H	80	55
H	CO_2Me	H	69	12
H	Allyl	H	61	46

[a] TEBA = Tetrabutylammonium.

Tabelle 5: Vergleich von BetMIC mit TosMIC in der Synthese der Azole **3** und der Pyrrole **49**.



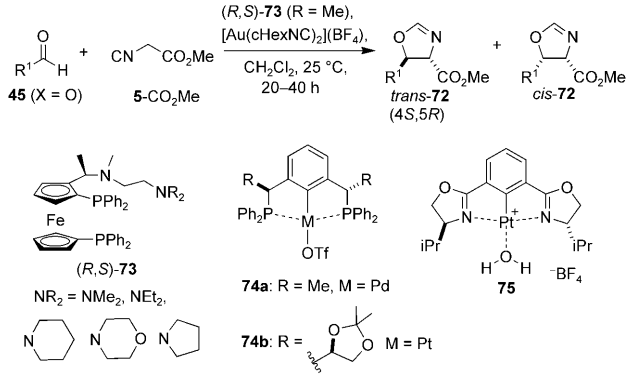
X = O, NR^3, CH(EWG)

R^1	R^2	X	Ausb. **3** oder **49** mit TosMIC [%]	Lit.	Ausb. **3** oder **49** mit BetMIC [%]	Lit.
H	Ph	NPh	56	[38a]	85	[55]
Bn	4-$MeOC_6H_4$	NPh	0	[56]	73	[55]
H	H	$CHCO_2Me$	33	[41a]	45	[55]
Me	H	$CHCO_2Me$	0	[56]	30	[55]
H	Me	CHCN	50	[41a]	92	[55]
H	Ph	O	91	[37a]	69	[54]

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

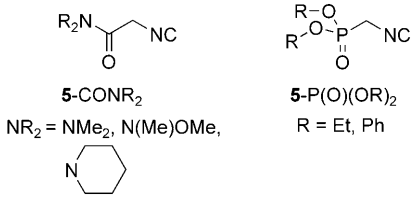
Au^I-Komplexes mit chiralen Bis(diphenylphosphino)ferrocen-Liganden vom Typ **73** die entsprechenden Oxazoline *trans*- und *cis*-**74** in hohen Ausbeuten (83–100 %) sowie mit hohen Diastereo- (bis 100 %) und Enantioselektivitäten (bis 97 % *ee* für das Hauptdiastereomer, Tabelle 6).[60]

Tabelle 6: Asymmetrische Synthese der 4,5-disubstituierten 2-Oxazoline **72**.[60]



R^1 in **45**	*trans*/*cis*	Ausb. **72** [%]	*ee* (4*S*,5*R*)-**72** [%]
(*E*)-*n*PrCH=CH	81:19	83	84
Ph	89:11	98	96
Me	84:16	100	72
*t*Bu	100:0	100	97
cHex	97:3	95	90
	91:9	89	95

Ebenfalls erfolgreich eingesetzt wurden die Isocyanomethylcarboxamide (**5**-$CONR_2$)[61a,d] und Isocyanomethylphosphonate (**5**-$P(O)(OR)_2$).[61b] Die Reaktionen mit α-substituierten Isocyanoessigsäuremethylestern verliefen bedeutend langsamer als mit dem Isocyanoessigsäuremethylester (**5**-CO_2Me) selbst, und in einigen Fällen waren zudem verringerte Stereo- und Enantioselektivitäten zu beobachten.[60c,d] Man fand heraus, dass einige Reaktionen zwischen Aldehyden und TosMIC-Silberkomplexen mit Liganden des Typs **73** den analogen Gold(I)-Komplexen überlegen sind,[61c] wobei die entsprechenden (4*R*,5*R*)-5-Alkyl-4-tosyl-2-oxazoline in hervorragenden Ausbeuten und mit hohen Diastereo- (bis 100 %) und Enantioselektivitäten (bis 86 % *ee* für das Hauptdiastereomer) entstanden.



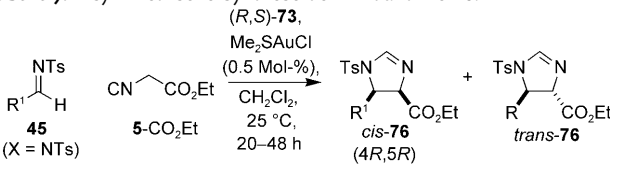
Um die Wirkungsweise des Katalysators und den Grund für die hohen Selektivitäten zu verstehen, wurde der Mechanismus dieser Reaktion ausführlich untersucht.[62] Dabei konnte gezeigt werden, dass die „interne Kooperativität" zwischen der „zentralen" und der „planaren" Chiralität des Liganden **73** eine entscheidende Rolle für das Erreichen hoher Diastereo- und Enantioselektivitäten spielt. Andere Kombinationen beider Arten an Chiralität erwiesen sich hingegen als weniger effizient. Ebenfalls äußerst wichtig sind sekundäre Wechselwirkungen zwischen der Aminogruppe und dem Substrat, da Metallkomplexe mit anderen chiralen zweizähnigen Phosphanliganden, z. B. chiraphos, diop oder binap, nahezu racemische Oxazoline ergaben. Eine mechanistische Erklärung für diese Beobachtung ist, dass Enolate von Isocyanoessigsäureestern in dieser Aldolreaktion zu weit von der durch solche Liganden gebildeten chiralen Tasche entfernt sind, um diesen die stereochemische Kontrolle der Reaktion zu ermöglichen.

Tatsächlich wurden einige Pd^{II}-, Pt^{II}- und Pt^{IV}-Komplexe chiraler PCP- und PNP-Pinzettenliganden mit einer tieferen chiralen Tasche um das Metall herum erfolgreich in der asymmetrischen Synthese von Oxazolinen verwendet, wenn auch mit schlechteren Ergebnissen als mit den Au^I-Komplexen von **73**.[63] So ergaben Komplexe des Typs **74a** die besten Diastereo- und Enantioselektivitäten (**74a** *trans*/*cis* 45:55–91:9; *trans*: niedrige *ee* (< 30 %); *cis* (4*S*,5*S*): 42–77 % *ee*;[63b] **74b** *trans*/*cis* 56:44–93:7; *cis*: niedrige *ee*; *trans*: 13–65 % *ee*).[63c] Der Ligand **75** lieferte in der Reaktion von Aldehyden mit TosMIC die entsprechenden Produkte mit > 98 % Überschuss an *trans*-Diastereomer und mit Enantiomerenüberschüssen von 25–75 %, wohingegen mit **75** in der Reaktion von Aldehyden mit Isocyanoessigsäuremethylester (**5**-CO_2Me) nur niedrige Stereoselektivitäten erzielt wurden.[63d]

Die Au^I-katalysierte Reaktion mit dem Liganden (*R*,*S*)-**73** von Isocyanoessigsäureestern (**5**-CO_2R) mit *N*-Tosyliminen **45** (X = NTs) führte enantioselektiv (im Gegensatz zu Reaktionen mit Aldehyden) zu den entsprechenden *cis*-(4*R*,5*R*)-2-Imidazolinen *cis*-**76** (Tabelle 7).[64]

cis-Disubstituierte 2-Imidazoline wurden mit achiralem $[RuH_2(PPh_3)_4]$[65] als Katalysator ebenfalls diastereoselektiv erhalten und außerdem diastereo-[66] und enantioselektiv mit einigen chiralen Pd^{II}-Pinzettenkomplexen.[67] Darüber hinaus wurden *trans*-stereoselektive Synthesen von *N*-Sulfonyl-2-

Tabelle 7: Asymmetrische Synthese der Imidazoline **76**.[64]



R^1	*cis*/*trans*	Ausb. *cis*-**76** [%]	*ee* (4*R*, 5*R*)-**76** [%]
Ph	92:8	85	61
4-$MeOC_6H_4$	96:4	89	58
4-$NO_2C_6H_4$	94:6	84	62
4-MeC_6H_4	96:4	88	47
4-IC_6H_4	96:4	86	88
α-Naphthyl	92:8	79	58

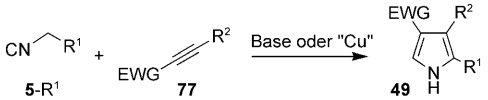
 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

imidazolinen mithilfe einer Cu^I-katalysierten Reaktion von *N*-Tosyliminen mit Aldehyden beschrieben.[68]

Solche Aldolreaktionen (insbesondere die zuvor diskutierten Ag^I- und Au^I-katalysierten Varianten mit Liganden des Typs **73**) sind wegen der niedrigen Katalysatordosierungen und der hohen erzielbaren Diastereo- und Enantioselektivitäten überaus wertvoll.

Die effiziente Synthese der oligosubstituierten Pyrrole **49** durch eine formale Cycloaddition akzeptorsubstituierter Methylisocyanide **5**-R^1 an die Dreifachbindung elektronenarmer Alkine **77** wurde unabhängig voneinander von Yamamoto et al.[69] und von de Meijere et al. beschrieben (Tabelle 8).[70] Von letzteren wurde diese Umsetzung sowohl in

Tabelle 8: 2,3,4-Trisubstituierte Pyrrole **49** aus substituierten Methylisocyaniden **5**-R^1 und Alkinen **77**.[69,70]

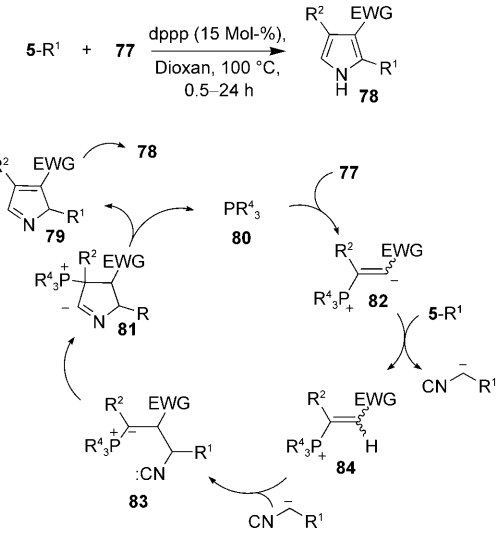


R^1	R^2	EWG	Base oder Kat.	**49** [%]	Lit.
CO_2Et	Ph	CO_2Et	Cu_2O/phen	79	[69]
CO_2tBu	Ph	CO_2Et	Cu-NP	78	[70]
CO_2Me	cPr	CO_2Me	KO*t*Bu	91	[70]
CO_2Et	$HO(CH_2)_4$	CO_2Et	Cu_2O/phen	65	[69]
CN	cPr	CO_2tBu	KHMDS	83	[70]
$P(O)(OEt)_2$	Me	CO_2Et	Cu_2O/phen	59	[69]
Ph	cPr	CO_2tBu	CsO*t*Bu	87	[70]
Ts	cPr	CO_2 *t*Bu	CuSPh	91	[70]
CO_2Me	CH_2OMe	$PO(OEt)_2$	KO*t*Bu	53	[70]
$CONEt_2$	Me	CO_2Et	Cu_2O/phen	75	[69]
CO_2Et	Ph	CN	Cu_2O/phen	22	[69]
Ts		CO_2Me	KO*t*Bu	45	[70]

Gegenwart von Basen wie KO*t*Bu oder KHMDS als auch kupferkatalysiert mit CuSPh, Cu_2O oder metallischen Cu-Nanopartikeln durchgeführt, was die besten Ergebnisse lieferte. Bemerkenswert ist, dass eine effiziente Umsetzung von substituierte Methylisocyaniden **5**-R^1 nur in der baseninduzierten Variante gelingt, wobei sogar solche ohne elektronenziehende Gruppen, wie Benzylisocyanid (**5**-Ph), für die Synthese des entsprechenden phenylsubstituierten Pyrrols eingesetzt werden können. Yamamoto et al. berichteten ähnliche Ergebnisse für die Cu_2O-katalysierte Bildung der Pyrrole **49** in Gegenwart von 1,10-Phenanthrolin, wobei ein breites Spektrum von Isocyaniden **5**-R^1 und Acetylenen **77** getestet wurde (Tabelle 8).

Mit den gleichen Komponenten **5**-R^1 und **77** beschrieben Yamamoto et al. auch eine phosphankatalysierte regioselektive Bildung der Pyrrole **78**, bei denen es sich um Regioisomere von **49** handelt (Tabelle 9).[69,71] Wie die Autoren fanden, verläuft diese interessante organokatalytische Umwandlung am besten in Dioxan bei 100 °C mit zweizähnigen Phosphanen wie dppp als Katalysator. Demnach beginnt die Reaktion mit einer Addition des Phosphans **80** an die aktivierte Dreifachbindung des Alkins. Dabei wird ein zwitterionisches Intermediat **82** gebildet, das seinerseits das Isocyanid **5**-R^1 deprotoniert und selbst das Alkenylphosphoniumion **84** ergibt. Letzteres weist aufgrund des starken elektronenziehenden Phosphonium-Substituenten an der Doppelbindung eine inverse Reaktivität auf und unterliegt somit einem nucleophilen Angriff des deprotonierten Methylisocyanids **5**-R^1 mit nachfolgender Cyclisierung des sich ergebenden Phosphoniumylids **83**. Dieser formalen Cycloaddition von **5**-R^1 an die Doppelbindung von **84** unter Bildung von **81** folgen eine Eliminierung des Phosphans und eine [1,5]-Wasserstoffverschiebung, durch die das Intermediat **79** abschließend zum Pyrrol **78** umgewandelt wird. Diese Methode ergänzt somit die Synthese der zuvor diskutierten regioisomeren Pyrrole **49**, sie ist aber nur auf Methylisocyanide mit elektronenziehenden Substituenten gut anwendbar.

Tabelle 9: Phosphankatalysierte Bildung der Pyrrole **78** und ein plausibler Mechanismus für diese Reaktion.[69,71]



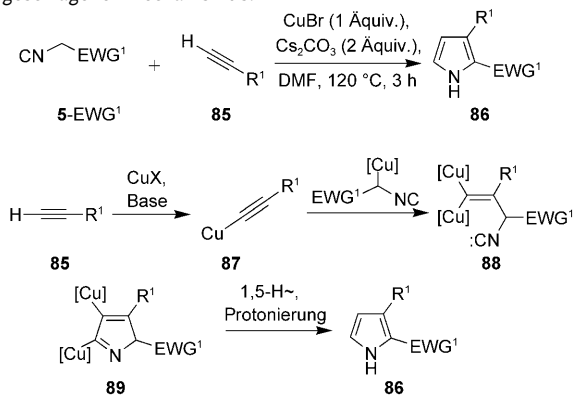
R^1	R^2	EWG	**78** [%]
CO_2Et	Me	CO_2Et	60
CO_2Et	cHex	CO_2Et	66
CO_2Et	Ph	CO_2Et	79
CO_2Et	Ph	COMe	77
CO_2Et	Ph	CN	35
Ts	Ph	CO_2Et	20
$CONEt_2$	Ph	CO_2Et	27
$PO(OEt)_2$	Ph	CO_2Et	18

Noch neuer ist eine Cu_2O-katalysierte Festphasensynthese von 2,3,4-trisubstituierten Pyrrolen **49** durch Reaktion polymergebundener acetylenischer Sulfone mit Isocyanoessigsäuremethylester (**5**-CO_2Me).[72]

In beiden der zuvor diskutierten Pyrrolsynthesen (Tabellen 8 und 9) werden aktivierte Acetylene als unabdingbare Reaktionspartner für die substituierten Methylisocyanide verwendet. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen ergaben *nichtaktivierte* interne Alkine die entsprechenden Pyrrole gar nicht oder allenfalls in Spuren.[70b] Dementgegen steht ein vor kurzem von de Meijere et al. beschriebener Kupfer(I)-vermittelter Zugang zu 2,3-disubstituierten Pyrrolen **86** ausgehend von akzeptorsubstituierten Methylisocyaniden (**5**-EWG^1) und nichtaktivierten terminalen Acetylenen **85** (Tabelle 10).[70b] Die elf Beispiele dieser Pyrrole wurden je nach

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Tabelle 10: 2,3-Disubstituierte Pyrrole **86** aus Isocyaniden **5**-EWG[1] und nichtaktivierten terminalen Acetylenen **85** sowie ein für diese Reaktion vorgeschlagener Mechanismus.[70b]



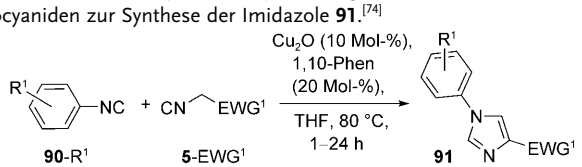
EWG[1]	R[1]	**86** [%]
CO_2Et	*n*Bu	70
CO_2Et	*sec*Bu	58
CO_2Et	Ph	40
CO_2Et	cPr	88
CO_2tBu	*n*Bu	47
$4\text{-}NO_2C_6H_4$	*n*Bu	20

Art und Größe der Substituenten am Isocyanid und am Alkin in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten. Vermutlich bilden terminale Acetylene im Reaktionsgemisch zunächst die entsprechenden Kupferacetylenide **87**. Eine Carbocuprierung[73] von **87** durch das kupfersubstituierte Isocyanid **5**-EWG[1] und eine nachfolgende Cyclisierung des so gebildeten Intermediats **88** würde dann das 2*H*-Pyrrolenin-4,5-dikupfer-Derivat **89** ergeben, das durch zweifache Protonierung und nachfolgende 1,5-Wasserstoffverschiebung das Pyrrol **86** liefert.

Es wurde beobachtet, dass substituierte Methylisocyanide wie Isocyanoessigsäuremethylester (**5**-CO_2Me) unter Ag^I-, Au^I- oder Cu^I-Katalyse auf effiziente Weise eine Dimerisierung zu Imidazolen eingehen.[70,59] Yamamoto et al. entwickelten eine katalysierte Cocyclisierung von zwei Isocyaniden **90**-R[1] und **5**-EWG[1] zu diversen 1,4-disubstituierten Imidazolen **91** in zumeist hohen Ausbeuten (Tabelle 11).[74] Als effizientestes der getesteten Katalysatorsysteme erwies sich Cu_2O/1,10-Phenanthrolin. Diverse Kombinationen aus Arylisocyaniden **90**-R[1] mit verschiedenen Substituenten und mehreren akzeptorsubstituierten Methylisocyaniden (**5**-EWG[1]) konnten in diesen Cocyclisierungen eingesetzt werden. Die versuchte Reaktion zwischen Isocyanobenzol und Benzylisocyanid (**5**-Ph) ergab allerdings nur Spuren des entsprechenden Imidazols **91**.

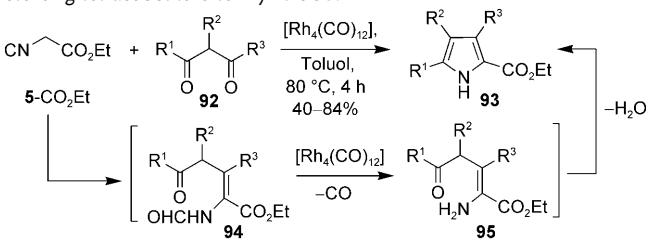
Die $[Rh_4(CO)_{12}]$-katalysierte Kondensation von Isocyanoessigsäureethylester (**5**-CO_2Et) mit 1,3-Dicarbonylverbindungen **92** (in zweifachem Überschuss) bietet einen weiteren Zugang zu substituierten Pyrrolen des Typs **93** (Tabelle 12).[75] In Gegenwart stöchiometrischer Mengen einer Base wie BuLi oder NaH reagiert Isocyanoessigsäureethylester (**5**-CO_2Et) mit einfachen Carbonylverbindungen zu α,β-ungesättigten Formamiden vom Typ **94**.[76] Die gleiche Kondensation läuft mit $[Rh_4(CO)_{12}]$ als Katalysator bei 80 °C ab. Wenn 1,3-Dicarbonylverbindungen **92** verwendet werden,

Tabelle 11: Cu_2O-katalysierte Cocyclisierung von zwei unterschiedlichen Isocyaniden zur Synthese der Imidazole **91**.[74]



R[1]	EWG[1]	**91** [%]
H	CO_2Et	93
4-OMe	CO_2Et	93
$4\text{-}CO_2Me$	CO_2Et	98
2,6-Dimethyl	CO_2Et	92
H	$P(O)(OEt)_2$	62
H	$CONEt_2$	71

Tabelle 12: Rhodiumkatalysierte Cyclokondensation von Isocyanoessigsäureethylester (**5**-CO_2Et) mit 1,3-Dicarbonylverbindungen **92** zur Herstellung tetrasubstituierter Pyrrole **93**.[75]



R[1]	R[2]	R[3]	**93** [%]
Me	H	Me	84
Me	Me	Me	68
Me	$(CH_2)_2CN$	Me	52
Me	H	Ph	52
*t*Bu	H	Me	65
Me	H	CO_2Et	76
Me	F	Me	40
*t*Bu	H	nC_3F_7	70

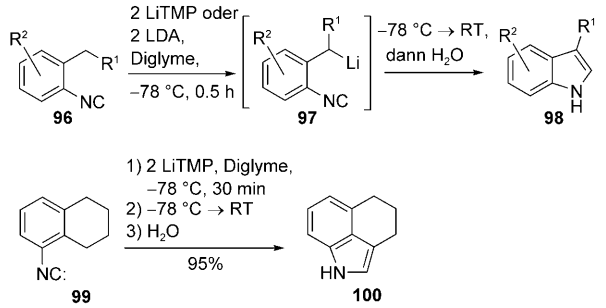
bewirkt der Rhodiumkatalysator eine Decarbonylierung des zunächst gebildeten *N*-Formylenamins **94** zum Enamin **95**, das unmittelbar eine intramolekulare Kondensation unter Cyclisierung zum entsprechenden Pyrrol **93** eingeht. Die Cyclokondensation von **5**-CO_2Et mit unsymmetrischen 1,3-Dicarbonylverbindungen **92** ($R^1 \neq R^3$) liefert regioselektiv die jeweiligen Pyrrole **93**, sofern die Substituenten signifikant unterschiedliche sterische Ansprüche oder elektronische Effekte haben (z. B. $R^1 = Me$, $R^3 = tBu$ oder $R^1 = Me$, $R^3 = CO_2Et$, siehe Tabelle 12).

2.2. Anwendungen γ-metallierter ortho-Methylphenylisocyanide

Ito, Saegusa et al. berichteten als erste über eine selektive Deprotonierung von *o*-Methylphenylisocyaniden **96** mithilfe von Lithiumdialkylamiden in Diglyme und die Verwendung der so erhaltenen lithiierten Isocyanide **97** für zahlreiche Synthesen verschieden substituierter Indole **98** (Tabelle 13).[77,78] Führte man die Reaktion in THF oder Et_2O durch, erfolgte als Konkurrenzreaktion eine Addition des Lithium-

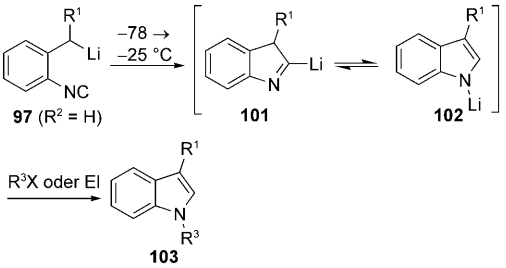
 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Tabelle 13: Bildung von Indolen **98** aus lithiierten *o*-Methylphenylisocyaniden **97**.[77]



R^2	R^1	**98** [%]
H	H	100
4-MeO	H	91
5-Me	H	82
H	Me	95
H	$SiMe_3$	90
H	*i*Pr	65
H	*i*Bu	78

Tabelle 14: Synthese von 1,3-disubstituierten Indolen **103** im Eintopfverfahren.[77]



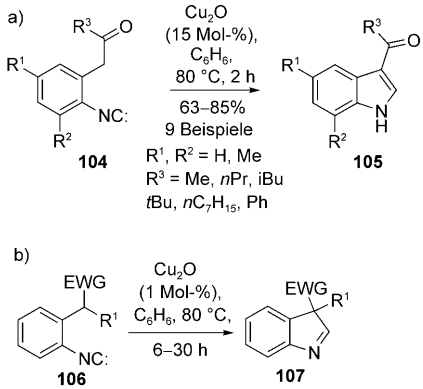
R^1	R^3X oder El	R^3 in **103**	**103** [%]
H	MeI	Me	82
Me	*n*BuBr	*n*Bu	65
H	$MeOCOCH_2Br$	$MeOCOCH_2$	52
H	Me_3SiCl	Me_3Si	87
H	EtCOCl	EtCO	76
H			84

alkylamids an die Isocyanogruppe. In Gegenwart großer Alkylgruppen wurde die Methylgruppe selektiv deprotoniert. Auf diese Weise lieferten die *o*-Methylphenylisocyanide **96** mit $R^1 = H$ unter Verwendung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base in hohen Ausbeuten (82–100 %) die entsprechenden 3-unsubstituierten Indole **98** ($R^1 = H$). Dagegen erwies sich im Falle von *o*-Methylphenylisocyaniden mit Substituenten in der Benzylposition (z. B. **96**, $R^1 \neq H$) Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LiTMP) als Base der Wahl, um 3-substituierte Indole in guten Ausbeuten (62–95 %) zu erhalten. Durch Verwendung eines zweifachen Überschusses an Base ließen sich die Ausbeuten an den Indolen drastisch verbessern, was darauf hindeutet, dass die Deprotonierung des Ausgangsmaterials **96** reversibel ist. Unter derartigen Bedingungen wurde aus 1-Isocyano-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin **99** das tricyclische 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[*c,d*]indol **100** in 95 % Ausbeute erhalten (Tabelle 13).

Dieselben Autoren berichteten außerdem über mehrere sequentielle Reaktionen einschließlich einer In-situ-Modifizierung der cyclisierten *o*-Methylphenylisocyanide unter Verwendung verschiedener Elektrophile. So lieferte die Cyclisierung von **97** ($R^2 = H$) bei Temperaturen unter −25 °C und anschließendes Abfangen des Reaktionsgemischs mit unterschiedlichen Elektrophilen wie Alkylhalogeniden, Säurechloriden, Epoxiden usw. ausschließlich *N*-substituierte Indole in guten Ausbeuten (Tabelle 14).[77]

Ito, Saegusa et al. fanden außerdem, dass akzeptorsubstituierte *o*-Methylphenylisocyanide vom Typ **104** unter Cu^I-Katalyse bequem in die entsprechenden 3-substituierten Indole **105** überführt werden können (Tabelle 15, Reaktion a).[79,80] Diese Methode ergänzt gut die Lithiumamid-induzierte Bildung substituierter Indole aus *o*-Methylphenylisocyaniden. So werden unter den verwendeten katalytischen Bedingungen einige Funktionalitäten wie Ketocarbonylgruppen im Beipiel **104** toleriert, wobei 3-Acylindole **105** entstehen, die unter basischen Bedingungen nicht zugänglich waren.[80] Demgegenüber erfordert die basenvermittelte Variante keinen Akzeptorsubstituenten an der Seitenkette der Arylisocyanide.[77] Das Schlüsselintermediat in dem kupferkatalysierten Prozess ist vermutlich ein γ-Kupfer-substituiertes (Acylmethyl)phenylisocyanid, das eine intramolekulare Insertion der Isocyanogruppe in die Kohlenstoff-Kupfer-Bindung mit nachfolgender Isomerisierung und Protonierung zu Indolen vom Typ **105** eingeht. Nachweise intermolekularer Insertionen von Isocyaniden in Kupfer(I)-Derivate C,H-acider Verbindungen wie Acetylaceton, Dialkylmalonaten usw.[81] stützen diese Vermutung. γ,γ-Disubstituierte *o*-Methylphenylisocyanide vom Typ **106** mit mindestens einem Akzeptorsubstituenten führten unter ähnlichen Bedingungen in moderaten bis hohen Ausbeuten zu den entsprechenden

Tabelle 15: Cu_2O-katalysierte Bildung von 3-akzeptorsubstituierten 1*H*-Indolen **105** und 3*H*-Indolen **107**.[79,80]



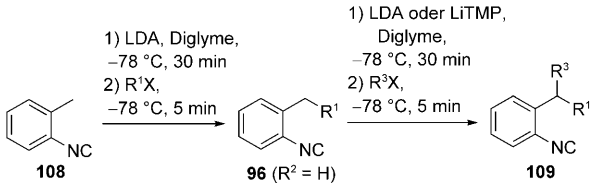
EWG	R^1	**107** [%]
CN	Me	71
CN	*i*Pr	61
CN	$CH_2{=}CHCH_2$	60
CN	$MeCO_2CH_2$	43
CO_2Me	Me	80
CO_2Me	*n*Bu	88

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

3,3-disubstituierten 3*H*-Indolen **107** (Tabelle 15, Reaktion b).[79]

Ausgehend von *o*-(Lithiomethyl)phenylisocyaniden konnten verschiedene γ-substituierte *o*-Methylphenylisocyanide durch Alkylierung mit Alkylhalogeniden oder durch Reaktionen mit anderen Elektrophilen wie Trimethylsilylchlorid, Dimethyldisulfid,[77b] Aldehyden, Ketonen, Epoxiden,[82] Isocyanaten oder Isothiocyanaten hergestellt werden (Tabelle 16).[83,84]

Tabelle 16: Synthese γ-substituierter *o*-Methylphenylisocyanide **96** und **109**.[77]

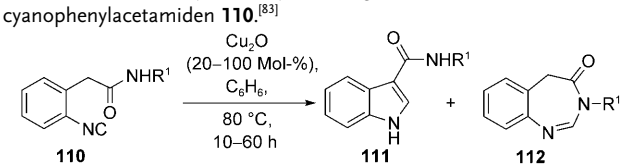


R^1X oder ElX	R^1 in **96**	Ausb. **96** [%]	R^3X	R^3 in **109**	Ausb. **109** [%]	Lit.
MeI	Me	95	*n*BuBr	*n*Bu	72	[77b]
Me_3SiCl	Me_3Si	95	MeI	Me	88	[77b]
$(MeS)_2$	MeS	67	$(MeS)_2$	MeS	65	[77b]
$(EtO)_2CHCH_2Br$	$(EtO)_2CHCH_2$	68				[77b]
MeCOCl	MeCO	92	MeI	Me	84	[77b]
*t*BuCOCl	*t*BuCO	86	$NCCH_2I$	$NCCH_2$	89	[77b]
MeO_2CCl	MeO_2C	69	AllylBr	Allyl	57	[79]
EtCHO	CH(OH)Et	93				[82]
		91				[82]
*n*BuNCO	CONH*n*Bu	70				[83]
cHexNCS	CONHcHex	96				[83]

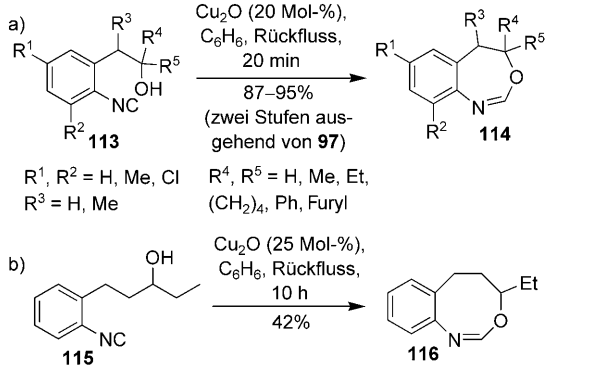
Die so erhaltenen Isocyanide können nachfolgend eine basenunterstützte oder Cu^I-katalysierte Cyclisierung eingehen und dabei Indole (Tabellen 13–15) sowie andere benzanellierte Heterocyclen (Tabelle 17 und Schemata 13 und 14) liefern. So können *N*-substituierte *o*-Isocyanophenylacetamide vom Typ **110**, die durch die Reaktion von *o*-Lithiophenylmethylisocyaniden mit Isocyanaten zugänglich sind, unter Cu_2O-Katalyse zwei Arten von Cyclisierungen eingehen und je nach Substituenten entweder 3-substituierte Indole **111** oder Benzodiazepin-4-one **112** oder beide ergeben (Tabelle 17). Unter basischen Bedingungen liefern *N*-substituierte *o*-Isocyanophenylacetamide **110** und analoge Thioacetamide allerdings ausschließlich Indole vom Typ **111**.[83]

Die Reaktion von *o*-(Lithiomethyl)phenylisocyaniden **97** mit Aldehyden und Ketonen bei −78 °C, Hydrolyse des Reaktionsgemischs und anschließende Cu_2O-katalysierte Cyclisierung des sich ergebenden Isocyanoalkohols **113** bei der gleichen Temperatur führte in hohen Gesamtausbeuten zu 4,5-Dihydro-3,1-benzoxazepinen **114** (Schema 13a). Eine analoge Cyclisierung des Addukts **115** aus *o*-Lithiomethylphenylisocyanid (**108**) und 1-Butenepoxid lieferte das 4*H*-5,6-Dihydro-3,1-benzoxacin **116** in 42 % Ausbeute (Schema 13b).[82]

Tabelle 17: Cu_2O-katalysierte Cyclisierung von *N*-substituierten *o*-Isocyanophenylacetamiden **110**.[83]



R^1	**111** [%]	**112** [%]
nC_4H_9	0	85
cC_6H_{11}	25	58
tC_4H_9	20	0
Ph	75	0



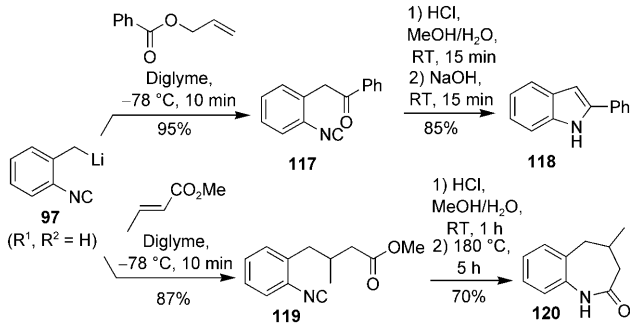
Schema 13. Synthese von 4,5-Dihydro-3,1-benzoxazepinen **114** und dem 4*H*-5,6-Dihydro-3,1-benzoxacin **116**.[82]

γ-Substituierte *o*-Methylphenylisocyanide, die durch Funktionalisierung von *o*-Lithiomethylphenylisocyaniden **97** (R^1, R^2 = H) zugänglich sind, können zu Anilinen hydrolysiert werden. Deren nachfolgende Cyclisierung durch Reaktion mit benachbarten Keto- oder Estergruppen liefert 2-substituierte Indole **118**[80] bzw. 1,3,4,5-Tetrahydro-2*H*-benzazepin-2-one **120** (Schema 14).[85] Diese Beispiele verdeutlichen, wie effizient Isocyanide in einigen Fällen als maskierte Amine fungieren können.

Andererseits wurde beschrieben, dass die Addukte von **97** mit Aldehyden (Ketonen), 2-(2′-Isocyanophenyl)ethanol-Derivate vom Typ **113**, unter Lewis-Säure-Katalyse eine Umlagerung zu den *N*-Formylindolinen **122** eingehen (Tabelle 18).[86] Dabei wird angenommen, dass diese Reaktion über die anfängliche Bildung von Dihydro-3,1-benzoxazepin **114** durch eine Lewis-Säure-katalysierte Insertion der Isocyanogruppe in die O-H-Bindung abläuft. Verbindung **114** wird dann heterolytisch gespalten, und eine Recyclisierung über ein zwitterionisches Intermediat vom Typ **121** ergibt schließlich das *N*-Formylindolin **122**. In der Tat lagern sich gesondert dargestellte Dihydro-3,1-benzoxazepine **114** unter Lewis-Säure-Katalyse zu Formylindolen **122** um.[86]

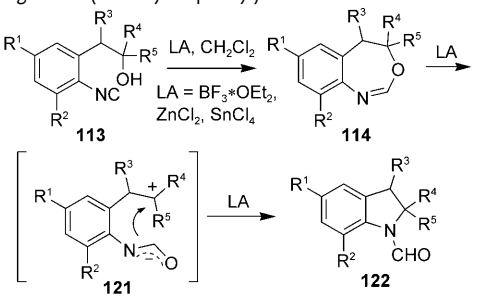
Eine mechanistisch verwandte Lewis-Säure-katalysierte Umlagerung von *o*-(Hydroxymethyl)-substituierten Phenylisocyaniden vom Typ **124** ergibt 1-Formyl-1,2-dihydrochinoline **127** (Schema 15).[87] Gemische bestehend aus derartigen Isocyaniden **124** und den cyclischen Produkten vom Typ **125** wurden nach Behandlung des 1-(2′-Formylaminophenyl)-

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



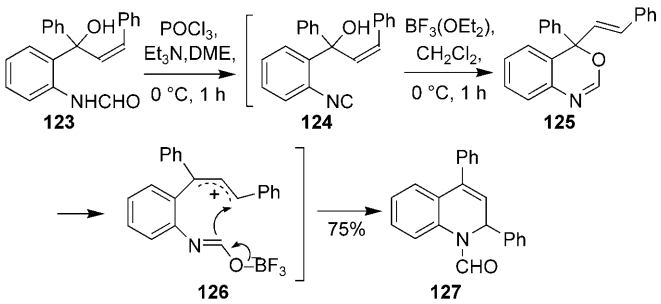
Schema 14. Synthese von 2-Phenylindolen **118** und dem Benzocaprolactam **120**.[80,85]

Tabelle 18: *N*-Formylindoline **122** durch Lewis-Säure-katalysierte Isomerisierung von 2-(2′-Isocyanophenyl)ethanol-Derivaten **113**.[86]



R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Methode[a]	**122** [%]
H	H	H	Me		A	80
H	H	H	Me	Me	D	32
H	H	H	Me	2-Naphthyl	B	70
Me	H	H	Me		A	63
H	Me	H	Me	Ph	C	66
H	H	Me	Me	Ph	B	73
H	H	MeS	H		C	70

[a] Methode A: 0.1 Äquiv. $BF_3{\cdot}OEt_2$, 0 °C, 1 h. Methode B: 0.1 Äquiv. $BF_3{\cdot}OEt_2$, RT, über Nacht. Methode C: 1 Äquiv. $ZnCl_2$, RT, über Nacht. Methode D: 1 Äquiv. $SnCl_4$, RT, über Nacht.



Schema 15. Synthese von 1-Formyl-2,4-diphenyl-1,2-dihydrochinolin (**127**).[87]

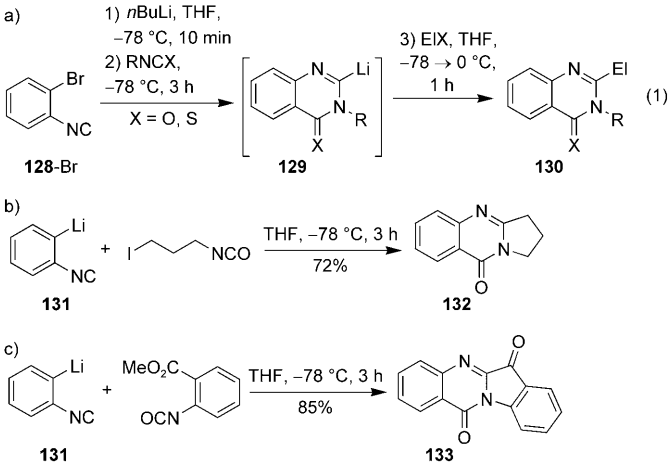
allylalkohols **123** und dessen Analoga mit Phosphorylchlorid erhalten, und eine anschließende Umsetzung dieser Gemische mit $BF_3{\cdot}Et_2O$ induzierte die vollständige Cyclisierung von z. B. **124** aus **123** zum 4*H*-3,1-Benzoxazin **125**, das offenbar einer Spaltung und Recyclisierung über das zwitterionische Intermediat **126** unterlag und dabei 1-Formyl-2,4-diphenyl-1,2-dihydrochinolin (**127**) in 75 % Ausbeute (ausgehend von **123**) lieferte.

2.3. Anwendungen von ortho-Lithiophenylisocyaniden

Wie vor kurzem herausgefunden wurde, können zuvor unbekannte *ortho*-Lithiophenylisocyanide ebenfalls als vielseitige Vorstufen für bestimmte Arten von Heterocyclen dienen.[88] Ein Brom-Lithium-Austausch an *ortho*-Bromphenylisocyanid (**128**-Br), der am besten mit *n*BuLi in THF bei −78 °C abläuft, ermöglicht die glatte Erzeugung des *ortho*-Lithiophenylisocyanids (**131**), das mit zahlreichen Elektrophilen abgefangen werden konnte. Somit führte die Reaktion von **131** mit Isocyanaten und Isothiocyanaten zunächst zu lithiierten 3*H*-Chinazolin-4-onen (-thionen) **129**, die nach dem Abfangen durch ein zweites Elektrophil in guten bis hohen Ausbeuten (54–91 %) die cyclischen 3*H*-Chinazolin-4-one (-thione) **130** lieferten (Tabelle 19, Reaktion a). Die natürlich vorkommenden Alkaloide Deoxyvasicinon **132** und Tryptanthrin **133** konnten auf diese Weise unter Verwendung cyclisierender intramolekularer Substitutionen von passend N-funktionalisierten Intermediaten des Typs **129** synthetisiert werden (Tabelle 19, Reaktionen b und c).

Die Reaktion von *ortho*-Lithiophenylisocyaniden (**131**) mit Aldehyden und Ketonen (**134**) verläuft über die entsprechenden 2-lithiierten 4*H*-3,1-Benzoxazine **136**, die bei −78 °C mit den entsprechenden acyclischen *ortho*-Isocyanobenzylalkoxiden **135** im Gleichgewicht stehen (Tabelle 20).[89] Die Reaktion von **131** mit Aldehyden bei −78 °C und Hydrolyse des Reaktionsgemischs bei der gleichen Temperatur führte zu *ortho*-Isocyanobenzylalkoholen **137** (El = H) an-

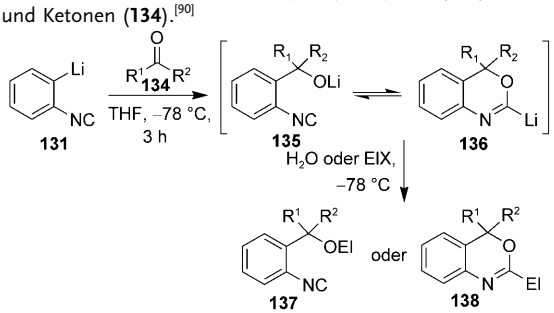
Tabelle 19: Synthese von 3*H*-Chinazolin-4-onen und 3*H*-Chinazolin-4-thionen **130**.[88]



R	X	ElX	El	**130** [%]
Ph	O	H_2O	H	91
*i*Pr	O	H_2O	H	81
cPr	S	H_2O	H	71
cHex	S	H_2O	H	78
Ph	O	TsCN	CN	54
Ph	O	PhSSPh	PhS	77
Bn	O	I_2	I	75

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

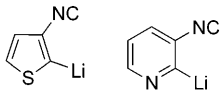
Tabelle 20: Reaktion von *ortho*-Lithiophenylisocyanid (**131**) mit Aldehyden und Ketonen (**134**).[90]



R^1	R^2	El	**137** [%]	**138** [%]
Ph	H	H	84	
4-Pyridyl	H	H	82	
4-Pyridyl	H	MeO_2C	56	
	H	H	88	
*t*Bu	H	H	80	
*i*Pr	H	H	36	
	H	H	70	
Ph	Ph	H		48
Ph	CF_3	H		78
Ph	CF_3	MeO_2C		45
Ph	CF_3	EtO_2CCH_2		47
Me	Me	H		52

stelle der entsprechenden 4*H*-3,1-Benzoxazine **138**, die in den analogen Reaktionen mit Ketonen erhalten wurden. Die Addukte von *ortho*-Lithiophenylisocyanid (**131**) und Carbonylverbindungen **134** konnten auch mit anderen Elektrophilen als Wasser (Chlorameisenmethylester, Iod, Bromessigsäureethylester) zu funktionell substituierten Phenylisocyaniden **137** oder Benzoxazinen **138** abgefangen werden (Tabelle 20).[90]

Man fand heraus, dass lithiierte Benzoxazin-Intermediate vom Typ **136** zwei Arten von Umlagerungen eingehen, um die entsprechend substituierten Isobenzofuran-1(3*H*)-imine **139** oder Indolin-2-one (Oxoindole) **140** zu ergeben. Für den Mechanismus wird angenommen, dass das Intermediat **136** eine pericyclische Ringöffnung zu **141** eingeht. Das Intermediat **141** könnte durch eine intramolekulare 1,4-Addition das lithiierte Indolin-2-on **143** ergeben oder durch eine intramolekulare 1,2-Addition und nachfolgende 6π-pericyclische Reaktion des resultierenden lithiierten Aziridinons **142** das lithiierte Isobenzofuranimin **144** liefern (Tabelle 21).[90]

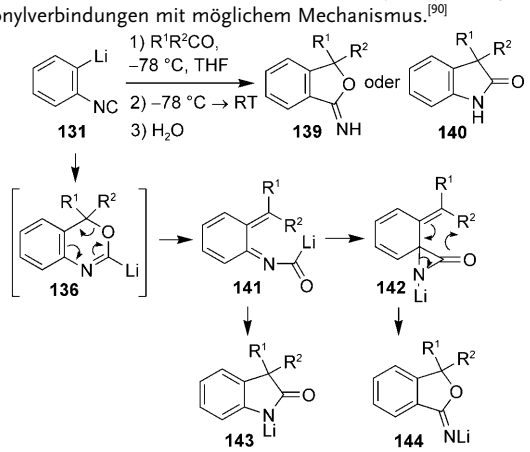


145 **146**

Für andere *o*-Lithioarylisocyanide wie 2-Lithio-3-isocyanothiophen (**145**) und 2-Lithio-3-isocyanopyridin (**146**) wurden analoge Transformationen beobachtet.

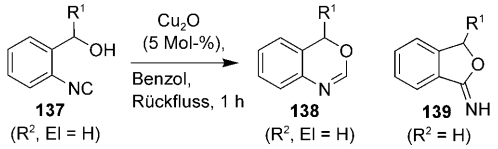
Es konnte gezeigt werden, dass die isolierten Isocyanobenzylalkohole vom Typ **137** (El = H) Cu_2O-katalysierte Cyclisierungen eingehen, die je nach Substituenten R^1 und R^2 ebenfalls zu 4*H*-3,1-Benzoxazinen **138** oder Isobenzofuran-1(3*H*)-iminen **139** führen (Tabelle 22).[90]

Tabelle 21: Reaktion von *ortho*-lithiiertem Phenylisocyanid (**131**) mit Carbonylverbindungen mit möglichem Mechanismus.[90]



R^1	R^2	**143** [%]	**144** [%]
2-Pyridyl	H		79
CF_3	Me	58	
Ph	Ph		42

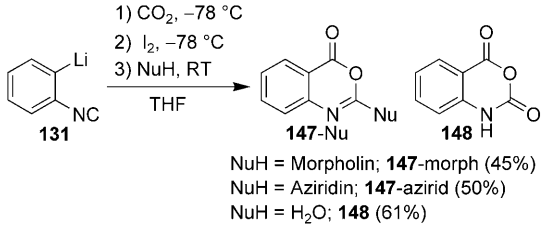
Tabelle 22: Cu_2O-katalysierte Cyclisierung von Isocyanobenzylalkoholen **137**.[90]



137 (R^2, El = H) **138** (R^2, El = H) **139** (R^2 = H)

R^1	**138** [%]	**139** [%]
Ph	86	
$4\text{-}MeOC_6H_4$	74	
$4\text{-}ClC_6H_4$	75	
4-Pyridyl	73	
*t*Bu	83	
2-(5-Methylfuryl)		66
*i*Pr		68

Wenn *ortho*-Lithiophenylisocyanid (**131**) bei −78 °C mit Kohlendioxid und anschließend bei der gleichen Temperatur mit Iod behandelt wird, erhält man 2-Iodbenzoxazin-4-on (**147**-I). Diese Verbindung liefert in einem über vier Stufen verlaufenden Eintopfverfahren unter In-situ-Substitution durch zugefügte Nucleophile wie Morpholin, Aziridin oder Wasser die entsprechend substituierten 4-*H*-Benzo[3,1]oxazin-4-one **147**-Nu bzw. Isatosäureanhydrid **148** in moderaten Ausbeuten (Schema 16).[90]



Schema 16. Synthese von 2-substituierten 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazin-4-onen (**147**-Nu) und von Isatosäureanhydrid **148**.[90]

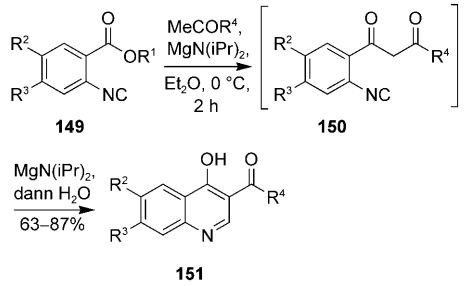
 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

2.4. Cyclisierungen anderer metallierter Isocyanide

Kobayashi et al. beschrieben eine einfache Bildung von 4-Hydroxychinolinen **151** durch eine Magnesiumbis(diisopropylamid)-induzierte Cyclisierung von 3-(2′-Isocyanoaryl)-3-oxocarbonsäureestern (oder -amiden) **150**. Letztere wurden durch Claisen-Kondensation von *ortho*-Isocyanobenzoesäureestern **149** mit Magnesiumenolaten von Alkylessigsäureestern oder *N*,*N*-Dimethylacetamiden gebildet und durchliefen in situ eine Umwandlung zu den Chinolinen **151** (Tabelle 23).[91]

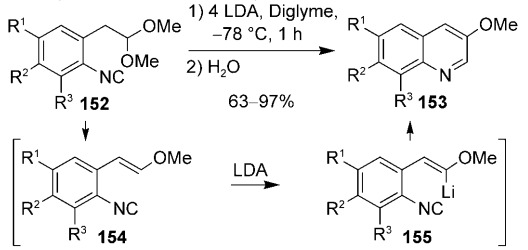
2-(2′-Isocyanophenyl)acetaldehyddimethylacetale vom Typ **152** ergeben nach Behandlung mit einem Überschuss an Lithiumdiisopropylamid in Diglyme bei −78 °C in guten bis hohen Ausbeuten die 3-Methoxychinoline **153** (Tabelle 24).[92] Beim Schlüsselintermediat handelt es sich vermutlich um ein δ-lithiiertes Arylisocyanid **155**, das durch Deprotonierung aus dem entsprechenden *ortho*-Isocyano-β-methoxystyrol **154** hervorgeht. Letzteres ist offensichtlich ein Produkt der Deprotonierung in Benzylposition des Acetals **152** mit nachfolgender Eliminierung von Lithiummethoxid.

Tabelle 23: Synthese von 4-Hydroxy-3-chinolincarbonsäuren **151**.[91]



R^1	R^2	R^3	R^4	**151** [%]
Et	H	H	OEt	79
*n*Pr	H	H	O*n*Pr	80
*n*Bu	H	H	O*n*Bu	75
*n*Pr	Cl	H	O*n*Pr	71
*n*Pr	OMe	OMe	O*n*Pr	87
Me	H	H	O*t*Bu	74
Me	H	H	NMe_2	63

Tabelle 24: Synthese von 3-Methoxychinolinen **153**.[92]



R^1	R^2	R^3	**153** [%]
H	H	H	79
H	Me	H	72
H	H	Me	63
H	*i*Pr	H	71
H	H	OMe	47
		H	97

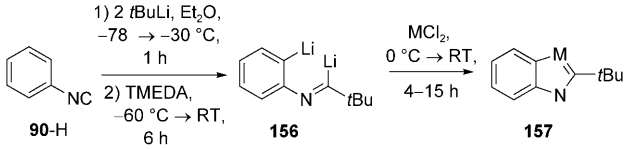
3. Additionen an die Isocyanogruppe mit anschließender Cyclisierung

3.1. Nichtkatalysierte Reaktionsverläufe

Organolithium-[93] ebenso wie Organomagnesiumreagentien[94] können eine α-Addition an Isocyanide eingehen und dabei metallierte Aldimine ergeben, die die Möglichkeit einer Cyclisierung zu N-Heterocyclen bieten, sofern eine geeignete benachbarte funktionelle Gruppe im gleichen Molekül erzeugt wird oder vorhanden ist. So wurde z. B. beschrieben, dass die Addition von *tert*-Butyllithium an Phenylisocyanid (**90**-H) und eine anschließende TMEDA-unterstützte *ortho*-Lithiierung zum dilithiierten Aldimin **156** führt, das wiederum mit verschiedenen Elementdichloriden abgefangen werden kann, wobei in moderaten bis guten Ausbeuten die entsprechenden Benzelementazole **157** entstehen (Tabelle 25).[95] Man fand heraus, dass die Verwendung eines Überschusses des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyllithiums (2 Äquiv.) ebenso wie die Zugabe des Isocyanids zum Organolithiumreagens entscheidend für die effektive Bildung des Intermediats **156** ist. Auf diese Weise wurden sowohl die klassischen Benzazole wie Benzothiazol als auch die weniger bekannten Benzoazosilole, Benzoazogermole usw. hergestellt und auf ihren Grad an Aromatizität hin untersucht.

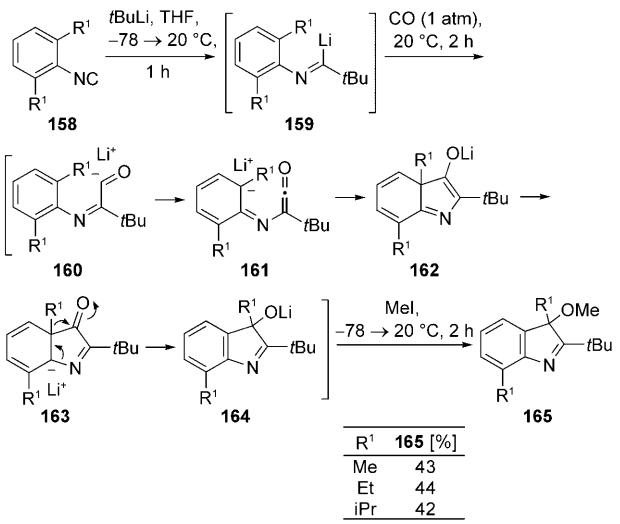
Um nach der Addition von *tert*-Butyllithium an die Isocyanogruppe eine *ortho*-Metallierung zu vermeiden, setzten Murai et al. 2,6-Dialkyl-substituierte Phenylisocyanide **158** ein (Schema 17). Die dabei entstehenden deprotonierten Aldimine **159** wurden mit Kohlenmonoxid abgefangen, um eine mehrstufige Kaskade von Transformationen auszulösen, die nach abschließender Behandlung mit Methyliodid zu den 3-Methoxy-3*H*-indolen **165** führte.[96] Nach dem vorgeschlagenen Mechanismus wird zunächst das reaktive Acyllithium-

Tabelle 25: Addition von *tert*-Butyllithium an Phenylisocyanid und nachfolgende *ortho*-Lithiierung sowie Synthese von benzanellierten Azolen **157**.[95]



M	**157** [%]
PPh	52
S	65
AsMe	55
$GeMe_2$	68
$SnMe_2$	41
$SiMe_2$	53
$SiPh_2$	63

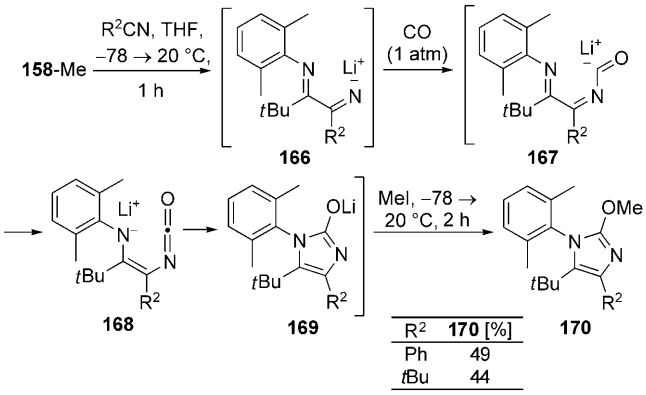
 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Schema 17. 3*H*-Indole **165** aus 2,6-Dialkylphenylisocyaniden.[96]

Intermediat **160** gebildet, dessen tautomere Form, das nichtaromatische Keten **161**, zu **162** cyclisiert. Letzteres tautomerisiert zum Keton **163**, aus dem durch eine 1,2-Alkylgruppenwanderung das deprotonierte 3*H*-Indol **164** entsteht, das abschließend mit Methyliodid zum beobachteten Produkt **165** reagiert (Schema 17).[96]

Behandelte man das lithiierte Aldimin vom Typ **159** in situ mit einem Nitril, bevor das Reaktionsgemisch CO ausgesetzt wurde, und fügte dann Methyliodid hinzu, wurden in einem über vier Stufen verlaufenden Eintopfverfahren 1-Aryl-2-methoxyimidazole **170** in moderaten Ausbeuten erhalten (Schema 18).[96] Dabei wird angenommen, dass diese se-

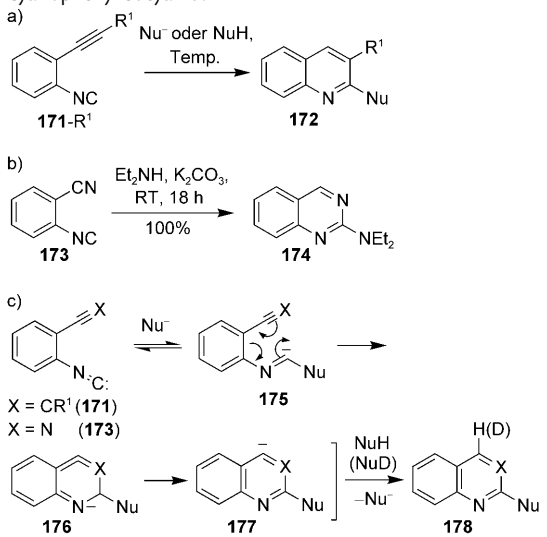


Schema 18. 1-(2,6-Dimethylphenyl)-2-methoxyimidazole **170** aus 2,6-Dimethylphenylisocyanid.[96]

quentielle Reaktion ebenso wie die zuvor beschriebene über ein reaktives Acyllithium-Intermediat **167** verläuft, dessen tautomere Form, das Isocyanat **168**, cyclisiert und das so gebildete deprotonierte 2-Hydroxyimidazol **169** abschließend mit Methyliodid zum Methoxyimidazol **170** abgefangen wird.

Die von Ito et al. beschriebene Reaktion von *ortho*-Alkinylphenylisocyaniden **171** mit Nucleophilen wie Alkoholen, Aminen oder dem Natriumenolat von Diethylmalonat bietet eine bequeme und effiziente Synthese von 2,3-disubstituierten Chinolinen **172** (Tabelle 26, Reaktion a).[97] Die

Tabelle 26: Bildung 2,3-disubstituierter Chinoline **172** und von 2-Diethylaminochinazolin **174** aus *ortho*-Alkinylphenylisocyanid bzw. *ortho*-Cyanophenylisocyanid.[97]



R^1	Nu	*T*	**172** [%]
Ph	MeOH	50 °C	86
CH_2OMe	MeOH	50 °C	66
$SiMe_3$	Et_2NH	RT	92
cHex	Et_2NH	RT	80
1-Cyclohexenyl	Et_2NH	RT	86
*t*Bu	$(EtO_2C)_2CH^-Na$	RT	87

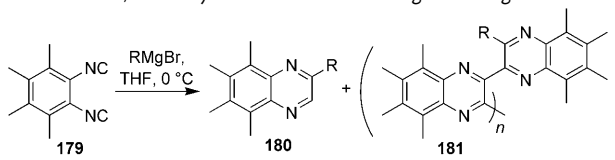
verwandte Diethylamin-induzierte 6-*endo-dig*-Cyclisierung von *ortho*-Isocyanobenzonitril **173** ergab in quantitativer Ausbeute 2-Diethylaminochinazolin (**174**) (Tabelle 26, Reaktion b).[97] Dabei wird angenommen, dass im entscheidenden Schritt dieser beiden Transformationen das durch die Addition eines Nucleophils an die Isocyanogruppe gebildete Imidoylanion **175** eine 6π-Elektrocyclisierung zum Intermediat **176** mit kumulierten Doppelbindungen eingeht. Dessen Valenztautomer **177** wird zu **178** protoniert bzw. deuteriert (Tabelle 26, Reaktion c).[97]

Weitere interessante Substrate für die Bildung von Heterocyclen durch eine Reaktion mit Nucleophilen sind die 1,2-Diisocyanobenzole vom Typ **179**. Diese reagieren mit Alkylmagnesiumhalogeniden und ergeben nach Hydrolyse des Reaktionsgemischs die Chinoxaline **180** zusammen mit den Oligomeren **181**, deren Polymerisationsgrad von der Anzahl und Art der Substituenten abhängt (Tabelle 27).[98] Diese Produkte entstehen offensichtlich durch aufeinander folgende Insertionen der Isocyanogruppen in Magnesium-Kohlenstoff-Bindungen.

Kobayashi et al. zeigten, dass *o*-Isocyano-β-methoxystyrole wie **182** zur Herstellung 2,4-disubstituierter Chinoline **185** verwendet werden können (Tabelle 28).[99] Nucleophile wie Organolithiumreagentien, Lithiumdialkylamide und Lithiumthiophenolat gehen eine α-Addition an die Isocyano-

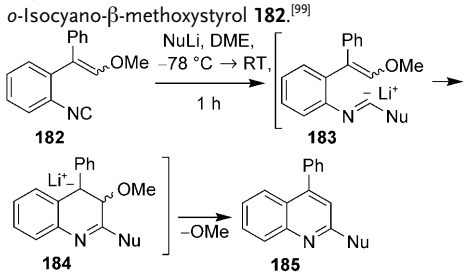
 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Tabelle 27: Substituierte oligomere und polymere Chinoxaline durch Reaktion von 1,2-Diisocyanoarenen **179** mit Grignard-Reagentien.[98]



R	**180** [%]	**181**, $n=1$ [%]	2 [%]	3 [%]	4 [%]	5 [%]
*i*Pr	5	3	7	5	8	3
*n*Bu	2	4	8	10	10	–
*i*Bu	5	6	6	4	6	3
*t*Bu	12	3	3	3	4	–

Tabelle 28: Synthese von Chinolinen **185** durch Addition von Nucleophilen an *o*-Isocyano-β-methoxystyrol **182**.[99]



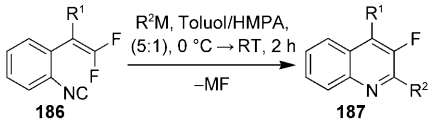
NuLi	**185** [%]	NuLi	**185** [%]
*n*BuLi	79	Et_2NLi	60
	74		72
PhLi	91	PhSLi	32

gruppe unter Bildung eines Imidoylanions **183** ein, das nach Cyclisierung und anschließender Eliminierung von Lithiummethoxid die Chinoline **185** ergibt.

Unabhängig davon entwickelten Ichikawa et al. eine ähnliche Reaktion von metallorganischen Reagentien mit β,β-Difluor-*ortho*-isocyanostyrolen **186**, wobei durch eine 6-*endo*-*trig*-Cyclisierung der zunächst gebildeten Imidoylanionen mit nachfolgender Eliminierung von Fluorid 2,4-disubstituierte 3-Fluorchinoline **187** entstehen (Tabelle 29).[100] *n*-Butyllithium lieferte in dieser Reaktion ein komplexes Gemisch an Produkten, während die Behandlung von **186** mit dem sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyllithium glatt zum entsprechenden Chinolin **187** in 78 % Ausbeute führte. Auch einige Organomagnesium-Reagentien ebenso wie Triethylgermyllithium, die weniger reaktiv sind als Lithiumorganyle, wurden erfolgreich in dieser Reaktion eingesetzt.[100]

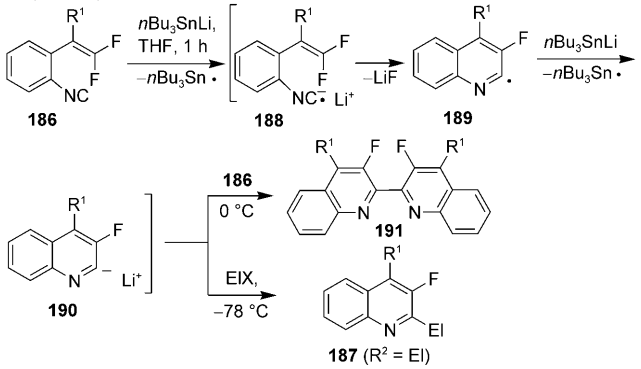
Ein völlig anderer Verlauf wurde für die Reaktion von **186** mit Tributylstannyllithium beobachtet, die nach anschließender Hydrolyse die Chinoline **187** ($R^2=H$) zusammen mit den Bischinolinen **191** lieferte (Tabelle 30).[101] In diesem Fall spielt Tributylstannyllithium die Rolle eines Einelektronen-Reduktionsmittels, das aus dem *ortho*-Isocyano-β,β-difluorstyrol **186** das Radikalanion **188** erzeugt, welches wiederum eine Cyclisierung zum Chinolylradikal **189** eingeht. Die weitere Reduktion dieses Radikals führt zum 2-lithiierten Chinolin **190**. Letzteres kann mit dem Ausgangsmaterial **186** zu

Tabelle 29: 2,4-Disubstituierte 3-Fluorchinoline **187** durch Addition metallorganischer Reagentien an β,β-Difluor-*ortho*-isocyanostyrole **186**.[100]



R^1	R^2M	**187** [%]
*n*Bu	*n*BuMgBr	69
*sec*Bu	*n*BuMgBr	60
*n*Bu	EtMgBr	59
*n*Bu	*i*PrMgBr	64
*n*Bu	*t*BuLi	78
*n*Bu	Et_3GeLi	61

Tabelle 30: Reaktion von *ortho*-Isocyano-β,β-difluorstyrolen **186** mit Tributylstannyllithium.[101]



R^1	Methode	E	E	**187** [%]	**191** [%]
*n*Bu	A[a]	H_2O	H	80	–
Et	A[a]	H_2O	H	77	–
*sec*Bu	A[a]	H_2O	H	65	–
*n*Bu	B[b]	H_2O	H	4	59
Et	B[b]	H_2O	H	12	42
*sec*Bu	B[b]	H_2O	H	–	42
*n*Bu	A[c]	PhCHO		78	
*n*Bu	A[c]	I_2	I	52	
*n*Bu	A[c]	DMF	CHO	70	
*n*Bu	A[d]	ArI	4-$MeOC_6H_4$	87	
*n*Bu	A[d]	ArI	4-$NO_2C_6H_4$	74	

[a] Methode A: Substrat **186** wurde bei −78 °C nBu_3SnLi zugefügt. [b] Methode B: nBu_3SnLi wurde bei 0 °C dem Substrat **186** zugefügt, dann RT. [c] Das Elektrophil El wurde bei −78 °C zugefügt. [d] $ZnCl_2$ (2.5 Äquiv.), −78 °C, dann $[Pd_2(dba)_3]$ (4 Mol-%), PPh_3 (16 Mol-%), ArI, RT, 3.5 h.

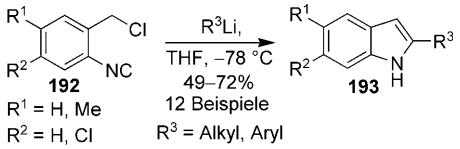
dem Bischinolin **191** reagieren. Das Organolithiumintermediat **190** kann, sofern es bei −78 °C generiert wurde, bei der gleichen Temperatur mit verschiedenen Elektrophilen zu den entsprechenden 2,3,4-trisubstituierten Chinolinen **187** abgefangen werden oder, nach Transmetallierung mit Zinkchlorid, einer Negishi-Kreuzkupplung mit Aryliodiden unterworfen werden.[101]

Die Addition von Alkyl- oder Aryllithiumreagentien an die Isocyanogruppe von *ortho*-(Chlormethyl)phenylisocyaniden **192** gefolgt von einer intramolekularen nucleophilen

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Substitution liefert in moderaten bis guten Ausbeuten die substituierten Indole **193** (Schema 19).[102]

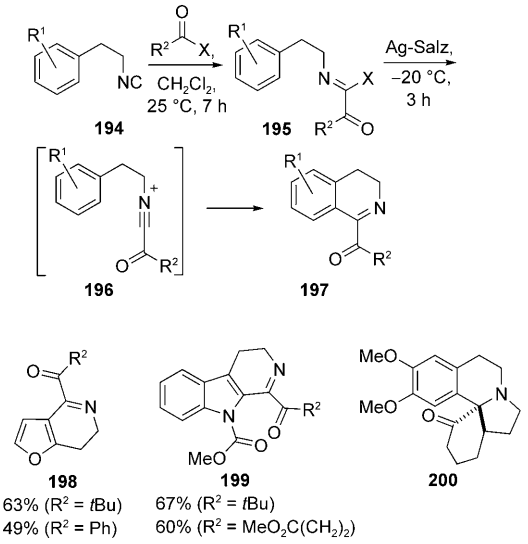
Seit mehr als einem Jahrhundert ist bekannt, dass Isocyanide mit Acylhalogeniden zu den entsprechenden α-Ketoimidoylhalogeniden reagieren.[103] Wie man weit später herausfand, gehen die Produkte solcher Insertionen, die von 2-Phenylethylisocyaniden **194** abstammen (z. B. **195**), nachfolgend Ag^I-vermittelte Cyclisierungen ein und bilden dabei in moderaten bis guten Ausbeuten 1-Acyl-3,4-dihydroisochinoline **197** (Tabelle 31).[104,105] Als Schlüsselintermediate werden unter ionisierenden Reaktionsbedingungen (mit Ag-Salzen) kurzlebige Acylnitriliumkationen **196** angenommen, während Lewis- ($SnCl_4$) oder Brønsted-Säuren (CF_3SO_3H), die ebenfalls eine Cyclisierung induzieren, an **195** koordinieren oder dieses protonieren würden. Dabei werden die entsprechenden Halogeniminiumderivative gebildet, die die gleiche Rolle wie **196** spielen.[104]



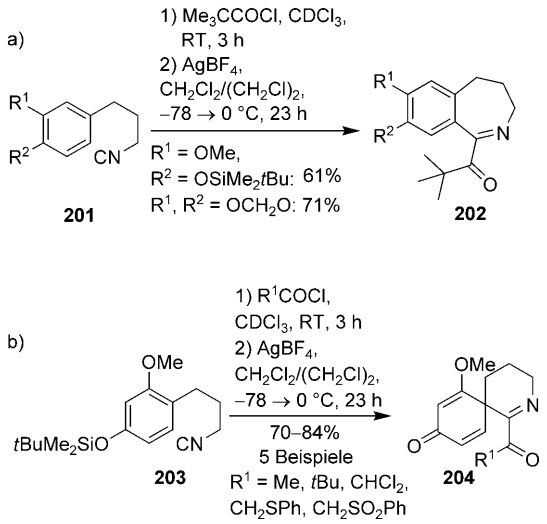
Schema 19. 2-Substituierte Indole **193** aus *ortho*-(Chlormethyl)phenylisocyaniden **192**.[102]

Analog den Dihydroisochinolinen **197** wurden die Furan- und Indol-anellierten Dihydropyridine **198** und **199** (Tabelle 31) ausgehend von den 2-Arylethylisocyaniden synthetisiert. Die allgemeine Anwendbarkeit und die sehr milden Bedingungen dieser Methode machen sie zu einer nützlichen Ergänzung zur klassischen Bischler-Napiralski-Synthese von 3,4-Dihydroisochinolinen (und den entsprechenden Isochinolinen). Das tetracyclische Tetrahydroisochinolin **200**, das das Grundgerüst des Alkaloids Erythrinan aufweist, konnte nach dieser Methode aus einem passend substituierten 3,4-Dihydroisochinolin **197** bequem in einem über zwei Stufen verlaufenden Eintopfverfahren hergestellt werden.[104b] 3,4-Bisdonor-disubstituierte 3-Phenylpropylisocyanide vom Typ **201**, bei denen es sich um Homologe der zuvor diskutierten Isocyanide **194** handelt, gehen ebenfalls eine glatte Addition von Säurechloriden mit nachfolgender Ag^I-vermittelter Cyclisierung ein und liefern die 2-Acylbenzazepine **202** (Schema 20, Reaktion a).[106] Aus ähnlichen Isocyaniden wie **203**, aber mit einem anderen Substitutionsmuster, werden dagegen nicht die entsprechend substituierten Benzazepine **202** gebildet, stattdessen entstehen durch einen *ipso*-Angriff des intermediär gebildeten Acylnitriliumkations vom Typ **196** mit nachfolgender In-situ-Desilylierung und Tautomerisierung in guten Ausbeuten ausschließlich die spiroanellierten Tetrahydropyridine **204** (Schema 20, Reaktion b).[106,107]

Tabelle 31: 1-Acyl-3,4-dihydroisochinoline durch eine Ag^I-vermittelte Cyclisierung von Acylimidoylhalogeniden aus 2-Ethylphenylisocyaniden **194**.[104]



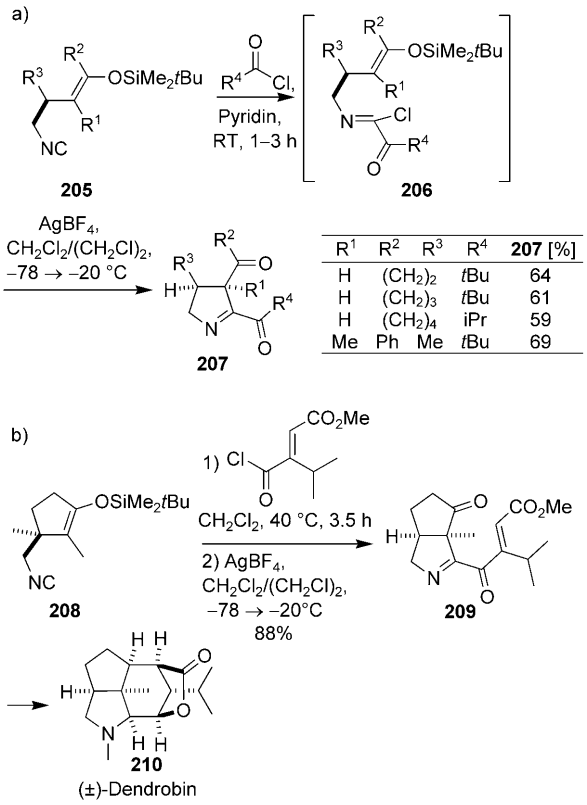
R^1	R^2	X	Ag-Salz	**197** [%]
3,4-$(MeO)_2$	*t*Bu	Br	AgOTf	82
3,4-$(MeO)_2$	SEt	Cl	AgOTf	57
3,4-$(MeO)_2$	$(CH_2)_3CH{=}CH_2$	Cl	AgOTf	87
4-Me	*i*Pr	Cl	$AgBF_4$	62



Schema 20. Cyclisierungen von 3-Arylpropylisocyaniden **201** und **203** nach Reaktion mit Säurechloriden.[106,107]

Livinghouse et al. berichteten über einen Zugang zu 2-Acyl-Δ^1-pyrrolinen **207**, der auf der Cyclisierung eines Acylnitriliumions durch einen 5-*exo-trig*-Angriff an einem in γ-Position stehenden Silylenolether-Rest beruht (Schema 21, Reaktion a).[108] Das Schlüsselintermediat **206** wurde durch Addition eines Säurechlorids an die Isocyanogruppe des Homoallylisocyanids **205** und nachfolgende $AgBF_4$-vermittelte Cyclisierung mit anschließender Desilylierung erzeugt. Dabei wurden ohne Isolierung und Reinigung irgendeines Intermediats 2-Acylpyrroline **207** in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten. Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb auch die erfolgreiche Anwendung dieser Methode zur Synthese des bicyclischen Δ^1-Pyrrolins **209**, einer Schlüsselvorstufe in

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



R^1	R^2	R^3	R^4	**207** [%]
H	$(CH_2)_2$	*t*Bu		64
H	$(CH_2)_3$	*t*Bu		61
H	$(CH_2)_4$	iPr		59
Me	Ph	Me	*t*Bu	69

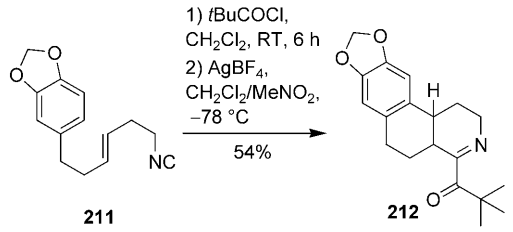
Schema 21. 2-Acylpyrroline **207** durch eine $AgBF_4$-vermittelte Cyclisierung von Imidoylchloriden **206** und Anwendung der Methode in der Totalsynthese von (±)-Dendrobin **210**.[108,109]

der Totalsynthese des Alkaloids (±)-Dendrobin (**210**) (Schema 21, Reaktion b).[109]

Eine Art Erweiterung der zuvor beschriebenen Fälle ist das Verhalten des Addukts von Pivaloylchlorid mit der Isocyanogruppe des Homoallylisocyanids **211**, das bei Behandlung mit $AgBF_4$ eine Cyclisierungskaskade durchläuft. Dabei werden sowohl die nichtaktivierte Doppelbindung als auch der aromatische Ring einbezogen, und die tricyclische Verbindung **212**, ein benzanelliertes Hexahydroisochinolin, wird in 54% Ausbeute über zwei Stufen erhalten (Schema 22).[108]

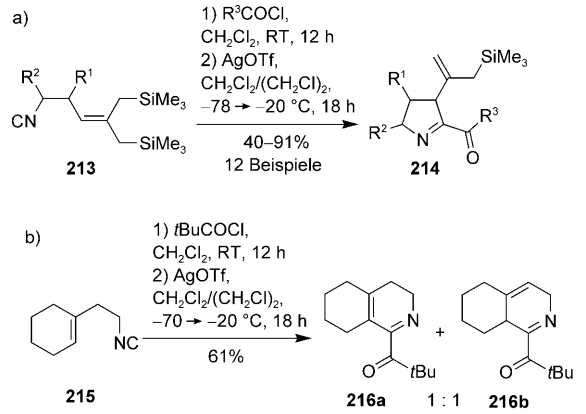
Einige spezielle Alkene, z. B. **213** und **215**, wurden später in ähnlichen Ag^I-vermittelten Cyclisierungen zu den 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrolen **214** bzw. den Dihydropyridinen **216** eingesetzt (Tabelle 32).[110]

Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass die durch Addition von Säurechloriden an Cyclohexylisocyanid (**217**) erzeugten Acylimidoylchloride **218** in situ mit Tetrazolen **219** zu 1,2,4-Triazolen **220** reagieren.[111] Letztere werden offensichtlich durch eine Umlagerung intermediär gebildeter imidoylierter Tetrazole gebildet, wie sie zuvor von Huisgen et al. beschrieben worden waren (Tabelle 33).[112]



Schema 22. Synthese des benzanellierten Hexahydroisochinolins **212** durch eine $AgBF_4$-vermittelte Kaskadencyclisierung des Addukts aus dem Homoallylisocyanid **211** und Pivaloylchlorid.[108]

Tabelle 32: 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrole **214** und Dihydropyridine **216a**/**216b** durch AgOTf-vermittelte Cocyclisierungen von Alkenylisocyaniden **213** bzw. **215** mit Säurechloriden.



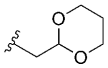
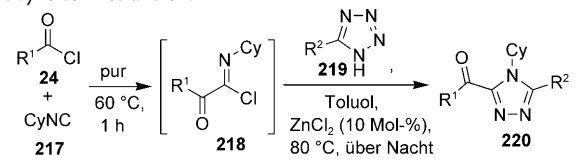
R^1	R^2	R^3	**214** [%]
H	H	*t*Bu	82
H	H		91
Me	H	Et	40
H	CH_2OMe_2tBu	*t*Bu	87
H	Me	Et	78

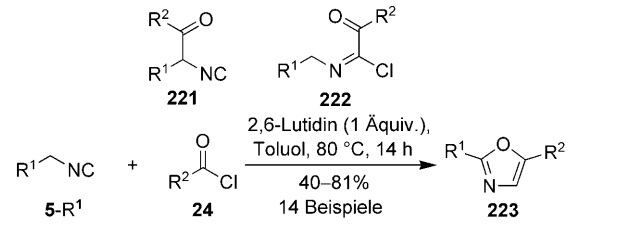
Tabelle 33: Substituierte 1,2,4-Triazole **220** durch Umlagerungen von imidoylierten Tetrazolen.[111]



R^1	R^2	**220** [%]
$4\text{-}FC_6H_4$	Ph	79
$4\text{-}FC_6H_4$	$4\text{-}FC_6H_4$	61
$4\text{-}FC_6H_4$	$4\text{-}MeOC_6H_4$	63
$Ph(CH_2)_2$	Ph	42
*i*Pr	$4\text{-}MeOC_6H_4$	39
$4\text{-}FC_6H_4$		53

Wie weiter oben bereits erwähnt, reagieren mit starken Basen wie *n*-Butyllithium deprotonierte Methylisocyanide **5**-R^1 mit Acylchloriden **24** zu 4,5-disubstituierten Oxazolen **3** (X = O).[16] Die Intermediate dieser Reaktion sind α-Acylmethylisocyanide vom Typ **221**. Umgekehrt gehen Acylchloride in Gegenwart einer relativ schwachen Base wie 2,6-Lutidin eine α-Addition an die Isocyanogruppe zu Acylimidoylchloriden **222** ein, die anschließend regioselektiv zu den 2,5-disubstituierten Oxazolen **223** cyclisieren (Schema 23).[113]

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

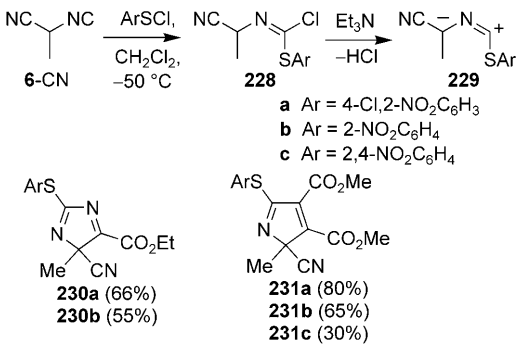


R^1 = 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 3-Pyridyl, 2-Furyl, 1-Styryl

R^2 = 4-FC_6H_4, *n*Pr, cPr, *i*Pr, Ph, 2-(Oallyl)C_6H_4

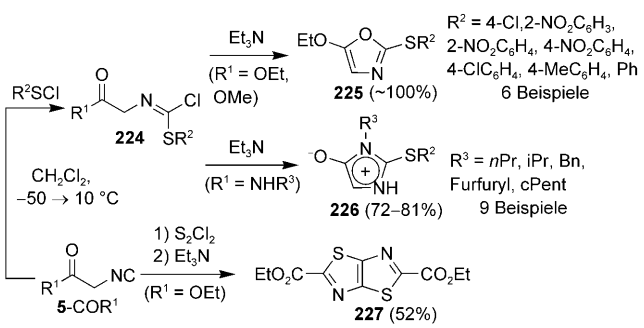
R^1	R^2	**223** [%]
4-ClC_6H_4	cPr	81
4-ClC_6H_4	4-FC_6H_4	79
3-Pyridyl	Ph	50
2-Furyl	4-FC_6H_4	40
2-Styryl	iPr	48

Schema 23. Regioselektive Synthese von 2,5-disubstituierten Oxazolen **223**.[113]



Schema 25. Bildung der 1,3-dipolaren Verbindungen **229** und deren Cycloadditionen zu den 4*H*-Imidazolen **230** und den 2*H*-Pyrrolen **231**.[118]

Ähnlich den Säurechloriden reagieren Arylsulfenylchloride mit Isocyaniden, wobei instabile Thioimidoylchloride wie **224** entstehen, die im Sinne von Cyclisierungen weiterreagieren können, sofern eine geeignete Funktionalität in Nachbarschaft zur Verfügung steht. So konnte gezeigt werden, dass die Addukte der Isocyanide **5**-COR^1 mit Ester- oder Amidresten unter Einwirkung von Triethylamin zu 2-Arylthio-5-alkoxyoxazolen **225**[114] bzw. 3-Alkyl-2-arylthio-1,3-diazolium-4-olaten **226**[115] cyclisieren (Schema 24). Auf



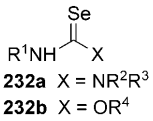
Schema 24. Reaktionen von Isocyanoessigsäureestern und Isocyanoacetamiden **5**-COR^1 mit Arylsulfenylchloriden oder Dichlordisulfan mit anschließender Et_3N-induzierter Cyclisierung des Addukts.[114–117]

ähnliche Weise reagiert Dichlorsulfan SCl_2 mit zwei Äquivalenten des Isocyanids **5**-COR^1, und das zweifache Addukt ergibt nach einer Amin-induzierten Cyclisierung das entsprechende 2,2′-Bis(oxazolyl)sulfid.[116] Die Reaktion von zwei Äquivalenten Isocyanoessigsäureethylester (**5**-CO_2Et) mit Dichlordisulfan S_2Cl_2 führte unerwarteterweise zum Thiazolo[5,4-*d*]thiazol-2,5-dicarbonsäurediethylester (**227**) (Schema 24). Nach einem Vorschlag der Autoren schließt der Mechanismus dieser komplizierten Transformation die Spaltung der S-S-Bindung im primären Bisaddukt und eine nachfolgende Kaskade weiterer Reaktionsschritte ein.[117]

Die Reaktion von Cyanoethylisocyanid (**6**-CN) mit Arylsulfenylchloriden und nachfolgende Behandlung des dabei gebildeten Addukts **228** mit Triethylamin führte zu den 1,3-dipolaren Verbindungen **229** (Schema 25), die in situ Cycloadditionen mit Cyanoameisensäureethylester und Acetylendicarbonsäuredimethylester zu den 4*H*-Imidazolen **230** bzw. den 2*H*-Pyrrolen **231** eingingen.[118] Auf analoge Weise konnten unter Verwendung von 4-(Nitrobenzyl)methylisocyanid **5**-(4-$NO_2C_6H_4$) anstelle von **6**-CN 1*H*-Pyrrole und 1*H*-Imidazole synthetisiert werden.[119]

3.2. Übergangsmetallkatalysierte Reaktionsverläufe

Arylisocyanide reagieren mit elementarem Selen unter Bildung von Isoselenocyanaten.[120] Wenig später wurden analoge Reaktionen mit Alkylisocyaniden in Gegenwart einer Base und die anschließenden Umsetzungen der so gebildeten Isoselenocyanate mit Aminen und Alkoholen zu Selenoharnstoffen **232a** bzw. Selenocarbamaten **232b** beschrieben.[121]

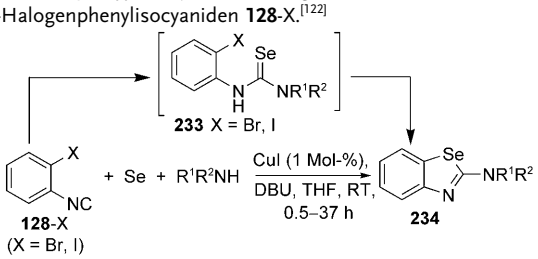


Verwendete man *o*-Halogenphenylisocyanide **128**-X als Substrate für diese Reaktion, konnte der sich ergebende Selenoharnstoff **233** in einem Cu^I-katalysierten Eintopfverfahren effizient zu den entsprechenden Benzoselenazolen **234** umgewandelt werden (Tabellen 34).[122] Sekundäre Alkyl- und Arylamine, *n*-Butylamin ebenso wie Imidazol ergaben die entsprechenden 2-aminosubstituierten Benzoselenazole **234** in hohen Ausbeuten.

Verwendete man anstelle von Aminen Alkohole oder Thiole, wurden unter im Wesentlichen gleichen Reaktionsbedingungen wie zuvor, jedoch ohne Base, die 2-Alkoxy-(Aryloxy-) und 2-Alkylthiobenzoselenazole **235** in hohen Ausbeuten erhalten (Tabelle 35).[122] Aliphatische Alkohole und Phenole mit Elektronendonor-Substituenten ergaben bemerkenswerterweise höhere Ausbeuten als 4-Methoxycarbonylphenol (48 %), während alle getesteten Thiole, sowohl die aliphatischen als auch die aromatischen, die entsprechenden Produkte **235** in hohen Ausbeuten lieferten. Wie weitere Untersuchungen offenbarten, kann *ortho*-Bromphenylisocyanid (**128**-Br) durch Behandlung mit Selen und einem Amin die 2-Aminobenzoselenazole **234** sogar ohne Kupferkatalysator bilden, wenn auch langsamer und nur bei erhöhter Temperatur (100 °C), während *ortho*-Iodphenylisocyanid **128**-I diese Reaktion sogar bei Raumtemperatur eingeht. Dies führte die Autoren zu dem Vorschlag, dass die Cyclisierung

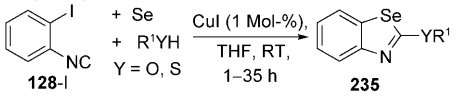
 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Tabelle 34: Kupfer(I)-katalysierte Bildung von Benzoselenazolen **234** aus *ortho*-Halogenphenylisocyaniden **128**-X.[122]



X	R^1	R^2	**234** [%]
Br	Et	Et	99
Br	Et	Ph	97
I	*n*Bu	H	71
I			97

Tabelle 35: Kupfer(I)-katalysierte Bildung von Benzoselenazolen **235** aus *ortho*-Iodphenylisocyanid **128**-I.[122]



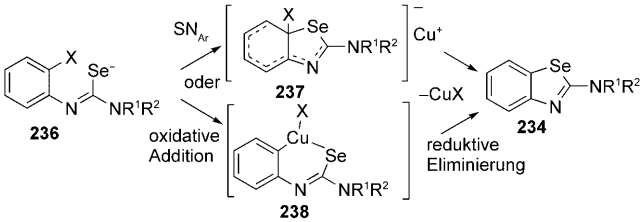
R^1	Y	**235** [%]
Bn	O	87
4-$MeOC_6H_4$	O	98
4-$MeO_2CC_6H_4$	O	48
n-$C_{12}H_{25}$	S	92

mechanistisch als intramolekulare nucleophile aromatische Substitution eines anfänglich gebildeten Selenolats **236** über ein Intermediat vom Typ **237** abläuft. Die diesen Reaktionsverlauf erleichternde Rolle des Kupferiodids bleibt unklar, es könnte jedoch wie in typischen Kreuzkupplungen fungieren und eine oxidative Addition zu **238** mit einer nachfolgenden reduktiven Eliminierung eingehen (Schema 26).[123]

Die gleichen Autoren erweiterten ihre zuvor entwickelte Tellur-vermittelte Imidoylierung von Aminen mit Isocyaniden und verwendeten die so gebildeten Intermediate **240** wie in den zuvor beschriebenen Synthesen von Benzoselenazolen in einer Kupfer(I)-katalysierten Eintopfsynthese von 2-Amino-1,3-benzotellurazolen **241** (Tabelle 36).[122]

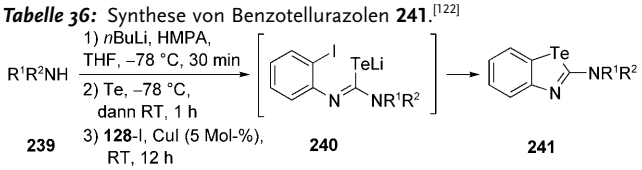
Isocyanide sind dafür bekannt, in Gegenwart von Kupfer-[125] ebenso wie anderen Metallsalzen[126] mit Aminen zu reagieren und in hervorragenden Ausbeuten Formamidine zu ergeben. Derart aus *ortho*-Bromphenylisocyanid **128**-Br gebildete Amidine gehen kupferkatalysierte intramolekulare N-Arylierungen ein und liefern in mäßigen bis guten Ausbeuten (38–70%) die Benzimidazole **243** (Tabelle 37a).[127] Aus 2-Brom-3-isocyanothiophen wurden analog drei Beispiele der verwandten 3-substituierten 3*H*-Thieno[2,3-*d*]imidazole **244** synthetisiert (44–49%). *n*-Alkylamine gaben bei dieser Reaktion im Allgemeinen etwas bessere Ausbeuten an Benzimidazolen **243** als *sec*-Alkylamine und Amine mit verminderter Nucleophilie wie 4-Trifluormethylbenzylamin und 4-Methylanilin. Mit dem sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylamin wurde überhaupt kein entsprechendes Benzimidazol **243**-*t*Bu, sondern nur das 1-(2-Bromphenyl)-substituierte Benzimidazol **243**-2-BrC_6H_4 in 38% Ausbeute erhalten.[127]

Da **243**-2-BrC_6H_4 sich auch direkt aus **128**-Br und *ortho*-Bromanilin (42% Ausbeute) herstellen ließ, kann seine Bil-



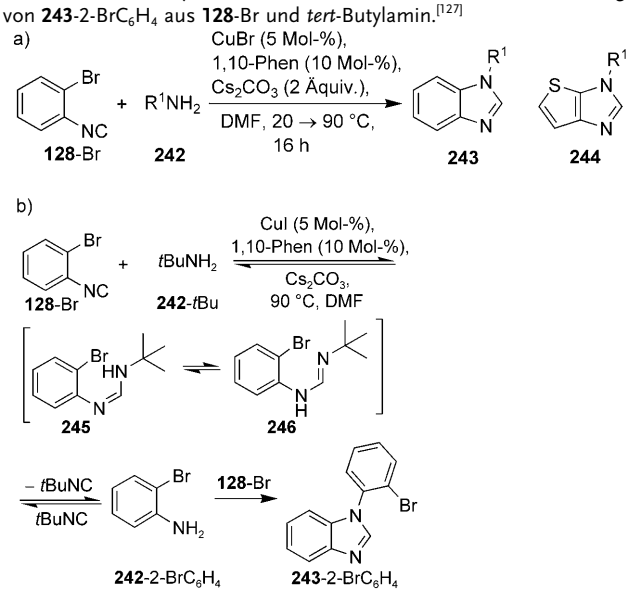
Schema 26. Vorgeschlagener Mechanismus der Bildung von Benzoselenazolen **234** aus *ortho*-Halophenylisocyaniden, Selen und Aminen.[122]

Tabelle 36: Synthese von Benzotellurazolen **241**.[122]



R^1	R^2	**241** [%]
$(CH_2)_5$		75
Et	Et	31
Et	Ph	53
Ph	Ph	65

Tabelle 37: Synthese der 1-substituierten Benzimidazole **243** und der verwandten Heterocyclen **244** sowie ein Mechanismus für die Bildung von **243**-2-BrC_6H_4 aus **128**-Br und *tert*-Butylamin.[127]

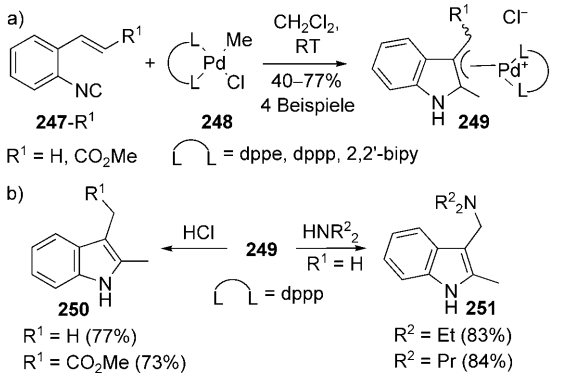


R^1	**243** [%]	**244** [%]
CH_2Ph	70	49
3-Indolyl$(CH_2)_2$	59	44
$PhCH_2O(CH_2)_3$	66	44
Pr	65	
cHex	46	
4-MeC_6H_4	41	
2-BrC_6H_4	42	

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

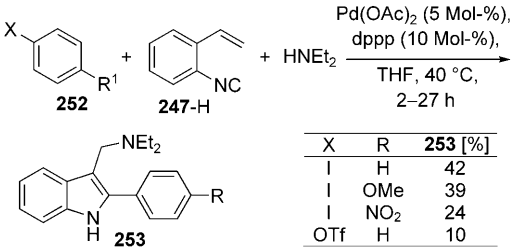
dung in der Reaktion von **128**-Br mit *tert*-Butylamin mit einer reversiblen Freisetzung von 2-Bromanilin (**242**-2-BrC_6H_4) im Reaktionsgemisch aus dem zunächst gebildeten Formamidin **245**, das unter basischen Bedingungen mit dem Formamidin **246** im Gleichgewicht steht, begründet werden (Tabelle 37b).[127]

Takahashi et al. haben gezeigt, dass einige Methylpalladiumchlorid-Komplexe vom Typ **248** in stöchiometrischen Mengen mit *o*-Alkenylphenylisocyaniden **247** reagieren und in moderaten bis guten Ausbeuten die (η^3-Indolylmethyl)palladium-Komplexe **249** liefern (Schema 27, Reaktion a).[128] Diese isolierten und vollständig charakterisierten Komplexe konnten durch Behandlung mit sekundären Aminen zu den 2-Methyl-3-(aminomethyl)indolen **251** und durch Protonierung mit HCl zu den 2,3-Dimethylindolen **250** umgesetzt werden (Schema 27, Reaktion b).[128]



Schema 27. Palladium(II)-vermittelte Cyclisierung von *ortho*-Alkenylphenylisocyaniden **247**.[128]

Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete etwas später, dass 2,3-disubstituierte Indolderivate **253** mithilfe einer Palladium-katalysierten Dreikomponentenreaktion von *ortho*-Ethenylphenylisocyanid **247**-H mit Aryliodiden oder Aryltriflaten und Diethylamin hergestellt werden können (Schema 28).[129] Offensichtlich spielen in diesem Fall die in situ durch eine oxidative Addition von Aryliodiden/-triflaten an eine Pd^0-Spezies erzeugten Arylpalladiumiodid/-triflat-Komplexe die gleiche Rolle, wie die stöchiometrisch eingesetzten Methylpalladiumkomplexe **248** in dem zuvor beschriebenen Beispiel. Die Reaktionsbedingungen im letzteren Fall führen jedoch dazu, dass aus den Palladiumkomplexen vom Typ **249** die

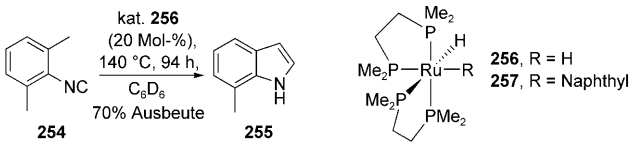


X	R	**253** [%]
I	H	42
I	OMe	39
I	NO_2	24
OTf	H	10

Schema 28. Palladiumkatalysierte Bildung von 2,3-disubstituierten Indolen **253** aus *ortho*-Ethenylphenylisocyanid.[129]

Indole **253** freigesetzt und somit die katalytisch aktive Pd^0-Spezies regeneriert wird, was den Katalysezyklus vervollständigt. Dieses katalytische Verfahren ergab die 2,3-disubstituierten Indole **253** ausschließlich ausgehend vom unsubstituierten *ortho*-Ethenylphenylisocyanid **247**-H und nur in niedrigen Ausbeuten, wohingegen die substituierten Isocyanide **247**-CO_2Me unter den gleichen Reaktionsbedingungen keines der entsprechenden Indole lieferten.[129]

Wie von Jones et al. berichtet wurde, konnten die Indole **255** außerdem durch die Reaktion von 2,6-Dimethylphenylisocyanid (**254**) und einigen anderen *ortho*-Methylphenylisocyaniden mit den Rutheniumkomplexen **256** und **257** erhalten werden (Schema 29).[130] Diese Transformation war eines der



Schema 29. Rutheniumkatalysierte Bildung von 7-Methylindol **255** aus 2,6-Dimethylphenylisocyanid.[130]

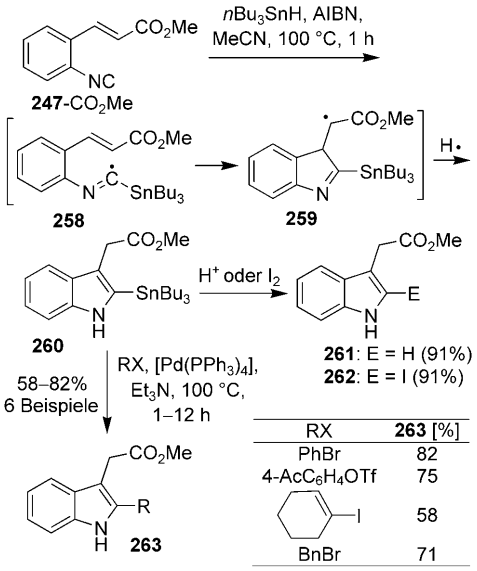
ersten Beispiele für die Beteiligung einer katalytischen C,H-Aktivierung mit interessanten mechanistischen Auswirkungen.[130b] Unglücklicherweise verhindern die extremen Reaktionsbedingungen (140 °C, 94 h) und die begrenzte Zahl von Anwendungsmöglichkeiten bisher eine präparative Nutzung dieser Methode. Zudem tragen die thermische Instabilität der *ortho*-Methylphenylisocyanide ebenso wie die reversible Insertion eines zweiten Isocyanidmoleküls in die N-H-Bindung des neu gebildeten Indols dazu bei, dass die gewünschten Produkte nur in niedrigen Ausbeuten gebildet werden.

4. Radikalische Cocyclisierungen

Isocyanide können auch an Radikal-initiierten Reaktionen teilnehmen. Einmal erzeugt, addieren sich Radikale bereitwillig an eine Isocyanogruppe und liefern die entsprechenden Imidoylradikale, die in bestimmten Fällen zu nachfolgenden Cyclisierungen fähig sind und dabei heterocyclische Verbindungen bilden. Einer der am besten bekannten und wichtigsten Prozesse dieser Art ist die von Fukuyama et al. entwickelte Synthese von Indolen aus *ortho*-Isocyanostyrol **247** und Tri-*n*-butylzinnhydrid in Gegenwart eines Radikalstarters (Schema 30).[131,78]

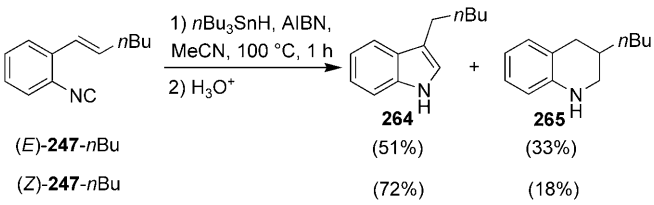
Das Tri-*n*-butylzinn-Radikal reagiert in situ mit *ortho*-Isocyanostyrol **247**-CO_2Me zu einem Stannoimidoylradikal **258**, das bereitwillig eine 5-*exo*-*trig*-Cyclisierung zu einem 3*H*-Indolylradikal (**259**) eingeht, und dieses abstrahiert seinerseits ein Wasserstoffatom von Tri-*n*-butylzinnhydrid. Nach Tautomerisierung entsteht dann das 2-(Tributylstannyl)indol **260**, das bei saurer Aufarbeitung zum 3-substituierten Indol **261** protodestannyliert wird. Noch wichtiger ist, dass **260** mithilfe von Stille-Kupplungen einen bequemen Zugang zu 2,3-disubstituierten Indolen vom Typ **263** bietet. Das Stannylderivat **260** reagiert außerdem glatt mit anderen Elektrophilen als Wasser. Beispielsweise bildet es mit Iod das 2-Io-

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



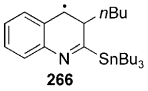
Schema 30. Die Fukuyama-Indolsynthese.[131] AIBN = Azobisisobutyronitril.

dindol **262**, ein weiteres nützliches Substrat für Kreuzkupplungen.[131] Eine saubere Bildung von Indolen wurde experimentell für Substrate wie **247**-CO_2Me mit Radikal-stabilisierenden Substituenten gefunden, während für Substrate wie **247**-*n*Bu, die primäre Alkylgruppen tragen, die Bildung der Tetrahydrochinoline **265** (die offensichtlich durch Reduktion des Imins mit Tributylzinnhydrid entstehen) als Nebenprodukte beobachtet wurde (Schema 31).[131]



Schema 31. Konkurrierende Bildung von Indolen und Tetrahydrochinolinen in vom Tributylzinnradikal initiierten Cyclisierungen von *ortho*-Alkenylphenylisocyaniden.[131]

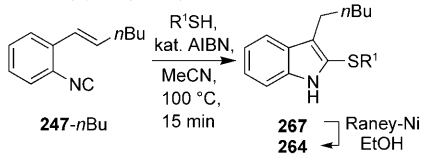
Offensichtlich kann im Fall von **247**-*n*Bu das intermediär gebildete Imidoylradikal vom Typ **258** eine 6-*endo-trig*-Cyclisierung zu einem Dihydrochinolin-Radikal **266** eingehen, obwohl dieser Prozess im Allgemeinen kinetisch weniger günstig ist als eine 5-*exo-trig*-Cyclisierung.[132]



Eine selektive Bildung von Indolen konnte durch Verwendung eines großen Überschusses (typischerweise 5 Äquiv.) an aus Akanthiolen erzeugten Alkylthioradikalen anstelle der Tri-*n*-butylzinnradikale erzielt werden. Die so gebildeten 2-Indolylsulfide **267**-SR^1 konnten unmittelbar nach der schnellen Radikalreaktion glatt zu den entsprechenden 3-substituierten Indolen **267**-H entschwefelt werden. Dieses Eintopfverfahren ergab bessere Gesamtausbeuten als die sequentielle Entschwefelung nach der Isolierung von **267**-SR^1, was wahrscheinlich auf dessen Instabilität an der Luft zurückzuführen ist (Tabelle 38).

Die ursprünglich verfolgte Strategie zur Synthese von *o*-Alkenylphenylisocyaniden **247**-R^1 umfasste die Dehydratisierung der entsprechenden Formanilide, die durch Heck-Kupplungen von *o*-Iodformaniliden mit Alkenen hergestellt wurden. Die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von *o*-Isocyanobenzylphosphonsäureestern mit Aldehyden und Ketonen bietet einen weiteren bequemen Zugang zu den Ausgangsmaterialien **247**-R^1.[133] Geeignete Produkte aus Fukuyama-Indolsynthesen wurden im Zuge von Totalsynthesen mehrerer Naturstoffe verwendet,[131b–d] darunter die Alkaloide (−)-Aspidophytin,[134] (±)-Vincadifformin, (−)-Tabersonin[135] und die Paullone.[136]

Tabelle 38: Alkylthioradikal-induzierte Bildung der Indole **267**-SR^1 und **264** aus *ortho*-Alkenylphenylisocyaniden **247**.[133]

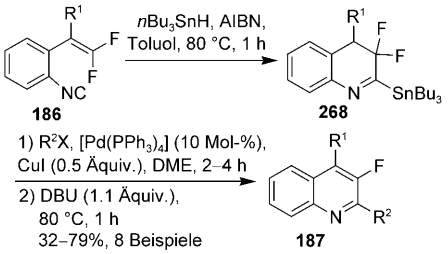


R^1	R^1SH (Äquiv.)	Ausbeute [%] **247** zu **267**	Ausbeute [%] **247** zu **264**
Et	1.5	31	29
Et	5.0	71	67 (83)[a]
Ph	5.0	50	40
$HO(CH_2)_2$	5.0	79	60

[a] **267**-SEt wurde unmittelbar nach Entfernen des Lösungsmittels entschwefelt.

Von Mori und Ichikawa wurde unter ähnlichen Bedingungen wie den von Fukuyama et al. verwendeten eine selektive Bildung des 3,3-Difluordihydrochinolins **187** beobachtet, das durch eine 6-*endo-trig*-Cyclisierung der entsprechenden aus β,β-Difluor-*o*-isocyanostyrol **186** und Tri-*n*-butylzinnhydrid erzeugten Imidoylradikale entstand (Tabelle 39).[137] Dabei wird angenommen, dass die ursprünglich

Tabelle 39: Tributylzinnhydrid-induzierte Bildung von 2-stannylierten Dehydrochinolinen **268** und nachfolgende Synthese von 2,4-disubstituierten 3-Fluorchinolinen **187**.[137]



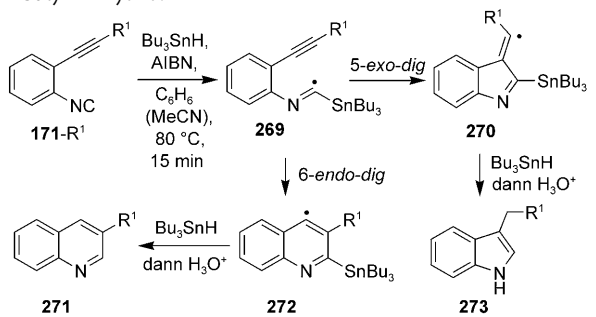
R^1	R^2X	**187** [%]
*n*Bu	PhI	70
*n*Bu	(*E*)-PhCH=CHBr	51
*i*Pr	2-$BocNHC_6H_4I$	61
H	PhI	32

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

gebildeten α-Stannylimidoyl-Radikale im Allgemeinen einen nucleophilen Charakter aufweisen und darum aufgrund der Polarisierung der *gem*-difluorsubstituierten C-C-Doppelbindung selektiv einer 6-*endo-trig*-Cyclisierung unterliegen. Die Dihydrochinoline **268**, die auf diese Weise ausgehend von **186** erhalten wurden, können verschiedene In-situ-Reaktionen eingehen, z. B. Stille-Kreuzkupplungen mit Aryl- oder Alkenylhalogeniden gefolgt von einer baseninduzierten Dehydrofluorierung zu den 3-Fluorchinolinen **187**.

Kurze Zeit später wurde im Hinblick auf die Synthese von Indolen und Chinolinen eine Strategie entwickelt, die derjenigen der Fukuyama-Indolsynthese ähnelt und durch Tri-*n*-butylzinn- und Alkylthioradikale vermittelte Cyclisierungen von *o*-Alkynylphenylisocyaniden **171**-R^1 heranzieht (Tabelle 40).[138]

Tabelle 40: Reaktion von *ortho*-Alkinylphenylisocyaniden (**171**-R^1) mit Tri-*n*-butylzinnhydrid.[138]

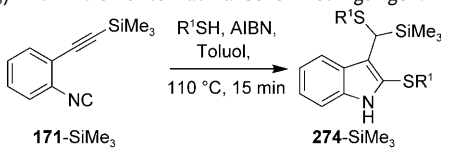


R^1	**271**/**273**	Gesamtausbeute [%]
$SiMe_3$	0:1	82
Ph	1:2.2	41
*n*Bu	5.3:1	63
*t*Bu	1:14	60
CH_2OBn	1:2	11
H	1:0	18

In diesen Transformationen sind die zunächst gebildeten Imidoylradikale **269** offensichtlich in der Lage, entweder eine 5-*exo-dig*-Cyclisierung zu den Indoleninradikalen **270** oder eine 6-*endo-dig*-Cyclisierung zu den entsprechenden Chinolinradikalen **272** einzugehen. In beiden Fällen abstrahiert das Radikal schließlich Wasserstoff vom Tri-*n*-butylzinnhydrid, und die gebildeten Tri-*n*-butyl-Derivate werden bei der sauren Aufarbeitung zu den 3-substituierten Indolen **273** bzw. 3-substituierten Chinolinen **271** protodestannyliert (Tabelle 40). Das Verhältnis der beiden Produkte und ihre Gesamtausbeute hängen signifikant von der Beschaffenheit des Alkinylsubstituenten im Isocyanid ab. So wird mit sterisch anspruchsvollen Substituenten wie $SiMe_3$ und *t*Bu am Acetylenterminus die 5-*exo-dig*- gegenüber der 6-*endo-dig*-Cyclisierung bevorzugt, da ansonsten im Produkt zwei sperrige Substituenten (R^1 und Bu_3Sn) nahe beieinander zu stehen kämen. Mit anderen Substituenten in **171**-R^1 verlief die Reaktion nicht selektiv und lieferte sowohl die Indole **273** als auch die Chinoline **271** in vergleichbaren Anteilen.[138]

Unter der Verwendung des Isocyanids **171**-$SiMe_3$ und eines Überschusses an Alkanthiol in Gegenwart eines Radikalstarters gelangen denselben Autoren selektive Synthesen der 2-Alkylthioindole **274**, die für eine weitere Ausarbeitung ausgestattet sind (Tabelle 41).[138] In beiden beschriebenen

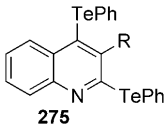
Tabelle 41: Reaktion von *ortho*-(Trimethylsilylethinyl)phenylisocyanid (**171**-$SiMe_3$) mit Thiolen unter radikalischen Bedingungen.[138]



R^1	**274** [%]
Et	86
*n*Bu	66
Ph	49
$(CH_2)_2OH$	94
$(CH_2)_2OSiMe_2tBu$	60
$(CH_2)CO_2Me$	72

Fällen der durch Alkylthioradikale induzierten Bildung von Indolen (Tabellen 38 und 41) wird der Prozess durch das Thiol selbst terminiert und zwar entweder durch Übertragung eines Wasserstoffatoms (Tabelle 38) oder eines Alkylthioradikals (Tabelle 41). Sämtliche Versuche, externe Nucleophile wie Alkohole oder Amine in die Reaktion von **171**-$SiMe_3$ mit Tri-*n*-butylzinnhydrid einzuschleusen, verliefen ohne Erfolg und ergaben lediglich das Ausgangsmaterial **171**-$SiMe_3$ zusammen mit dem Indol **274**-$SiMe_3$.[138]

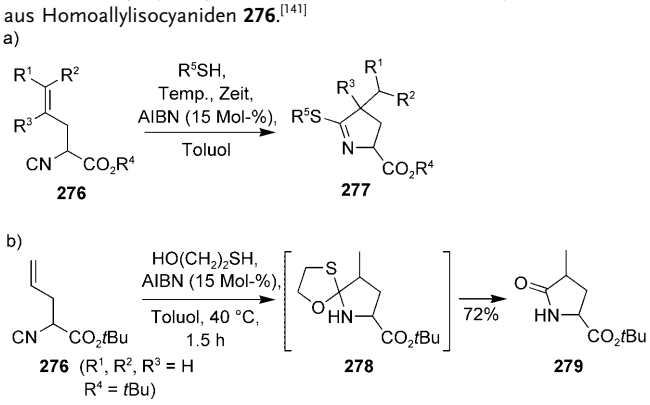
Interessanterweise unterliegen *ortho*-Alkinylphenylisocyanide **171**-R^1 bei Behandlung mit Diphenylditellurid oder einem Gemisch aus Diphenyldisulfid und Diphenylditellurid unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht einer Cyclisierung, bei der die entsprechenden 2,4-Di(telluro-phenyl)chinoline **275** gebildet werden.[139] Unter den gleichen Reaktionsbedingungen gehen auch *ortho*-Alkenylphenylisocyanide (**247**-R^1) Cyclisierungen zu Indolen **274**-R^1 ein.[140]



In Analogie zur Bildung von Indolen aus *ortho*-Alkenylphenylisocyaniden (**247**-R^1) liefern aliphatische Homoallylisocyanide vom Typ **276** in einer radikalinitiierten Reaktion mit Alkanthiolen die 2-Alkylthiopyrroline **277** (Tabelle 42).[141] Die Ausbeuten einer solchen 5-*exo-trig*-Cyclisierung sind hoch (74–85 %) für R^1 = H (siehe Tabelle 42, Reaktion a), fallen aber für Substrate mit größeren Substituenten signifikant ab, da der Angriff des zunächst gebildeten Thioimidoylradikals an der Doppelbindung gehindert ist. Die konkurrierende Zersetzung dieses anfänglich gebildeten Thioimidoylradikals durch dessen β-Fragmentierung zu Isothiocyanat und einem freien Radikal könnten zur Verringerung der Ausbeute an den Pyrrolinen **277** beitragen, wenn ein Thiol mit einem Radikal-stabilisierenden Rest (z. B. $R^5 = CH_2CO_2Me$) verwendet wird. Für diesen Fall konnte gezeigt werden, dass die Reaktion bei niedrigen Temperaturen (bis zu −60 °C) und bei photochemischer Initiierung selektiver abläuft und dadurch fast ausschließlich die Pyrroline **277** liefert.[141b]

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Tabelle 42: 5-(Alkylthio)-Δ^1-thiopyrroline **277** und das Pyrrolidinon **279** aus Homoallylisocyaniden **276**.[141]



R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	T [°C]	t [h]	**277** [%]
H	H	H	*t*Bu	Ph	110	1.0	74
H	H	H	Et	Et	40	1.5	85
H	Me	Me	Et	$(CH_2)_3CO_2Me$	85	2.0	84
Me	H	H	*t*Bu	Ph	110	1.5	30
H	Me	Me	Et	CH_2CO_2Me	45	3.0	38
H	Me	Me	Et	CH_2CO_2Me	−60[a]	8.5	78

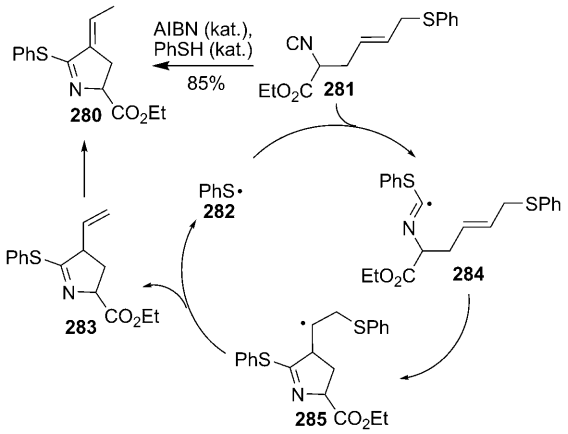
[a] Bestrahlung mit einer Hanovia-E-H4-Lampe.

Mercaptoethanol reagiert bei radikalischer Initiierung prinzipiell auf die gleiche Weise mit dem unsubstituierten 2-Allylisocyanoessigsäureester **276**, ergibt aber letztendlich das Pyrrolidin-2-on **279**, das vermutlich aus dem intermediär gebildetetn Thioacetal **278** hervorgeht,[141b] das seinerseits durch eine intramolekulare Addition der Hydroxygruppe an die Doppelbindung des Imins im anfänglich gebildeten Cyclisierungsprodukt vom Typ **277** gebildet wurde (Tabelle 42, Reaktion b).[141b]

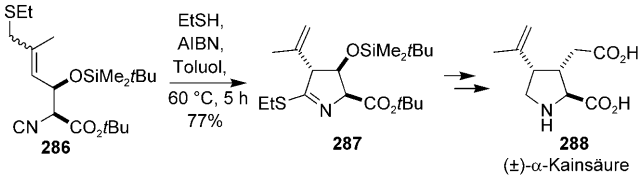
Alkenylisocyanoessigsäureester vom Typ **281** mit einem Phenylthiosubstituenten in der zweiten allylischen Position gehen in Gegenwart katalytischer Mengen eines Thiols als Radikalstarter eine Cyloisomerisierung zu 3-Ethyliden-2-phenylthio-Δ^1-pyrrolincarbonsäureestern **280** ein. Dafür wird in Erwägung gezogen, dass die anfängliche Addition eines Phenylthiylradikals (**282**) an die Isocyanogruppe von **281** das Thioimidoylradikal **284** bildet, das seinerseits einer *5-exo-dig*-Cyclisierung zu **285** unterliegt. Aus **285** wird durch eine β-Eliminierung ein Phenylthiylradikal (**282**) freigesetzt unter Bildung des 3-Ethenyl-2-thiophenylpyrrolins **283**, das abschließend zur isolierten Verbindung **280** isomerisiert (Schema 32).[141b]

Von großer Bedeutung ist die Tatsache, dass diese thiolvermittelten und -katalysierten radikalischen Cyclisierungen mit geeigneten Substraten stereoselektiv verlaufen.[142] So wurde bei der durch Ethanthiol katalysierten Isomerisierung des isocyanosubstituierten *tert*-Butylesters **286** nur ein einziges Diastereomer des 2-Ethylthiopyrrolins **287** in 77 % Ausbeute isoliert. Letzteres wurde erfolgreich als Schlüsselintermediat in einer Totalsynthese von (±)-α-Kainsäure **288** eingesetzt (Schema 33).[143]

Analog zum Allylisocyanoessigsäureester **276** reagieren Propargylisocyanoessigsäureester **290** unter radikalischer Initiierung über 5-*exo-trig*-Cyclisierungen mit Thiolen zu den 3-



Schema 32. Durch Phenylthioradikale katalysierte Cycloisomerisierung von 2-(4-Phenylthiobut-2-en-1-yl)isocyanoessigsäureethylester (**281**) zu 3-Ethyliden-2-phenylthio-Δ^1-pyrrolincarbonsäureethylester (**280**).[141b]



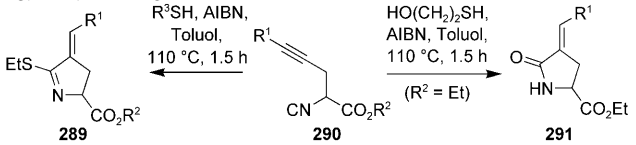
Schema 33. Durch das Ethylthioradikal katalysierte Cyclisierung eines 2-(4-Ethylthiobut-2-en-1-yl)isocyanoessigsäureesters zum Schlüsselintermediat **287** in einer Totalsynthese von (±)-α-Kainsäure (**288**).[143]

Alkylidenpyrrolinen **289** und mit Mercaptoethanol zu den 3-Alkylidenpyrrolidin-2-onen **291** (Tabelle 43).[141b]

Es stellte sich heraus, dass durch den Einsatz der Mikrowellen-Blitzheizungstechnik die Reaktionszeiten solcher Alkanthiol-vermittelten (-katalysierten) Cyclisierungen von Allyl- und Propargylisocyanoessigsäureestern drastisch verkürzt und die Endprodukte in höheren Ausbeuten gebildet werden.[145] Vor kurzem wurden die gleichen Typen von Transformationen erfolgreich auch an der festen Phase mit polymergebundenen Allylisocyanoessigsäureestern durchgeführt.[145]

Diverse radikalinitiierte Kaskaden-Cocyclisierungen mit Isocyaniden – ein Beispiel hierfür ist die in Schema 34 abgebildete Synthese des Tumortherapeutikums (20*S*)-Camptothecin (**293**)[146] – wurden bereits von Curran et al. in einem

Tabelle 43: Durch Alkylthioradikale initiierte Cyclisierungen eines Propargylisocyanoessigsäureesters **290**.[141b]



R^1	R^2	R^3	**289** [%]	R^1	**291** [%]
$SiMe_2$*t*Bu	*t*Bu	Et	72	$SiMe_2$*t*Bu	81
$SiMe_2$*t*Bu	Et	$(CH_2)_2CO_2Me$	60	$SiPh_2$*t*Bu	84
$SiPh_2$*t*Bu	Et	Et	90		

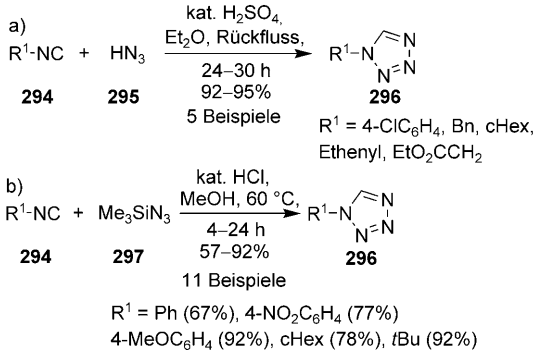
 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Schema 34. Beispiel einer radikalinitiierten Kaskaden-Cocyclisierung unter Einbezug von Phenylisocyanid in der Synthese von (20*S*)-Camptothecin (**293**).[146]

Übersichtsartikel zusammengefasst[147] und gehen über den Rahmen dieses Aufsatzes hinaus.[148]

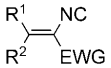
5. Andere Cocyclisierungen

Die Reaktion von Isocyaniden **294** mit Stickstoffwasserstoffsäure (**295**) ist seit beinahe einem Jahrhundert als ein Weg zu 1-substituierten Tetrazolen **296** bekannt (Schema 35,



Schema 35. 1-Substituierte Tetrazole **296** aus Isocyaniden **294**.[149c, 150a]

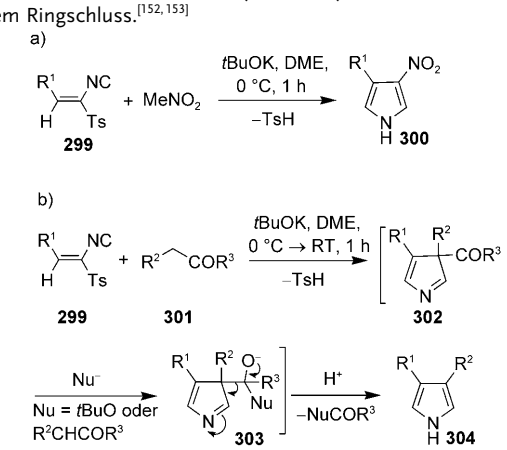
Reaktion a). Die Produkte werden in hohen Ausbeuten erhalten, sofern die Reaktion in Diethylether unter Rückfluss in Gegenwart von Schwefelsäure als Katalysator und einem großen Überschuss (6 Äquiv.) an Stickstoffwasserstoffsäure durchgeführt wird.[149] Alternativ lässt sich Trimethylsilylazid (1.5 Äquiv.) verwenden, um Stickstoffwasserstoffsäure in Methanol zu erzeugen und deren In-situ-Reaktion bei 60 °C herbeizuführen. Mit dieser Variante wurde eine große Auswahl an substituierten Isocyaniden eingesetzt, und die entsprechenden 1-substituierten Tetrazole **296** wurden in zumeist hohen Ausbeuten erhalten (Schema 35, Reaktion b).[150]



298

α,β-Ungesättigte Isocyanide vom Typ **298** sind weitere vielseitige Bausteine zum Aufbau von N-Heterocyclen. Nucleophile lassen sich an die Doppelbindung dieser Michael-Akzeptoren addieren, und bestimmte so gebildete Addukte können anschließend durch eine intramolekulare Addition an die Isocyanogruppe eine Cyclisierung eingehen. Auf diese Weise reagieren 1-Isocyano-1-tosyl-1-alkene **299**, die bequem durch Kondensation eines Aldehyds mit TosMIC hergestellt werden können,[151] in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylat mit Nitromethan in hohen Ausbeuten zu den 3 Nitropyrrolen **300** (Tabelle 44, Reaktion a).[152] Acetonitril und Essigsäureethylester reagierten unter den gleichen Bedingungen allerdings nicht, was vermutlich auf ihre verringerte C,H-Acidität zurückzuführen ist.[153]

Tabelle 44: 3,4-Disubstituierte Pyrrole **300** und **304** durch Michael-Addition von Carbanionen an 1-Isocyano-1-tosyl-1-alkene **299** mit nachfolgendem Ringschluss.[152, 153]



R^1	**300** [%]	R^1	R^2	R^3	**304** [%]
Ph	94	Ph	CN	OEt	99
4-ClC_6H_4	86	Ph	CO_2Et	OEt	70
4-$MeOC_6H_4$	88	*n*Bu	CO_2Et	Me	62
*t*Bu	91	Ph	PhCO	Ph	61
		Ph	Me	Ph	73
		Ph	Ph	Ph	57

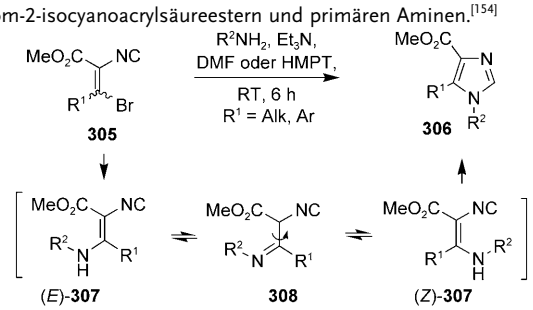
Einige weitere Carbanionen C,H-acider Verbindungen vom Typ **301**, z. B. deprotonierter Cyanoessigsäureethylester, Malonsäurediethylester, Acetessigsäureethylester usw., wurden erfolgreich in Reaktionen mit **299** eingesetzt, um 3,4-disubstituierte Pyrrole **304** zu erhalten (Tabelle 44, Reaktion b).[153] Einerseits erhöht eine zusätzliche Ester- oder Ketocarbonylgruppe die C,H-Acidität der benachbarten Methylengruppe auf das benötigte Niveau, andererseits werden diese nachfolgend sauber durch einen Angriff der im Reaktionsgemisch vorhandenen Nucleophile wieder abgespalten und verbleiben somit nicht im Endprodukt.

3-Brom-2-isocyanoacrylsäureester **305** (BICA) reagieren auf analoge Weise mit primären Aminen zu den 1,5-disubstituierten Imidazol-4-carbonsäureestern **306** (Tabelle 45).[154] Aliphatische Amine ergaben gute Ausbeuten, wohingegen die Aubeuten mit Anilinen wesentlich geringer ausfielen und Aniline mit Akzeptorsubstituenten wie *para*-Aminobenzoesäuremethylester überhaupt nicht reagierten. Diese Transformation beginnt vermutlich mit einer Michael-Addition des Amins an die Doppelbindung mit nachfolgender Eliminierung von Bromid unter Bildung der miteinander im Gleichgewicht stehenden Enamine (*E*)-**307** und (*Z*)-**307**. (*Z*)-**307** geht dann eine basenkatalysierte intramolekulare Addition der Amino- an die Isocyanogruppe unter Cyclisierung zu den Imidazolen **306** ein (Tabelle 45).[154]

5-Substituierte Thiazol-4-carbonsäuremethylester **309** können in guten Ausbeuten durch Reaktion von 3-Brom-2-

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

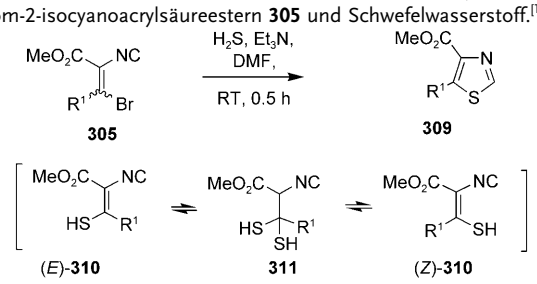
Tabelle 45: 1,5-disubstituierte Imidazol-4-carbonsäureester **306** aus 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureestern und primären Aminen.[154]



R^1	R^2	**306** [%]
Ph	$PhCH_2$	80
Ph	Ph	52
Ph	$4\text{-}MeOC_6H_4$	62
*i*Pr	Ph	63
Et_2CH	Ph	34

isocyanoacrylsäureestern **305** mit Schwefelwasserstoff erhalten werden (Tabelle 46).[155] Basierend auf ergänzenden mechanistischen Untersuchungen schlagen die Autoren vor, dass

Tabelle 46: 5-Substituierte Thiazol-4-carbonsäuremethylester aus 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureestern **305** und Schwefelwasserstoff.[155]

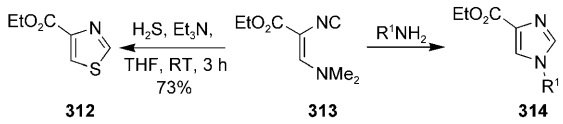


R^1	**309** [%]
$CH_2CH(CH_3)_2$	89
$CH(C_2H_5)_2$	71
C_6H_{13}	73
Ph	83
$4\text{-}ClC_6H_4$	82

zunächst der Bromsubstituent in den beiden Diastereomeren **305** jeweils unter Erhaltung der Doppelbindungskonfiguration von einer Thiogruppe formal substituiert wird. Die so gebildeten 3-Hydrothio-2-isocyanoessigsäureester (*E*)- und (*Z*)-**310** äquilibrieren über das durch eine Michael-Addition von Schwefelwasserstoff gebildete Dithiol **311**, und das (*Z*)-Isomer (*Z*)-**310** cyclisiert irreversibel zu **309**.

3-(Dimethylamino)-2-isocyanoacrylsäureester vom Typ **313** haben zahlreiche Anwendungen in isocyanidbasierten Mehrkomponentenreaktionen und zur Synthese von Heterocyclen gefunden.[156] Die Reaktion von **313** mit Schwefelwasserstoff und mit primären Aminen führte auf eine ähnliche Weise wie die von 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureester **305** über eine Michael-Addition mit nachfolgender Eliminierung von Dimethylamin sowie anschließender Cyclisierung zu Thiazolcarbonsäureestern **312** bzw. Imidazolcarbonsäureestern **314** (Tabelle 47).[157,158a,b] Später wurden für Festphasensynthesen von Imidazol-4-carbonsäuren an Wang-Harz gebundene 3-(Dimethylamino)-2-isocyanoacrylsäureester verwendet.[158c]

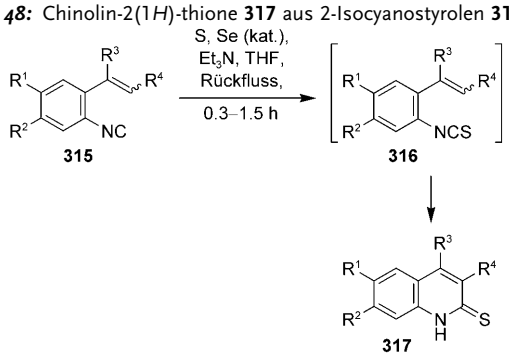
Tabelle 47: Reaktionen von 3-(Dimethylamino)-2-isocyanoacrylsäureethylester **313** mit Schwefelwasserstoff[157] und Aminen.[158]



R^2	*T* [°C]	*t* [h]	**314** [%]
$Ph(CH_2)_2$	70	1.5	74
$PhCH_2$	70	2	80
cC_5H_{11}	70	2	89
*t*Bu	140	48	62
Ph	70	72	31

Kobayashi et al. haben gezeigt, dass Isocyanostyrole **315** selenkatalysiert Schwefel addieren unter Bildung der instabilen Isothiocyanostyrole **316**, die sofort in moderaten bis guten Ausbeuten zu den Chinolin-2(1*H*)-thionen **317** cyclisieren (Tabelle 48).[160] Die gleiche Arbeitsgruppe beschrieb

Tabelle 48: Chinolin-2(1*H*)-thione **317** aus 2-Isocyanostyrolen **315**.[160]



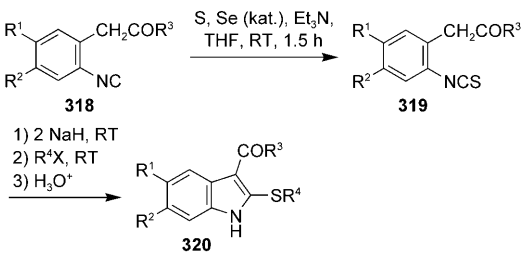
R^1	R^2	R^3	R^4	**317** [%]
H	H	*p*-Tol	H	79
H	H	$3,4\text{-}(MeO)_2C_6H_3$	H	91
H	H	Me	H	37
OMe	OMe	Ph	H	58
H	H	Ph	Me	74

zuvor eine analoge Synthese von Chinolin-2(1*H*)-onen durch eine In-situ-Oxidation von Isocyanostyrolen **315** zu kurzlebigen Isocyanatostyrolen und deren anschließende Cyclisierung.[159]

Arylisothiocyanate mit einer *ortho*-Acetyl- oder einer *ortho*-Acetoxyfunktion **319**, die unter ähnlichen Bedingungen wie die Isothiocyanatostyrole **316** aus den entsprechenden Isocyaniden **318** in situ erzeugt wurden, cyclisieren bei Behandlung mit Natriumhydrid und ergeben durch nachfolgendes Abfangen mit Alkylhalogeniden die 3-substituierten 2-(Alkylsulfanyl)indole **320** (Tabelle 49).[161]

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

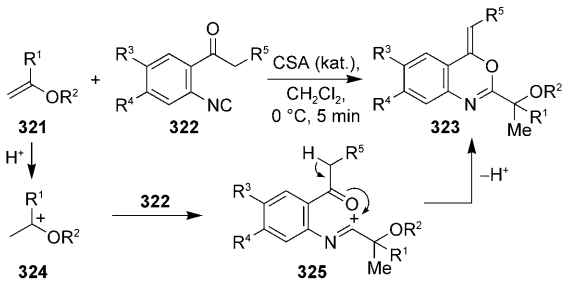
Tabelle 49: Synthese von 3-substituierten 2-(Alkylsulfanyl)indolen **320**.[161]



R^1	R^2	R^3	R^4X	**319** [%]
H	H	Me	MeI	71
H	H	Ph	BnBr	64
Cl	H	Et	$NCCH_2Br$	91
OMe	H	OEt	MeI	88
H	Me	OEt	MeI	82

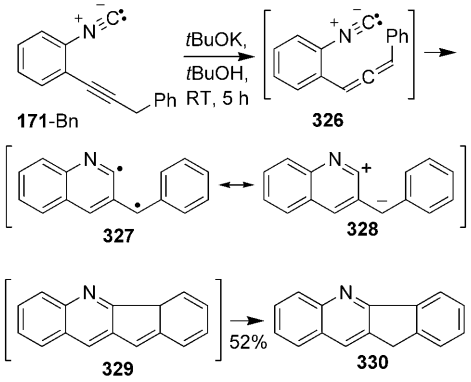
Unter Katalyse durch Campher-10-sulfonsäure (CSA) gehen 2-Isocyanophenylketone vom Typ **322** mit Vinylethern **321** Cocyclisierungen ein, wobei in moderaten bis guten Ausbeuten die 4-Alkyliden-4*H*-3,1-benzoxazine **323** gebildet werden (Tabelle 50).[162] Man nimmt an, dass das durch Protonierung des Vinylethers **321** entstehende Carbokation **324** von der Isocyanogruppe in **322** zum kurzlebigen Imidoylkation **325** abgefangen wird. In diesem Intermediat greift der Carbonylsauerstoff intramolekular am elektrophilen Kohlenstoff an, und eine anschließende Deprotonierung liefert die Produkte **323**.

Tabelle 50: 4-Alkyliden-4*H*-3,1-benzoxazine **323** durch säurekatalysierte Cocyclisierung von 2-Isocyanophenylketonen **322** und Vinylethern **321**.[162]



R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	**323** [%]
H	Et	H	H	H	61
H	Et	Cl	H	Me	54
Me	Me	H	Cl	Me	85
Me	Me	OMe	OMe	Me	49

Vor kurzem wurde ein interessantes Beispiel einer formalen intramolekularen [4+1]-Cycloaddition des *ortho*-Allenylphenylisocyanids **326** beschrieben, das in situ durch eine baseninduzierte Isomerisierung des Alkinylderivats **171**-Bn erzeugt worden war (Schema 36).[163] Die Autoren schlagen vor, dass die Reaktion über das im Sinne einer Myers-Saito-Cyclisierung gebildete kurzlebige Diradikal-Intermediat **327** und dessen intramolekulare Radikal-Radikal-Kupplung verläuft. Die zweite Cyclisierung kann man auch als intramolekulare elektrophile Substitution in der zwitterionischen Form **328** formulieren. Abschließend würde eine prototrope Umlagerung von **329** zum Inden-anellierten Chinolin **330** führen.[163]



Schema 36. Formale intramolekulare [4+1]-Cycloaddition von *ortho*-Allenylphenylisocyanid **326** und Bildung eines Inden-anellierten Chinolins **330**.[163]

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Bandbreite an Transformationen, die Isocyanide auf dem Weg zu N-Heterocyclen eingehen können, ist nahezu ebenso vielfältig und facettenreich wie die organische Chemie insgesamt. Die in diesem Aufsatz behandelten Reaktionen umfassen lediglich solche Beispiele, in denen sowohl das Kohlenstoff- als auch das Stickstoffatom der Isocyanogruppe in das heterocyclische Produkt eingebaut werden. Der größte Teil dieser katalytischen oder baseninduzierten Prozesse verläuft auf einem von zwei möglichen Wegen: Entweder folgt einer anfänglichen Deprotonierung des Isocyanids eine Addition des deprotonierten Isocyanids an eine geeignete funktionelle Gruppe begleitet oder gefolgt von einer Cyclisierung, oder der Addition eines passenden Reagens an die Isocyanogruppe (oder deren Insertion in eine andere funktionelle Gruppe wie z. B. einem Acylhalogenid) schließt sich eine Cyclisierung des so gebildeten reaktiven Intermediats an. Baseninduzierte anionische Cyclisierungen werden durch mehrere radikalinitiierte (-katalysierte) Prozesse, einige übergangsmetallkatalysierte (-vermittelte) Reaktionen ebenso wie organokatalytische Transformationen ergänzt. Manche Cyclisierungen verlaufen mit hoher Stereo- und Enantioselektivität. Die Vielseitigkeit und die experimentelle Einfachheit solcher Reaktionen spiegeln sich in der Synthese verschiedener Naturstoffe oder zumindest Vorstufen hiervon wider. Obwohl ein wesentlicher Teil der Isocyanidchemie, insbesondere der Synthese von N-Heterocyclen, in den vergangenen 30 bis 40 Jahren erforscht wurde, ist absehbar, dass auch in der Zukunft noch viele weitere neue Anwendungen entdeckt werden. Bereits jetzt ist offensichtlich, dass das Interesse für neue metallkatalysierte Prozesse stetig steigt.

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Wir bedanken uns bei allen Autoren, deren Namen in den Literaturhinweisen aufgelistet sind, für ihre Beiträge zur Chemie der Isocyanide. Für die finanzielle Unterstützung danken wir dem Land Niedersachsen, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Firma BayerCropScience AG und der Evonik-Stiftung (Promotionsstipendium für A.V.L.)

Eingegangen am 5. Februar 2010
Online veröffentlicht am 4. November 2010

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

[1] In einigen früheren Berichten bezogen sich die Autoren auf Isocyanide, betrachteten sie aber als Cyanide: a) E. Meyer, *J. Prakt. Chem.* **1856**, *68*, 279–295; b) W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316–321.

[2] a) A. Gautier, *Ann. Chem. Pharm.* **1868**, *146*, 119–124; in einer früheren Publikation wurden Isocyanide als neue Isomere von Cyaniden zwar erwähnt, aber nicht ausführlich beschrieben: A. Gautier, *Ann. Chem. Pharm.* **1867**, *142*, 289–294.

[3] A. W. Hofmann, *Ann. Chem. Pharm.* **1867**, *144*, 114–120.

[4] a) I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702–703; b) I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer, K. Offermann, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 492–504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472–484.

[5] a) W. P. Weber, G. W. Gokel, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1637–1640; b) W. P. Weber, G. W. Gokel, I. K. Ugi, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 530–531.

[6] Eine allgemeine Übersicht hierzu: a) M. Suginome, Y. Ito in *Science of Synthesis, Vol. 19* (Hrsg.: S.-I. Murahashi), Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 445–530.

[7] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734–742.

[8] Übersichten: a) I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9–22; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 8–21; b) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; c) H. Bienayme, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321–3329; d) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144; e) V. Nair, C. Rajesh, A. U. Vinod, S. Bindu. A. R. Sreekanth, J. S. Mathen, L. Balagopal, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 899–907; f) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89; g) L. El Kaim, L. Grimaud, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153–2171.

[9] a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**; b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **1995**; c) Y. Ito, M. Suginome in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi, A. de Meijere), Wiley, New York **2002**.

[10] Übersichten zu Metallisocyanidkomplexen: a) Y. Yamamoto, H. Yamazaki, *Coord. Chem. Rev.* **1972**, *8*, 225–239; b) P. M. Treichel, *Adv. Organomet. Chem.* **1973**, *11*, 21–86; c) E. Shingleton, H. E. Oosthuizen, *Adv. Organomet. Chem.* **1983**, *22*, 209–310.

[11] M. Suginome, Y. Ito, *Adv. Polym. Sci.* **2004**, *171*, 77–136 (Polymersynthese).

[12] S. Marcaccini, T. Torroba, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 141–208.

[13] Repräsentative Beispiele: a) N. Chatani, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2166–2170; b) E. Kroke, S. Willms, M. Weidenbruch, W. Saak, S. Pohl, H. Marsmann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3675–3678; c) S. Kamijo, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11940–11945; d) N. Chatani, M. Oshita, M. Tobisu, Y. Ishii, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812–7813; e) G. Bez, C.-G. Zhao, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4991–4993; f) M. Oshita, K. Yamashita, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761–766; g) P. Fontaine, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1555–1558.

[14] M. A. Mironov, M. N. Ivantsova, V. S. Mokrushin, *Mol. Diversity* **2003**, *6*, 193–197.

[15] U. Schöllkopf, F. Gerhart, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 842–843; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 805–806.

[16] Übersichten hierzu: a) D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 878–893; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 789–804; b) U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 351–360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 339–348; c) U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1347–1355; d) K. Matsumoto, T. Moriya, M. Suzuki, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1985**, *43*, 764–776.

[17] M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, C. D. Smith, G. K. Tranmer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5231–5234.

[18] a) R. S. Bon, C. Hong, M. J. Bouma, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, M. Lutz, A. L. Spek, R. V. A. Orru, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759–3762; b) R. S. Bon, C. Hong, B. van Vliet, N. E. Sprenkels, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, C. V. Stevens, M. Swart, F. M. Bickelhaupt, M. Groen, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542–3553; c) R. S. Bon, C. Hong, M. J. Bouma, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, M. Lutz, A. L. Spek, R. V. A. Orru, *Org. Lett.* **2006**, *5*, 3759–3762; d) N. Elders, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, E. Ruijter, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135–6142.

[19] R. S. Bon, F. J. J. de Kanter, M. Lutz, A. L. Spek, M. C. Jahnke, F. E. Hahn, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *Organometallics* **2007**, *26*, 3639–3650.

[20] a) D. D. Davey, P. W. Erhardt, E. H. Cantor, S. S. Greenberg, W. R. Ingebretsen, J. Wiggins, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2671–2677; b) G. S. M. Sundaram, B. Singh, C. Venkatesh, H. Ila, H. Junjappa, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5020–5023; c) A. Cappelli, G. Giuliani, M. Anzini, D. Riitano, G. Giorgi, S. Vomero, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6850–6859.

[21] a) D. H. R. Barton, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1098–1100; b) D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587–7598; c) J. L. Sessler, A. Mozattari, M. Johnson, *Org. Synth.* **1992**, *70*, 68–77.

[22] Übersichten zur Barton-Zard-Pyrrolsynthese: a) N. Ono, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 243–284; b) G. W. Gribble in *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry* (Hrsg.: J.-J. Li, E. J. Corey), Wiley, Hoboken, **2005**, S. 70–78.

[23] A. R. Coffin, M. A. Roussell, E. Tserlin, E. T. Pelkey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6678-6681.

[24] T. D. Lash, J. R. Belletini, J. A. Bastian, K. B. Couch, *Synthesis* **1994**, 170–172.

[25] J. Tang, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7793–7802.

[26] A. Bhattacharya, S. Cherukuri, R. E. Plata, N. Patel, V. Tamez, Jr., J. A. Grosso, M. Peddicordb, V. A. Palaniswam, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5481–5484.

[27] a) N. Ono, H. Hironaga, K. Ono, S. Kaneko, T. Murashima, T. Ueda, C. Tsukamura, T. Ogawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 417–423; b) T D. Lash, P. Chandrasekar, A. T. Osuma, S. T. Chaney, J. D. Spence, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8455–8469.

[28] a) T. Murashima, K. Fujita, K. Ono, T. Ogawa, H. Uno, N. Ono, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1403–1407; b) T. Murashima, R. Tamai, K. Fujita, H. Uno, N. Ono, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *46*, 8391–8394.

[29] a) P. Magnus, P. Halazy, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1421–1424; b) G. Haake, D. Struve, F.-P. Montforts, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9703–9704; c) D. P. Arnold, L. Burgess-Dean, J. Hubbard, M. A. Rahman, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 969–974; d) Y. Abel, F.-P. Montforts, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1745–1748; e) W. Schmidt, F.-P. Montforts, *Synlett* **1997**, 903–904; f) S. Ito, T. Murashima, N. Ono, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3161–3165; g) Y. Abel, E. Haake, G. Haake, W. Schmidt, D. Struve, A. Walter, F.-P. Montforts, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1978–

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

1996; h) H. Uno, M. Tanaka, T. Inoue, N. Ono, *Synthesis* **1999**, *3*, 471 – 474.

[30] a) W. Huebsch, R. Angerbauer, P. Fey, H. Bischoff, D. Petzinna, D. Schmidt, G. Thomas, Eur. Pat. Appl., Bayer AG, EP 0334147(A1), **1989**; b) J. L. Bullington, R. R. Wolff, P. F. Jackson, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9439 – 9442.

[31] N. C. Misra, K. Panda, H. Ila, H. Junjappa, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1246 – 1251.

[32] Y. Fumoto, T. Eguchi, H. Uno, N. Ono, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6518 – 6521.

[33] U. Robben, I. Lindner, W. Gärtner, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11303 – 11311.

[34] N. Ono, H. Kawamura, M. Bougauchi, K. Maruyama, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7483 – 7496.

[35] A. M. van Leusen, G. J. M. Boerma, R. B. Helmholdt, H. Siderius, J. Strating, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2367 – 2368. Übersichten: D. van Leusen, A. M. van Leusen, *Org. React.* **2001**, *57*, 417 – 666; V. K. Tandon, S. Rai, *Sulfur Rep.* **2003**, *24*, 307 – 385.

[36] Übersichten: a) A. M. van Leusen, D. van Leusen in *Encyclopedia for Organic Synthesis, Vol. 7* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 4973 – 4979; b) A. M. van Leusen, *Lect. Heterocycl. Chem.* **1980**, *5*, S111 – S122.

[37] a) A. M. van Leusen, B. E. Hoogenboom, H. Siderius, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2369 – 2372; b) B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5637 – 5638; c) B. Wu, J. Wen, J. Zhang, J. Li, Y.-Z. Xiang, X.-Q. Yu, *Synlett* **2009**, 500 – 504.

[38] a) A. M. van Leusen, J. Wildeman, O. Oldenziel, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153 – 1159; b) R. ten Have, M. Huisman, A. Meetsma, A. M. van Leusen, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11355 – 11368.

[39] Anwendungen arylsubstituierter Tosylmethylisocyanide zur Synthese von Imidazolen: a) J. Sisko, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4529 – 4531; b) J. Sisko, A. J. Kassick, M. Mellinger, J. J. Filan, A. Allen, M. A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516 – 1524.

[40] Synthese von an weitere heterocyclische Systeme kondensierte Imidazole unter Verwendung von TosMIC: a) P. Chen, J. C. Barrish, E. Iwanowicz, J. Lin, M. S. Bednarz, B.-C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4293 – 4295; b) B.-C. Chen, R. Zhao, M. S. Bednarz, B. Wang, J. E. Sundeen, J. C. Barrish, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 977 – 979.

[41] a) A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337 – 5340; b) D. van Leusen, E. Flentge, A. M. van Leusen, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4639 – 4644; c) *J.* Qin, J. Zhang, B. Wo, Z. Zheng, M. Yang, X. Yu, Chin. *J. Chem.* **2009**, 27, 1782 – 1788; d) I. R. Baxendale, C. D. Buckle, S. V. Ley, L. Tamborini, *Synthesis* **2009**, 1485 – 1493.

[42] H. P. Dijkstra, R. ten Have, A. M. van Leusen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5332 – 5338.

[43] D. Sanchez-Garcia, J. I. Borell, S. Nonell, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 77 – 79.

[44] N. D. Smith, D. Huang, N. D. P. Cosford, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3537 – 3539.

[45] J. H. Chang, H. Shin, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 291 – 293.

[46] R. Zhu, L. Xing, Y. Liu, F. Deng, X. Wang, Y. Hu, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *693*, 3897 – 3901.

[47] a) J. Moskal, R. van Stralen, D. Postma, A. M. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2173 – 2176; b) J. Moskal, A. M. van Leusen, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4131 – 4139.

[48] B. Wu, J. Wen, J. Zhang, J. Li, Y.-Z. Xiang, X.-Q. Yu, *Synlett* **2009**, *3*, 500 – 504.

[49] J. M. Atkins, E. Vedejs, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3351 – 3354.

[50] G. A. Molander, W. Febo-Ayala, L. Jean-Gerard, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3830 – 3833.

[51] J. M. Minguez, J. J. Vaquero, J. L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Bulla, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4263 – 4266.

[52] M. Suzuki, N. Yoneda, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1482.

[53] A. Baeza, J. Mendiola, C. Burgos, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4879 – 4882.

[54] A. R. Katritzky, Y. X. Chen, K. Yannakopoulou, P. Lue, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6657 – 6660.

[55] A. R. Katritzky, D. Cheng, R. P. Musgrave, *Heterocycles* **1997**, *44*, 67 – 70.

[56] O. Possel, A. M. van Leusen, *Heterocycles*, **1977**, *7*, 77 – 80.

[57] a) T. Saegusa, Y. Ito, H. Kinoshita, S. Tomita, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3316 – 3323; b) Y. Ito, T. Matsuura, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5781 – 5784.

[58] T. Hayashi, E. Kishi, V. Soloshonok, Y. Uozumi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4969 – 4972.

[59] R. Grigg, M. I. Lansdell, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025 – 2044.

[60] a) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405 – 6406; b) Y. Ito, M. Sawamura, M. Kobayashi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6215 – 6218; c) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 235 – 238; d) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253 – 5262; e) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 239 – 240; f) Y. Ito, M. Sawamura, H. Hamashima, T. Emura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4681 – 4684; g) T. Hayashi, M. Sawamura, Y. Ito, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1999 – 2012; eine Übersicht: h) E. M. Carreira, A. Fetters, C. Marti, *Org. React.* **2006**, *67*, 1 – 216.

[61] a) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6321 – 6324; b) M. Sawamura, Y. Ito, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2247 – 2250; c) Sawamura, Y. Ito, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5935 – 5936; d) M. Sawamura, Y. Nakayama, T. Kato, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1727 – 1732.

[62] a) S. D. Pastor, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2333 – 2334; b) A. Togni, R. Häusel, *Synlett* **1990**, 633 – 635; c) A. Togni, S. D. Pastor, G. Rihs, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, C21-C25; d) A. Togni, S. D. Pastor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1649 – 1664.

[63] a) R. Nesper, P. S. Pregosin, K. Püntener, M. Wörle, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2239 – 2249; b) F. Gorla, A. Togni, L. M. Venanzi, A. Albinati, F. Lianza, *Organometallics* **1994**, *13*, 1607 – 1616; c) J. M. Longmire, X. Zhang, M. Shang, *Organometallics* **1998**, *17*, 4374 – 4379; d) Y. Motoyama, H. Kawakami, K. Shimozono, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics* **2002**, *21*, 3408 – 3416.

[64] a) X.-T. Zhou, Y.-R. Lin, L.-X. Dai, J. Sun, L.-J. Xia, M.-H. Tang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1331 – 1334; b) X.-T. Zhou, Y.-R. Lin, L.-X. Dai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 855 – 862.

[65] Y.-R. Lin, X.-T. Zhou, L.-X. Dai, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1799 – 1803.

[66] J. Audin, K. S. Kumar, L. Eriksson, K. J. Szabo, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2585 – 2594.

[67] J. Aydin, A. Ryden, K. J. Szabo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1867 – 1870.

[68] D. Benito-Garagorri, V. Bocokic, K. Kirchner, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8641 – 8644.

[69] S. Kamijo, C. Kanazawa, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9260 – 9266.

[70] a) O. V. Larionov, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5809 – 5813; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5664 – 5667; b) A. V. Lygin, O. V. Larionov, V. S. Korotkov, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 227 – 236.

[71] S. Kamijo, C. Kanazawa, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2563 – 2566.

[72] D. Gao, H. Zhai, M. Parvez, T. G. Back, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8057 – 8068.

[73] Eine Übersicht hierzu: J. F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* **1981**, 841 – 870.

© 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

[74] C. Kanazawa, S. Kamijo, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10662 – 10663.
[75] H. Takaya, S. Kojima, S.-I. Murahashi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 421 – 424.
[76] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 701; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 672.
[77] a) Y. Ito, K. Kobayashi, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3532 – 3534; b) Y. Ito, K. Kobayashi, N. Seko, T. Saegusa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 73 – 84.
[78] Eine Übersicht zur Synthese von Indolen ausgehend von Isocyaniden: J. Campo, M. Garcia-Valverde, S. Marcaccini, M. J. Rojo, T. Torroba, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 757 – 765.
[79] Y. Ito, Y. Inubushi, T. Sugaya, K. Kobayashi, T. Saegusa, *Bull. Acad. Vet. Fr. Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1978**, *51*, 1186 – 1188.
[80] Y. Ito, K. Kobayashi, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2030 – 2032.
[81] Y. Ito, T. Konoike, T. Saegusa, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *85*, 395 – 401.
[82] Y. Ito, K. Kobayashi, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2087 – 2090.
[83] Y. Ito, K. Kobayashi, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1039 – 1042.
[84] Zu Synthesen spezieller *ortho*-Alkylphenylisocyanide und der entsprechenden Indole durch stellvertretende nucleophile Substitution von Wasserstoff an *m*-Nitrophenylisocyaniden siehe: K. Wojciechowski, M. Makosza, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4793 – 4794.
[85] Y. Ito, K. Kobayashi, M. Maeno, T. Saegusa, *Chem. Lett.* **1980**, 487 – 490.
[86] Y. Ito, K. Kobayashi, T. Saegusa, *Chem. Lett.* **1980**, 1563 – 1566.
[87] K. Kobayashi, S. Nagato, M. Kawakita, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **1995**, 575 – 576.
[88] A. V. Lygin, A. de Meijere, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 389 – 392.
[89] Das vergleichbare Gleichgewicht zwischen 2-deprotonierten (Benz)oxazolen und den entsprechenden acyclischen Isocyanoalkoholaten wurde bereits früher beobachtet: O. Bayh, H. Awad, F. Mongin, C. Hoarau, L. Bischoff, F. Trecourt, G. Queguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5190 – 5196.
[90] A. V. Lygin, A. de Meijere *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4554 – 4559.
[91] K. Kobayashi, T. Nakashima, M. Mano, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **2001**, 602 – 603.
[92] K. Kobayashi, K. Yoneda, T. Mizumoto, H. Umakoshi, O. Morikawa, H. Konishi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4733 – 4736.
[93] a) H. M. Walborsky, G. E. Niznik, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7778.
[94] G. E. Niznik, W. H. Morrison III, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 600 – 604.
[95] a) H. M. Walborsky, P. Ronman, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 731 – 734; b) J. Heinicke, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, C17-C21.
[96] A. Orita, M. Fukudome, K. Ohe, S. Murai, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 477 – 481.
[97] M. Suginome, T. Fukuda, Y. Ito, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1977 – 1979.
[98] Y. Ito, E. Ihara, M. Hirai, H. Ohsaki, A. Ohnishi, M. Murakami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 403 – 405.
[99] a) K. Kobayashi, K. Yoneda, M. Mano, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 76 – 77; b) K. Kobayashi, K. Yoneda, K. Miyamoto, O. Morikawa, H. Konishi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11639 – 11645.
[100] J. Ichikawa, Y. Wada, H. Miyazaki, T. Mori, H. Kuroki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1455 – 1458.
[101] J. Ichikawa, T. Mori, H. Miyazaki, Y. Wada, *Synlett* **2004**, 1219 – 1222.
[102] K. Kobayashi, D. Iitsuka, S. Fukamachi, H. Konishi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7523 – 7526.
[103] J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267 – 335.
[104] a) M. Westling, T. Livinghouse, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5389 – 5392; b) M. Westling, R. Smith, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1159 – 1165.
[105] Eine Übersicht: T. Livinghouse, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9947 – 9978.
[106] G. Luedtke, M. Westling, T. Livinghouse, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2209 – 2222.
[107] G. Luedtke, T. Livinghouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2369 – 2371.
[108] M. Westling, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 590 – 592.
[109] C. H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A. C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089 – 4095.
[110] a) D. J. Hughes, T. Livinghouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2373 – 2374; b) T. Kercher, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 805 – 812.
[111] L. El Kaim, L. Grimaud, S. Wagschal, *Synlett* **2009**, 1315 – 1317.
[112] R. Huisgen, J. Sauer, M. Seidel, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2885 – 2891.
[113] a) A. dos Santos, L. El Kaïm, L. Grimaud, C. Ronsseray, *Chem. Commun.* **2009**, 3907 – 3909; b) L. El Kaïm, L. Grimaud, A. Schiltz, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5235 – 5237.
[114] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Heterocycles* **1986**, *24*, 2003 – 2005.
[115] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, C. Polo, G. Valle, *Synthesis* **1989**, 641 – 643.
[116] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Heterocycles* **1986**, *24*, 2411 – 2413.
[117] Mechanistische Betrachtungen dieser Transformation: R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, G. Valle, *Synthesis* **1987**, 1138 – 1139.
[118] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4643 – 4646.
[119] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, C. Polo, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1855 – 1860.
[120] E. Bulka, K. D. Ahlers, E. Tucek, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1367 – 1372.
[121] a) N. Sonoda, G. Yamamoto, S. Tsutsumi, *Bull. Acad. Vet. Fr. Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1972**, *45*, 2937 – 2938; b) S. Fujiwara, T. Matsuya, H. Maeda, T. Shin-ike, N. Kambe, N. Sonoda, *Synlett* **1999**, 75 – 76.
[122] S. Fujiwara, Y. Asanuma, T. Shin-ike, N. Kambe, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8087 – 8090.
[123] L. L. Joyce, G. Evindar, R. A. Batey, *Chem. Commun.* **2004**, 446 – 447.
[124] H. Maeda, T. Matsuya, N. Kambe, N. Sonoda, S. Fujiwara, T. Shin-ike, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12159 – 12166.
[125] T. Saegusa, Y. Ito, K. Kobayashi, K. Hirota, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 6121 – 6124.
[126] T. Saegusa, Y. Ito, K. Kobayashi, K. Hirota, H. Yoshioka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 3310 – 3313.
[127] A. Lygin, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5138 – 5141.
[128] K. Onitsuka, M. Yamamoto, S. Suzuki, S. Takahashi, *Organometallics* **2002**, *21*, 581 – 583.
[129] K. Onitsuka, S. Suzuki, S. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6197 – 6199.
[130] a) W. D. Jones, W. P. Kosar, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5640 – 5641; b) G. C. Hsu, W. P. Kosar, W. D. Jones, *Organometallics* **1994**, *13*, 385 – 396.
[131] a) T. Fukuyama, X. Chen, G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127 – 3128; b) Y. Kobayashi, T. Fukuyama, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1043 – 1055; c) H. Tokuyama, Y. Kaburagi, X. Chen, T. Fukuyama, *Synthesis* **2000**, 429 – 434; eine Übersicht hierzu: d) H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 37 – 45.
[132] D. P. Curran in *Comprehensive Organic Synthesis*, *Vol. 4* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 4.2.

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

[133] H. Tokuyama, M. Watanabe, Y. Hayashi, T. Kurokawa, G. Peng, T. Fukuyama, *Synlett* **2001**, 1403 – 1406.
[134] a) S. Sumi, K. Matsumoto, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1891 – 1893; b) S. Sumi, K. Matsumoto, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8571 – 8587.
[135] S. Kobayashi, G. Peng, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1519 – 1522.
[136] N. Henry, J. Blu, V. Beneteau, J.-Y. Merour, *Synthesis* **2006**, *22*, 3895 – 3901.
[137] T. Mori, J. Ichikawa, *Synlett* **2007**, 1169 – 1171.
[138] a) J. D. Rainier, A. R. Kennedy, E. Chase, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6325 – 6327; b) J. D. Rainier, A. R. Kennedy, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6213 – 6216.
[139] T. Mitamura, K. Iwata, A. Ogawa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3422 – 3424.
[140] T. Mitamura, Y. Tsuboi, K. Iwata, K. Tsuchii, A. Nomoto, M. Sonoda, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5953 – 5957.
[141] a) M. D. Bachi, D. G. Lasanow, *Synlett* **1990**, 551 – 553; b) M. D. Bachi, A. Balanov, N. Bar-Ner, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752 – 7758.
[142] M. D. Bachi, A. Melman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6242 – 6244.
[143] a) M. D. Bachi, A. Melman, *Synlett* **1996**, 60 – 62; b) M. D. Bachi, N. Bar-Ner, A. Melman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7116 – 7124.
[144] M. Lamberto, D. F. Corbett, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1347 – 1349.
[145] M. Lamberto, D. F. Corbett, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8541 – 8543.
[146] a) D. P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5863 – 5864; b) H. Josien, S.-B. Ko, D. Born, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67 – 83.
[147] a) Eine Übersicht über radikalische Kaskadenreaktionen mit Isocyaniden: I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177 – 194.
[148] Einige kürzlich beschriebene radikalische Kaskadencyclisierungen von Isocyaniden: a) R. Leardini, D. Nanni, P. Pareschi, A. Tundo, G. Zanardi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8394 – 8399; b) L. Benati, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, P. Spagnolo, G. Zanardi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8669 – 8674; c) L. Benati, G. Calestani, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, P. Spagnolo, S. Strazzari, G. Zanardi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3454 – 3464; d) M. Minozzi, D. Nanni, G. Zanardi, G. Calestani, *Arkivoc* **2006**, *6*, 6 – 14.
[149] a) E. Oliver-Mandela, B. Alagna, *Gazz. Chim. Ital.* **1910**, *40 (II)*, 442; b) F. G. Fallon, R. M. Herbst, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 933 – 936; c) D. M. Zimmerman, R. A. Olofson *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 5081 – 5084.
[150] a) T. Jin, S. Kamijo, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9435 – 9437; b) V. V. Sureshbabu, N. Narendra, G. Nagendra *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 153 – 157.
[151] a) A. M. van Leusen, F. J. Schaart, D. van Leusen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1979**, *98*, 258; b) A. M. van Leusen, J. Wildeman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1982**, *101*, 202;.
[152] D. van Leusen, E. Flentge, A. M. van Leusen, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4639 – 4644.
[153] D. van Leusen, E. van Echten, A. M. van Leusen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2245 – 2249.
[154] a) K. Hiramatsu, K. Nunami, K. Hayashi, K. Matsumoto, *Synthesis* **1990**, 781 – 782; b) K. Nunami, M. Yamada, T. Fukui, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7635 – 7642; c) M. Yamada, T. Fukui, K. Nunami, *Synthesis* **1995**, 1365 – 1367.
[155] M. Yamada, T. Fukui, K. Nunami, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 257 – 260.
[156] Für eine Übersicht siehe: A. Dömling, K. Illgen, *Synthesis* **2005**, 662 – 667.
[157] U. Schöllkopf, P.-H. Porsch, H.-H. Lau, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1444 – 1446.
[158] a) H. Allgeier, Eur. Pat. Appl., EP0248414 A2, **1987**; b) C. J. Helal, J. C. Lucas, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4133 – 4134; c) B. Henkel, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2219 – 2221.
[159] K. Kobayashi, T. Kitamura, K. Yoneda, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **2000**, 798 – 799.
[160] K. Kobayashi, S. Fujita, S. Fukamachi, H. Konishi, *Synthesis* **2009**, 3378 – 3382.
[161] S. Fukamachi, H. Konishi, K. Kobayashi, *Synthesis* **2009**, 1786 – 1790.
[162] K. Kobayashi, Y. Okamura, H. Konishi, *Synthesis* **2009**, 1494 – 1498.
[163] X. Lu, J. L. Petersen, K. Wang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3277 – 3280.

© 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim