

Palladiumkatalysierte migratorische Insertion von Isocyaniden: eine neue Methode für die Kreuzkupplungschemie

Tjøstil Vlaar, Eelco Ruijter,* Bert U. W. Maes* und Romano V. A. Orru*

Heterocyclen · Homogene Katalyse · Isocyanide · Palladium · Synthesemethoden

Seit der Entdeckung der Ugi-Reaktion und ähnlicher Isocyanid-basierter Mehrkomponentenreaktionen sind Isocyanide wichtige Bausteine für die organische Synthese. In den letzten zehn Jahren fanden Isocyanide als vielseitige C_1 -Bausteine in der Palladiumkatalyse eine neue Anwendung. Palladiumkatalysierte Reaktionen, die unter Isocyanidinsertion ablaufen, bieten ein enormes Potenzial für die Synthese stickstoffhaltiger Feinchemikalien. In diesem Kurzaufsatz werden alle erzielten Erfolge auf diesem neu entstehenden Gebiet diskutiert.

1. Einleitung

Die Palladiumkatalyse ist in der organische Synthese von unbestrittener Bedeutung für die Bildung von C-C-, C-O- und C-N-Bindungen,^[1] und ihr Einfluss auf die Entwicklung moderner Synthesemethoden für die Produktion von Feinchemikalien ist erheblich.^[2] Es ist daher nicht überraschend, dass der Nobelpreis für Chemie 2010 an Heck, Negishi und Suzuki für ihre bahnbrechenden Beiträge auf diesem Gebiet verliehen wurde. Kohlenmonoxid (CO) ist ein wertvoller C_1 -Baustein in palladiumkatalysierten Prozessen und wird zur Einführung von Carbonylgruppen in komplexen Reaktionsprodukten eingesetzt (Abbildung 1a).^[3] Auch Heterocyclen können auf diese Weise atomökonomisch aufgebaut werden.^[4]

Isocyanide sind sehr vielseitige Reagentien, die in der organischen, medizinischen und kombinatorischen Chemie breite Anwendung finden (z.B. Mehrkomponentenreaktionen, Heterocyclensynthese und Cycloadditionen).^[5] Da Isocyanide und CO isoelektronisch sind (Abbildung 1b), zeigen

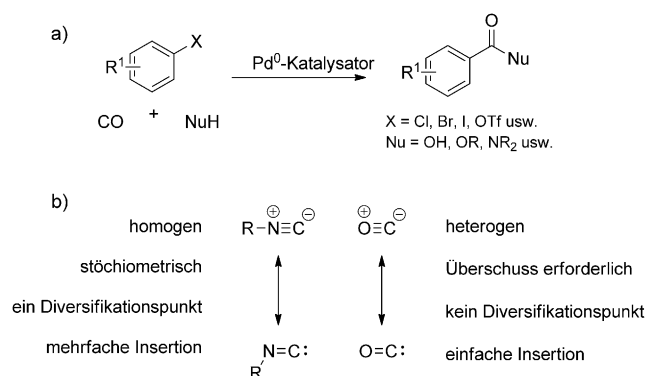


Abbildung 1. a) Typische CO-Insertionsreaktionen. b) Isoelektronische Reaktanten: RNC und CO.

sie eine ähnliche Reaktivität mit Palladium und gehen die gleichen Grundreaktionen ein. Trotzdem wurde der Verwendung von Isocyaniden in der Palladiumkatalyse viel weniger Aufmerksamkeit geschenkt. Palladium-Pinzettenkomplexe wurden zur Aktivierung von α -aciden Isocyaniden in [3+2]-Cycloadditionen genutzt,^[6] doch palladiumkatalysierte Reaktionen unter Insertion von Isocyaniden (imidoylierende Reaktionen), ähnlich den carbonylierenden Kreuzkupplungen, wurden kaum erwogen. Dies überrascht, da die Nutzung von Isocyaniden wesentliche Vorteile aufweist. Isocyanide können als Flüssigkeiten oder Feststoffe leicht gehandhabt und daher in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden, während CO, ein toxisches Gas, normalerweise im Über-

[*] T. Vlaar, Dr. E. Ruijter, Prof. Dr. R. V. A. Orru

Department of Chemistry & Pharmaceutical Sciences and Amsterdam Institute for Molecules Medicines and Systems (AIMMS), VU University Amsterdam
De Boelelaan 1083, 1081 HV, Amsterdam (Niederlande)
E-Mail: e.ruijter@vu.nl
r.v.a.orr@vu.nl

Prof. Dr. B. U. W. Maes
Organic Synthesis, Department of Chemistry, University of Antwerp
Groenenborgerlaan 171, 2020 Antwerp (Belgien)
E-Mail: bert.maes@ua.ac.be

schuss und unter hohen Drücken verwendet wird. Wesentlich ist jedoch, dass Isocyanide vielseitig und daher flexibler einsetzbar sind. Folglich bieten palladiumkatalysierte Reaktionen unter Insertion von Isocyaniden hervorragende Möglichkeiten für die Synthese von Feinchemikalien, die eine Stickstofffunktion enthalten. Es ist daher nicht überraschend, dass diese Art der Chemie in den letzten Jahren zunehmend Interesse auf sich gezogen hat (Abbildung 2).

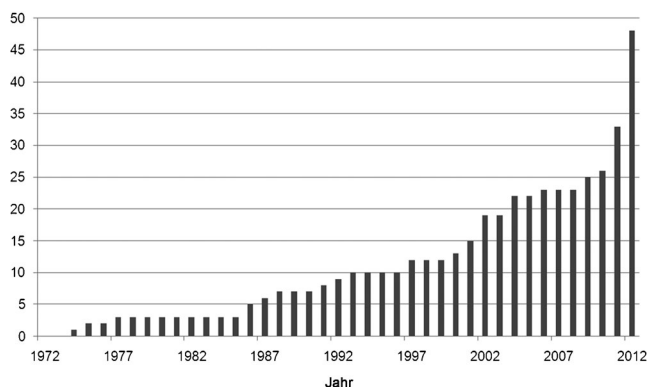


Abbildung 2. Gesamtanzahl an Veröffentlichungen zu palladiumkatalysierten Reaktionen, die Isocyanidinsertionen umfassen.

Ein möglicher Grund für die seltene Anwendung imidoylierender palladiumkatalysierter Prozesse könnte die Beobachtung sein, dass Isocyanide mehrere aufeinanderfolgende Insertionsreaktionen eingehen können. Die Insertion von zwei oder drei Molekülen Isocyanid wird häufig be-

schrieben, und die Reaktionsfolge hängt von einer Reihe von Faktoren ab, z. B. dem Liganden, dem Lösungsmittel und der Art des verwendeten Isocyanids.^[7] Eine dreifache Insertion von Isocyanid führt zu einer stabilen Palladiumspezies, die durch Koordination des Stickstoffatoms aus dem ersten inserierten Isocyanid entsteht, was häufig das Auftreten weiterer Isocyanidinsertionen verhindert.^[8] Allerdings ist auch die Polymerisation von Isocyaniden durch Palladiumkatalysatoren bekannt.^[9] Über ausführliche Untersuchungen zum Mechanismus der Isocyanidinsertion in Palladium-Aryl-, Palladium-Alkyl- und Palladium-Allyl-Bindungen wurde bereits berichtet.^[10] Kürzlich wurde eine wesentliche Beobachtung beschrieben, dass elektronisch und sterisch unterschiedliche Isocyanide die gleiche Koordinationsfähigkeit zu Pd^{II} zeigen, doch unterschiedliche Geschwindigkeiten der migratorischen Insertion bewirken.^[11]

Es wurden viele ausgezeichnete Übersichtsartikel veröffentlicht, die die Reaktivität von Isocyaniden und ihre Verwendung in der organischen Synthese eingehend beleuchten.^[5] In diesem Kurzaufsatz konzentrieren wir uns ausschließlich auf palladiumkatalysierte Reaktionen, die eine migratorische Insertion von Isocyaniden in Pd-C- oder Pd-Heteroatom-Bindungen einschließen. Auf stöchiometrische Insertionen von Isocyaniden und Reaktionen, die durch andere Metalle katalysiert werden, kann hier nicht eingegangen werden. Es werden unseres Wissens alle zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Berichts bekannten palladiumkatalysierten Isocyanidinsertionsreaktionen diskutiert. Die begrenzte Auswahl an einsetzbaren Isocyaniden stellt derzeit eine wesentliche Einschränkung für diese Art der Umsetzung dar. Daher wird die Anwendungsbreite bezüglich der Isocyanide



Tjostil Vlaar wurde 1987 in Alkmaar, Niederlande, geboren. Er studierte Chemie an der VU University Amsterdam und erhielt 2008 den B.Sc. und 2010 den M.Sc. Seit 2010 promoviert er bei Prof. R. V. A. Orru an der VU University Amsterdam über palladiumkatalysierte Isocyanidinsertionsreaktionen. Sein Forschungsinteresse gilt der Organokatalyse und Palladiumkatalyse.



Eelco Ruijter studierte Chemie an der VU University Amsterdam. Er promovierte bei L. A. Wessjohann in Amsterdam und am Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie in Halle (Saale). 2004 ging er als Postdoktorand zur Gruppe von R. M. J. Liskamp an die Utrecht University, Niederlande. 2006 wurde er Assistant Professor an der VU University Amsterdam. Seine Forschungsinteressen gelten Mehrkomponentenreaktionen, Kaskadenreaktionen und neuen katalytischen Umsetzungen für den Aufbau komplexer kleiner Moleküle.



Bert U. W. Maes promovierte 2001 in Chemie an der Universität Antwerpen, Belgien, und absolvierte anschließend ein Postdoktorat an der Hungarian Academy of Sciences. 2003 begann er als Assistant Professor am Department of Chemistry in Antwerpen, wurde dann 2008 Associate Professor und 2009 Research Professor. Seine Forschungen gelten der homogenen Katalyse und der Heterocyclenchemie.



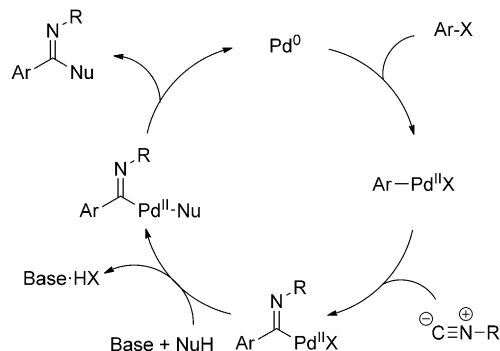
Romano V. A. Orru studierte Molekularwissenschaften an der Agricultural University in Wageningen, Niederlande, und promovierte dort 1994. Von 1996–2000 forschte er bei K. Faber an der Technischen Universität und Karl-Franzens-Universität in Graz, Österreich. 2000 begann er als Assistant Professor an der VU University Amsterdam, wurde dort später Associate Professor und 2007 Full Professor für Synthesechemie und bioorganische Chemie. Seine Forschungen gelten der Entwicklung neuer diversitätsorientierter Methoden für die Synthese von pharmazeutisch wertvollen Verbindungen und Naturstoffen.

in allen Fällen diskutiert, und es werden kreative Lösungen hervorgehoben. Dieser Kurzaufsatz soll der Veranschaulichung der Vielseitigkeit und des Potentials dieser interessanten Umsetzung dienen.

2. Palladiumkatalysierte redoxneutrale Isocyanidinsertionen

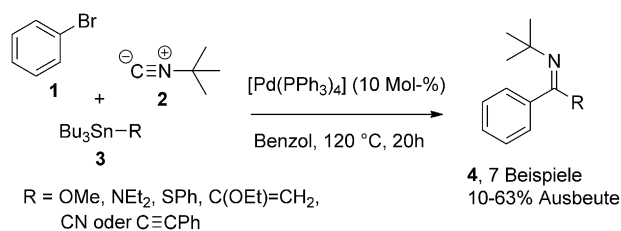
2.1. Palladiumkatalysierte Synthese von Amidinen und (Thio)imidaten

Die palladiumkatalysierte Synthese von Amidinen oder Imidaten aus Arylhalogeniden, Isocyaniden und Sauerstoff- oder Stickstoff-Nucleophilen ist bis heute eine der wichtigsten Anwendungen der imidoylierenden Palladiumkatalyse. In Schema 1 ist ein allgemeiner Katalysezyklus für diese Reaktionen dargestellt, der der typischen carbonylierenden Katalyse ähnelt.



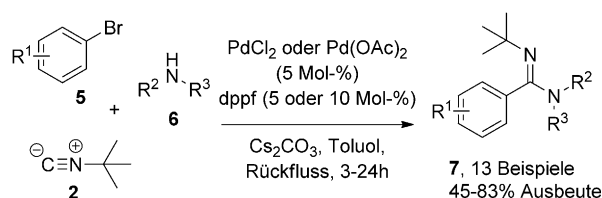
Schema 1. Katalysezyklus für die Amidin- und (Thio)imidatsynthese.

Den ersten Beitrag zu diesem Forschungsgebiet leisteten 1986 Kosugi und Migita et al., die über die Kupplung von Brombenzol (**1**), *tert*-Butylisocyanid (**2**) und Organozinnreagentien (**3**) berichteten (Schema 2).^[12] Whitby et al. entwi-



Schema 2. Erstes Beispiel für die Bildung von Amidin, (Thio)imidat und Imin.

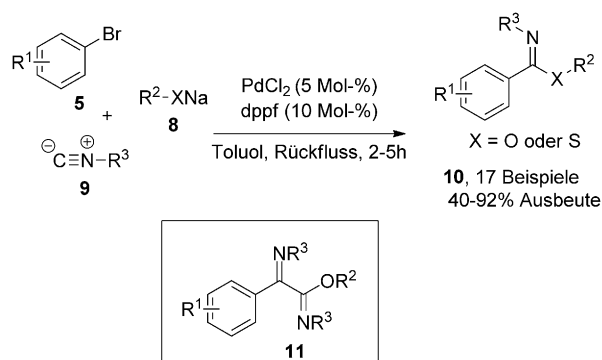
ckelten dieses System weiter und beschrieben eine zinnfreie Variante für die Amidinierung von Brombenzolen (**5**; Schema 3).^[13] Es können einfache Amine (**6**) anstelle von Organozinnreagentien als Kupplungspartner eingesetzt werden, wodurch die Reaktion vielseitiger und leichter durchführbar wird. Leider war in diesem System nur *tert*-Butylisocyanid reaktiv. Aufgrund dieser Einschränkung entwickelten die



Schema 3. Amidinsynthese. dppe = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen.

Autoren eine Dealkylierungsstrategie im Eintopfverfahren, in der die *tert*-Butylgruppe unter sauren Bedingungen entfernt wird.

Dieselbe Arbeitsgruppe nutzte eine ähnliche Methode für die Synthese von Imidaten und Thioimidaten (**10**) unter Verwendung von Natriumsalzen von Alkoholen bzw. Thiolen (**8**) (Schema 4).^[14] Überraschenderweise waren in diesem Fall

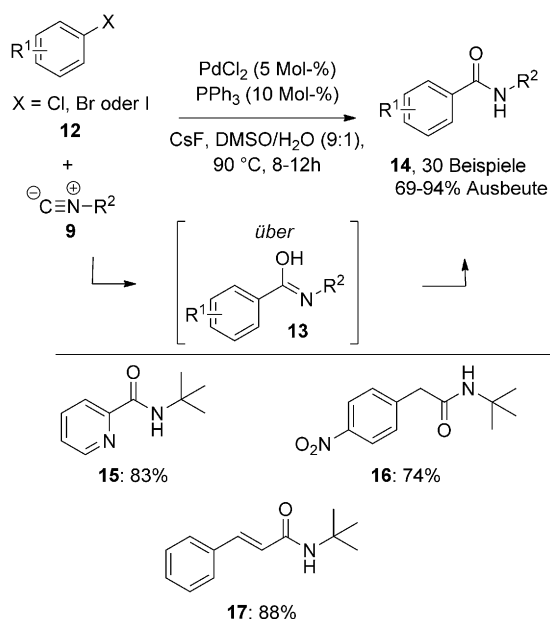


Schema 4. Imidat-/Thioimidatsynthese.

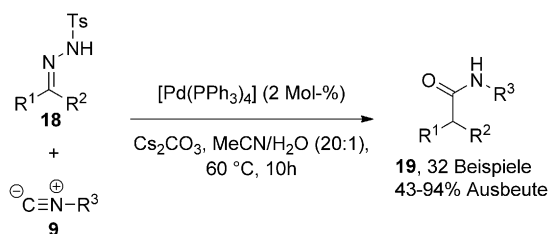
auch andere Isocyanide reaktiv, obgleich mitunter das Produkt der doppelten Insertion (**11**) in erheblichen Mengen isoliert wurde, wenn sekundäre oder primäre Isocyanide verwendet wurden. Die Reaktion konnte optimiert werden, um selektiv das Produkt der doppelten Insertion (**11**) bei nur Spuren des Produkts der dreifachen Insertion zu erhalten.^[15]

Die Autoren zeigten später, dass Alkenylbromide mögliche Reaktionspartner in diesen Reaktionen sein können und zu α,β -ungesättigten Amidinen und Imidaten führen.^[16] Zudem werden durch diese Strategie cyclische Amidine und Imidate zugänglich.^[17] In allen Fällen gelang die Bildung des Amidins nur unter Verwendung von *tert*-Butylisocyanid, während die Bildung der Imidate auch durch Einsatz primärer, sekundärer und tertiärer aliphatischer Isocyanide gelang.

Jiang et al. zeigten, dass Wasser anstelle von Aminen oder Alkoholen als Nucleophil verwendet werden kann. Mithilfe dieser Strategie wurden in effizienter Weise Amide (**14**) erhalten (Schema 5).^[18] Die Reaktion ähnelt dem bekannten Ansatz für Amide aus CO und Aminen,^[3] vermeidet aber den Umgang mit toxischem CO-Gas. Die Reaktion gelang mit verschiedenen tertiären und sekundären aliphatischen Isocyaniden sowie aromatischen Isocyaniden. Ding und Cai et al. entwickelten auch eine Synthesestrategie für Amide (**19**), die von *N*-Tosylhydrazonen (**18**) ausgeht (Schema 6).^[19] *N*-Tosylhydrazone (**18**) werden unter basischen Bedingungen in

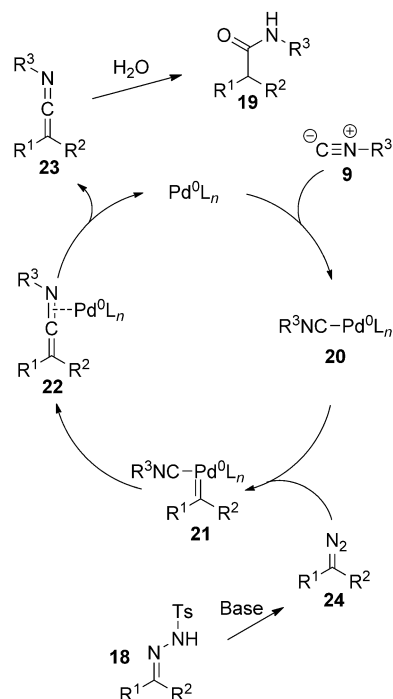


Scheme 5. Amidsynthese. DMSO = Dimethylsulfoxid.



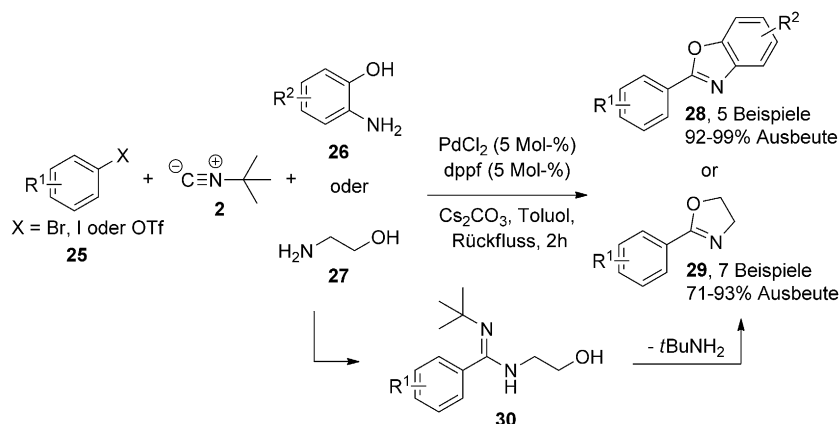
Scheme 6. Amidierung von *N*-Tosylhydrazonen mit Isocyaniden. Ts = 4-Toluolsulfonyl.

Diazoverbindungen (**24**) umgewandelt, die mit Palladium den Carbenkomplex **21** bilden (Schema 7). Dieser Carbenkomplex kann mit koordiniertem Isocyanid zu einem Ketenimin-Produkt reagieren, das unter den Reaktionsbedingungen hydrolysiert wird und schließlich das Amid bildet. In dieser Reaktion konnten mehrere primäre, sekundäre und tertiäre aliphatische Isocyanide erfolgreich eingesetzt werden.



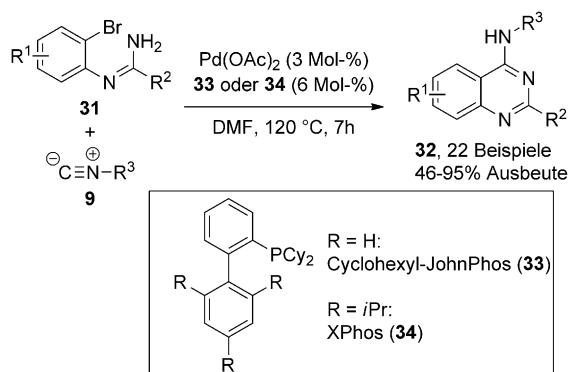
Scheme 7. Vorgeschlagener Mechanismus.

Lang et al. fanden eine geschickte Lösung, um die Einschränkung der Anwendungsbreite von Isocyaniden in der imidoylierenden Amidinsynthese zu umgehen. Es wird ein zusätzlicher Cyclisierungsschritt durch Verwendung von Aminen, die mit einem zweiten Nucleophil verknüpft sind, eingeführt und dadurch *tert*-Butylamin eliminiert.^[20] Die Strategie wurde erfolgreich in der Synthese von Benzoxazolen (**28**) und Oxazolinen (**29**) unter Verwendung von 2-Aminophenolen (**26**) bzw. Ethanolamin (**27**) als Nucleophil angewendet (Schema 8).^[20a] Die Reaktion gelang unter diesen Reaktionsbedingungen nicht mit 2-Aminothiophenol; stattdessen wurde das unsubstituierte Benzothiazol erhalten. Die Bildung und C2-Arylierung von Benzothiazol im Eintopfverfahren erfolgte durch C-H-Aktivierung mithilfe eines Kupfer-Cokatalysators unter abgewandelten Reaktionsbedingungen (DMF, 120 °C).^[20b]



Scheme 8. Synthese von Oxazolinen und Benzoxazolen. Tf = Trifluormethansulfonyl.

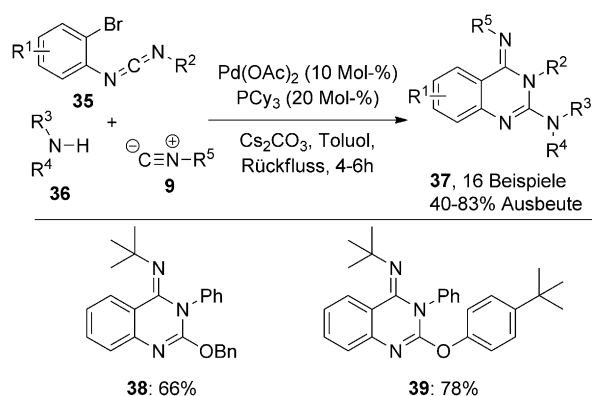
Die palladiumkatalysierte Amidinierung von Arylhalogeniden durch Isocyanidinsertion wurde in mehreren Synthesen für Stickstoffheterocyclen angewendet. Unsere Arbeitsgruppe entwickelte einen neuen Ansatz für die Synthese von 4-Aminochinazolin (32) aus *N*-(2-Bromaryl)amidinen (31) (Schema 9).^[21] Primäre, sekundäre und tertiäre aliphatische



Schema 9. Synthese von 4-Aminochinazolin. DMF = *N,N'*-Dimethylformamid.

sche Isocyanide führten alle zu heterocyclischen Produkten in guten Ausbeuten. Cyclohexyl-JohnPhos (33) war ein geeigneter Ligand für *tert*-Butylisocyanid und Cyclohexylisocyanid, während XPhos (34) für eine gute Reaktivität der primären aliphatischen Isocyanide entscheidend war.

Pu und Wu et al. berichteten über eine palladiumkatalysierte imidoilyierende Kaskade zur Synthese von Chinazolin-4(3*H*)-imin (37; Schema 10).^[22] *N*-(2-Bromaryl)carbodiimide (35) bildeten zusammen mit sekundären Aminen (36) in situ ein Guanidin, das dann zur typischen intramolekularen palladiumkatalysierten Amidinsynthese führt. Es können sowohl primäre als auch tertiäre aliphatische Isocyanide verwendet werden, und Alkohol-Nucleophile waren auch einsetzbar. Die Autoren zeigten in einer weiteren Arbeit, dass Phosphite als Nucleophile genutzt werden können.^[23] Zudem konnte die Methode für eine zweite Cyclisierung durch Ein-



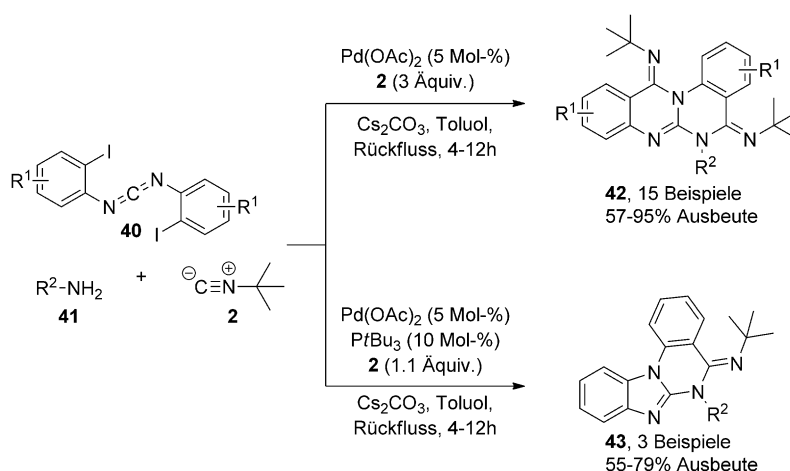
Schema 10. Synthese von Chinazolin-4(3*H*)-imin.

satz symmetrischer Carbodiimide (40) mit zwei Aryliodid-einheiten erweitert werden (Schema 11).^[24] Die tetracyclischen Produkte 42 enthalten zwei Isocyanidfragmente, wenn drei Äquivalente *tert*-Butylisocyanid verwendet werden, während die Produkte (43), die aus einem Molekül Isocyanid entstehen, durch Verwendung von 1.1 Äquivalenten an 2 in Gegenwart von *PtBu*₃ erhalten werden können.

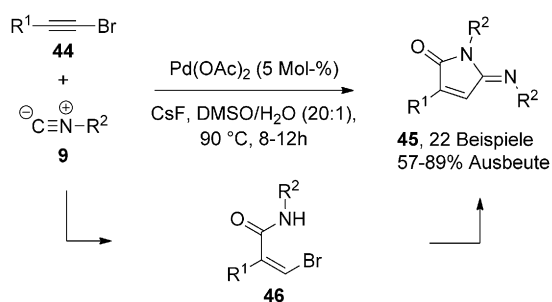
Jiang et al. zeigten, dass Bromalkine (44) und zwei Äquivalente Isocyanid (9) selektiv gekuppelt werden können und mit ausgezeichneter bis mittelmäßiger *E/Z*-Selektivität zu den exocyclischen 5-Iminopyrrolonen (45) führen (Schema 12).^[25] Es wurden sekundäre und tertiäre aliphatische Isocyanide sowie 2,6-Dimethylphenylisocyanid verwendet. Zuerst werden unter den Reaktionsbedingungen *cis*-Bromacrylamide (46) gebildet, die anschließend eine intramolekulare palladiumkatalysierte Imidoilyierung eingehen.

Chauhan et al. berichteten über eine Methode zur Umwandlung von Amidvorstufen 47 zu Isochinolin-1(2*H*)-on-Derivaten (48), die vermutlich über das Imidat-Intermediat 49 verläuft (Schema 13).^[26] Diese Methode ist besonders effizient, da die Ausgangsstoffe durch eine Ugi-Reaktion leicht zugänglich sind.

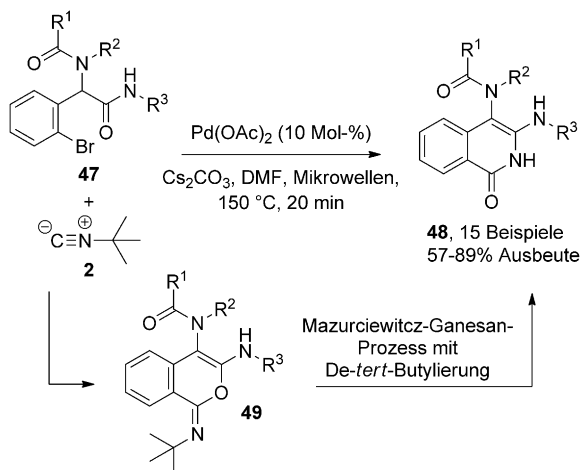
Jiang et al. beschrieben kürzlich effektive Reaktionsbedingungen für die intramolekulare palladiumkatalysierte



Schema 11. Kaskadenreaktion mit Isocyanidinsertion.



Schema 12. Synthese von 5-Iminopyrrolonen.

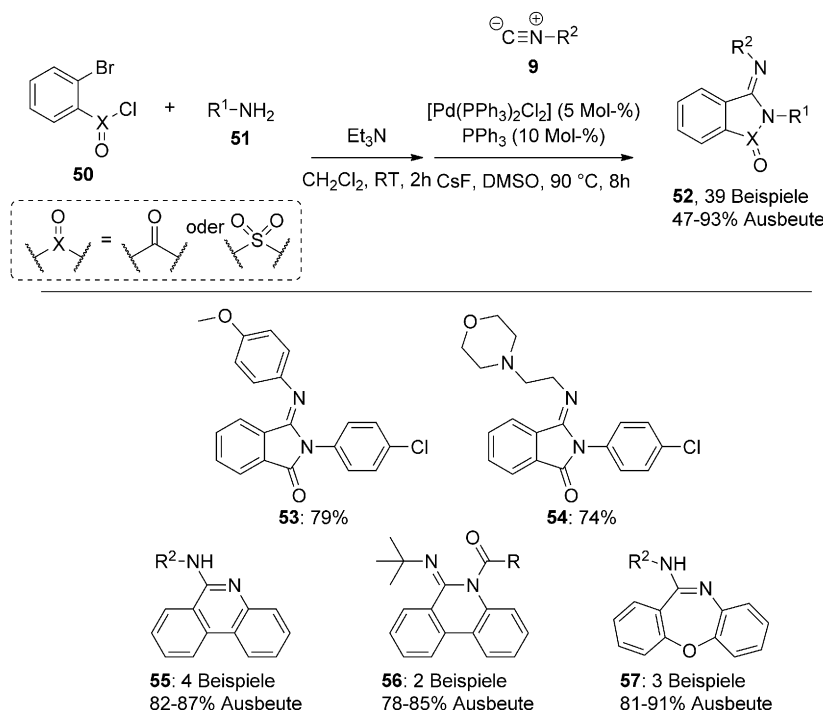


Schema 13. Synthese von Isochinolin-1(2H)-on-Derivaten.

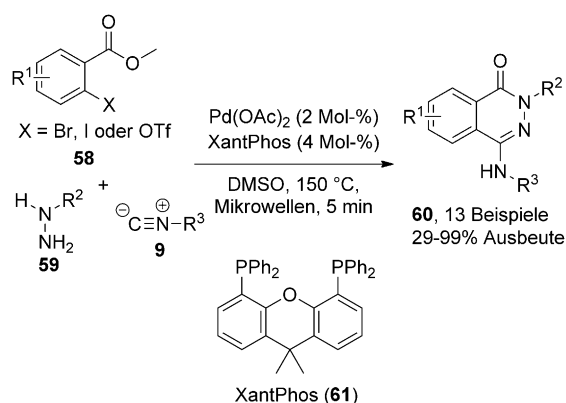
imidoylierende Amidinierung, die für ein breites Spektrum von heteroaromatischen Produkten anwendbar sind (Schema 14).^[27] Die Reaktion von **50** mit Aminen (**51**) verläuft glatt zu den Amidinen, die ohne Aufreinigung in den Amidinierungsschritt mit Isocyanidinsertion eingesetzt werden. Nahezu alle Isocyanide inserieren leicht unter den gleichen Reaktionsbedingungen, und selbst schwer umsetzbare Isocyanide führen zu hohen Ausbeuten der jeweiligen Produkte (**53** und **54**). Interessanterweise ist auch (Isocyanomethyl)trimethylsilan ein geeignetes Isocyanid, das nach Abspaltung der Trimethylsilylgruppe unter den Reaktionsbedingungen zum entsprechenden methylsubstituierten Produkt **52** ($\text{R}^2 = \text{Me}$) führt. Die Anwendungsbreite dieser Reaktionsbedingungen wird durch die Synthese verschiedener Amidin-enthaltender Heterocyclen (**55–57**) unter Beteiligung eines Anilin-Stickstoffatoms veranschaulicht.

Unsere Arbeitsgruppe zeigte, dass 2-Halogenbenzoate (**58**), Isocyanide (**9**) und Hydrazine (**59**) eine Kaskadenreaktion eingehen, die über palladiumkatalysierte Amidinbildung und anschließende Cyclisierung zur Bildung von 4-Aminophthalazin-1(2H)-onen (**60**) führt (Schema 15).^[28] Die Reaktion verläuft außerordentlich schnell und ist unter Mikrowellenbestrahlung in fünf Minuten abgeschlossen. Die 4-Aminophthalazin-1(2H)-one (**60**) werden in den meisten Fällen in ausgezeichneter Ausbeute isoliert, obwohl nur tertiäre Isocyanide erfolgreich eingesetzt werden konnten. Eine einfache Dealkylierung ermöglicht die Bildung der unsubstituierten Produkte, die weiter derivatisiert werden können.

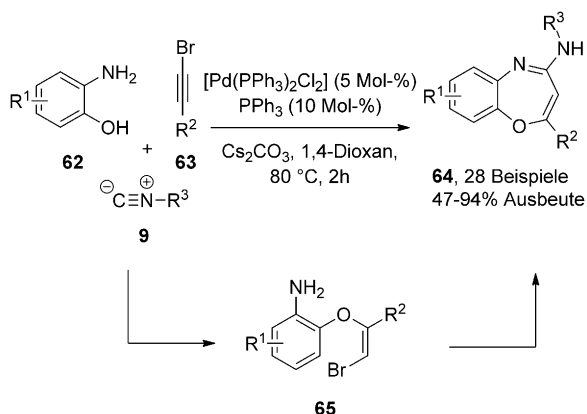
Jiang et al. berichteten über eine Kaskadenreaktion mit Amidinierung zur Synthese von Siebenringen. *o*-Aminophenole (**62**), Bromalkine (**63**) und sekundäre oder tertiäre aliphatische Isocyanide (**9**) führen in hohen Ausbeuten zu 4-Aminobenzo[b][1,4]oxazepin-Derivaten (**64**; Schema 16).^[29]



Schema 14. Synthese heterocyclischer Amidine.



Schema 15. Synthese von 4-Aminophthalazin-1(2H)-onen.



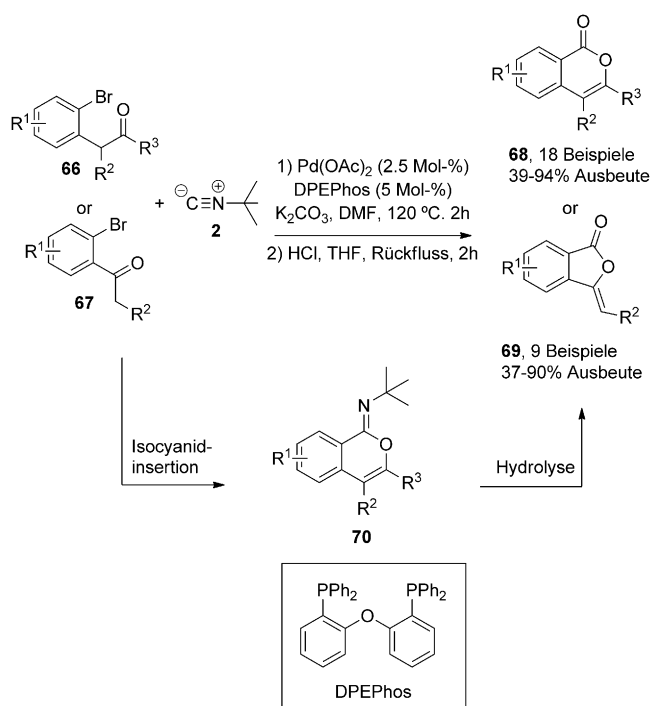
Schema 16. Kaskadenreaktion zur Synthese heterocyclischer Siebenringe.

Die Reaktion verläuft über **65**, was durch die Umsetzung der isolierten Verbindung **65** mit *tert*-Butylisocyanid unter normalen Katalysebedingungen nachgewiesen wurde.

Isocyanide sind ein möglicher Ersatz für Kohlenmonoxid, wenn durch Hydrolyse des Produkts eine Carbonylfunktion gebildet werden soll, die sonst nur aus CO erhalten werden kann. Obgleich diese Anwendung aus ökologischer und ökonomischer Sicht keine Vorteile bietet, vermeidet sie die Handhabung von toxischem CO-Gas unter hohen Drücken. Zhu und Ji et al. beschrieben kürzlich ein Beispiel, in dem sie *tert*-Butylisocyanid anstelle von Kohlenmonoxid zur Synthese wertvoller Lactone (**68** und **69**) verwendeten (Schema 17).^[30]

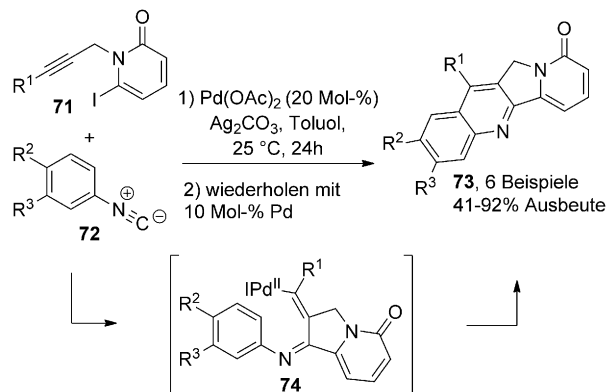
2.2. Palladiumkatalysierte Isocyanidinsertionen unter C-H-Aktivierung

Die selektive katalytische Aktivierung von C-H-Bindungen, anstelle der Voraktivierung der Substrate als Halogenide oder metallierte Reagentien, ist derzeit ein wichtiges und beliebtes Forschungsthema in der organischen Chemie.^[31] Die direkte C-H-Funktionalisierung erlaubt eine im Wesentlichen verbesserte Atom- und Stufenökonomie im Vergleich zur klassischen Voraktivierung und bietet zudem auch neue Optionen, wenn aktivierte Substrate schwer zugänglich sind.



Schema 17. Synthese von Lactonen unter Verwendung von *t*BuNC als CO-Ersatz.

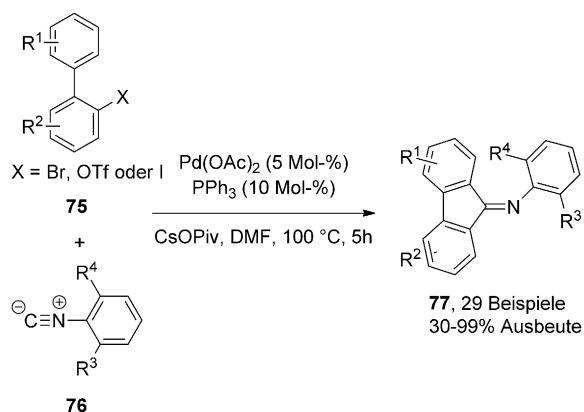
Curran und Du entwickelten zuerst 2002 einen beeindruckenden Kaskadenprozess, in dem die Chemie der Isocyanidinsertion mit C-H-Arylierung kombiniert ist (Schema 18).^[32] Sie kuppelten elektronenreiche aromatische Iso-



Schema 18. Erstes Beispiel für eine C-H-Bindungsaktivierung unter Isocyanidinsertion.

cyanide (**72**) und 6-Iod-*N*-propargylpyridin-2(1*H*)-one (**71**) zu tetracyclischen Verbindungen (**73**) in akzeptablen bis hohen Ausbeuten.

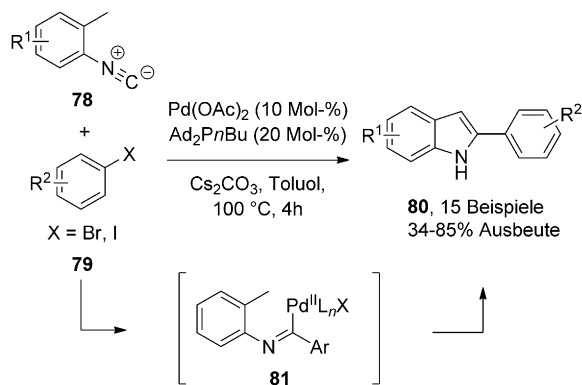
Die Arbeitsgruppe von Chatani beschrieb 2010 das Potenzial von Isocyaniden in katalytischen C-H-Bindungsaktivierungsreaktionen (Schema 19).^[33] 2-Halogenbiaryle (**75**) können leicht mit 2,6-disubstituierten Arylisocyaniden (**76**) unter Verwendung eines einfachen Palladiumkatalysators



Scheme 19. Synthese von Fluorenylidenimininen. Piv = Pivaloyl.

gekuppelt werden, was zu Fluorenylidenimininen (**77**) in hohen Ausbeuten führt.

Erst kürzlich kombinierten Takemoto et al. die Isocyanidinsertion mit der C(sp³)-H-Aktivierung (Schema 20).^[34] Dieses System umfasst eine oxidative Addition von Aryl-

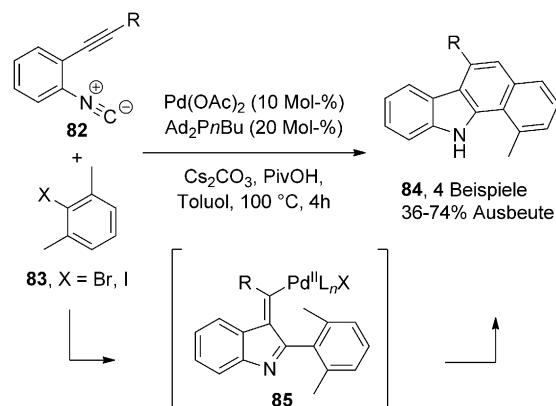


Scheme 20. Synthese von 2-Arylindolen durch Aktivierung der benzyli-schen C(sp³)-H-Bindung und Isocyanidinsertion.

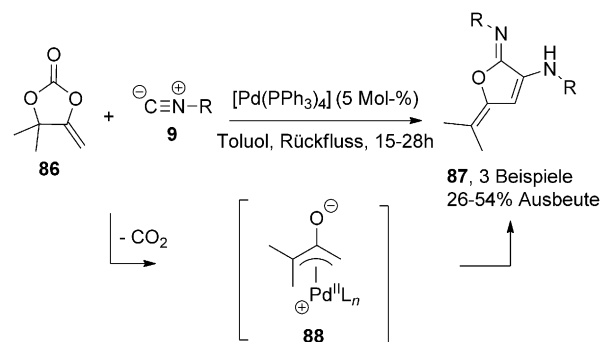
halogeniden (**79**) an Palladium und eine anschließende Insertion von 2-Methylphenylisocyaniden (**78**), wodurch die Intermediate **81** gebildet werden. Die C(sp³)-H-Aktivierung führt dann zur Bildung von 2-Arylindolen (**80**). Das Isocyanid muss über einen Zeitraum von drei Stunden langsam zugegeben werden, um eine geringe Katalysatorbeladung zu gewährleisten. In Gegenwart von überschüssigem Isocyanid entsteht sehr wahrscheinlich eine koordinativ gesättigte Palladiumspezies, die die Katalyse inhibiert. Die Methode wurde für eine Kaskadenreaktion angewendet, die eine zusätzliche Alkininsertion zur Bildung von Benzo[*a*]carbazolen (**84**) enthält (Schema 21).

2.3. Palladiumkatalysierte Isocyanidinsertionen unter Freisetzung von kleinen Molekülen

Murai et al. berichteten 1993 über einen decarboxylierenden Prozess, der mit einer doppelten Isocyanidinsertion kombiniert wurde (Schema 22).^[35] Es wird angenommen, dass



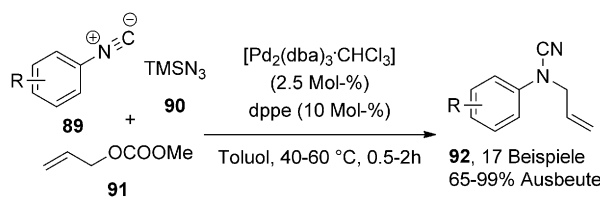
Scheme 21. Synthese von Benzo[*a*]carbazolen.



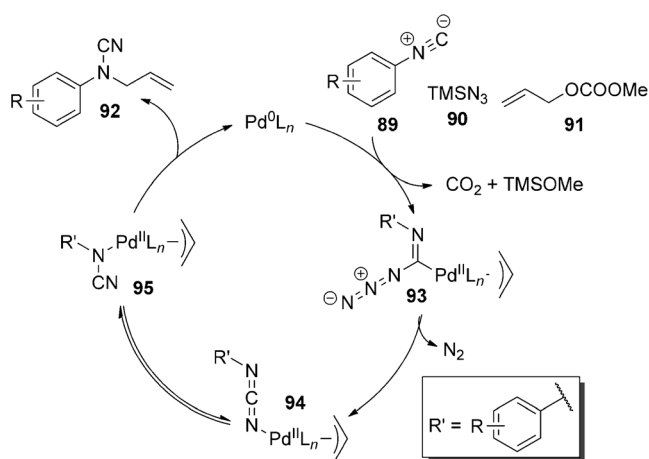
Scheme 22. Decarboxylierender Prozess mit Isocyanidinsertion.

die Reaktion über eine oxidative Addition eines cyclischen Carbonats (**86**) an Palladium und eine anschließende Decarboxylierung verläuft und somit zur π -Allylpalladium-Spezies **88** führt. Sehr wahrscheinlich tritt dann eine doppelte Isocyanidinsertion auf, die das Produkt **87** liefert. In diesem System konnten aromatische Isocyanide und *tert*-Butylisocyanid verwendet werden, was überrascht, da eine katalytische doppelte Insertion von *tert*-Butylisocyanid sehr ungewöhnlich ist.

Yamamoto et al. entwickelten eine elegante decarboxylierende Synthese von *N*-Allylcyanamiden (**92**) aus aromatischen Isocyaniden (**89**), Allylmethylcarbonat (**91**) und Trimethylsilylazid (**90**) (Schema 23).^[36] Die Autoren schlugen einen Mechanismus vor, der mit der Bildung der Spezies **93** beginnt, die N₂ freisetzt und nach einer 1,2-Wanderung des π -Allylpalladiums die Spezies **94** bildet (Schema 24). Die reduktive Eliminierung von Pd⁰ aus dem Intermediat **95** führt schließlich zur Bildung des Produkts. Die Reaktion wurde auch für die Synthese von *N*-Cyanindolen durch Verwen-

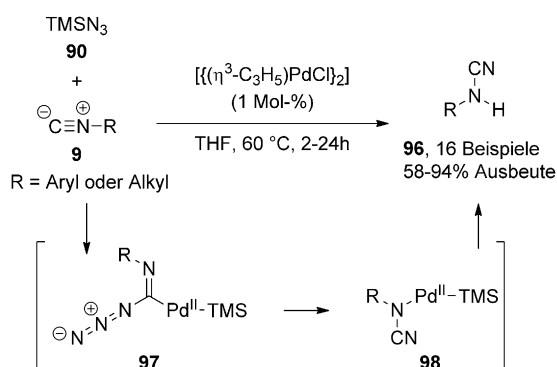


Scheme 23. Palladiumkatalysierte Synthese von *N*-Allylcyanamiden. dba = Dibenzylidenacetone, TMS = Trimethylsilyl.



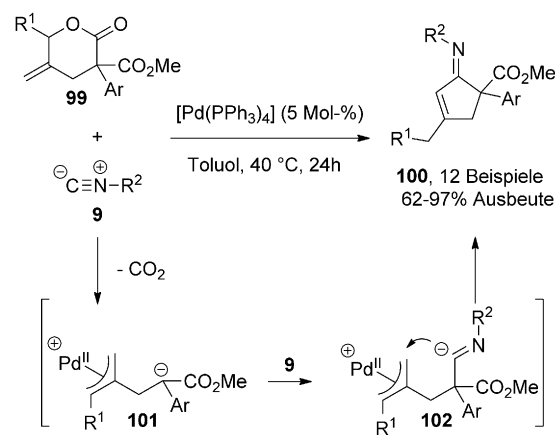
Schema 24. Vorgeschlagener Mechanismus.

dition von 2-Alkynylisocyanobenzolen unter abgewandelten Reaktionsbedingungen genutzt, wobei eine zusätzliche Alkininsertion stattfindet.^[37] In einer späteren Untersuchung zeigten die Autoren, dass monosubstituierte Cyanamide (**96**) über eine ähnliche Strategie zugänglich sind, in der Isocyanide (**9**) und Trimethylsilylazid (**90**) direkt gekuppelt werden (Schema 25).^[38] In diesem System können auch aliphatische Isocyanide erfolgreich eingesetzt werden.



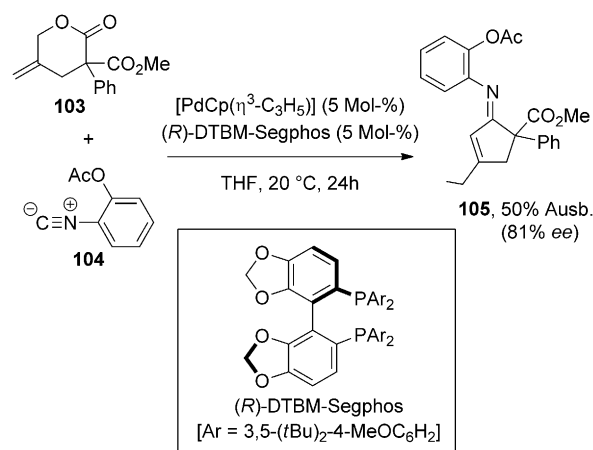
Schema 25. Palladiumkatalysierte Synthese von Cyanamiden. THF = Tetrahydrofuran.

Shintani und Hayashi et al. berichteten über eine decarboxylierende Cyclisierung mit Isocyanidinsertion für die Synthese von Cyclopentenimininen (**100**, Schema 26).^[39] Aromatische Isocyanide führten zu den besten Ergebnissen, obwohl auch Benzylisocyanid verwendet werden konnte. Die Autoren schlugen einen Mechanismus vor, in dem das π -Allylpalladium-Intermediat **101** gebildet wird und nach nucleophiler Addition des stabilisierten Anions an das Isocyanid das Intermediat **102** entsteht, das dann cyclisiert. Alternativ könnte eine migratorische Insertion des Isocyanids beteiligt sein, da die Insertion von Isocyaniden in Pd-C-Bindungen äußerst leicht verläuft. Diese Überlegung erklärt auch, dass Isocyanide allgemein als Nucleophile und nicht als Elektrophile reagieren, entgegen der hier vorgestellten Annahme. Erste Ergebnisse für die Entwicklung einer asymmetrischen



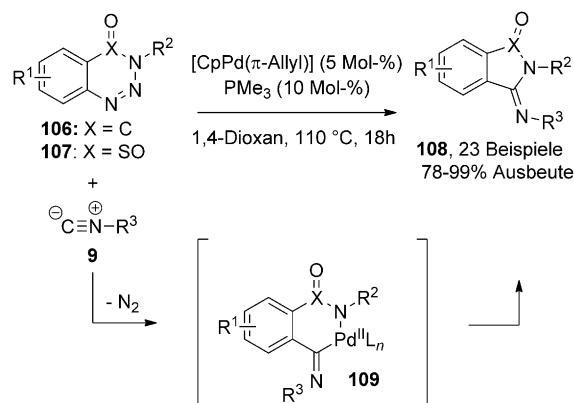
Schema 26. Decarboxylierende Synthese von Cyclopentenimininen.

Variante wurden veröffentlicht und sind sehr vielversprechend (81 % ee) (Schema 27).



Schema 27. Asymmetrische decarboxylierende Synthese von Cyclopentenimininen. Cp = Cyclopentadien.

Murakami et al. berichteten über eine Reaktion von Benzotriazinonen (**106**) oder den Schwefelanaloga **107**, in der molekularer Stickstoff freigesetzt wird und anschließend eine Isocyanidinsertion stattfindet (Schema 28). Dieser Prozess

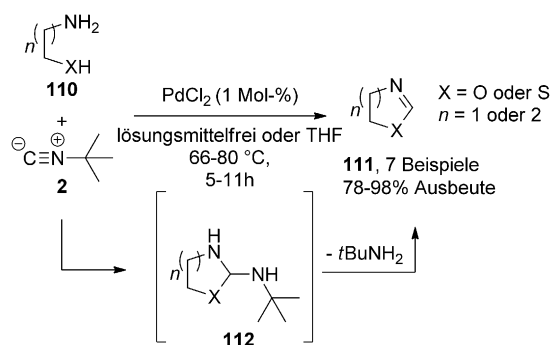


Schema 28. Palladiumkatalysierte Denitrogenierungsreaktion.

führt zu 3-(Imino)isoindolin-1-onen (**108**, X = C) oder den analogen 3-(Imino)thiaisoindolin-1,1-dioxiden (**108**, X = SO) in ausgezeichneten Ausbeuten.^[40] In dieser Reaktion konnten primäre, sekundäre und tertiäre aliphatische Isocyanide und mehrere aromatische Isocyanide erfolgreich verwendet werden.

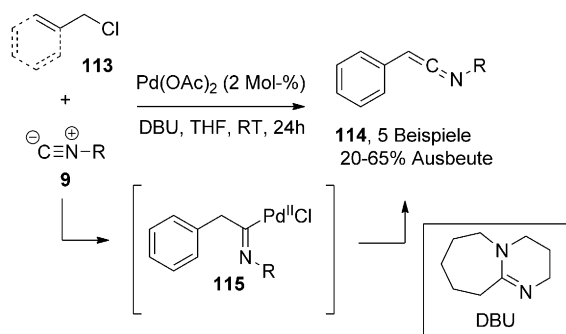
2.4. Verschiedene palladiumkatalysierte Isocyanidinsertionen

Die erste palladiumkatalysierte Reaktion, die eine Isocyanidinsertion beinhaltet, wurde 1974 von Saegusa et al. beschrieben.^[41] Die Autoren entwickelten eine Cyclisierungsreaktion von Aminoalkoholen und -thiolen (**110**) unter Insertion von *tert*-Butylisocyanid zur Bildung cyclischer (Thio)imidate (**111**; Schema 29) und schlugen einen Mechanismus vor, der die Bildung von **112** einschließt.



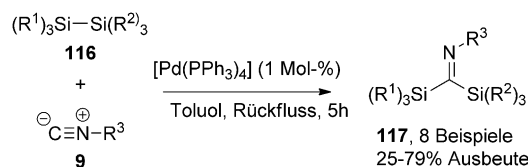
Schema 29. Palladiumkatalysierte Synthese cyclischer (Thio)imidate.

Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete 1977 über die Kuppelung tertiärer aliphatischer Isocyanide (**9**) mit allylischen oder benzyllischen Chloriden (**113**) zu Ketenimininen (**114**; Schema 30).^[42] Es wird vermutet, dass die Reaktion über die Imidoylpalladium-Spezies **115** verläuft, die eine β -Hydrid-Eliminierung eingeht.



Schema 30. Palladiumkatalysierte Synthese von Ketenimininen.

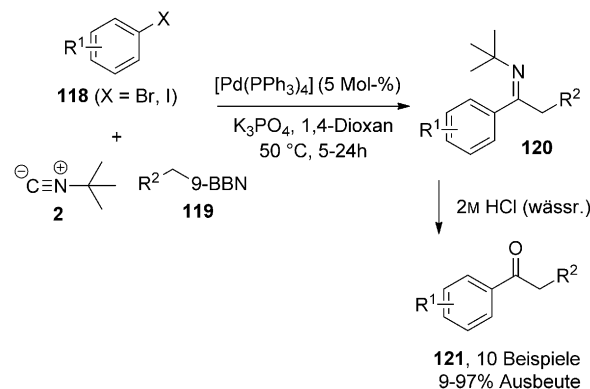
Später entwickelte die Arbeitsgruppe von Ito eine Methode für die katalytische Insertion von Isocyaniden in Si-Si-Bindungen, in der sowohl *o*-Tolyl- als auch Cyclohexylisocyanide eingesetzt werden konnten (Schema 31).^[43] Die Reaktion konnte für Oligosilane erweitert werden, wobei die



Schema 31. Isocyanidinsertion in Si-Si-Bindungen.

Isocyanide in alle Si-Si-Bindungen inseriert werden und Oligo(silylimin)-Derivate entstehen.^[44] Zudem beschrieben die Autoren auch die Isocyanidinsertion in Silicium-Zinn-Bindungen.^[45] Die palladiumkatalysierte Insertion von Isocyaniden in S-S-Bindungen wurde ausführlich von Kurosawa et al. untersucht, die zeigten, dass die Isocyanidinsertion in Pd-S-Bindungen reversibel ist.^[46]

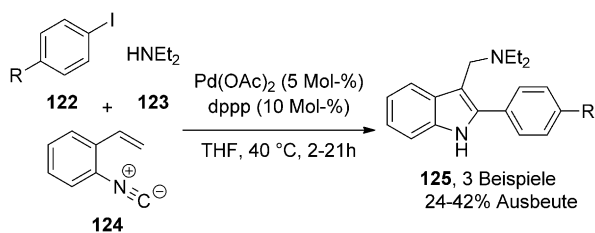
Suzuki et al. beschrieben die Anwendung der Suzuki-Kupplung zusammen mit der Isocyanidinsertion (Schema 32).^[47] Die benötigten 9-Alkyl-BBN-Derivate (**119**) wur-



Schema 32. Kombinierte Reaktionssequenz aus Suzuki-Kupplung und Isocyanidinsertion. 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan.

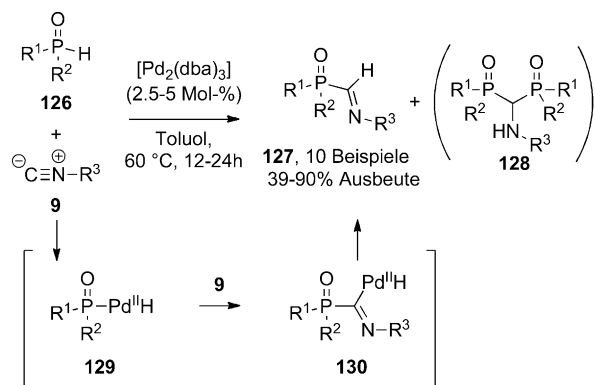
den in situ hergestellt und direkt eingesetzt. Die Reaktion hängt stark vom stöchiometrischen Verhältnis zwischen *tert*-Butylisocyanid (**2**) und der 9-BBN-Spezies (**119**) ab: Bei Verwendung von mehr als einem Äquivalent Isocyanid fällt die Ausbeute drastisch ab. Es wird eine Komplexbildung aus *tert*-Butylisocyanid und **119** angenommen, die die Isocyanidkonzentration in Lösung effektiv verringert. Jedoch ist unklar, weshalb ein Überschuss an Isocyanid die Katalyse hemmt. Vermutet wird, dass die Katalyse durch eine Sättigung des Palladiums durch Isocyanidliganden verhindert wird. Die durch diese Methode gewonnenen Imine (**120**) wurden vor der Isolierung zu den entsprechenden Ketonen (**121**) hydrolysiert.

Takahashi et al. zeigten die erfolgreiche Anwendung einer Heck-Reaktion zusammen mit der Isocyanidinsertion in ihrer Synthese von 2,3-disubstituierten Indolen (**125**; Schema 33).^[48] Die Reaktion bewies eine mögliche Kombination eines Isocyanidinsertionsprozesses mit einer Alkeninsertion. Darüber hinaus zeigte die Regioselektivität im Produkt, dass die Isocyanidinsertion der Alkeninsertion vorausgeht und dass die Isocyanidinsertion in Aryl-Palladium-Bindungen leichter verläuft als die Alkeninsertion.



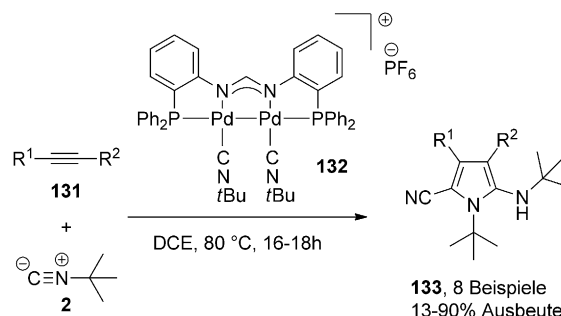
Scheme 33. Palladiumkatalysierte Synthese von Indolen. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

Han et al. berichteten über eine palladiumkatalysierte Isocyanidininsertion in P-H-Bindungen von Phosphanoxiden (**126**) zur Bildung von α -Iminophosphanoxiden (**127**) in guten Ausbeuten (Schema 34).^[49] Es wurden sowohl aromatische als auch aliphatische Isocyanide, einschließlich Cyclohexylisocyanid, verwendet. Bisphosphinoylaminomethane (**128**) wurden in dieser Reaktion in Spuren als Nebenprodukte beobachtet. Ein Rhodiumkatalysator ermöglichte die selektive Synthese von **128** anstelle von **127**.



Scheme 34. Palladiumkatalysierte Synthese von Phosphinoyliminen.

Tsukada und Inoue et al. verwendeten einen neuen zweikernigen Palladiumkatalysator (**132**), der zwei koordinierte Isocyanide enthält, für die Bildung von Pyrrolen (**133**; Schema 35).^[50] Die Reaktion umfasst die Insertion von drei



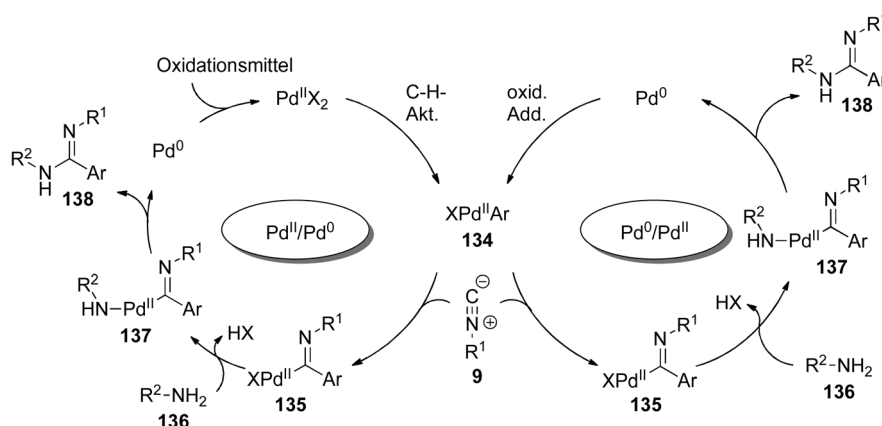
Scheme 35. Zweikerniger Palladiumkatalysator für die Bildung von Pyrrolen. DCE = 1,2-Dichlorethan.

Isocyaniden sowie die Abspaltung von 2-Methyl-1-propen und wurde nur mit *tert*-Butylisocyanid (**2**) durchgeführt.

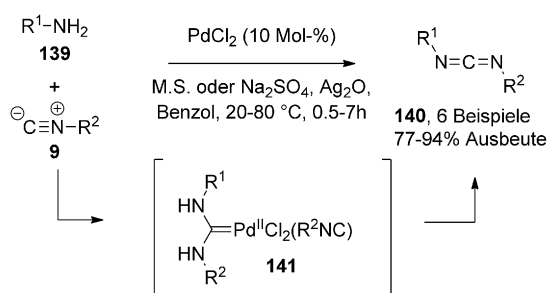
3. Oxidative Isocyanidininsertionen

Palladium(II)-katalysierte oxidative Reaktionen haben sich zu wichtigen Methoden entwickelt, die die Grenzen der klassischen Kreuzkupplungsreaktionen überwinden können, indem sie die Präfunktionalisierung der Kupplungspartner vermeiden.^[31] Zur Reoxidation von Pd^0 ist ein Oxidationsmittel in stöchiometrischen Mengen erforderlich. Im idealen Fall dient dazu molekularer Sauerstoff, da dieser kein anderes Abfallprodukt als H_2O erzeugt.^[51] Die oxidative Palladiumkatalyse wurde erfolgreich mit der Isocyanidininsertion kombiniert und führt tatsächlich zu einer nachhaltigeren Synthese heterocyclischer Produkte. Der allgemeine Mechanismus dieser Umsetzungen ähnelt sehr dem der Pd^0 -Katalyse (Schema 36).

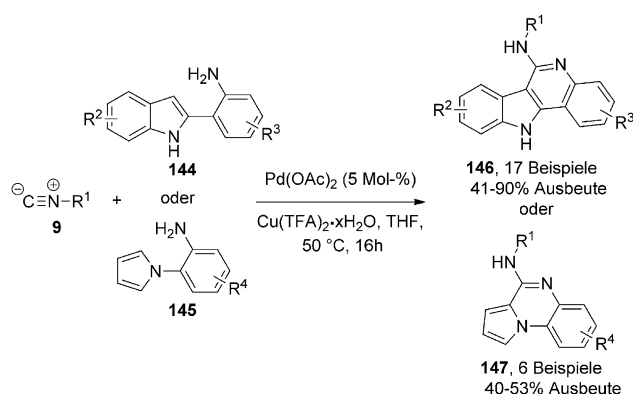
Die erste oxidative palladiumkatalysierte Reaktion, an der Isocyanide beteiligt sind, wurde 1975 von Saegusa et al. beschrieben, die die oxidative Kupplung von Isocyaniden mit Aminen über den Carbenkomplex **141** unter Verwendung von Ag_2O als Oxidationsmittel entwickelten (Schema 37).^[52] Schwartz et al. berichteten 1997 über abgewandelte Reaktionsbedingungen, unter denen molekularer Sauerstoff als stöchiometrisches Oxidationsmittel zusammen mit katalytischen Mengen Iod eingesetzt wurde.^[53]



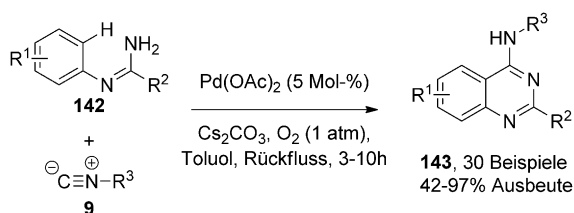
Scheme 36. Amidinbildung durch $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^0$ - (links) und $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ -Katalyse (rechts) (zur besseren Übersicht sind die Liganden nicht abgebildet).



Schema 37. Palladiumkatalysierte oxidative Kupplung von Isocyaniden und Aminen. MS = Molekularsieb.



Zhu und Mitarbeiter entwickelten eine palladiumkatalysierte oxidative Bildung von Amidinen und beschrieben 2011 das erste Beispiel (Schema 38).^[54] Die Strategie beruht auf der Verwendung von *N*-Arylamidinen (142), die sowohl als intramolekulare Nucleophile als auch dirigierende Gruppen für die C-H-Aktivierung dienen. Das stöchiometrische Oxidationsmittel ist molekularer Sauerstoff. Es wurden tertiäre und sekundäre aliphatische Isocyanide eingesetzt, wenn auch sekundäre Isocyanide zu geringeren Ausbeuten an 143 führten. Aromatische Isocyanide sind in dieser Reaktion ebenfalls geeignete Kupplungspartner.

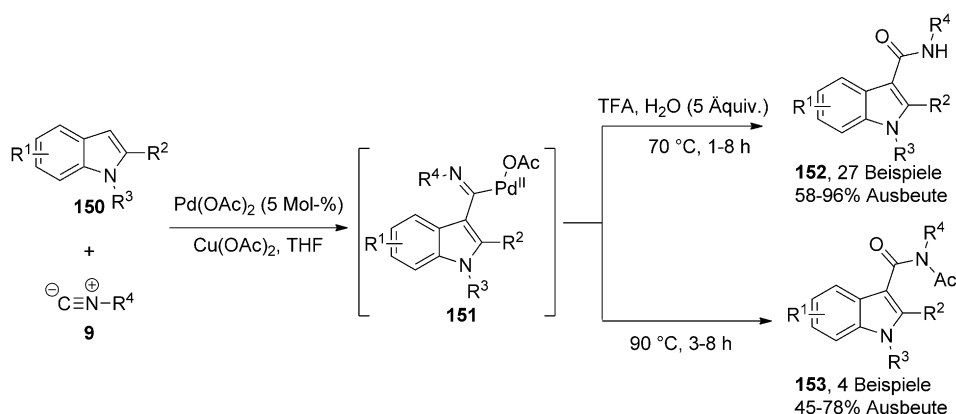


Schema 38. Palladiumkatalysierte oxidative Synthese von 4-Aminoquinolinen.

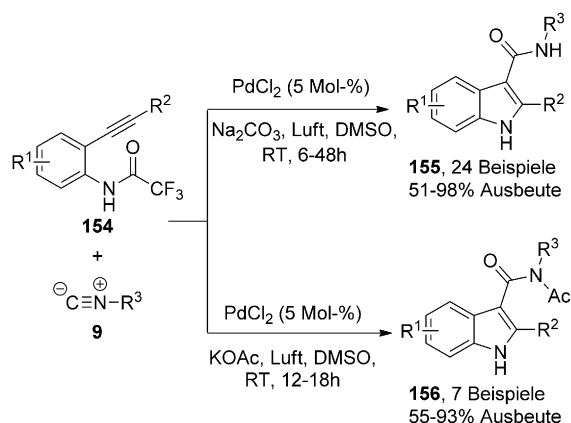
Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete später über eine Amidinierung von 2-(2-Aminophenyl)indolen (144) durch C-H-Aktivierung (Schema 39).^[55] Diese Reaktion zeigt eine außergewöhnlich große Anwendungsbreite für Substrate, und es konnte nahezu jedes Isocyanid eingesetzt werden, ein-

Schema 39. Palladiumkatalysierte oxidative Amidinierung durch C-H-Aktivierung. TFA = Trifluoressigsäure.

schließlich Ethylisocynoacetat. Zhu et al. entwickelten auch die direkte Carboxamidierung von Indolen durch C-H-Aktivierung und Isocyanidinsertion (Schema 40).^[56] Die Carboxamidierung erfolgt regioselektiv an der C3-Position und führt zu Indol-3-carboxamiden (152). Es werden sowohl tertiäre als auch sekundäre aliphatische Isocyanide inseriert, wobei jedoch sekundäre Isocyanide größere Mengen an Katalysator und längere Reaktionszeiten erfordern. Zudem konnte auch 2,6-Dimethylphenylisocyanid erfolgreich eingesetzt werden. Interessanterweise werden *N*-acetylierte Carboxamide (153) erhalten, wenn unter diesen Reaktionsbedingungen ohne Wasser und Trifluoressigsäure umgesetzt wird. Die gleichen Indolprodukte (155 und 156) können durch 5-*exo*-dig-Cyclisierung von *o*-Alkynyltrifluoraniliden (154) und anschließende Carboxamidierung synthetisiert werden (Schema 41).^[57] Das Carbonylsauerstoffatom stammt aus der Restfeuchtigkeit in der Reaktionsmischung, wie durch ein Kontrollexperiment mit H_2^{18}O gezeigt wurde. In dieser Reaktion konnten auch verschiedene Isocyanide umgesetzt werden.

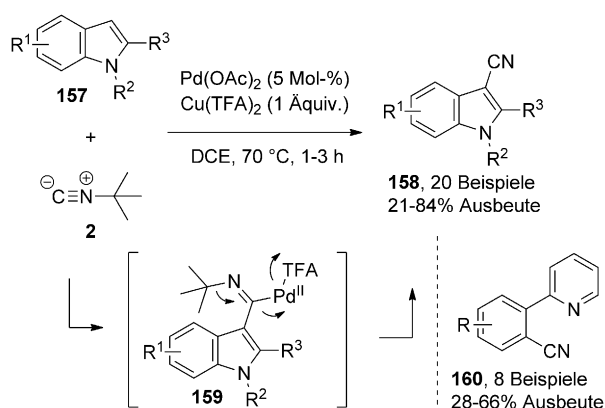


Schema 40. Palladiumkatalysierte oxidative Synthese von (*N*-Acetyl)indol-3-carboxamiden.



Schema 41. Palladiumkatalysierte oxidative Synthese von (N-Acetyl)indol-3-carboxamiden.

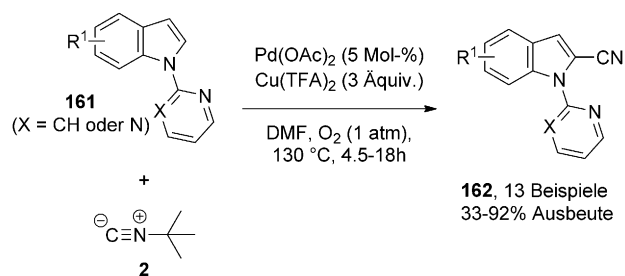
Die Arbeitsgruppen von Zhu und Xu berichteten unabhängig voneinander über palladiumkatalysierte oxidative Cyanierungsreaktionen unter Verwendung von *tert*-Butylisocyanid als Cyanidquelle. Zhu et al. entwickelten milde Reaktionsbedingungen für die C3-Cyanierung von Indolen, die über die β -*tert*-Butyl-Eliminierung aus **159** verläuft (Schema 42).^[58] Cu(TFA)₂ war das einzige geeignete stöchiometrische



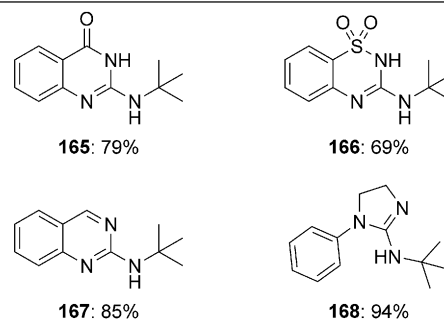
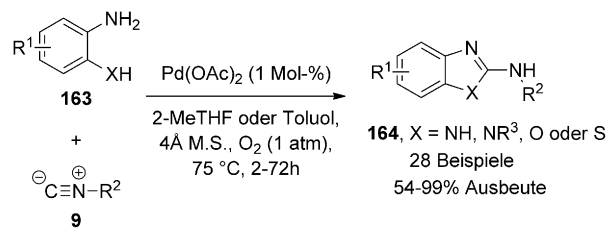
Schema 42. Palladiumkatalysierte oxidative C3-Cyanierung von Indolen und Arylpyridinen.

trische Reoxidationsmittel für diese Reaktion. Die Methode wurde auch zur regioselektiven Cyanierung von Arenen unter Verwendung von Pyridin als dirigierende Gruppe angewendet, bei der Benzonitrilderivate (**160**) erhalten wurden. Die Arbeitsgruppe von Xu untersuchte auch die C3-Cyanierung von Indolen und entwickelte zudem durch Anbringung einer dirigierenden Gruppe an der N1-Position der Indoleinheit eine komplementäre, durch Pyridin gelenkte C2-Cyanierung (Schema 43).^[59] In diesem Fall wurde eine Kombination aus Cu(TFA)₂ und O₂ als Oxidationsmittel verwendet.

Unsere Forschungsgruppe entwickelte eine breit anwendbare Synthese für Guanidin-enhaltende Heterocyclen durch aerobe oxidative Palladiumkatalyse (Schema 44).^[60] Isocyanide (**9**) und *o*-Phenylendiamine (**163**, X = NH oder

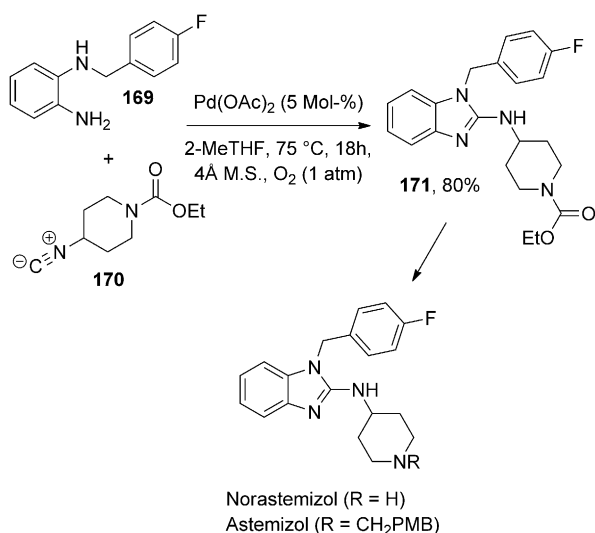


Schema 43. Palladiumkatalysierte oxidative C2-Cyanierung von Indolen.



Schema 44. Palladiumkatalysierte oxidative Synthese Guanidin-enhaltender Heterocyclen.

NR³) werden unter oxidativen Bedingungen problemlos gekuppelt und führen zu 2-Aminobenzimidazolen in ausgezeichneten Ausbeuten. Zur Reaktion sind primäre, sekundäre und tertiäre aliphatische Isocyanide geeignet, doch für die Erzielung hoher Ausbeuten im Fall primärer und sekundärer Isocyanide ist die N-Substitution der *o*-Phenylendiamine (**163**, X = NR³) entscheidend. Eine säurevermittelte Eintopf-Dealkylierung der *tert*-Butylguanidine in der rohen Reaktionsmischung ermöglichte den einfachen Zugang zu N-unsubstituierten 2-Aminobenzimidazolen (**164**, R² = H). Ein breites Spektrum an bevorzugten Heterocyclen (**164–168**), die eine Guanidinfunktion enthalten, wurde durch Variieren des dinucleophilen Substrats mit nur feinen Veränderungen der Reaktionsbedingungen leicht zugänglich. Zur Veranschaulichung des Potenzials dieses neuen methodischen Ansatzes vollzogen wir eine Formalsynthese der Antihistaminika Norastemizol und Astemizol (Schema 45).^[61] Diese Anwendung ist das erste Beispiel für eine palladiumkatalysierte Reaktion unter Beteiligung einer Isocyanidinsertion, die in der Synthese eines Wirkstoffs genutzt wurde.



Schema 45. Synthese von Norastemizol und Astemizol. PMB = *para*-Methoxybenzyl.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die migratorische Insertion von Isocyaniden in Pd-C-Bindungen ist allgemein bekannt, und einige Beispiele von Anwendungen in der Katalyse sind schon seit Jahrzehnten bekannt. Dennoch lässt die breite Nutzung von palladiumkatalysierten Isocyanidinsertionen in der organischen Synthese noch auf sich warten, und erst seit 2011 kann ein erneutes Interesse verzeichnet werden. Hier diskutierte, neuere Fortschritte verdeutlichen das Potenzial dieser Chemie, insbesondere durch die Synthese verschiedener wertvoller Feinchemikalien. Die derzeit gravierendste Einschränkung betrifft die Substratbreite des Isocyanids, obgleich auch mehrere elegante Lösungen beschrieben wurden. Hierzu ist anzumerken, dass viele der kürzlich entwickelten Reaktionen auf diesem Gebiet auf verschiedene Isocyanide anwendbar sind, wobei sogar einige funktionalisierte Isocyanide eingesetzt wurden.

Die schnelle Entwicklung palladiumkatalysierter oxidativer Isocyanidinsertionsprozesse ist bemerkenswert und hat bereits zu mehreren hocheffizienten neuartigen Reaktionen geführt. In diesen Reaktionen ist molekularer Sauerstoff häufig ein geeignetes stöchiometrisches Oxidationsmittel, das eine hohe Atomeffizienz ermöglicht und lediglich Wasser als Nebenprodukt erzeugt. Die Verwendung von O₂ ist eine wichtige neue Entwicklung auf diesem Gebiet, da sie das Bemühen um Nachhaltigkeit in der modernen Gesellschaft unterstützt.

Nach unserer Überzeugung steckt dieses Gebiet noch in seinen Anfängen und bietet beträchtliche Möglichkeiten der Weiterentwicklung. Mit zunehmendem Wissen zur Reaktivität verschiedener Isocyanide mit Palladiumkatalysatoren wird ein besseres Verständnis der Mechanismen möglich, was zu einer größeren Substratbreite führen sollte. Durch die Entwicklung neuer Reaktionen, einschließlich anspruchsvoller Kaskadenreaktionen und Anwendungen in der Totalsynthese, wird dieser Bereich im kommenden Jahrzehnt sicher weiter ausgebaut werden.

Wir danken The Netherlands Organization for Scientific Research (NWO), der University of Antwerp (Forschungsprofessur für B.U.W.M.) und der Hercules Foundation für finanzielle Unterstützung. Dank gilt auch Paul Slobbe für die Gestaltung der Grafik im Inhaltsverzeichnis.

Eingegangen am 2. Februar 2013

Online veröffentlicht am 10. Juni 2013

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [1] a) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley, New York, **2002**; b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **2004**; c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1825.
- [3] A. Brennfürer, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4176; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4114.
- [4] a) T. Vlaar, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 809; b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 1.
- [5] a) I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**; b) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168; c) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17; d) A. V. Lygin, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9094; e) A. V. Gulevich, A. G. Zhdanko, R. V. A. Orru, V. G. Nenajdenko, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5235; f) V. G. Nenajdenko, *Isocyanide Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [6] N. Selander, K. J. Szabó, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2048.
- [7] a) Y. Yamamoto, H. Yamazaki, *Inorg. Chem.* **1974**, 13, 438; b) G. R. Owen, R. Vilar, A. J. P. White, D. J. Williams, *Organometallics* **2002**, 21, 4799.
- [8] a) Y. Yamamoto, T. Tanase, T. Yanai, T. Asano, K. Kobayashi, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 456, 287; b) T. Tanase, T. Ohizumi, K. Kobayashi, Y. Yamamoto, *Organometallics* **1996**, 15, 3404.
- [9] a) Y. Ito, E. Ihara, M. Murakami, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6446; b) K. Onitsuka, T. Joh, S. Takahashi, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 893; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 851; c) K. Onitsuka, K. Yanai, F. Takei, T. Joh, S. Takahashi, *Organometallics* **1994**, 13, 3862; d) F. Takei, K. Yanai, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 983.
- [10] a) J. G. P. Delis, P. G. Aubel, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, N. Veldman, A. L. Spek, F. J. R. van Neer, *Organometallics* **1997**, 16, 2948; b) L. Canovese, F. Visentin, C. Santo, C. Levi, A. Dolmella, *Organometallics* **2007**, 26, 5590; c) L. Canovese, F. Visentin, C. Santo, C. Levi, *Organometallics* **2009**, 28, 6762.
- [11] L. Canovese, G. Chessa, F. Visentin, *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 363, 3426.
- [12] M. Kosugi, T. Ogata, H. Tamura, H. Sano, T. Migita, *Chem. Lett.* **1986**, 15, 1197.
- [13] C. G. Saluste, R. J. Whitby, M. Furber, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4326; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4156.
- [14] C. G. Saluste, R. J. Whitby, M. Furber, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6191.
- [15] R. J. Whitby, C. G. Saluste, M. Furber, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1974.
- [16] K. K. R. Tetala, R. J. Whitby, M. E. Light, M. B. Hurtshouse, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6991.
- [17] C. G. Saluste, S. Crumpler, M. Furber, R. J. Whitby, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6995.
- [18] H. Jiang, B. Liu, Y. Li, A. Wang, H. Huang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1028.
- [19] F. Zhou, K. Ding, Q. Cai, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12268.

- [20] a) P. J. Boissarie, Z. E. Hamilton, S. Lang, J. A. Murphy, C. J. Suckling, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6256; b) V. N. Bochatay, P. J. Boissarie, J. A. Murphy, C. J. Suckling, S. Lang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1471.
- [21] G. van Baelen, S. Kuijter, L. Rýček, S. Sergeyev, E. Janssen, F. J. J. de Kanter, B. U. W. Maes, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15039.
- [22] G. Qiu, G. Liu, S. Pu, J. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2903.
- [23] G. Qiu, Y. Lu, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 798.
- [24] G. Qiu, Y. He, J. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3836.
- [25] Y. Li, J. Zhao, H. Chen, B. Liu, H. Jiang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3545.
- [26] V. Tyagi, S. Khan, A. Giri, H. M. Gaunial, B. Sridhar, P. M. S. Chauhan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3126.
- [27] B. Liu, Y. Li, H. Jiang, M. Yin, H. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2288.
- [28] T. Vlaar, E. Ruijter, A. Znabet, E. Janssen, F. J. J. de Kanter, B. U. W. Maes, R. V. A. Orru, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6496.
- [29] B. Liu, Y. Li, M. Yin, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11446.
- [30] X.-D. Fei, Z.-Y. Ge, T. Tang, Y.-M. Zhu, S.-J. Ji, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10321.
- [31] a) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; b) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; c) J. A. Ashenhurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 540; d) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- [32] D. P. Curran, W. Du, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3215.
- [33] M. Tobisu, S. Imoto, S. Ito, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4835.
- [34] T. Nanjo, C. Tsukano, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4270.
- [35] K. Ohe, H. Matsuda, T. Ishihara, S. Ogoshi, N. Chatani, S. Murai, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1173.
- [36] S. Kamijo, T. Jin, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9453.
- [37] S. Kamijo, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11940.
- [38] S. Kamijo, T. Jin, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1780.
- [39] S. Park, R. Shintani, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 204.
- [40] T. Miura, Y. Nishida, M. Morimoto, M. Yamauchi, M. Murakami, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1429.
- [41] Y. Ito, I. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 97.
- [42] Y. Ito, T. Hirao, N. Ohta, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1009.
- [43] Y. Ito, S. Nishimura, M. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1293.
- [44] a) Y. Ito, T. Matsuura, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3692; b) Y. Ito, M. Sugimoto, T. Matsuura, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8899.
- [45] Y. Ito, T. Bando, T. Matsuura, M. Ishikawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 980.
- [46] H. Kuniyasu, K. Sugoh, M. S. Su, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4669.
- [47] T. Ishiyama, T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4465.
- [48] K. Onitsuka, S. Suzuki, S. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6197.
- [49] T. Hirai, L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7422.
- [50] N. Tsukada, M. Wada, N. Takahashi, Y. Inoue, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1333.
- [51] a) S. S. Stahl, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400; b) A. N. Campbell, S. S. Stahl, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 851.
- [52] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2981.
- [53] I. Pri-Bar, J. Schwartz, *Chem. Commun.* **1997**, 347.
- [54] Y. Wang, H. Wang, J. Peng, Q. Zhu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4604.
- [55] Y. Wang, Q. Zhu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1902.
- [56] J. Peng, L. Liu, Z. Hu, J. Huang, Q. Zhu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3772.
- [57] Z. Hu, D. Liang, J. Zhao, J. Huang, Q. Zhu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7371.
- [58] J. Peng, J. Zhao, Z. Hu, D. Liang, J. Huang, Q. Zhu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4966.
- [59] S. Xu, X. Huang, X. Hong, B. Xu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4614.
- [60] T. Vlaar, R. C. Cioc, P. Mampuy, B. U. W. Maes, R. V. A. Orru, E. Ruijter, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13235; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13058.
- [61] F. Janssens, J. Torremans, M. Janssen, R. A. Stokbroekx, M. Luyckx, P. A. J. Janssen, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1934.