

## Anellierungen

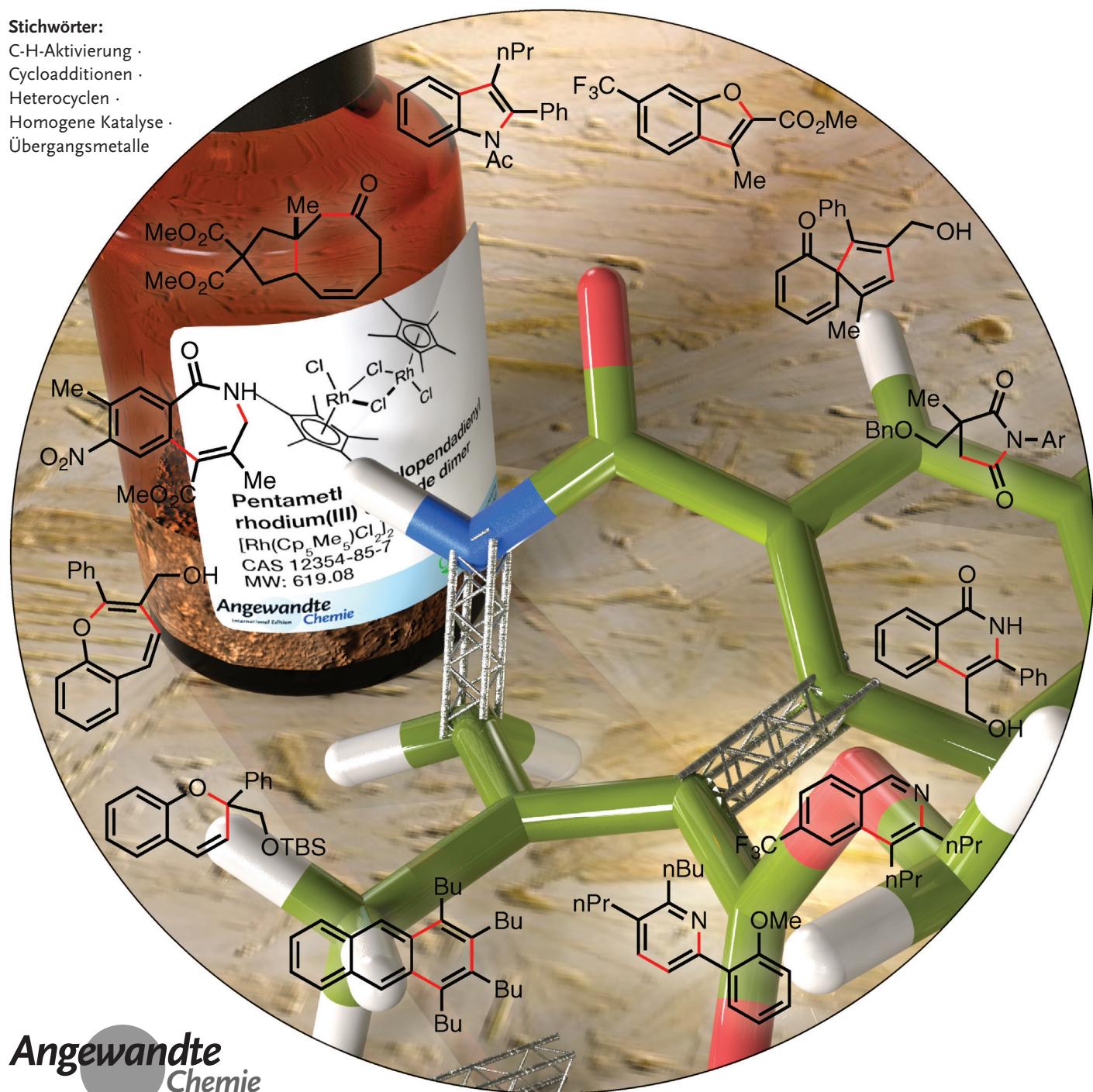
Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201511567  
 Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201511567

# Metallkatalysierte Anellierungen durch Aktivierung und Spaltung von C-H-Bindungen

Moisés Gulás\* und José Luis Mascareñas\*

**Stichwörter:**

C-H-Aktivierung ·  
 Cycloadditionen ·  
 Heterocyclen ·  
 Homogene Katalyse ·  
 Übergangsmetalle



Angewandte  
Chemie

Die außerordentliche Zunahme der Zahl katalytischer Umwandlungen über eine metallvermittelte Aktivierung von zuvor als inert angesehenen C-H-Bindungen zeugt von einem grundlegenden Wandel auf dem Gebiet der Synthesekemie. Während die meisten Reaktionen mit C-H-Aktivierung einfache Funktionalisierungen oder Additionen sind, wuchs in den letzten Jahren das Interesse an verwandten Umwandlungen, die formal als Cycloadditionsprozesse betrachtet werden können. Diese Reaktionen sind besonders für die Synthese vielversprechend, da sie die schnelle und nachhaltige Umwandlung leicht zugänglicher Substrate in wertvolle cyclische Produkte ermöglichen. In vielen Fällen entstehen bei diesen Anellierungsreaktionen metallcyclische Intermediate, die denen der herkömmlichen metallkatalysierten Cycloadditionen ungesättigter Vorstufen ähneln.

## 1. Einleitung

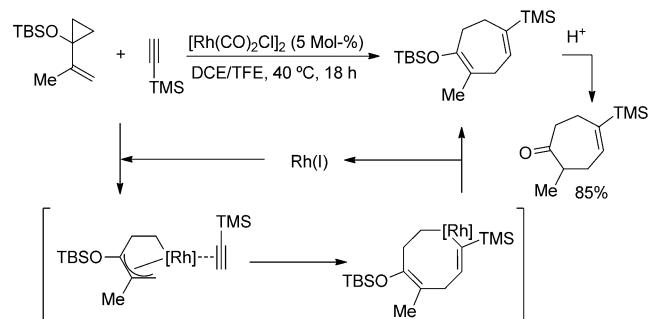
Ein wesentliches Ziel der Synthesekemie ist die Entwicklung atom- und stufenökonomischer Methoden zur Umwandlung leicht zugänglicher Vorstufen in die gewünschten Produkte.<sup>[1]</sup> Besonders anspruchsvoll ist der Aufbau relativ komplexer, cyclischer Produkte aus einfachen, acyclischen Ausgangsstoffen. Diesbezüglich sind Cycloadditionen, in denen zwei Bindungen und ein Ring in einem einzigen Schritt gebildet werden, äußerst interessant.<sup>[2]</sup> Während klassische Cycloadditionen, wie Diels-Alder-Reaktionen, auf Substrate beschränkt sind, die die elektronischen Anforderungen erfüllen, gelingt durch Einsatz von Metallkatalysatoren die Anellierung von Substraten, die andernfalls unreaktiv sind.<sup>[3]</sup> Diese metallkatalysierten Reaktionen können formal als Cycloadditionen betrachtet werden, obgleich sie bei Berücksichtigung der Definitionen im IUPAC Gold Book<sup>[4a]</sup> vielmehr als Anellierungen bezeichnet werden sollten.

Die meisten dieser metallkatalysierten Cycloadditionen involvieren die Reaktion  $\pi$ -ungesättigter Substrate, von einfachen Alkinen oder Alkenen bis zu komplizierteren Systemen wie Alkylidenyclopropanen oder -cyclobutenen, und benötigen normalerweise Reagentien später Übergangsmetalle in einem niedrigen Oxidationszustand.<sup>[3]</sup> Allgemein verlaufen diese Cycloadditionen über einen Mechanismus, der zu Anfang eine oxidative Cyclometallierung, in der die Wertigkeit des Metalls erhöht wird, anschließend eine migratorische Insertion eines zweiten Reaktionspartners und schließlich eine reduktive Eliminierung umfasst. Dieser mechanistische Weg wird durch die formale (5+2)-Cycloaddition von Wender et al.<sup>[5]</sup> veranschaulicht (Schema 1).

In den letzten Jahren war ein Aufschwung bei der Entwicklung neuer katalytischer Umwandlungen mithilfe metallkatalysierter C-H-Aktivierung zu verzeichnen.<sup>[6]</sup> Die meisten Arbeiten umfassen Funktionalisierungen, Kreuzkupplungen oder Additionen; seit kurzem finden sich allerdings vermehrt Berichte über formale katalytische Cycloadditionsprozesse.<sup>[7]</sup> Obwohl sich diese Anellierungen mechanistisch von normalen metallkatalysierten Cycloadditionen ungesättigter Substrate unterscheiden, führt der entschei-

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	11165
<b>2. Anellierungen durch C-H-Aktivierung, migratorische Insertion und reduktive Eliminierung</b>	11166
<b>3. Anellierungen mit Ringschluss infolge eines migratorischen Insertionsprozesses</b>	11175
<b>4. Anellierungen mit migratorischer Insertion vor der C-H-Aktivierung</b>	11177
<b>5. Anellierungen unter Bildung von Metallacyclen aus Hydrometallierungsprozessen</b>	11179
<b>6. Anellierungen durch Tandem-Additions-Cyclisierungs-Prozesse</b>	11179
<b>7. Zusammenfassung und Ausblick</b>	11181

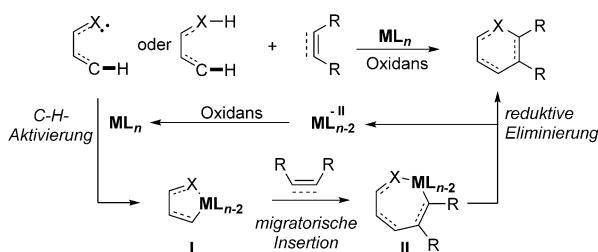


**Schema 1.** Rh-katalysierte formale (5+2)-Cycloaddition von Wender et al. DCE = 1,2-Dichlorethan, TMS = Trimethylsilyl.

dende C-H-Aktivierungs/Spaltungs-Schritt in vielen Fällen zu metallcyclischen Strukturen, die denen in klassischen oxidativen Cyclometallierungen ähneln.

Tatsächlich besteht eine der häufigeren mechanistischen Varianten dieser Art von Anellierungen aus der anfänglichen Bildung heterometallacyclischer Intermediate vom Typ I, der anschließenden migratorischen Insertion eines ungesättigten

[\*] Prof. M. Guliás, Prof. J. L. Mascareñas  
Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIIQUS) und  
Departamento de Química Orgánica, 15782  
Universidade de Santiago de Compostela (Spanien)  
E-Mail: moises.gulias@usc.es  
joseluis.mascarenas@usc.es



**Schema 2.** Allgemeiner Mechanismus für eine metallkatalysierte Cycloaddition mit formaler C-H-Aktivierung und -Spaltung.

Reaktionspartners und der reduktiven Eliminierung (Schema 2). Der Katalysator (gewöhnlich ein Pd-, Rh- oder Ru-Komplex) muss reoxidiert werden, um erneut in den Katalysezyklus einzutreten, was häufig durch Cu<sup>2+</sup>-Salze gelingt. In einigen Fällen können sogar katalytische Mengen an Cu<sup>2+</sup>, gewöhnlich in einer Sauerstoffatmosphäre, verwendet werden. In den meisten Fällen muss für eine solche Anellierung ein Heteroatom im Substrat vorhanden sein, das sowohl die Reaktivität erhöht als auch die Kontrolle der Regioselektivität durch Hinlenken des Metallkomplexes zur C-H-Reaktionsstelle ermöglicht. Das Heteroatom kann Teil des entstehenden Rings werden.

Viele metallkatalysierte Anellierungen unter Aktivierung von C-H-Bindungen folgen dem in Schema 2 dargestellten Mechanismus, allerdings treten auch ähnliche Reaktionen auf, in denen das Heteroatom der dirigierenden Gruppe (X, gewöhnlich N oder O) nicht Teil des entstehenden Cyclus wird. Zudem wurden auch Cycloadditionen beschrieben, bei denen die Aktivierung von C-H-Bindungen in solchen Substraten erfolgt, die keine koordinierende dirigierende Gruppe aufweisen.

In diesem Aufsatz wollen wir die neuesten Reaktionsbeispiele für dieses aufstrebende Gebiet der metallkatalysierten Anellierungen vorstellen. Die Systematisierung erfolgt nach mechanistischen Aspekten und nicht deskriptiv, bei gleichzeitiger Klassifizierung nach der Anzahl der an der Anellierung beteiligten Atome. Daher wird die zuerst von Huisgen verwendete Schreibweise mit Klammern und Zahlen verwendet, die die Anzahl der an der Ringbildung beteiligten Atome angeben.<sup>[4b]</sup> Dieser Aufsatz ist keine vollständige Übersicht und umfasst und zitiert daher nicht alle auf diesem Gebiet publizierten Artikel. Die meisten Schemata be-

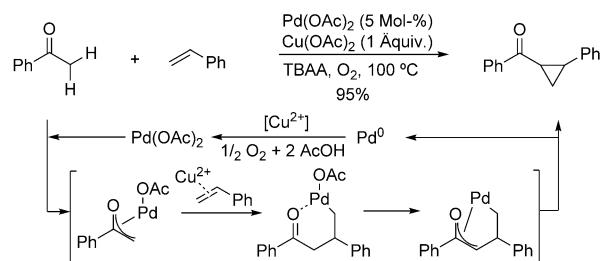
schreiben die wesentlichen Reaktionsbedingungen (oben), die entscheidenden Elemente der vorgeschlagenen Mechanismen (Mitte) und einige Beispiele für die Art der erhältlichen Produkte (unten).

## 2. Anellierungen durch C-H-Aktivierung, migratorische Insertion und reduktive Eliminierung

Zu dieser Kategorie zählen Reaktionen, bei denen die C-H-Spaltung zu einem metallorganischen Komplex führt, der sich durch migratorische Insertion des ungesättigten Reaktionspartners und anschließende reduktive Eliminierung in das Produkt umwandelt. Die repräsentativen Beispiele werden unabhängig davon diskutiert, ob die C-H-Aktivierung eine dirigierende Heteroatomgruppe erfordert und ob diese Gruppe Teil des entstehenden Rings wird. Wie bereits angekennkt, sind die Abschnitte nach der Anzahl der Atome eingeteilt, die formal an den Anellierungen beteiligt sind.

### 2.1. (2+1)-Anellierungen

Ein interessanter Ansatz zur Synthese von Cyclopropanen wurde von Cotugno et al. beschrieben und umfasst eine formale (2+1)-Anellierung von Arylmethylketonen mit Styrolen.<sup>[8]</sup> Die Reaktion, in der formal zwei C-H-Bindungen an der  $\alpha$ -Position des Ketons gespalten werden, wird durch Pd(OAc)<sub>2</sub> katalysiert und erfordert stöchiometrische Mengen an Cu(OAc)<sub>2</sub>, eine Sauerstoffatmosphäre sowie geschmolzenes Tetrabutylammoniumacetat (TBA) als Lösungsmittel. Bezuglich des Mechanismus werden die Aktivierung der  $\alpha$ -Po-



**Schema 3.** Pd<sup>II</sup>-katalysierter Aufbau eines Cyclopropans.



Moisés Gutiérrez studierte Chemie an der Universidad de Santiago de Compostela (Spanien), wo er auch 2006 bei Prof. J. L. Mascareñas promovierte. Während seines Doktorats führte er Forschungsarbeiten an der Stanford University (USA) in der Gruppe von Prof. B. Trost durch. 2007–2009 war er Marie-Curie-Forschungsstipendiat in der Gruppe von Prof. M. J. Gaunt an der University of Cambridge (Großbritannien). 2010 erhielt er eine Parga Ponda Position an der Universidad de Compostela (CIQUS), wo er seit 2015 Assistant Professor ist.

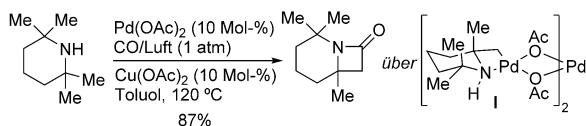


José Luis Mascareñas promovierte 1988 an der Universidad de Santiago. Er war Postdoktorand an der Stanford University (Prof. P. A. Wender, 1989–1990) und wurde 1993 Permanent Professor sowie 2005 Full Professor an der Universidad de Santiago (CIQUS). Er war Gastwissenschaftler in Harvard (1995), in Cambridge (2009) und am MIT (2013). Seine Forschungsinteressen umfassen Synthesemethoden für die Entwicklung metallkatalysierter Prozesse sowie auch die chemisch-biologische Forschung zum Design neuer Erkennungs- und Detektionswerkzeuge für Nukleinsäuren und Proteine.

sition des Acetophenons und die Bildung eines Oxa- $\pi$ -allylpalladium-Komplexes angenommen (Schema 3). Die Addition von Styrol und anschließende Deprotonierung an der  $\alpha$ -Position führen zu einem neuen Oxa- $\pi$ -allylpalladium-Intermediate; dieses bildet durch reduktive Eliminierung das Cyclopropanprodukt sowie  $Pd^0$ , das durch  $O_2$  mithilfe von  $Cu^{II}$  reoxidiert wird. Leider funktioniert diese Methode nicht mit anderen Ketonen oder mit Alkenen, die aliphatische Substituenten enthalten, vor allem wegen der kompetitiven Bildung dehydrierter Produkte.

## 2.2. (3+1)-Anellierungen

Die Gruppe von Gaunt beschrieb 2014 eine palladiumkatalisierte C-H-Carbonylierung aliphatischer Amine zum Aufbau von  $\beta$ -Lactamen, eine Reaktion, die formal als (3+1)-Anellierung angesehen werden kann.<sup>[9]</sup> Wesentlich für den Erfolg der Reaktion ist die Verwendung sterisch gehinderter Amine, wodurch die Entstehung koordinativ gesättigter Bis-aminopalladium(II)-Spezies vermieden und somit die Bildung einer freien Stelle für die C-H-Aktivierung ermöglicht wird. Die Autoren isolierten den dimeren Palladiumkomplex **I**, der durch die Spaltung der C-H-Bindung entsteht (Schema 4).

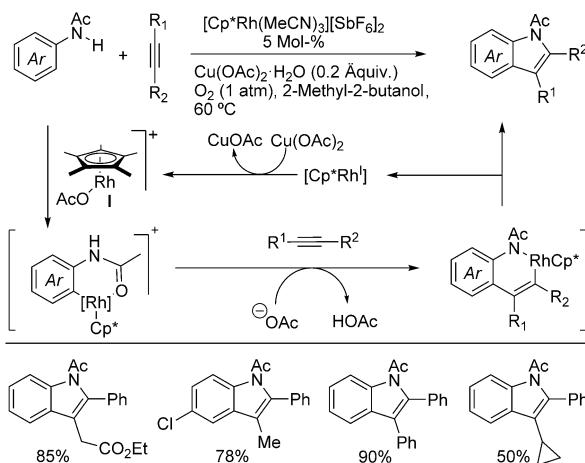


**Schema 4.**  $Pd^{II}$ -katalysierte Carbonylierung eines aliphatischen Amins.

## 2.3. (3+2)-Anellierungen

Ein erwähnenswertes Beispiel für diese Art der Anellierung ist die Bildung von Indolen durch die Reaktion von Aniliden mit Alkinen,<sup>[10]</sup> eine Umwandlung, die zuerst von Fagnou et al. vorgeschlagen wurde.<sup>[10a]</sup> Die Reaktion, die durch  $Rh^{III}$  katalysiert wird und ein zusätzliches Oxidationsmittel benötigt, ist allgemein anwendbar und effizient. Zwar werden verschiedene Substituenten am aromatischen Ring und am Alkin toleriert, jedoch ist die Umsetzung mit terminalen Alkinen erfolglos. Insgesamt bietet der formale Cycloadditionsprozess, der die dehydrierende Spaltung einer C-H- und einer N-H-Bindung umfasst, eine atomökonomische und effiziente Methode zum Aufbau von Indolen aus einfachen, leicht zugänglichen Vorstufen.

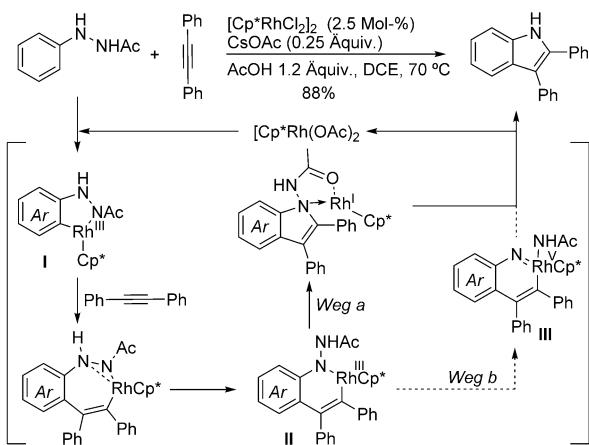
Während ursprünglich stöchiometrische Mengen an  $Cu(OAc)_2$  als externes Oxidationsmittel sowie hohe Temperaturen erforderlich waren, wurden in späteren Studien milde Reaktionsbedingungen entwickelt, die sogar die Verwendung von Sauerstoff als abschließendes Oxidationsmittel ermöglichen.<sup>[10b]</sup> Es wurde angenommen, dass der erste Schritt der Reaktion die Koordination des Lewis-basischen Amidsauerstoffatoms an eine aktive Form des  $Rh^{III}$ -Katalysators, höchstwahrscheinlich Komplex **I**, ist (Schema 5). Diesem schließt sich eine irreversible und geschwindigkeitsbestimmende Spaltung der aromatischen C-H-Bindung in



**Schema 5.** Rh-katalysierte Synthese von Indolen aus Aniliden und Alkinen.  $Cp^* = 1,2,3,4,5$ -Pentamethylcyclopentadienyl.

*ortho*-Position zur Amidgruppe durch konzertierte Metallierung-Deprotonierung (CMD) an. Das entstehende Arylrhodiumintermediat komplexiert das Alkin und bildet durch migratorische Insertion einen sechsgliedrigen Rhodacyclus. Schließlich führt dieser Komplex durch reduktive Eliminierung zum gewünschten Indolprodukt sowie  $[Cp^*Rh^I]$ , das durch Kupfer(II)-acetat zur aktiven Spezies reoxidiert wird. Andere Autoren entwickelten später ähnliche Anellierungen von Substraten, die dirigierende 2-Pyridyl- oder 2-Pyrimidylgruppen anstelle von Amiden enthalten, und verwendeten außer Rh-Verbindungen auch Pd- oder Ru-Komplexe als Katalysatoren.<sup>[11]</sup>

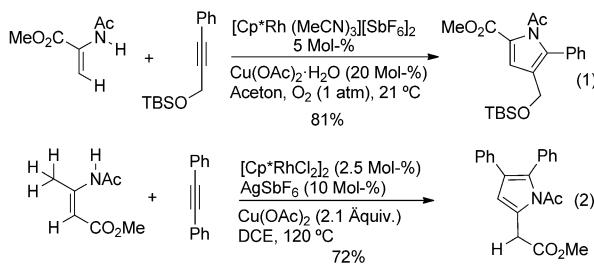
Im Übrigen haben nach der Entdeckung redoxneutraler C-H-Funktionalisierungsprozesse, bei denen eine oxidierende funktionelle Gruppe als dirigierende Gruppe wie auch als internes Oxidationsmittel fungiert,<sup>[12]</sup> etliche Forschungsgruppen für die Indolsynthese Alternativen entwickelt, die ohne externe Oxidationsmittel auskommen.<sup>[13]</sup> Bei den meisten Methoden werden Anilidderivate wie Arylhydrazine, Hydrazone oder Nitrosoaniline eingesetzt, deren N-N-Bindung als internes Oxidationsmittel wirkt. Beispielsweise zeigten Glorius et al., dass 2-Acetyl-1-arylhydrazine mit Alkinen zu Indolen reagieren, wenn die Reaktion mit katalytischen Mengen an  $[Cp^*RhCl_2]_2$  in DCE in Gegenwart von AcOH und CsOAc durchgeführt wird.<sup>[14]</sup> Höchstwahrscheinlich schließt die Umsetzung die Bildung von  $Cp^*Rh(OAc)_2$  als aktiven Katalysator sowie einen Reaktionsweg ein, der zunächst die Erzeugung eines Rhodacyclus (**I**) und anschließend die migratorische Insertion des Alkins in die C-Rh-Bindung umfasst (Schema 6). Der entstehende siebengliedrige Rhodacyclus lagert sich zur Spezies **II** um, die eine reduktive Eliminierung unter gleichzeitiger Spaltung der N-N-Bindung eingehen kann (Weg a). Das gebildete Indolderivat, das eine N-Rh-Bindung enthält, wird protoniert und führt zur Regenerierung des  $Rh^{III}$ -Katalysators. Auch wenn die Autoren andere Wege nicht ausschließen, wie das Auftreten eines cyclischen  $Rh^V$ -Nitren-Intermediats (**III**; Weg b), stützen neuere Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Rechnungen einen Mechanismus, der einen  $Rh^{III}/Rh^I/Rh^{III}$ -Zyklus umfasst, zu-



**Schema 6.** Vorgeschlagene Mechanismen für die Cycloaddition von N-Acetyl-1-arylhydrazinen mit Alkinen.

mindest für diese Art von Reaktionen, die ein relativ schwaches internes Oxidationsmittel (N-N-Bindung) enthalten.<sup>[15]</sup> Es wurde auch über intramolekulare Versionen der beschriebenen Anellierungen berichtet, Reaktionen, die den Aufbau interessanter polycyclischer Produkte aus relativ einfachen Vorstufen ermöglichen.<sup>[16]</sup>

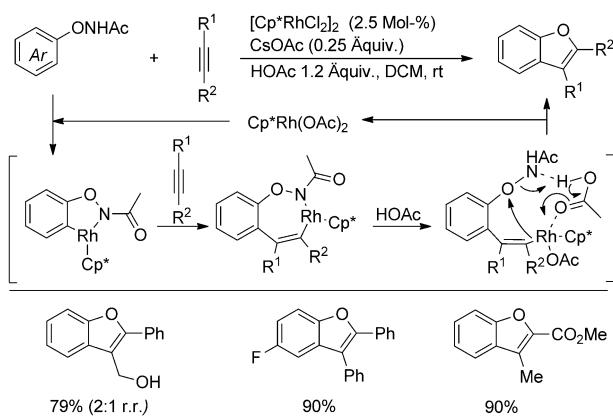
Interessanterweise können (3+2)-Anellierungen auch mit Enamiden anstelle von Aniliden durchgeführt werden, wodurch Pyrrole unter milden Bedingungen direkt zugänglich werden [Gl. (1) in Schema 7].<sup>[10b]</sup> Die Reaktion ergibt mit  $\alpha$ -



**Schema 7.** Rh-katalysierte Synthese von Pyrrolen aus Enamiden und Alkinen. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

substituierten Enamiden recht gute Ausbeuten, während mit einfachen N-Vinylacetamiden eine geringe Ausbeute beobachtet wird. In einigen Fällen konnte eine Aktivierung allylischer C(sp<sup>3</sup>)-H-Bindungen erzielt werden, wodurch ebenfalls Pyrrolderivate erhalten wurden [Gl. (2) in Schema 7].<sup>[17]</sup>

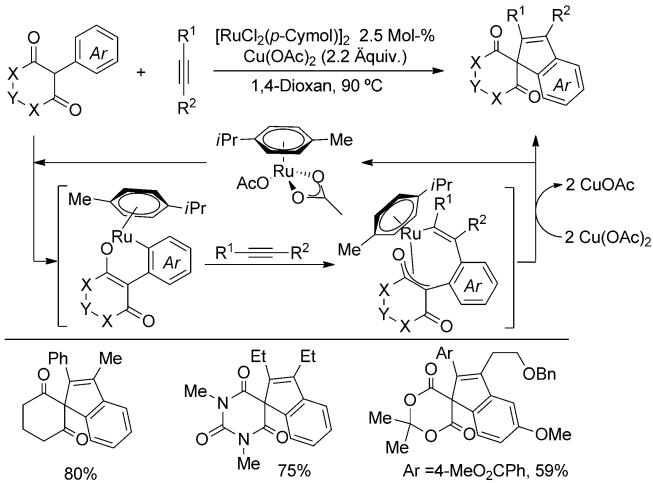
Werden Phenole anstelle der Anilinderivate verwendet, können Benzofurane hergestellt werden. Beispielsweise zeigten Liu et al., dass die Umsetzung von N-Phenoxyacetamiden mit Alkinen unter sehr ähnlichen Bedingungen zu jenen der Indolsynthese zu den erwarteten Produkten in guten Ausbeuten führt.<sup>[18]</sup> Der Mechanismus umfasst sehr wahrscheinlich eine Heteroatom-assistierte Addition von Rhodium mithilfe von  $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2$  (*in situ* erzeugt) an das Aren und anschließende Alkininsertion unter Bildung des entsprechenden siebengliedrigen Rhodacyclus (Schema 8).



**Schema 8.** Rh-katalysierte Synthese von Benzofuranen aus N-Phenoxyacetamiden. r.r. = Regioisomerenverhältnis.

Die Autoren schlagen vor, dass die Protonierung der N-Rh-Bindung zur Vinylrhodiumspezies führt, die sich durch Essigsäure-vermittelte intramolekulare Substitution in das Produkt umwandelt. Sonderbarerweise führt der siebengliedrige Rhodacyclus in Gegenwart von koordinierenden Lösungsmitteln, wie MeOH, zu acyclischen Enamiden anstelle von Cycloaddukten. Der vorgeschlagene Mechanismus schließt eine reduktive Eliminierung, oxidative Addition des entstehenden Rh<sup>I</sup> an die N-O-Bindung und Protonierung ein.

Bei den bisher vorgestellten Reaktionen werden heterocyclische Produkte gebildet, es können aber auch verwandte formale (3C+2C)-Cycloadditionen zum Aufbau von Carbocylen durchgeführt werden. Beispielsweise veröffentlichte die Gruppe von Lam mehrere Artikel über die Synthese von Spiroindenen aus 2-Aryl-1,3-carbonylverbindungen und Alkinen unter Verwendung von Ru<sup>II</sup>-Komplexen als Katalysatoren (Schema 9) oder Pd<sup>II</sup>-Derivaten für einige Substrate.<sup>[19]</sup> Der Mechanismus für die rutheniumvermittelte Reaktion verläuft über eine Koordination des Enolats, das aus der Dicarbonylverbindung entsteht, an den Rutheniumkomplex sowie eine anschließende Aktivierung und Spaltung der

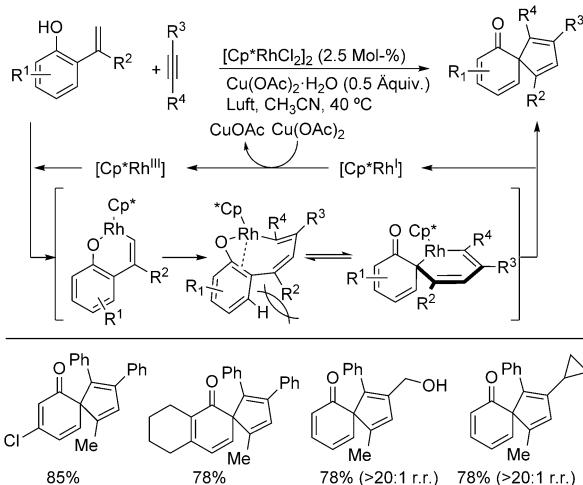


**Schema 9.** Ru-katalysierte Synthese von Spiroindenen aus Phenyldionen und Alkinen. Bn = Benzyl.

*ortho*-Aryl-C-H-Bindung. Die Koordination und migratorische Insertion des Alkins erzeugt einen zweiten Ruthenacyclus, der, obwohl hier als Oxa- $\pi$ -allylruthenium-Spezies dargestellt, als O- oder C-gebundene tautomere Form vorliegen kann. Schließlich führt die reduktive C-C-Eliminierung bei gleichzeitiger Cu<sup>II</sup>-vermittelten Oxidation von Ru<sup>0</sup> zu Ru<sup>II</sup> zur Freisetzung des entsprechenden Spiroindenprodukts. Die Reaktion kann auch mithilfe von [Cp<sup>\*</sup>RhCl]<sub>2</sub> als Katalysator in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Kürzlich wurde eine asymmetrische Version dieser Reaktion beschrieben.<sup>[19c]</sup>

Luan et al. berichteten über ähnliche rutheniumkatalysierte formale (3+2)-Anellierungen unter Verwendung von 2-Phenylnaphthalenen oder elektronenreichen Phenylphenolen als Substrate.<sup>[20a,b]</sup> Die Autoren beschrieben einige mechanistische Experimente, die zu der Annahme führen, dass der C-H-Spaltungsschritt irreversibel sowie umsatzlimitierend ist und sehr wahrscheinlich als konzertierter Metallierungs-De-protonierungs-Prozess abläuft. Kürzlich entwickelte auch die Gruppe von You eine asymmetrische Version dieser Anellierung unter Verwendung eines Rh-Katalysators mit einem chiralen Cyclopentadienyl(Cp)-Liganden und Dibenzoylperoxid, (BzO)<sub>2</sub>, als Oxidationsmittel.<sup>[20c]</sup>

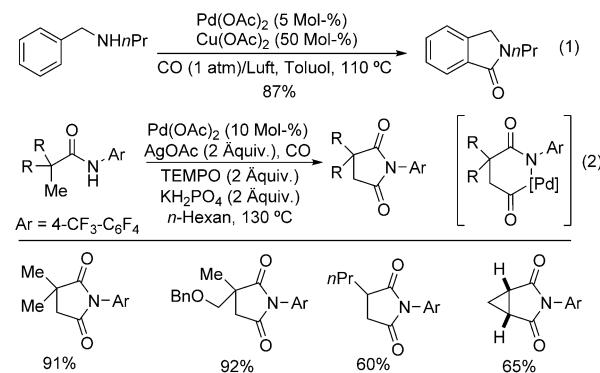
Ein weiteres Beispiel einer desaromatisierenden (3+2)-Cycloaddition mithilfe eines Rh<sup>III</sup>-Katalysators wurde von Mascareñas, Gulías et al.<sup>[21a]</sup> sowie von Lam et al.<sup>[21b]</sup> entwickelt und enthält die dehydrierende Anellierung von 2-Alkenylphenolen mit Alkinen (Schema 10). Die Reaktion, für die interne Substituenten am Alken erforderlich sind, ermöglicht die Umwandlung von äußerst einfachen Substraten in interessante spirocyclische Produkte. Der vorgeschlagene Mechanismus für diese Umsetzung umfasst die Erzeugung eines sechsgliedrigen Rhodacyclus durch Spaltung der terminalen C-H-Bindung des Alkens und die anschließende Alkininsertion. Durch eine sterische Hinderung zwischen dem Alkenylsubstituenten und einer der C-H-Bindungen der Arylgruppe im Rhodacyclooctan könnte die Bildung der sechsgliedrigen Rhodacyclen begünstigen, die nach reduktiver Eliminierung das Endprodukt freisetzen.



Schema 10. Rh-katalysierte Synthese von Spirocyclen.

#### 2.4. (4+1)-Anellierungen

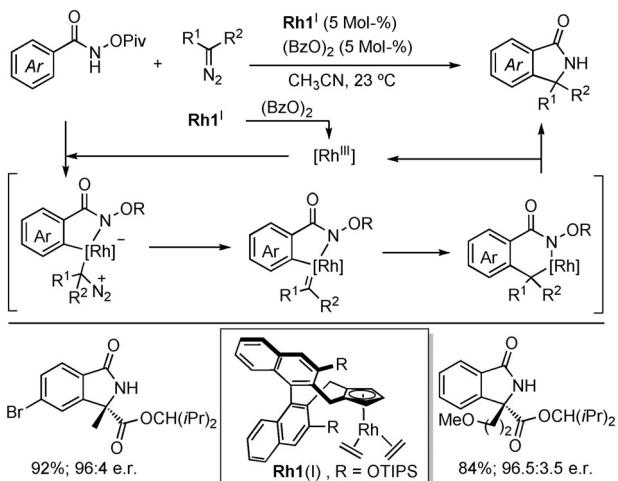
Eines der ersten Beispiele für eine katalytische Anellierung durch einen C-H-Aktivierungsprozess wurde von Orito et al. beschrieben und besteht aus der Pd-katalysierten Reaktion von N-monoalkylierten Benzylaminen oder N-Phenylyethylaminen mit Kohlenmonoxid.<sup>[22a,b]</sup> Diese Anellierungen stellen eine formale (4+1)-Cycloaddition dar und ermöglichen den Aufbau verschiedener interessanter Benzo-lactamfünfringe [Gl. (1) in Schema 11].



Schema 11. Carbonylierung von C(sp<sup>2</sup>)- und C(sp<sup>3</sup>)-H-Bindungen. Gleichung (2) zeigt auch einen intermediären Palladacyclus. TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinoxyl.

Yu et al. berichteten 2010 über mehrere interessante Beispiele für eine ähnliche Anellierungsstrategie unter Aktivierung von C(sp<sup>3</sup>)-H-Bindungen in  $\alpha$ -substituierten Amiden [Gl. (2) in Schema 11].<sup>[22c]</sup> Für eine erfolgreiche Reaktion muss der Substituent am Stickstoffatom, in diesem Fall eine elektronenarme aromatische Gruppe, mit Bedacht ausgewählt werden. Die Reaktion gelingt sogar in Gegenwart von aciden Wasserstoffatomen in der  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe, obgleich etwas geringere Ausbeuten erhalten werden. Es wird angenommen, dass die Umwandlung über eine Amid-dirigierte C(sp<sup>3</sup>)-H-Spaltung und Insertion von CO in die entstehende [Pd<sup>II</sup>-C(sp<sup>3</sup>)]-Bindung sowie anschließende Pd-vermittelte reduktive C-N-Eliminierung verläuft und zu den entsprechenden Succinimidprodukten führt. TEMPO erwies sich als entscheidendes Cooxidationsmittel für eine effiziente Reoxidation von Pd<sup>0</sup> zu Pd<sup>II</sup> in Gegenwart von CO. Zhu et al. berichteten, dass auch Isocyanide als Ein-Kohlenstoff-Kupplungspartner verwendet werden können.<sup>[22d]</sup>

Ein weiteres interessantes Beispiel für eine formale (4+1)-Anellierung ist die von Rovis et al. entwickelte Rh<sup>III</sup>-katalysierte Anellierung von *O*-Pivaloylbenzhydroxsäuren mit Diazoverbindungen.<sup>[23a]</sup> Von dieser Reaktion wurde später eine asymmetrische Variante unter Verwendung chiraler Cp-Liganden beschrieben (Schema 12).<sup>[23b]</sup> Die N-O-Bindung wirkt als internes Oxidationsmittel, wie es bei ähnlichen Anellierungen mit Alkinen gezeigt wurde (siehe Schema 14). Für die Umwandlung wurde die Koordination des Diazogruppen-tragenden Kohlenstoffatoms an den fünfgliedrigen Rhodacyclus, der nach dem C-H-Aktivierungs-



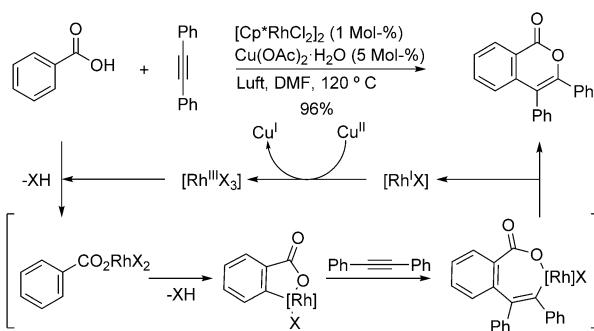
**Schema 12.** Rh-katalysierte Synthese von Isoindolonen mit einem tetrasubstituierten Kohlenstoffatom. Piv = Pivaloyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

schritt gebildet wird, vorgeschlagen. Nach Freisetzung von molekularem Stickstoff entstehen aus diesen Intermediaten Rhodiumcarbenoide, die eine migratorische Insertion eingehen und sechsgliedrige Rhodacyclen bilden, wobei in diesem Schritt das stereogene Zentrum festgelegt wird. Eine reduktive Eliminierung kann nachfolgend zu den Isoindolonprodukten und zur Regenerierung des Rh-Katalysators führen.

Neuere DFT-Rechnungen stützen diesen Mechanismus, doch lassen darauf schließen, dass nach einer leichten Carboidinsertion die C-N-Bindungsbildung nicht durch direkte reduktive Eliminierung erfolgt; vielmehr verläuft sie wohl über ein Rh<sup>V</sup>-Nitrenoid-Intermediat, das durch Pivalatwanderung vom Stickstoffatom zu Rh entsteht, und anschließende reduktive Eliminierung.<sup>[23c]</sup>

## 2.5. (4+2)-Anellierungen

Sechsgliedrige Ringe sind die häufigsten cyclischen Strukturen, und daher ist die Entwicklung von weiteren Methoden zum Gerüstaufbau, zusätzlich zu den klassischen Diels-Alder-Reaktionen, von höchster Bedeutung. Ein wesentlicher Durchbruch für eine formale (4+2)-Anellierung unter Spaltung einer C-H-Bindung gelang Ueura et al. 2007.<sup>[24a]</sup> Die Autoren zeigten, dass durch Erhitzen von Benzoesäuren mit internen Alkinen in Gegenwart von katalytischen Mengen an  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  und zwei Äquivalenten  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  Isocumarine in guten Ausbeuten entstehen. Später wurden Acrylsäuren einer ähnlichen Reaktion unterzogen, die die Spaltung einer vinylischen C-H-Bindung einschließt.<sup>[24b]</sup> Ein vorstellbarer Mechanismus für diese oxidativen Kupplungsreaktionen ist in Schema 13 dargestellt. Die Koordination von Carboxylat an ein Rh<sup>III</sup>-Reagens führt zu einem Rhodiumbenzoat, das eine intramolekulare Aktivierung und Spaltung der *ortho*-C-H-Bindung begünstigt. Die Koordination und migratorische Insertion des Alkins in den entstehenden Rhodacyclus führen zu einem siebengliedrigen Intermediat, aus dem durch reduktive Eliminierung das

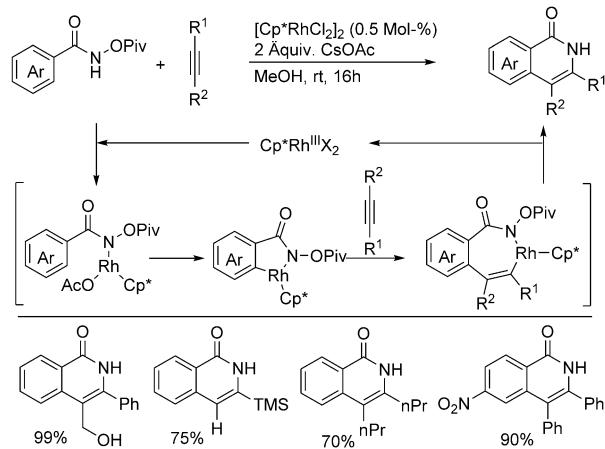


**Schema 13.** Rh-katalysierte Anellierung von Benzoesäure mit einem Alkin. Wir verwenden die ursprüngliche, von Miura vorgeschlagene Darstellungsweise, wobei X verschiedene Rh-Liganden anzeigen.

Produkt gebildet wird. Die entstehende  $\text{Cp}^*\text{Rh}^1$ -Spezies wird durch das  $\text{Cu}^{II}$ - oder  $\text{Ag}^I$ -Salz zur aktiven Katalysespezies regeneriert. Kürzlich zeigten Ackermann et al., dass die Reaktion mit einem Ru<sup>II</sup>-Katalysator unter milden Bedingungen mit Sauerstoff als einzigm Oxidationsmittel durchgeführt werden kann.<sup>[24c]</sup>

Benzamide können auch ähnliche Anellierungen eingehen, wie ausführlich mit Rhodium-<sup>[25]</sup> oder Rutheniumkatalysatoren<sup>[26]</sup> gezeigt wurde. Diese Methoden ermöglichen einen stufenökonomischen und direkten Zugang zu Isochinolonen aus leicht zugänglichen Benzamiden. Guimond et al. berichteten 2010 über eine redoxneutrale Variante dieser Anellierungen, in der keine externen Oxidationsmittel notwendig sind und Benzhydroxamsäurederivate als Reaktionspartner eingesetzt werden.<sup>[25a]</sup> Die Reaktion ist besonders effizient, wenn die interne oxidierende N-O-Gruppe einen Pivalatsubstituenten enthält (Schema 14).<sup>[25b]</sup> Bei Verwendung dieser Art von Substraten konnte die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden und gelang sogar mit terminalen Alkinen, die bei den meisten anderen Anellierungsversuchen mit üblicherweise  $\text{Cu}^{II}$ -Oxidationsmitteln nicht wie gewünscht reagierten.

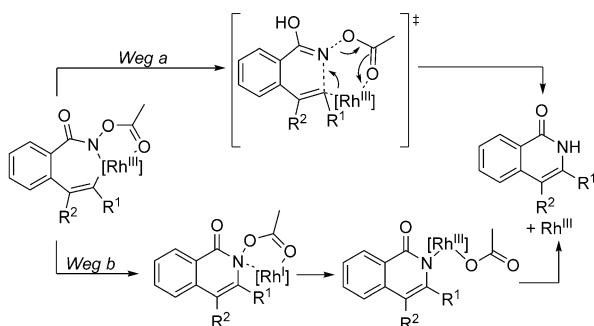
Mechanistische Studien, einschließlich DFT-Rechnungen,<sup>[25b]</sup> sprechen dafür, dass die Reaktion über die Koordinati-



**Schema 14.** Rh-katalysierte Synthese von Isochinolonen aus Alkinen und Benzhydroxamsäuren.

nation eines Rhodium(III)-Katalysators durch das Stickstoffatom bei gleichzeitiger Freisetzung von Essigsäure verläuft (Schema 14). Anschließend erfolgt eine C-H-Bindungsspaltung, vermutlich über einen CMD-Schritt, der als umsatzbestimmend angenommen wird. Die Koordination des Alkins und die migratorische Insertion in die Rh-C-Bindung führen zu einem intermediären Rhodacyclus, der sich in das Isochinolonprodukt unter Regenerierung des Katalysators umlagert.

Die Autoren schlagen zwei mögliche Wege für die abschließende C-N-Kupplung vor (Schema 15).<sup>[25b]</sup> Der Weg a

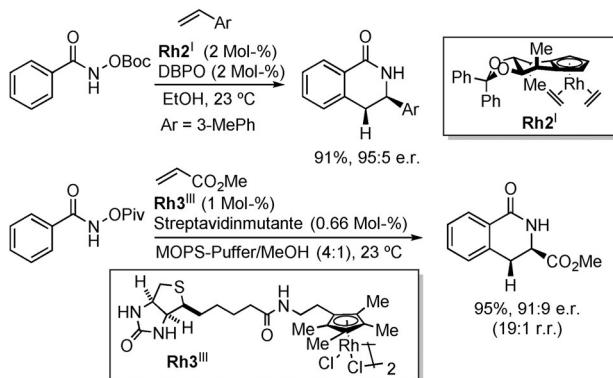


**Schema 15.** Mechanistische Hypothesen für die Regenerierung der katalytischen Rh<sup>III</sup>-Spezies.

verläuft über einen hoch organisierten sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand, aus dem in einem konzertierten Prozess gleichzeitig eine C-N-Bindung gebildet und eine N-O-Bindung gespalten wird. Das Hauptmerkmal eines solchen Mechanismus ist, dass der Rh<sup>III</sup>-Katalysator während des gesamten Katalysezyklus im gleichen Oxidationszustand vorliegt. Der Weg b ist ein typischerer Prozess einer reduktiven Eliminierung und oxidativen Addition, der schrittweise abläuft. Die reduktive Eliminierung der C-N-Bindung würde zu einem Intermediat führen, das leicht eine oxidative Addition der N-O-Bindung eingehen könnte. Rechnungen derselben Gruppe lassen darauf schließen, dass Weg b wahrscheinlicher ist, doch können alternative Wege unter Beteiligung von Rh<sup>V</sup>-Nitrenoid-Spezies nicht ausgeschlossen werden.<sup>[27]</sup>

Die Verwendung interner Aminoacyloxy-Oxidationsmittel ermöglicht milde Reaktionsbedingungen und daher eine Verwendung von Alkenen als Reaktionspartner,<sup>[25b]</sup> was bei anderen Anellierungsreaktionen mit dieser Art von C-H-Aktivierungsprozessen wegen auftretender β-Hydrideliminierung erfolglos war. Die Anellierung kann auch asymmetrisch erfolgen, wie kürzlich von Cramer und Ye<sup>[28]</sup> sowie von Hyster et al. beschrieben wurde (Schema 16).<sup>[29]</sup> Cramer und Ye entwickelten einen chiralen Cp-Liganden mit *C*<sub>2</sub>-Symmetrie. Hyster et al. berichteten hingegen über eine elegante Synthese eines biotinylierten Cp-Liganden für Rh<sup>III</sup>, der bei Wechselwirkung mit einem Biotin-bindenden Protein eine chirale Umgebung erzeugt, die zur Bildung enantiomerenangereicherter Produkte führt.

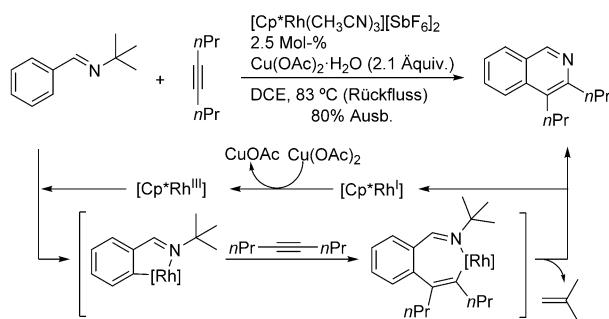
Zusätzlich zu Benzamiden konnten auch andere ähnliche Substrate, wie Acrylamide, Sulfonamide oder Sulfoximide, in



**Schema 16.** Asymmetrische Anellierung eines Benzamids mit Alkenen. DBPO: Dibenzoylperoxid, MOPS = 3-(*N*-Morpholin)propansulfonsäure.

mechanistisch ähnlichen metallkatalysierten Anellierungen eingesetzt werden.<sup>[30]</sup> Weiterhin wurde auch über intramolekulare Varianten unter Verwendung von internen oder externen Oxidationsmitteln berichtet.<sup>[31]</sup> Rovis et al. beschrieben 2013 eine interessante intramolekulare Abwandlung der Anellierung mit Alkenen.<sup>[32]</sup> Wu et al. zeigten auch, dass gebildete siebengliedrige Rhodacyclen aus der Reaktion von bestimmten Trienen vor der reduktiven Eliminierung abgefangen werden können, was die Erweiterung der (4+2)-Reaktion zu formalen (4+2+2)-Anellierungen ermöglichen könnte.<sup>[33]</sup> Während ausreichende Beispiele für erfolgreiche Anellierungen mit Rh<sup>III</sup>- oder Ru<sup>II</sup>-Katalysatoren bekannt sind, wurden auch vereinzelte Reaktionen mit Pd<sup>II</sup>-Komplexen beschrieben, die ähnliche Anellierungen mit Alkinen, Arinen oder Allenen ermöglichen.<sup>[34]</sup>

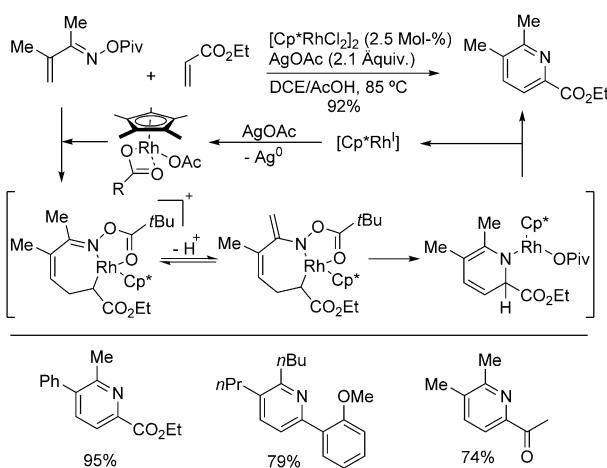
In den vorstehenden Reaktionen schließt der einleitende Ligandenaustausch zwischen dem Substrat und dem Metallkomplex einen Deprotonierungsschritt ein. Es wurde allerdings gezeigt, dass auch Benzylimine, die kein acides Wasserstoffatom enthalten, bei sehr ähnlichen Anellierungen zu äußerst interessanten Isochinolinprodukten reagieren (Schema 17).<sup>[35]</sup> Die abschließende reduktive C-N-Eliminierung des vermutlich gebildeten siebengliedrigen Rhodacyclus könnte entweder durch Protonierung und anschließende Elektrocyclisierung/Oxidation oder durch eine kupfervermittelte Oxidation zu einem Rh<sup>IV</sup>-Intermediat erfolgen. Fagnou und Guimond demonstrierten jedoch, dass die re-



**Schema 17.** Rh-katalysierte Synthese eines Isochinolins aus einem *tert*-Butylimin.

duktive C-N-Eliminierung höchstwahrscheinlich direkt aus dem Rh<sup>III</sup>-Komplex stattfindet und Isobuten als Nebenprodukt erzeugt.<sup>[35]</sup>

Andere Autoren entwickelten verschiedene Varianten, einschließlich der Verwendung von Benzylimin- oder Alkenyliminderivaten und entweder externen oder internen Oxidationsmitteln, wobei die letztgenannte Version auf vorhandenen N-O- oder N-N-Bindungen beruht.<sup>[36]</sup> Diesbezüglich beschrieben Rovis und Neely eine interessante Methode zum Aufbau substituierter Pyridine aus *O*-Pivaloyloximen und aktivierten Alkenen, wie Acrylaten.<sup>[37a]</sup> Die Reaktion erfolgt bei 85 °C unter Verwendung eines leichten Überschusses an Alken in Gegenwart von [Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> und AgOAc (Schema 18). Obwohl erwartet werden könnte, dass



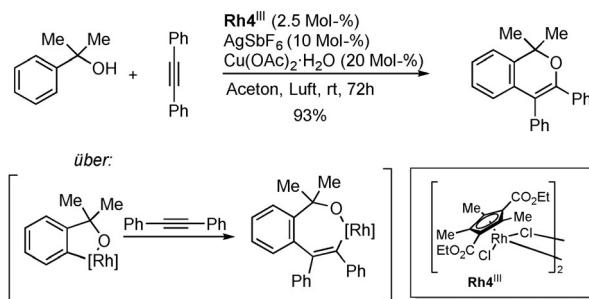
**Schema 18.** Rh-katalysierte Synthese eines Pyridinderivats aus einem Pivaloyloxim und einem Alken.

der siebengliedrige Rhodacyclus, der durch C-H-Aktivierung und migratorische Insertion entsteht, durch β-Hydrideliminierung Azatrienintermediate bildet, wurde bei mehreren interessanten mechanistischen Experimenten der Autoren ein anderer Verlaufsweg aufgezeigt. Vermutlich wird die β-Hydrideliminierung durch die Rh-Komplexbildung der Carboxygruppe des Pivalatsubstituenten verhindert, wodurch eine koordinative Sättigung bewirkt wird (Schema 18). Der Rhodacyclus führt nach C-N-Bindungsbildung und N-O-Bindungsspaltung sowie anschließender Tautomerisierung und abschließender β-Hydrideliminierung zum Pyridinprodukt und einem Rh<sup>I</sup>-Komplex, der durch Ag<sup>I</sup> zu Rh<sup>III</sup> oxidiert wird.

Die Reaktion kann auch mit nicht aktivierten Alkenen durchgeführt werden, ergibt jedoch regiosomare Produktmischungen. Dieses Problem wurde von denselben Autoren auf geschickte Weise umgangen, indem sie Acrylsäuren als Cycloadditionspartner einsetzen, deren Carboxygruppe durch Decarboxylierung entfernt werden kann und somit als spurenlose Aktivierungsgruppe wirkt. Bei der Reaktion werden die 5-substituierten Pyridine mit sehr hoher Regioselektivität gebildet.<sup>[37b]</sup> Kürzlich berichteten Glorius et al. über eine ähnliche Anellierung mit Dienen als ungesättigten Partnern, eine sehr regioselektive Reaktion zur breiten Anwendung in der Synthese verschiedener Produkte.<sup>[37c]</sup> Er-

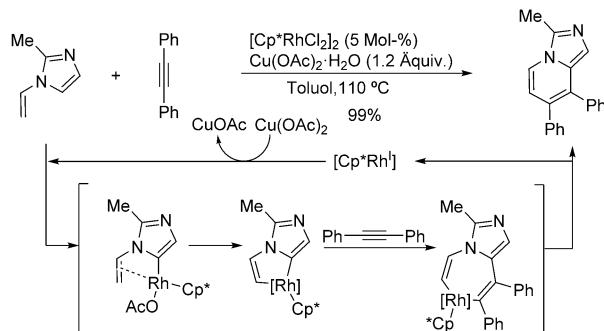
wähnenswert ist auch ein interessantes neueres Beispiel einer ähnlichen dehydrierenden Anellierung, in der N-unsubstituierte Benzimidine und Alkine katalytisch durch Mangan umgesetzt werden,<sup>[38]</sup> was das Potenzial von Übergangsmetallen der ersten Reihe für zukünftige Entwicklungen auf diesem Gebiet aufzeigt.

Eine andere formale (4+2)-Cycloaddition von Satoh, Miura et al. besteht aus der oxidativen Anellierung tertiärer Benzyl- oder Allylalkohole mit internen Alkinen. Diese Umwandlung führt zu Isochromenen, erfordert tertiäre Alkohole zur Vermeidung konkurrierender Oxidationen und gelingt durch Verwendung von Rhodium- oder Rutheniumkatalysatoren, wenn auch bei hohen Temperaturen.<sup>[39a]</sup> Auf der Grundlage dieser Arbeit zeigten M. Fukui et al., dass die Reaktion bei Verwendung von elektronenarmen Cyclopentadienyl-Liganden am Rhodiumzentrum bei milden Temperaturen durchgeführt werden kann (Schema 19).<sup>[39b]</sup>



**Schema 19.** (4+2)-Anellierung zur Synthese eines Isochromens.

Alle vorstehenden Reaktionen beruhen auf der Gegenwart einer Heteroatom-haltigen dirigierenden Gruppe zur Unterstützung des einleitenden C-H-Aktivierungsschritts. Obgleich weniger häufig, sind jedoch auch ähnliche formale Cycloadditionen bekannt, bei denen für den C-H-Aktivierungs- und Spaltungsschritt kein koordinierendes Heteroatom notwendig ist. Diese Art nicht dirigierter C-H-Aktivierungen kann auch mithilfe von Rh-Katalysatoren erzielt werden, wie beispielsweise von Huang et al. bei der Anellierung 2-substituierter *N*-Vinyl- oder *N*-Arylimidazole mit Alkinen unter Rh<sup>III</sup>-Katalyse gezeigt wurde (Schema 20).<sup>[40]</sup> Phenylheteroarene, wie Arylazole, *N*-Phenylbenzimidazole,

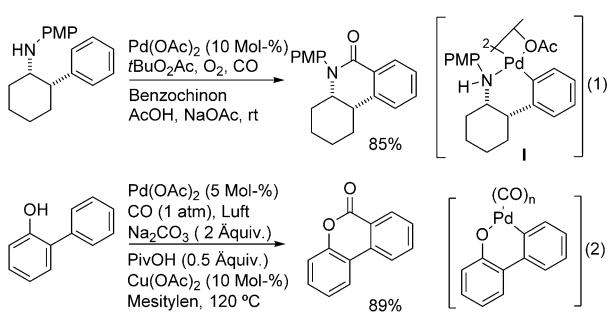


**Schema 20.** Doppelte C-H-Aktivierung eines 2-substituierten *N*-Vinylimidazols ohne Beteiligung einer dirigierenden Heteroatomgruppe.

*N*-Phenylindole, Phenylthiophene oder *N*-heterocyclische Carbene, können bei ähnlichen Umwandlungen auch eingesetzt werden.<sup>[41]</sup>

## 2.6. (5+1)-Anellierungen

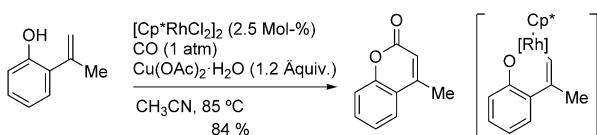
Es gelang auch der Aufbau von Sechsringen durch formale (5+1)-Cycloadditionen. Gaunt et al. berichteten über eine praktische Synthese von Sechsring-Lactamen durch Pd<sup>II</sup>-katalysierte Kupplung von  $\beta$ -Arylethylaminen mit Kohlenmonoxid bei Raumtemperatur [Gl. (1) in Schema 21].<sup>[42a]</sup> Mechanistische Untersuchungen zeigten, dass die einleitende C-H-Aktivierung zu der dimeren Palladiumspezies I führt, die sogar isoliert werden konnte.



**Schema 21.** Carbonylierung eines sekundären Amins und eines 2-Arylphenols. PMP = *para*-Methoxyphenyl.

Die Gruppe von Shi berichtete über eine ähnliche Carbonylierung von 2-Arylphenolen, von der angenommen wird, dass sie eine elektrophile Cyclopalladierung am nichtphenolischen Ring umfasst.<sup>[42b]</sup> Kinetische Studien lassen darauf schließen, dass die C-H-Aktivierung über einen S<sub>E</sub>Ar- und nicht über einen CMD-Mechanismus verläuft. Die C-H-Spaltung erzeugt ein Pd-Carbonyl-Intermediat, das eine migratorische Insertion des koordinierten CO und anschließende reduktive Eliminierung eingeht [Gl. (2) in Schema 21]. Die entstehende Pd<sup>0</sup>-Spezies wird durch Cu(OAc)<sub>2</sub> in Gegenwart von O<sub>2</sub> zu Pd<sup>II</sup> reoxidiert. Inamoto et al. beschrieben einen ähnlichen Carbonylierungsprozess durch Rutheniumkatalyse.<sup>[42c]</sup>

Verwandte Carbonylierungen, die zu wertvollen Cumarinen führen, können auch durch eine Rh-katalysierte Reaktion von *ortho*-Hydroxystyrolen und Kohlenmonoxid erzielt werden (Schema 22).<sup>[43a]</sup> Kürzlich wurde diese Umwandlung mit einem Co<sup>III</sup>-Katalysator durchgeführt.<sup>[43b]</sup>

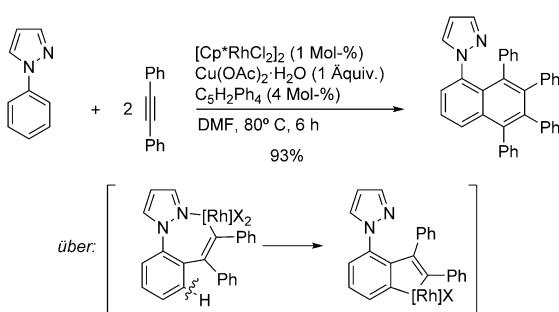


**Schema 22.** Rh-katalysierte Synthese eines Cumarins.

## 2.7. (2+2+2)-Anellierungen

Cycloadditionen mit mehreren Komponenten sind hoch interessant, da sie einen schnellen Aufbau von sehr komplexen Systemen und dadurch die Verkürzung von Synthesewegen ermöglichen. Aufgrund der nur wenigen bekannten metallvermittelten Cycloadditionen, die über eine Aktivierung und Spaltung von C-H-Bindungen verlaufen, überrascht es nicht, dass auch nur wenige Berichte über Mehrkomponentenvarianten vorliegen, die sich im Wesentlichen auf formale (2+2+2)-Anellierungen beschränken.

Eine wegweisende Arbeit über diese Art der Anellierung wurde von Umeda et al. 2008 veröffentlicht.<sup>[44]</sup> Sie zeigten, dass 1-Phenylpyrazole mit zwei Äquivalenten eines Alkins zu Naphthalinderivaten reagieren können, wenn sie unter den üblichen oxidativen Rh<sup>III</sup>-Katalysebedingungen umgesetzt werden (Schema 23).

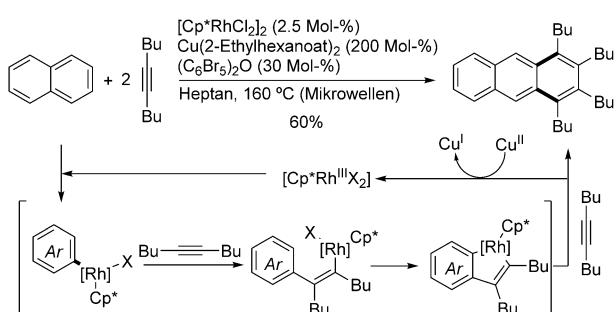


**Schema 23.** (2+2+2)-Anellierung von 1-Phenylpyrazol mit einem Alkin durch Rh<sup>III</sup>-Katalyse.

Mechanistische Studien derselben Gruppe lassen darauf schließen, dass die Reaktion über eine anfängliche Koordination des N-2-Atoms der Pyrazolgruppe an Rh<sup>III</sup> sowie anschließende normale regioselektive C-H-Aktivierung verläuft und ein rhodacyclisches Addukt gebildet wird. Die Alkininsertion in die C-Rh-Bindung führt zu einem siebengliedrigen Rhodacyclus, der eine zweite C-H-Aktivierung in *ortho*-Position zur Alkenylgruppe eingeht und ein Cyclorhodapenten bildet. Durch Alkininsertion und reduktive Eliminierung werden schließlich das Produkt und Rh<sup>I</sup> gebildet. Diese Art der carbocyclischen Anellierung gelang auch mit anderen, ähnlichen Substraten, die unterschiedliche dirigierende Heteroatomgruppen aufweisen, einschließlich Aniliden, Benzamiden oder Phenolen.<sup>[41a, 44, 45]</sup>

Es wurden auch formale (2+2+2)-Anellierungen für Substrate beschrieben, die keine koordinierenden Heteroatome enthalten. Beispielsweise berichteten Cramer und Pham 2014 über eine Rh<sup>III</sup>-katalysierte Anellierung von neutralen Arenen mit internen Alkinen.<sup>[46]</sup> Die Reaktion verläuft leichter bei Verwendung einer Kombination von Kupfer(II)-2ethylhexanoat und Decabromdiphenylether als Oxidationsmittel. Wegen der hohen Löslichkeit von Kupfer(II)-2-ethylhexanoat in apolaren Lösungsmitteln wird es gegenüber Cu(OAc)<sub>2</sub> bevorzugt, während die Rolle des Arylbromids unklar ist. Es wurde angenommen, dass bei der Reaktion eine anfängliche, nicht durch Koordination begüns-

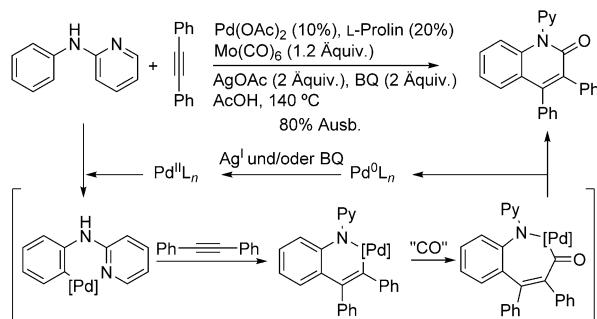
tigte Metallierung des Arens erfolgt, die höchstwahrscheinlich den umsatzbestimmenden Schritt darstellt. Die migratorische Insertion des Alkins erzeugt eine Alkenylrhodiumverbindung, die durch intramolekulare C-H-Aktivierung einen fünfgliedrigen Rhodacyclus bildet (Schema 24). Nach Einbau des zweiten Alkins und anschließender reduktiver Eliminierung wird das polyaromatische Produkt freigesetzt und der  $[Cp^*\text{Rh}^{III}]$ -Katalysator durch Reoxidation mit  $\text{Cu}^{II}$  regeneriert. Die Methode eignet sich zur Synthese großer aromatischer Substrate für die Anwendung in den Materialwissenschaften, doch beschränkt sich die Verwendung auf symmetrische Alkine wegen der möglichen Bildung komplexer Produktmischungen.



**Schema 24.** Nicht assistierte formale (2+2+2)-Cycloadditon.

### 2.8. (3+2+1)-Anellierungen

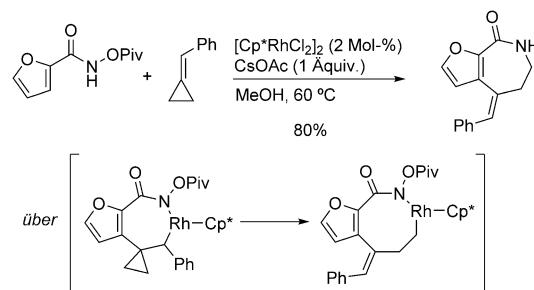
Ein alternatives Verfahren zum Aufbau von Sechsringen ist die carbonylierende Anellierung von Anilinderivaten mit Alkinen in einem formalen (3+2+1)-Prozess.<sup>[47]</sup> Wu et al. beschrieben die Synthese von Chinolonen durch eine Pd<sup>III</sup>-katalysierte Reaktion von 2-N-Phenylpyridin-2-aminen mit Alkinen in Gegenwart von  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  als Kohlenmonoxidquelle. Der Einschub von Kohlenmonoxid vor der reduktiven Eliminierung könnte in die C-Pd- oder N-Pd-Bindung erfolgen (Schema 25).



**Schema 25.** Anellierung eines Anilinderivats, eines Alkins und „CO“ durch Palladiumkatalyse. BQ: Benzochinon.

### 2.9. (4+3)-Anellierungen

Alkyldien- (ACPs) und Methylencyclopropane (MCPs) wurden wegen ihrer Gerüstspannung ausgiebig als Zwei- oder Drei-Kohlenstoff-Komponenten in vielen metallkatalysierten Cycloadditionen eingesetzt.<sup>[48]</sup> Sie fungierten auch als Reaktionspartner in Cycloadditionen über die C-H-Aktivierung von Benzamiden.<sup>[49a]</sup> Während jedoch die meisten Benzamide mit ACPs zu Isochinolinprodukten reagieren, bilden Furan-carboxamide mit Benzylidencyclopropanen Furan-anellierte Azepinone (Schema 26).

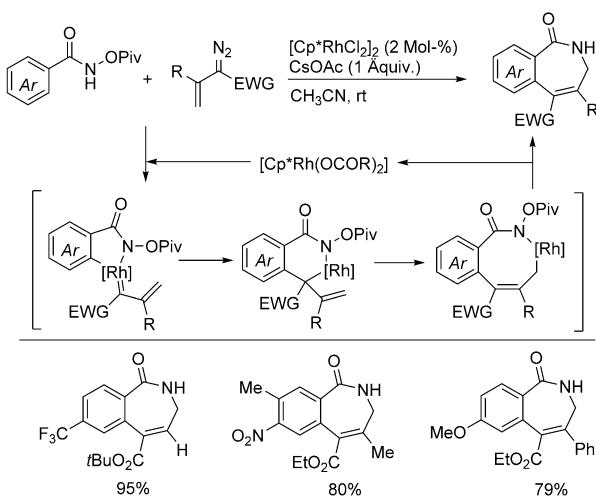


**Schema 26.** Rh-katalysierte Anellierung eines Furancarboxamids mit einem ACP.

Sehr wahrscheinlich umfasst die Reaktion eine normale Amid-assistierte C-H-Aktivierung und nachfolgende migratorische Insertion in die Alkenbindung unter Bildung des erwarteten siebengliedrigen Rhodacyclus. Aufgrund der Gegenwart des Furanrings scheint eine Cyclopropylcarbinyl-Butenyl-Umlagerung gegenüber der alternativen reduktiven Eliminierung bevorzugt, wobei sich ein intermediärer achtgliedriger Metallacyclus bildet. Der abschließende C-N-Bindungsbildungsschritt führt bei Spaltung der N-O-Bindung zu den Cycloheptanprodukten.<sup>[49b]</sup>

Diazoverbindungen können als 1C-Komponenten in verschiedenen Rh<sup>III</sup>-katalysierten Anellierungen verwendet werden. Wie bei bekannten Beispielen für andere metallkatalysierte Cycloadditionen kann die Gegenwart einer konjugierten Doppelbindung im Diazoderivat die Reaktivität als Drei-Kohlenstoff-Partner in der Cycloaddition bewirken.<sup>[50]</sup> Dazu wurden Pivaloylbenzamide mit elektronenarmen Alkenyldiazoderivaten in einer normalen oxidativen Rhodium-Katalysereaktion umgesetzt und folglich die entsprechenden Azepinonprodukte erhalten (Schema 27).<sup>[51]</sup>

Vermutlich entstehen während der Reaktion fünfgliedrige Rhodiumcarben-Metallacyclen, die eine migratorische Insertion eingehen und zu sechsgliedrigen  $\pi$ -Allylrhodium-Intermediaten führen, die sich zu achtgliedrigen Rhodacyclen erweitern. Rechnungen zeigen, dass die reduktive Eliminierung aus dieser Rh<sup>III</sup>-Spezies schwierig ist, und es könnte ein Rh<sup>V</sup>-Nitrenoid-Intermediat vorliegen, das durch Pivalatwanderung vom N- zum Rh-Atom entsteht (Schema 27).<sup>[23c]</sup>



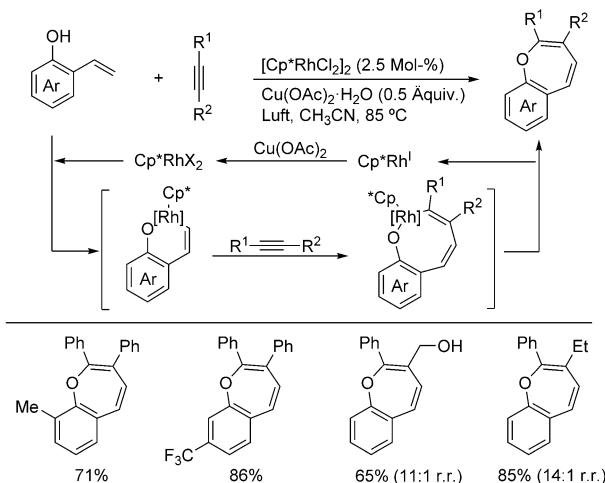
**Schema 27.** Rh-katalysierte Anellierung von Benzamiden mit Vinyldiazoacetaten. EWG = elektronenziehende Gruppe.

### 2.10. (5+2)-Anellierungen

Formale metallkatalysierte (5+2)-Cycloadditionen mit Vinylcyclopropanen gehören zu den erwähnenswerten metallkatalysierten Umwandlungen, die in den letzten Jahrzehnten entdeckt wurden.<sup>[5]</sup> Allerdings wurden bis vor kurzem keine ähnlichen Anellierungen, die durch C-H-Aktivierung ausgelöst werden, beschrieben.

2014 berichteten Mascareñas, Gulías et al. von einer (5+2)-Heteroanellierung von Hydroxystyrolen mit Alkinen.<sup>[43a]</sup> Diese unter normalen oxidativen rhodiumkatalytischen Bedingungen durchgeführte und atomökonomische Reaktion liefert sehr interessante Benzooxepine (Schema 28).

Es wurde vorgeschlagen, dass die Reaktion unter Bildung eines intermediären sechsgliedrigen Rhodacyclus verläuft, der sich über migratorische Alkininsertion und reduktive Eliminierung in das Endprodukt umwandelt. Auf den ersten Blick könnte für die Bildung des entscheidenden sechsglie-



**Schema 28.** Synthese von Oxepinen aus o-Vinylphenolen und Alkinen.

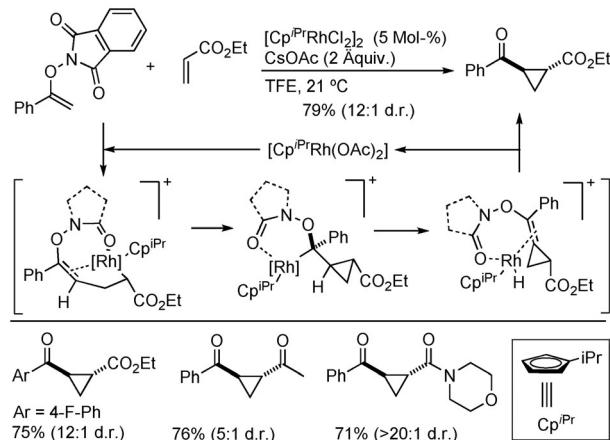
drigen Rhodacyclus ein CMD-Mechanismus nach Koordination des  $\text{Cp}^*\text{Rh}$ -Komplexes durch die Hydroxygruppe des Phenols angenommen werden, doch experimentelle Befunde sprechen für einen alternativen, nicht konzertierte Weg, bei dem das konjugierte Alken die elektrophile Rhodiumspezies intramolekular angreift und mithilfe einer Base deprotoniert wird. Vor kurzem wurde eine (5+2)-Anellierung von 2-Alkenylphenolen mit Allenen in Gegenwart von  $\text{Pd}^{II}$  als Katalysator beschrieben.<sup>[52]</sup>

### 3. Anellierungen mit Ringschluss infolge eines migratorischen Insertionsprozesses

Die meisten Anellierungsprozesse mit früher Spaltung einer  $\sigma$ -C-H-Bindung verlaufen über Mechanismen, in denen der letzte Schritt aus einer formalen reduktiven Eliminierung des Metalls besteht. Es wurde aber auch über Cycloadditionen berichtet, in denen der Ring im Endprodukt durch einen migratorischen Insertionsschritt gebildet wird.

#### 3.1. (2+1)-Anellierungen

Rovis und Piou zeigten, dass *N*-Eoxyphthalimide mit elektronenarmen Alkenen in Gegenwart eines  $\text{Rh}^{III}$ -Komplexes reagieren und Cyclopropanprodukte bilden (Schema 29).<sup>[53]</sup> Die Autoren beobachteten, dass die Reaktion effizienter abläuft, wenn der Rhodiumkatalysator einen Isopropylcyclopentadienyl-Liganden anstelle des üblichen  $\text{Cp}^*$  enthält.



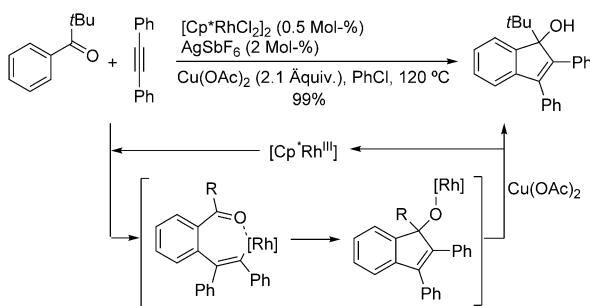
**Schema 29.**  $\text{Rh}^{III}$ -katalysierte Synthese eines Cyclopropans. TFE = 2,2,2-Trifluorethanol.

Es wurde angenommen, dass die Reaktion mit einer irreversiblen Amid-dirigierte C-H-Aktivierung an der  $\beta$ -Position der Doppelbindung des *N*-Eoxyphthalimids beginnt. Durch migratorische Insertion des externen Alkens entsteht anschließend ein  $\sigma$ -Alkyrhodium(III)-Komplex, der eine intramolekulare 3-*exo*-trig-Carborhodierung eingeht und ein Cyclopropylderivat bildet. Die  $\beta$ -Hydrideliminierung erzeugt die Enolform eines Cyclopropans (Schema 29), die

schließlich nach Bildung eines Rh<sup>I</sup>-Komplexes, oxidativer Addition an die N-O-Bindung und einem Protonierungs-/Tautomerisierungsprozess das Produkt bildet. Alternative Mechanismen können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

### 3.2. (3+2)-Anellierungen

Die Gruppen von Glorius und Cheng berichteten 2011 unabhängig voneinander über eine formale oxidative (3C+2C)-Anellierung zwischen Alkinen und Arylketonderivaten zur Bildung von Indenolprodukten (Schema 30).<sup>[54]</sup> Es

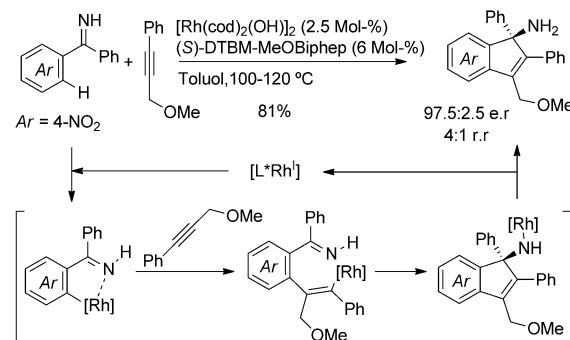


**Schema 30.** (3+2)-Anellierung eines aromatischen Ketons mit einem Alkin durch Rh<sup>III</sup>-Katalyse.

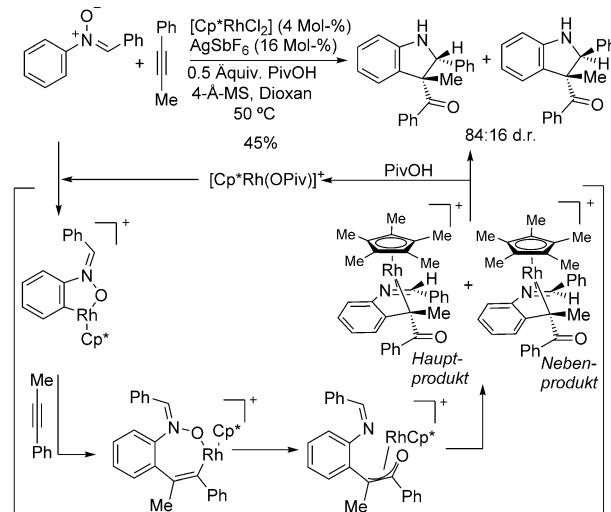
wird angenommen, dass die Umwandlung zunächst über eine Carbonyl-assistierte C-H-Aktivierung und -Spaltung sowie anschließend über eine Alkininsertion und intramolekulare migratorische Insertion der Carbonylgruppe in die C-Rh-Bindung verläuft. Die genaue Rolle des Kupfersalzes ist nicht vollständig geklärt, doch es ist für den Erfolg der Reaktion ausschlaggebend. Vorstellbar ist, dass es die Freisetzung des Rh-Katalysators in einem Transmetallierungsschritt bewirkt und die Rhodiumreduktion verhindert und/oder Acetatliganden zur Verfügung stellt.

Imine können in solchen formalen Cycloadditionen ebenfalls verwendet werden. Cramer und Tran berichteten 2010 über die Rhodium(I)-katalysierte C-H-Funktionalisierung unsubstituierter Ketimine mit terminalen Allenen.<sup>[55a]</sup> Später beschrieben sie asymmetrische Versionen mit Alkinen<sup>[55b]</sup> sowie Allenen<sup>[55c]</sup> unter Verwendung atropisomerer MeOBiphep-Liganden (Schema 31). Für die Reaktion mit Alkinen wurde angenommen, dass sie mit einer oxidativen Addition von Rh<sup>I</sup> an die C-H-Bindung beginnt und im Anschluss der Wasserstoff entfernt wird. Die migratorische Insertion des Alkins führt zu einer Vinylrhodiumspezies, die eine intramolekulare enantioselektive Addition mit dem Ketimin eingeht. Bei Verwendung von unsymmetrischen Alkinen führt das Vorhandensein einer koordinierenden funktionellen Gruppe bevorzugt zur Insertion an dem Kohlenstoffatom in Nachbarschaft zur dirigierenden Gruppe.

Eine interessante formale (3+2)-Anellierung zur Bildung von Indolinen wurde von Chang und Dateer entwickelt und beruht auf der Verwendung von Arylnitronen und Alkinen als Reaktionspartnern (Schema 32).<sup>[56]</sup> Es wird angenommen,



**Schema 31.** Asymmetrische (3+2)-Anellierung eines Ketimins mit einem Alkin. (S)-DTBM-MeOBiphep = (S)-(6,6'-Dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis[bis(3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)phosphan].

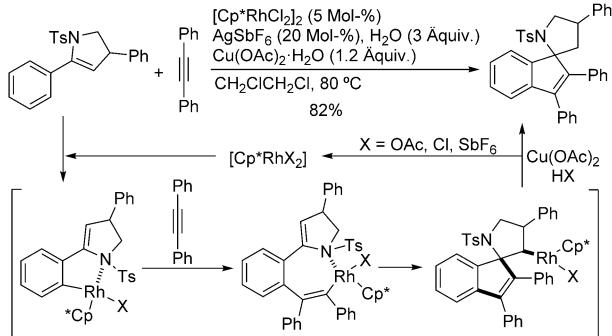


**Schema 32.** Rh-katalysierte Synthese eines Indolins aus einem Arylnitron. PivOH = Pivalinsäure.

dass während der Reaktion ein fünfgliedriger Rhodacyclus aus dem Nitron entsteht, der anschließend eine Alkininsertion an der Rh-C-Bindung unter Bildung des entsprechenden erweiterten Metallacyclus eingeht (obgleich eine Insertion in die Rh-O-Bindung nicht vollständig ausgeschlossen werden kann). Der anschließende O-Atomtransfer könnte auf zwei Arten erfolgen: a) Spaltung der N-O-Bindung und Bildung einer Rh<sup>V</sup>-Oxo-Spezies, die eine reduktive Eliminierung ein geht (Schema 32), oder b) reduktive Eliminierung unter Bildung von einem Benzoxazin und Rh<sup>I</sup> sowie gleichzeitige Oxidation von Rh<sup>I</sup> zu Rh<sup>III</sup> und N-O-Spaltung. Die Umlagerung des entstehenden Rhodiumenolats und die Addition an das Imin führen zum Endprodukt, das ja nach sterischen Faktoren in bestimmten Diastereomerenverhältnissen vorliegen kann.

Eine ähnliche Anellierung, bei der der Ringschluss die Addition an ein Alken anstelle von Carbonyl- oder Iminogruppen umfasst, wurde von Zhou et al. beschrieben und stellt die Rhodium(III)-katalysierte Reaktion von 5-Aryl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolen mit inneren Alkinen dar.<sup>[57]</sup> Es wird

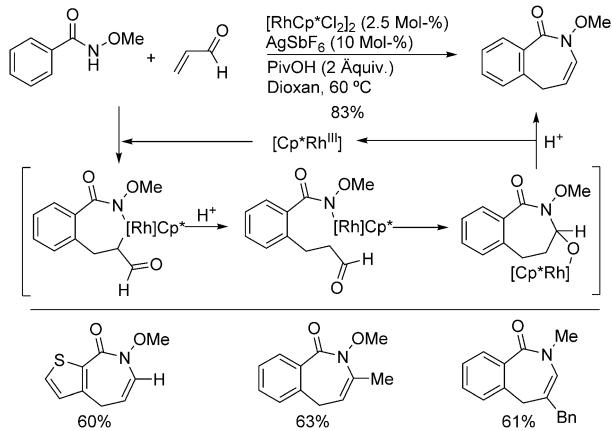
angenommen, dass die Reaktion, durch die interessante spirocyclische Produkte entstehen, über die Spaltung einer C(sp<sup>2</sup>)-H-Arylbindung, migratorische Insertion des Alkins, Addition an das Alken und Protonolyse abläuft (Schema 33).



**Schema 33.** Bildung eines Spirocyclus in einer formalen (3+2)-Cycloaddition. Ts = Tosyl.

### 3.3. (4+3)-Anellierungen

Glorius et al. berichteten über eine interessante Methode zur Synthese von Azepinonen aus Benzamiden und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden oder Ketonen, die formal als (4+3)-Cycloaddition betrachtet werden kann (Schema 34).<sup>[58]</sup> Die Umwandlung schließt für den Ringschluss eine migratorische Insertion der Carbonylgruppe in die N-Rh-Bindung ein. Entscheidend für das Reaktionsergebnis ist die Verwendung von PivOH im Reaktionsmedium. Nach C-H-Aktivierung und migratorischer Insertion ist eine Protonierung des siebengliedrigen Rhodacylus durch PivOH bevorzugt. Die Addition der N-Rh-Bindung an die Carbonylgruppe und die Protonolyse führen zum siebengliedrigen Halbaminal, das infolge einer Dehydratisierung schließlich das Enamid bildet.



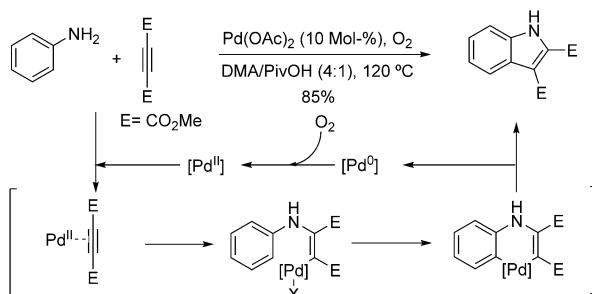
**Schema 34.** Synthese eines Azepinons aus einem Benzamid und einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton oder Aldehyd. Bn = Benzyl.

## 4. Anellierungen mit migratorischer Insertion vor der C-H-Aktivierung

### 4.1. (3+2)-Anellierungen

In vielen der beschriebenen Beispiele beginnen die Reaktionen mit einer Heteroatom-assistierten C-H-Aktivierung unter Bildung eines relativ spannungsfreien fünfgliedrigen Metallacyclus. In Substraten wie Anilinen oder Phenolen fehlt die notwendige geometrisch günstige Positionierung des Heteroatoms für diese dirigierten Metallierungen, doch mit solchen Substraten konnten Anellierungen mit ungesättigten Reaktionspartnern durchgeführt werden.

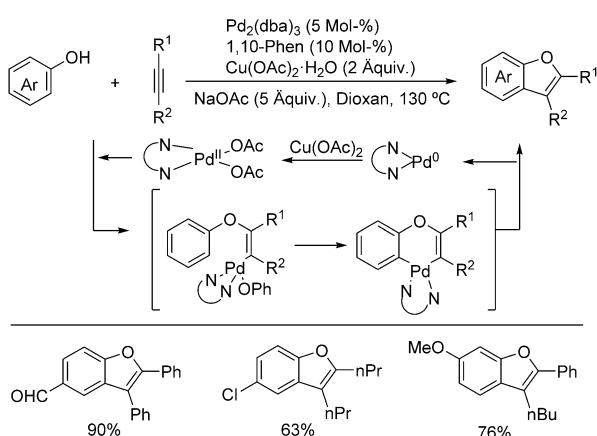
Jiao et al. zeigten, dass einfache primäre und sekundäre Aniline mit elektronenarmen Alkinen durch Palladiumkatalyse unter Verwendung von Sauerstoff als einzigem Oxidationsmittel reagieren.<sup>[59]</sup> Die Reaktion verläuft über eine formale C-H-Aktivierung, von der angenommen wird, dass sie am Alkenylpalladium-Intermediat nach Addition des Amins an das Alkin erfolgt. Der C-H-Spaltungsschritt umfasst vermutlich eine elektrophile aromatische Palladierung (Schema 35).



**Schema 35.** Pd<sup>II</sup>-katalysierte Synthese eines Indols aus Anilin. DMA = N,N-Dimethylacetamid.

Die gleiche Reaktionschemie kann mit Phenolen anstelle von Anilinen durchgeführt werden. Beispielsweise beschrieben Sahoo et al. 2013 die Synthese substituierter Benzofurane aus Phenolen und Alkinen unter Verwendung eines Palladiumkatalysators mit Diaminligand.<sup>[60]</sup> Die Anellierung toleriert eine große Substratbreite für sowohl Phenol- als auch Alkinreaktanten, und mit asymmetrischen Aryl-Alkyl-Alkinen gelingt die regioselektive Synthese von Benzofuranen (Schema 36).

Obgleich der genaue Reaktionsmechanismus noch unbekannt ist, nehmen die Autoren an, dass die Umsetzung mit der Koordination des zweizähnigen Liganden an das Pd-Atom beginnt und sich über eine Cu-assistierte Oxidation unter Bildung einer aktiven Pd<sup>II</sup>-Spezies fortsetzt. Der Koordination des Alkins an den Pd<sup>II</sup>-Diamin-Komplex folgt die Phenoxy palladierung. Die basenvermittelte intramolekulare ortho-C-H-Insertion durch den Pd-Katalysator und reduktive Eliminierung führen zum Benzofuran und zur Regenerierung der Pd<sup>0</sup>-Spezies für den nächsten Zyklus. Allerdings schließen die Autoren andere Mechanismen nicht aus, einschließlich der ortho-Palladierung von Phenol durch den elektrophilen Pd<sup>II</sup>-Komplex.

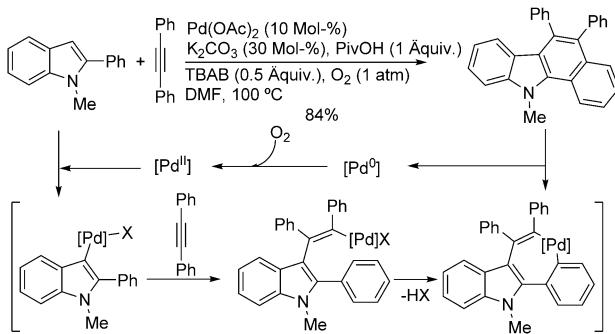


**Schema 36.** Synthese von Benzofuranen aus Phenolen. dba = Dibenzylidenacetone, 1,10-Phen = 1,10-Phenanthroline.

Interessanterweise wurde die Synthese von Benzofuranen aus Phenolen und Alkinen über C-H-Aktivierung auch mit einem Kupferkomplex als Katalysator beschrieben. Diese Reaktion verläuft vermutlich über eine reversible elektrophile Carbocuprierung von Phenol und anschließende Alkininsertion in die C-Cu-Bindung. Das Produkt entsteht entweder durch reduktive Eliminierung oder durch Ein-Elektronen-Transfer (SET).<sup>[61]</sup>

#### 4.2. (4+2)-Anellierungen

Die Gruppe von Jiao berichtete 2009 über die Synthese von Carbazolstrukturen durch eine formale Pd-vermittelte (4C+2C)-Anellierung von 2- oder 3-Arylindolen (sowie 2- und 3-Arylbenzofuranen) mit inneren Alkinen (Schema 37).<sup>[62]</sup> Der Prozess umfasst die Spaltung von zwei C-



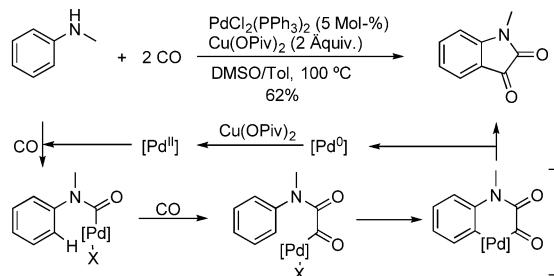
**Schema 37.** Pd-katalysierte Anellierung eines Phenylindols mit einem Alkin. TBAB = Tetrabutylammoniumbromid.

H-Bindungen und führt zu carbocyclischen Addukten. Es wird angenommen, dass die Reaktion über eine elektrophile aromatische Palladierung und anschließende migratorische Insertion des Alkins unter Bildung eines Alkenylpalladium(II)-Intermediats verläuft. Am abschließenden Ringschluss

sind eine säurekatalysierte elektrophile aromatische Palladierung und eine nachfolgende Protonenabstraktion zur Bildung eines siebengliedrigen Palladacyclus beteiligt, der nachfolgend eine reduktive Eliminierung eingeht und dabei das Produkt und einen Pd<sup>0</sup>-Komplex freisetzt.

#### 4.3. (3+1+1)-Anellierungen

Lei et al. beschrieben 2015 eine palladiumkatalysierte doppelte Carbonylierung von Anilinen zur Synthese von Isatinen (Schema 38).<sup>[63]</sup> Die Reaktion wird unter Atmo-

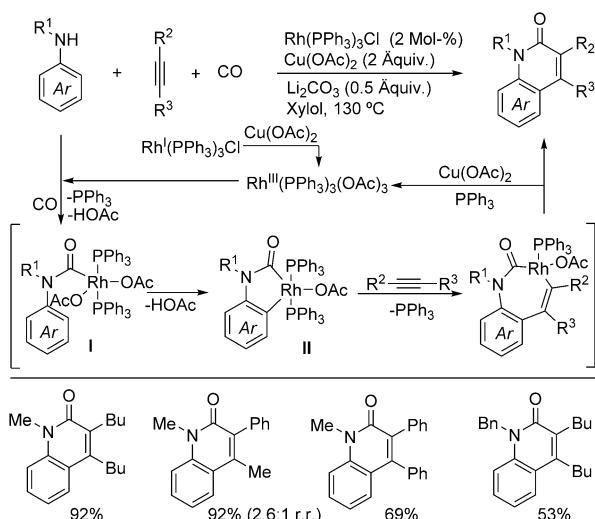


**Schema 38.** Synthese eines Isatins aus einem Anilin und Kohlenmonoxid durch Palladiumkatalyse. tol = Toluol.

sphärendruck von CO durchgeführt und verläuft vermutlich über eine N-H-Aktivierung durch den Palladiumkomplex und anschließende Koordination und Insertion von CO. Das entstehende Carbamoylintermediat geht eine weitere CO-Insertion ein, der eine C-H-Aktivierung zum palladacyclischen Intermediat folgt. Die reduktive Eliminierung ergibt das Endprodukt und Pd<sup>0</sup>, das durch Cu<sup>II</sup> reoxidiert wird. Interessanterweise können Isatine als Substrate in einer Pd-katalysierten (3+2+2)-Anellierung mit Alkinen zur Synthese von Benzoazepinen verwendet werden.<sup>[64]</sup>

#### 4.4. (3+2+1)-Anellierungen

Jiao et al. berichteten 2015 über eine Rh-katalysierte Anellierung einfacher Aniline mit CO und Alkinen durch N-H- und C-H-Bindungsaktivierung für die direkte Synthese von Chinolin-2(1H)-onen.<sup>[65]</sup> Die Reaktion gelingt mit einfachen Anilinen und zeigt eine große Anwendungsbreite. Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der Bildung eines Rh<sup>III</sup>-Komplexes aus Rh<sup>I</sup> durch Oxidation mit Cu(OAc)<sub>2</sub>. Nach Ligandenaustausch erfolgen die Insertion von CO und die Bildung eines Intermediats, das sich durch einen CMD-Prozess in den Rhodacyclus **II** umwandelt (Schema 39). Der anschließende Ligandenaustausch gegen das Alkin und die migratorische Insertion ergeben einen siebengliedrigen Rh<sup>III</sup>-Komplex. Schließlich wird durch reduktive Eliminierung das Produkt gebildet, und Rh<sup>I</sup> wird durch Cu(OAc)<sub>2</sub> zu Rh<sup>III</sup> reoxidiert.



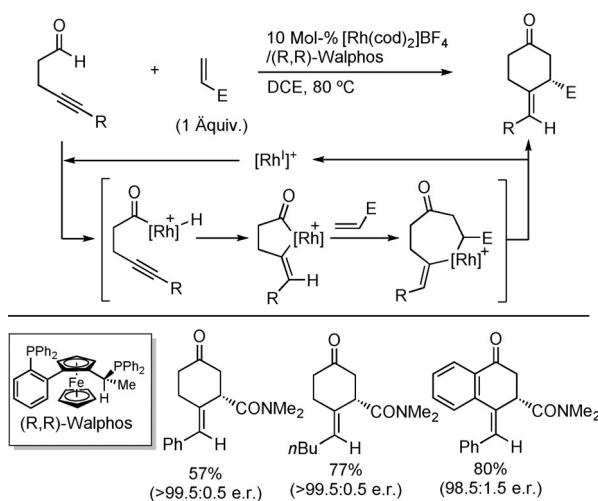
**Schema 39.** (3+2+1)-Annellierung von Anilinen, Alkinen und Kohlenmonoxid.

## 5. Anellierungen unter Bildung von Metallacyclen aus Hydrometallierungsprozessen

### 5.1. (4+2)-Anellierungen

Eine interessante, allerdings kaum erforschte Methode zur Bildung von Metallacyclen beruht auf intramolekularen migratorischen Insertionen von Metallhydriden in ungesättigte Einheiten. Die anschließende Insertion eines ungesättigten Reaktionspartners ermöglicht einen formalen Cycloadditionsprozess.

Tanaka et al. entwickelten eine rhodiumkatalysierte regio- und enantioselektive intermolekulare (4C+2C)-Carbocyclisierung von 4-Alkinalen mit *N,N*-Dialkylacrylamiden (Schema 40).<sup>[66a]</sup> Dies ist eine neue, vielversprechende Methode für die Synthese optisch aktiver Cyclohexanone, da

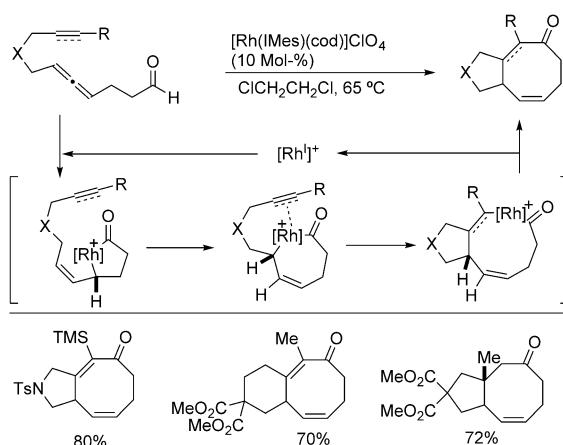


**Scheme 40.** Asymmetrische Anellierung von Alkinalen mit Alkenen ( $\text{E} = \text{N,N-Dialkylamide}$ ) durch  $\text{Rh}^{\text{I}}$ -Katalyse. cod = 1,5-Cyclooctadien.

4-Alkinale aus terminalen Alkinen leicht zugänglich sind. Die Reaktion beginnt wahrscheinlich mit der oxidativen Insertion des Rhodiumkatalysators in die C-H-Bindung der Aldehydfunktion, und es wird ein Rhodiumacylhydrid gebildet. Die *cis*-Addition der Rhodiumhydrideinheit an das metallgebundene Alkin führt zu einem intermediären Rhodium-Acyl-Fünfring. Nach der Komplexierung des Alkens folgen die Insertion und die Bildung eines siebengliedrigen Metallacyclus, der nach reduktiver Eliminierung das Cyclohexanonprodukt freisetzt und die Regenerierung des Rh-Katalysators ermöglicht. Alternativ ist auch eine migratorische Insertion des Alkens in die Rhodium-Acyl-Bindung vor der Hydrometallierung des Alkins vorstellbar. Später wurde gezeigt, dass die Reaktion auch mit anderen Reaktionspartnern abgesehen von Alkinen und Alkenen durchgeführt werden kann, beispielsweise mit Isocyanaten, Carbonylverbindungen und Carbodiimiden.<sup>[67]</sup>

### 5.2. (6+2)-Anellierungen

Ein interessanter intramolekularer Tandemprozess, der als (6+2)-Cycloaddition betrachtet werden kann, ist die Rh-katalysierte intramolekulare Anellierung von Alleninalen (Schema 41), die zu anellierte bicyclischen Ketonderivaten in guten bis hohen Ausbeuten führt.<sup>[68a]</sup>



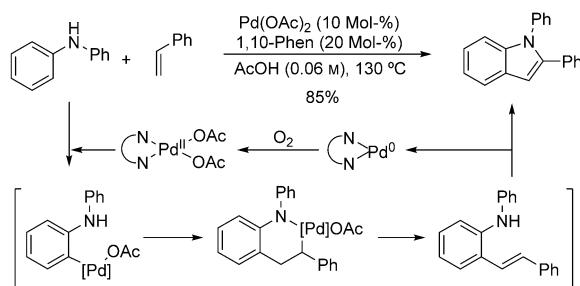
**Scheme 41.** Formale (6+2)-Anellierung zur Synthese von Cyclooctanonen. IMes = 1,3-Dimesitylimidazol-2-yliden.

Ein möglicher Reaktionsmechanismus besteht in der Bildung eines fünfgliedrigen Oxorhodacyclus, der über ein  $\pi$ -Allylrhodium-Intermediat zu einem siebengliedrigen Oxorhodacyclus isomerisieren könnte. Nach Alkininsertion und reduktiver Eliminierung ist der Katalyzyklus abgeschlossen. Die Autoren berichteten auch über eine intermolekulare Variante dieser Reaktion bei Verwendung terminaler Alkine.<sup>[68b]</sup>

## 6. Anellierungen durch Tandem-Additions-Cyclisierungs-Prozesse

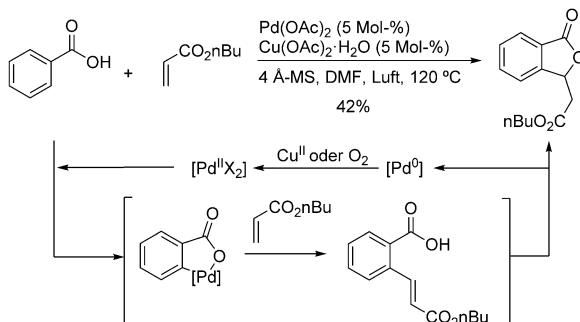
Viele Anellierungen mit einem C-H-Aktivierungs/Spaltungs-Schritt werden entsprechend den beschriebenen Mechanismen eingeteilt, es sind jedoch auch andere Anellierungen bekannt, die keine wahren metallorganischen formalen Cycloadditionen sind, da sie die Bildung organischer acyclischer Intermediate einschließen, die sich über eine Cyclisierung in das Produkt umwandeln.

Maiti et al. berichteten über die Synthese von Indolprodukten durch Reaktion sekundärer Aniline mit einfachen Alkenen, wie Styrol, unter Palladiumkatalyse.<sup>[69]</sup> Die Autoren nahmen an, dass die Reaktion mit einer *ortho*-Palladierung beginnt und sich mit Olefinkoordination und migratorischer Insertion fortsetzt. Die  $\beta$ -Hydrideliminierung erzeugt ein  $\alpha$ -Alkenylenamin, das sich über eine Pd-katalysierte Cyclisierung in das Produkt umwandelt, obgleich andere Mechanismen nicht ausgeschlossen werden können (Schema 42). Eine ähnliche Reaktivität wurde bei Verwendung einfacher Phenole als Ausgangsstoffe beobachtet.<sup>[70]</sup> Eine verwandte Anellierung mit Dialkyylanilinen durch Alkenylierung und anschließende Insertion von CO wurde von Lei et al. beschrieben.<sup>[71]</sup>



**Schema 42.** Pd<sup>II</sup>-katalysierte Synthese eines Indols aus einem einfachen Anilin.

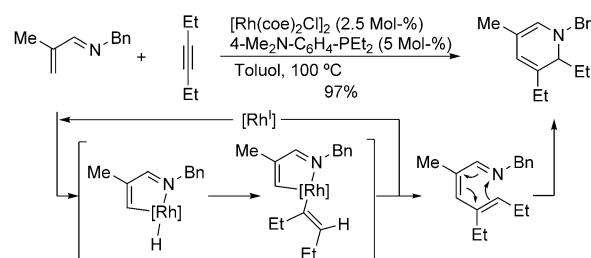
Miura et al. berichteten über ein weiteres Beispiel für diese formalen Anellierungen, das eine Kupplung und nachfolgende Cyclisierung einschließt; diese Reaktion kann als formale (4+1)-Anellierung von 2-Benzoesäuren mit Alkenen bezeichnet werden (Schema 43).<sup>[72]</sup> Die Umsetzung wird



**Schema 43.** Formale Anellierung von Benzoesäure mit einem aktivierten Alken.

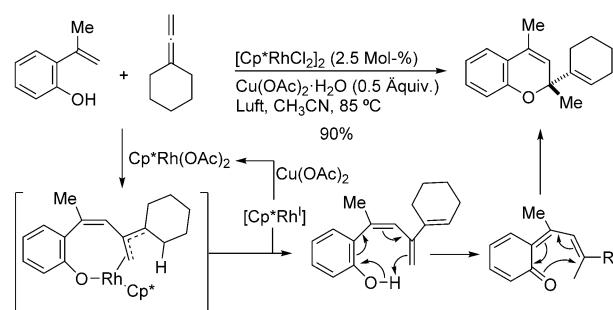
durch einen Pd-Komplex vermittelt und könnte über die Bildung eines fünfgliedrigen Palladacyclus, eine Alkeninsertion und  $\beta$ -Hydrideliminierung verlaufen. Dabei entstehen ein Alkenylderivat und Rh<sup>I</sup>, das anschließend durch Cu<sup>II</sup> oder Sauerstoff reoxidiert wird. Enthält das Alken eine elektronenziehende Gruppe, führt eine nucleophile Cyclisierung zum Endprodukt. In der Folge wurden viele andere Beispiele für diese Umwandlung beschrieben.<sup>[6]</sup>

Die Gruppen von Ellman und Bergman entwickelten einen interessanten Kaskadenprozess, der die Synthese hochsubstituierter Piperidinderivate im Eintopfverfahren aus Iminen und Alkinen in guten Gesamtausbeuten und mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten ermöglicht (Schema 44).<sup>[73]</sup> Die Autoren beobachteten, dass die Reaktion durch einen elektronendonierenden Phosphanliganden begünstigt wird. Der postulierte Mechanismus beginnt mit einer Rh-katalysierten  $\beta$ -C-H-Bindungsaktivierung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Imins und verläuft im Anschluss über die Addition des Alkins unter Bildung eines Azatrienintermediats, das sich durch In-situ-Elektrocyclisierung in das 1,2-Dihydropyridin umwandelt.



**Schema 44.** Synthese eines Dihydropyridins aus einem Imin und einem Alkin. coe = Cycloocten.

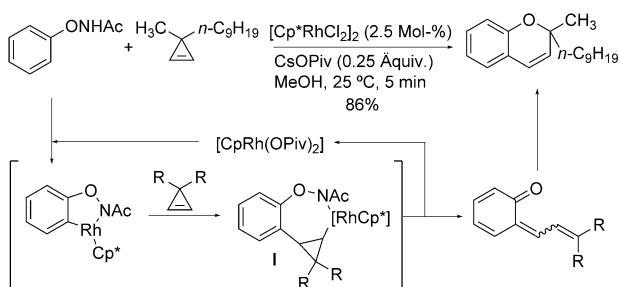
Ein weiteres Beispiel, an dem eine Elektrocyclisierung beteiligt ist, wurde von Mascareñas, Gulías et al. beschrieben und stellt eine formale (5+1)-Anellierung von 2-Alkenylphenolen mit Allenen unter Bildung wertvoller Chromengerüste dar (Schema 45).<sup>[74]</sup> Der vorgeschlagene Mechanismus enthält einen intermediären  $\pi$ -allylischen Rhodacyclus, der nicht durch reduktive Eliminierung umgewandelt wird, sondern durch  $\beta$ -Hydrideliminierung ein Trienintermediat bildet, das unmittelbar eine sigmatrope [1,7]-H-Verschiebung ein-



**Schema 45.** Synthese eines Chromens aus einem 2-Alkenylphenol und einem Allen.

geht. Aus dem entstehenden desaromatisierten Tetraenon wird abschließend durch  $6\pi$ -elektrocyclische Reaktion das beobachtete Chromen erzeugt.

Zu guter Letzt wurden einige Berichte veröffentlicht, in denen die Verwendung von Anellierungsvorstufen vorgestellt wurde, die mit drei Atomen zum Ring des Endprodukts beitragen. Beispielsweise beschrieben Wang et al. eine Rh<sup>III</sup>-katalysierte Synthese von 2H-Chromenen aus N-Phenoxy-acetamiden und Cyclopropenen.<sup>[75a]</sup> Die Reaktion läuft unter milden Bedingungen in nur fünf Minuten ab und benötigt wegen der vorhandenen Aminooxygruppe keine externen Oxidationsmittel (Schema 46). Auf Grundlage neuerer DFT-Rechnungen zum Mechanismus dieser Reaktion wird jedoch vermutet, dass nach einem typischen C-H-Aktivierungs-/Spaltungs-Schritt und migratorischer Insertion des Cyclopropens unter Bildung des Rhodacyclus I dieser sieben-gliedrige Rhodacyclus auf andere Weise reagiert, und zwar über Alkenylcyclohexa-2,4-dienon-Intermediate, die sich durch elektrocyclische Cyclisierung in die beobachteten Chromenprodukte umwandeln (Schema 46).<sup>[75b,c]</sup>



**Schema 46.** Synthese eines Isochromens durch formale (3+3)-Anellierung.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

Das große Potenzial von Anellierungsreaktionen für den Strukturaufbau hängt von der kontinuierlichen Weiterentwicklung von Cycloadditionsstrategien und -methoden ab. Während für metallkatalysierte formale Cycloadditionen ungesättigter Reaktionspartner ein großes Anwendungspotenzial für die Synthese cyclischer Systeme aus ansonsten unreaktiven acyclischen Vorstufen nachgewiesen wurde, konnten in den letzten Jahren rasante Fortschritte beim Ausbau katalytischer Anellierungen durch formale Aktivierung und Spaltung von „inerten“ C-H-Bindungen verzeichnet werden. Dennoch befindet sich dieses Forschungsgebiet noch in seinen Anfängen und bedarf weiterhin der umfangreichen Entwicklung von Methoden für die atomökonomische Umwandlung leicht zugänglicher Vorstufen. Zusätzlich zu neuen Untersuchungen, in denen die Mechanismen dieser Reaktionen erforscht werden, werden in den nächsten Jahren gewiss auch asymmetrische Varianten erarbeitet werden, die den enantioselektiven Aufbau wertvoller carbo- und heterocyclischer Produkte ermöglichen werden. Die Verwendung anderer, häufiger vorkommender Metalle anstelle von Rh, Ru oder Pd als Katalysatoren für diese Art von Reaktion wird ebenfalls in zunehmendem Maße untersucht.

## Danksagung

Diese Arbeit wurde vom spanischen MINECO (Fördernummer: SAF2013-41943-R), der ERDF, dem Europäischen Forschungsrat (Advanced Grant No. 340055) und der Xunta de Galicia (Fördernummern: GRC2013-041 und 2015-CP082) finanziell unterstützt. Dank gilt auch dem ORFEO-CINQA (CTQ2014-51912-REDC).

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11000–11019  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 11164–11184

- [1] a) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49; b) M. Beller, G. Centi, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 459–460; c) T. Hudlicky, J. W. Reed in *The Way of Synthesis: Evolution of Design and Methods for Natural Products*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [2] P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197–201.
- [3] Ausgewählte Übersichtsartikel über metallkatalysierte Cycloadditionen: a) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92; b) N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081–1119; c) M. Gulías, F. Lopez, J. L. Mascareñas, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 495–506; d) L. Souillart, N. Cramer, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9410–9464.
- [4] a) Gemäß dem IUPAC Gold Book ist eine Anellierung „*a transformation involving fusing of a new ring to a molecule via two new bonds*“. b) Außerdem sind laut diesem Buch (*i+j+...*)-Cycloadditionen Reaktionen, in denen zwei oder mehr Moleküle (oder Teile eines einzigen Moleküls) Einheiten von *i*, *j*,... linear verknüpften Atomen bereitstellen: Diese Einheiten werden an ihren jeweiligen Enden durch neue  $\sigma$ -Bindungen verbunden, sodass ein Ring gebildet wird, der (*i+j+...*) Atome enthält: R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 321; *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 329.
- [5] a) P. Liu, L. E. Sirois, P. H.-Y. Cheong, Z.-X. Yu, I. V. Hartung, H. Rieck, P. A. Wender, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10127–10135. Ein ähnliches Beispiel umfasst eine (2+2)-Cycloaddition: b) M. Gulías, A. Collado, B. Trillo, F. López, E. Oñate, M. A. Esteruelas, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7660–7663.
- [6] Ausgewählte Übersichtsartikel auf diesem Gebiet: a) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; b) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345; c) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; d) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761; e) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; f) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31–41; g) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9092–9142; h) G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11942–11959; i) S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 886–896; j) X.-X. Guo, D.-W. Gu, Z. Wu, W. Zhang, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622–1651; k) Y. Segawa, T. Maekawa, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 66–81; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 68–83; l) Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107–1295.
- [7] Zwei Übersichtsartikel über rhodiumkatalysierte oxidative Anellierungen von Alkinen oder Alkenen: a) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; b) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678. Ein Übersichtsartikel über rutheniumkatalysierte oxidative Anellierungen von Alkinen: c) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281–295.

- [8] P. Cotugno, A. Monopoli, F. Ciminale, A. Milella, A. Nacci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13563–13567; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13781–13785.
- [9] A. McNally, B. Haffemayer, B. S. L. Collins, M. J. Gaunt, *Nature* **2014**, *510*, 129–133.
- [10] Rh<sup>III</sup>-katalysierte (3+2)-Anellierungen zur Bildung von Indolen: a) D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474–16475; b) D. R. Stuart, P. Alsabeh, M. Kuhn, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326–18339; c) M. P. Huestis, L. Chan, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1338–1341; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1374–1377; d) G. Zhang, H. Yu, G. Qin, H. Huang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4331–4334.
- [11] a) J. Chen, L. He, K. Natte, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2955–2959; b) F. Zhou, X. Han, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4681–4685. Mit Ru: c) L. Ackermann, A. V. Lygin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 764–767.
- [12] Übersichtsartikel über oxidierende dirigierende Gruppen: a) F. W. Patureau, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1977–1979; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2021–2023; b) H. Huang, X. Ji, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1155–1171.
- [13] a) K. Muralirajan, C.-H. Cheng, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1571–1576; b) L. Zheng, R. Hua, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2352–2356; c) B. Liu, C. Song, C. Sun, S. Zhou, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16625–16631.
- [14] D. Zhao, Z. Shi, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12426–12429; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12652–12656.
- [15] W.-J. Chen, Z. Lin, *Organometallics* **2015**, *34*, 309–318.
- [16] a) B. Zhou, J. Du, Y. Yang, Y. Li, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12768–12772; b) B. Zhou, Y. Yang, H. Tang, J. Du, H. Feng, Y. Li, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3900–3903.
- [17] S. Rakshit, F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9585–9587.
- [18] G. Liu, Y. Shen, Z. Zhou, X. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6033–6037; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6149–6153.
- [19] a) S. R. Chidipudi, I. Khan, H. W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12115–12119; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12281–12285; b) J. D. Dooley, S. R. Chidipudi, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10829–10836; c) S. R. Chidipudi, D. J. Burns, I. Khan, H. W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13975–13979; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14181–14185; d) ein Beispiel mit Dienen: I. Khan, S. R. Chidipudi, H. W. Lam, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2613–2616.
- [20] a) J. Nan, Z. Zuo, L. Luo, L. Bai, H. Zheng, Y. Yuan, J. Liu, X. Luan, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17306–17309; b) Z. Zuo, X. Yang, J. Liu, J. Nan, L. Bai, Y. Wang, X. Luan, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3349–3356; c) J. Zheng, S.-B. Wang, C. Zheng, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4880–4883.
- [21] a) A. Seoane, N. Casanova, N. Quiñones, J. L. Mascareñas, M. Gulías, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7607–7610; b) S. Kujawa, D. Best, D. J. Burns, H. W. Lam, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8599–8602.
- [22] a) K. Orito, A. Horibata, T. Nakamura, H. Ushito, H. Nagasaki, M. Yuguchi, S. Yamashita, M. Tokuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14342–14343; b) K. Orito, M. Miyazawa, T. Nakamura, A. Horibata, H. Ushito, H. Nagasaki, M. Yuguchi, S. Yamashita, T. Yamazaki, M. Tokuda, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951–5958; c) E. J. Yoo, M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17378–17380; d) C. Zhu, W. Xie, J. R. Falck, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12591–12595. Andere ähnliche Carbonylierungen sind beispielweise beschrieben in: e) Y. Du, T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12074–12076; f) N. Hasegawa, K. Shibata, V. Charra, S. Inoue, Y. Fukumoto, N. Chatani, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4466–4472; g) X. Wu, Y. Zhao, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4924–4927; h) S. Inoue, H. Shiota, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6898–6899; i) L. Grigorjeva, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4688–4690.
- [23] a) T. K. Hyster, K. E. Ruhl, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5364–5367; b) B. Ye, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7896–7899; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8030–8033. DFT-Rechnungen sind veröffentlicht in: c) T. Zhou, W. Guo, Y. Xia, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9209–9218.
- [24] a) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407–1409; b) S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6295–6298; c) S. Warratz, C. Kornhaas, A. Cajaraville, B. Niepötter, D. Stalke, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5513–5517; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5604–5608. Beispiel für die Verwendung von ähnlichen Sultonen: d) Z. Qi, M. Wang, X. Li, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9776–9778.
- [25] a) N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908–6909; b) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449–6457; c) S. Mochida, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 744–746; d) T. K. Hyster, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565–10569; e) H. Wang, C. Grohmann, C. Nimphius, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19592–19595; f) J. R. Huckins, E. A. Bercot, O. R. Thiel, T. L. Hwang, M. M. Bio, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14492–14495; g) Y. Fukui, P. Liu, Q. Liu, Z.-T. He, N.-Y. Wu, P. Tian, G.-Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15607–15614; h) D. G. Yu, F. de Azambuja, T. Gensch, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9650–9654; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9804–9809.
- [26] a) L. Ackermann, A. V. Lygin, N. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6379–6382; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6503–6506; b) B. Li, H. Feng, S. Xu, B. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12573–12577; c) S. Allu, K. C. K. Swamy, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3963–3972; d) L. Ackermann, S. Fenner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548–6551.
- [27] L. Xu, Q. Zhu, G. Huang, B. Cheng, Y. Xia, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3017–3024.
- [28] B. Ye, N. Cramer, *Science* **2012**, *338*, 504–506.
- [29] T. K. Hyster, L. Knorr, T. R. Ward, T. Rovis, *Science* **2012**, *338*, 500–503.
- [30] a) T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1606–1610; b) L. Ackermann, A. V. Lygin, N. Hofmann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3278–3281; c) Verwendung von Sulfonylderivaten: M. V. Pham, B. Ye, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10610–10614; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10762–10766; d) W. Dong, L. Wang, K. Parthasarathy, F. Pan, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11573–11576; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11787–11790.
- [31] a) X. Xu, Y. Liu, C. M. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9372–9376; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9506–9510; b) N. Quiñones, A. Seoane, R. García-Fandiño, J. L. Mascareñas, M. Gulías, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2874–2879.
- [32] T. A. Davis, T. K. Hyster, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14181–14185; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14431–14435.
- [33] S. Wu, R. Zeng, C. Fu, Y. Yu, X. Zhang, S. Ma, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2275–2285.
- [34] a) H. Zhong, D. Yang, S. Wang, J. Huang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3236–3238; b) X. Peng, W. Wang, C. Jiang, D. Sun, Z. Xu, C.-H. Tung, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5354–5357; c) X.-F. Xia, Y.-Q. Wang, L.-L. Zhang, X.-R. Song, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5087–5091.
- [35] N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050–12051.
- [36] Ausgewählte Beispiele: a) T. Fukutani, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Commun.* **2009**, *5141*–*5143*; b) P. C. Too, Y.-F. Wang, S. Chiba, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5688–5691; c) T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11846–11848; d) X. Wei, M. Zhao, Z. Du, X. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4636–4639; e) J. Jayakumar, K. Parthasarathy, Y.-H. Chen, T. H. Lee, S.-C. Chuang, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9889–9892; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10047–10050; f) N. Senthil Kumar, P. Gandeepan, J. Jayakumar, C.-H. Cheng, *Chem.*

- Commun.* **2014**, *50*, 3106–3108; g) C.-Z. Luo, J. Jayakumar, P. Gandeepan, Y.-C. Wu, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 924–927.
- [37] a) J. M. Neely, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 66–69; b) J. M. Neely, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2735–2738; c) D. Zhao, F. Lied, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2869–2873.
- [38] a) R. He, Z.-T. Huang, Q.-Y. Zheng, C. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4950–4953; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5050–5053. Weitere Beispiele für Mn-katalysierte C-H-Aktivierungen/Anellierungen: b) Y. Unoh, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12975–12979; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13213–13217; c) W. Liu, D. Zell, M. John, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4092–4096; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4165–4169.
- [39] a) K. Morimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9548–9551; b) M. Fukui, Y. Hoshino, T. Satoh, M. Miura, K. Tanaka, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1638–1644.
- [40] J.-R. Huang, Q.-R. Zhang, C.-H. Qu, X.-H. Sun, L. Dong, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1878–1881.
- [41] Weitere ausgewählte Beispiele für (4+2)-Anellierungen mit doppelter C-H-Aktivierung: a) N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, N. Shibata, H. Sato, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 13–24; b) J.-R. Huang, L. Dong, B. Han, C. Peng, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8896–8900; c) T. Itsuka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2804–2814; d) Z. Qi, S. Yu, X. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3471–3479; e) D. Ghorai, J. Choudhury, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15159–15162; f) D. Ghorai, J. Choudhury, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2692–2696; g) L. Zheng, R. Hua, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3930–3936; h) L. Zhang, L. Zheng, B. Guo, R. Hua, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11541–11548; i) V. P. Reddy, T. Iwasaki, N. Kambe, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2249–2253; j) T. Itsuka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 385–389; k) L. Dong, J. R. Huang, C. H. Qu, Q. R. Zhang, W. Zhang, B. Han, C. Peng, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6142–6149.
- [42] a) B. Haffemayer, M. Gulías, M. J. Gaunt, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 312–315; b) S. Luo, F. X. Luo, X. S. Zhang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10598–10601; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10792–10795; c) K. Inamoto, J. Kadokawa, Y. Kondo, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3962–3965.
- [43] a) A. Seoane, N. Casanova, N. Quiñones, J. L. Mascareñas, M. Gulías, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 834–837; b) X.-G. Liu, S.-S. Zhang, C.-Y. Jiang, J.-Q. Wu, Q. Li, H. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5404–5407; c) ähnliche Pd-katalysierte Carbonylierung von in situ gebildeten Carboxyanilinen: Z.-H. Guan, M. Chen, Z.-H. Ren, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17490–17493.
- [44] N. Umeda, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4019–4022; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4083–4086.
- [45] Ausgewählte Beispiele: a) Z. Shi, C. Tang, N. Jiao, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2695–2700; b) J. Wu, X. Cui, X. Mi, Y. Li, Y. Wu, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6771–6773; c) S. Mochida, M. Shimizu, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 847–851.
- [46] M. V. Pham, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3484–3487; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3552–3555.
- [47] J. Chen, K. Natte, A. Spannenberg, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14189–14193.
- [48] Beispiele für die Verwendung von ACPs als Drei-Kohlenstoff-Komponenten in Cycloadditionen: a) M. Gulías, R. Garcia, A. Delgado, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384–385; b) M. Gulías, J. Duran, F. Lopez, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026–11027; c) G. Bhargava, B. Trillo, M. Araya, F. Lopez, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 270–272; d) R. Castro-Rodrigo, M. A. Esteruelas, A. M. López, F. López, J. L. Mascareñas, M. Oliván, E. Oñate, L. Saya, L. Villarino, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 454–455; e) B. Trillo, M. Gulías, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2381–2384.
- [49] a) S. Cui, Y. Zhang, Q. Wu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3421–3426; b) W. Guo, T. Zhou, Y. Xia, *Organometallics* **2015**, *34*, 3012–3020.
- [50] Ausgewählte Beispiele für die Verwendung von Vinyldiazoacetaten als Drei-Kohlenstoff-Anellierungskomponenten: a) P. E. Guzmán, Y. Lian, H. M. L. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13083–13087; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13299–13303; b) G. Lonzi, L. A. López, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1948–1954.
- [51] S. Cui, Y. Zhang, D. Wang, Q. Wu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3912–3916.
- [52] a) N. Casanova, K. P. Del Rio, R. GarcíaFandiño, J. L. Mascareñas, M. Gulías, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3349–3353; b) ein anderes aktuelles Beispiel für o-Arylaniline und Alkine: Z. Zuo, J. Liu, J. Nan, L. Fan, W. Sun, Y. Wang, X. Luan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15385–15389; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15605–15609.
- [53] T. Piou, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11292–11295.
- [54] a) F. W. Patureau, T. Besset, N. Kuhl, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2154–2156; b) K. Muralirajan, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4169–4172; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4255–4258. Ausgewählte Beispiele für ähnliche Umwandlungen: c) B.-J. Li, H.-Y. Wang, Q.-L. Zhu, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3948–3952; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4014–4018; d) D. Wang, F. Wang, G. Song, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12348–12352; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12514–12518.
- [55] a) D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8181–8184; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8357–8360; b) D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11098–11102; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11294–11298; c) D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10630–10634; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10824–10828.
- [56] R. B. Dateer, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4908–4911.
- [57] M.-B. Zhou, R. Pi, M. Hu, Y. Yang, R.-J. Song, Y. Xia, J.-H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11338–11341; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11520–11523.
- [58] Z. Shi, C. Grohmann, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5393–5397; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5503–5507.
- [59] Z. Shi, C. Zhang, S. Li, D. Pan, S. Ding, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4572–4576; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4642–4646.
- [60] M. R. Kuram, M. Bhanuchandra, A. K. Sahoo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4607–4612; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4705–4710.
- [61] R. Zhu, J. Wei, Z. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3706–3711.
- [62] Z. Shi, S. Ding, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7895–7898; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8035–8038.
- [63] W. Li, Z. Duan, X. Zhang, H. Zhang, M. Wang, R. Jiang, H. Zeng, C. Liu, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1893–1896; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1913–1916.
- [64] L. Wang, J. Huang, S. Peng, H. Liu, X. Jiang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1768–1772; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1812–1816.
- [65] X. Li, X. Li, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9246–9249.
- [66] a) K. Tanaka, Y. Hagiwara, K. Noguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7260–7263; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7426–7429; frühere Arbeit mit Alkinen: b) K. Tanaka, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 933–935.
- [67] Ausgewählte Beispiele: a) K. Tanaka, Y. Hagiwara, M. Hirano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2734–2737; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2800–2803; b) D. Hojo, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5820–5822; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5904–5906; c) K. Tanaka, M. Mimura, D. Hojo, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9008–9014; d) C. Aissa, K. Y. T. Ho, D. J. Tetlow, M. Pin-Nó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4209–4212; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4293–4296.

- [68] a) Y. Oonishi, A. Hosotani, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10386–10389; b) Y. Oonishi, A. Hosotani, Y. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11548–11551; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11716–11719.
- [69] U. Sharma, R. Kancherla, T. Naveen, S. Agasti, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11895–11899; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 12089–12093.
- [70] U. Sharma, T. Naveen, A. Maji, S. Manna, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12669–12673; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12901–12905.
- [71] R. Shi, L. Lu, H. Zhang, B. Chen, Y. Sha, C. Liu, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10582–10585; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10776–10779.
- [72] M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211–5215.
- [73] a) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3645–3651; b) S. Duttwyler, C. Lu, A. L. Rheingold, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4064–4067; c) R. M. Martin, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2501–2507. Eine Anwendung dieser Umwandlung: S. Duttwyler, S. Chen, M. K. Takase, K. B. Wiberg, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Science* **2013**, *339*, 678–682.
- [74] a) N. Casanova, A. Seoane, J. L. Mascareñas, M. Gulías, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2374–2377; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2404–2407. Weitere Beispiele für die Verwendung von Allenen als Ein-Kohlenstoff-Komponenten in Anellierungen: b) R. Kuppusamy, P. Gandeepan, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3846–3849; c) P. Gandeepan, P. Rajamalli, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9198–9203.
- [75] a) H. Zhang, K. Wang, B. Wang, H. Yi, F. Hu, C. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13234–13238; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13450–13454; b) W. Guo, Y. Xia, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8113–8121; c) J. Li, Z. Qiu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10686–10693.

Eingegangen am 13. Dezember 2015,  
veränderte Fassung am 17. Februar 2016  
Online veröffentlicht am 22. Juni 2016  
Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh