

Synthese aromatischer Nitrile mithilfe nichtmetallischer CN-Quellen

Jinho Kim, Hyun Jin Kim und Sukbok Chang*

Arene · Arylhalogenide · Arylnitrile · Cyanide ·
Nichtmetallische CN-Quellen

Aromatische Nitrile werden effizient durch die Übergangsmetallkatalysierte Cyanierung von Aryl(pseudo)halogeniden mit metallischen CN-Quellen wie CuCN, KCN, NaCN, Zn(CN)₂, TMSCN oder K₄[Fe(CN)₆] synthetisiert. Nachteilig an diesen Verfahren sind jedoch die stöchiometrischen Mengen von Metallabfall, die Vergiftung des Metallkatalysators oder die Bildung von toxischem HCN-Gas. Für die Cyanierung von Aryl-Halogen- und Aryl-H-Bindungen wird daher seit einiger Zeit auch eine Reihe von „nichtmetallischen“ organischen CN-Quellen erkundet. Dieser Kurzaufsatz stellt verschiedene nichtmetallische CN-Quellen und ihre Anwendung für die Synthese von Arylnitrilen vor.

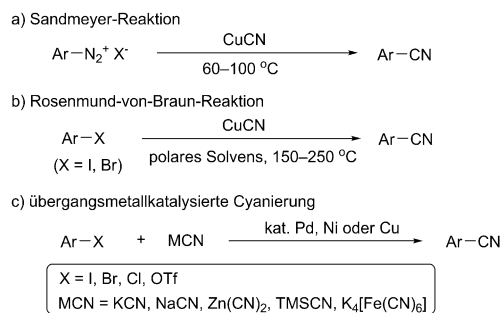
1. Einleitung

Nitrile sind wichtige Bausteine für die organische Synthese, und insbesondere Arylnitrile sind als Schlüsselmotiv in zahlreichen Produkten wie Farbstoffen, Herbiziden, Pflanzenschutzmitteln, Pharmazeutika und Materialien für die Elektronik vertreten.^[1] Darüber hinaus fungiert die Nitrilgruppe als vielseitige Vorstufe für funktionelle Gruppen wie Amine, Amidine, Tetrazole, Aldehyde, Amide oder andere Carbonsäurederivate.^[2] Die klassischen Reaktionswege zu Arylnitrilen sind die Sandmeyer-Reaktion (Schema 1 a)^[3] und das Rosenmund-von-Braun-Verfahren (Schema 1 b).^[4] Beide sind auch im präparativen Maßstab sehr zuverlässig. Entscheidende Nachteile der Reaktionen sind jedoch ihr Bedarf an stöchiometrischen Mengen von CuCN sowie ihre relativ harschen Reaktionsbedingungen. Daher wurden auch verschiedene neue Verfahren zur Synthese von Arylnitrilen entwickelt.^[5] Insbesondere die Übergangsmetallkatalysierte Cyanierung von Arylhalogeniden und ihren Derivaten gilt als überaus vielversprechend.^[6] Bei diesem Ansatz ist der Kupplungspartner des Arylhalogenids hauptsächlich eine metall- oder metalloidgebundene CN-Quelle wie KCN,^[7] NaCN,^[8] Zn(CN)₂,^[9] TMSCN^[10] oder K₄[Fe(CN)₆]^[11] (Schema 1 c; TMS = Trimethylsilyl).

Auch wenn die metallkatalysierte Cyanierung also sehr vielversprechend ist, gibt es doch auch Nachteile, denn erstens sind die CN-Quellen generell sehr giftig und müssen mit größter Sorgfalt gehandhabt werden, um die

Bildung von gefährlichem HCN-Gas zu vermeiden; zweitens wird in stöchiometrischen Mengen Metallabfall produziert, der zu einem Umweltproblem wird; und drittens muss die Cyanidkonzentration sehr genau eingestellt werden, um die Aktivität des Übergangsmetallkatalysators zu gewährleisten, da dieser häufig mit der Cyangruppe inaktive Komplexe bildet.^[12]

Zur Lösung dieser Probleme werden seit einigen Jahren alternativ auch nichtmetallische CN-Quellen erforscht. Noch ist die Entwicklung solcher Quellen in einem frühen Stadium, allerdings gibt es bereits vielversprechende Ansätze, um auf diese Weise Aryl-Halogen- und Aryl-H-Bindungen metallkatalytisch zu cyanieren. Es ist daher anzunehmen, dass der Ansatz mit nichtmetallischen CN-Quellen eine hohe Effizienz, Selektivität und Praktikabilität bei gleichzeitig minimaler Umweltbelastung erreichen kann. In diesem Kurzaufsatz berichten wir über die aktuellen Fortschritte bei der Ent-



Schema 1. Cyanierungsmethoden zur Synthese von Arylnitrilen.

[*] Dr. J. Kim, H. J. Kim, Prof. S. Chang
Department of Chemistry and Molecular-Level Interface Research
Center, Korea Advanced Institute of Science & Technology (KAIST)
Daejeon 305-701 (Korea)
E-Mail: sbchang@kaist.ac.kr

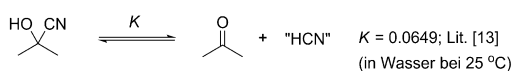
wicklung nichtmetallischer CN-Quellen und deren Anwendung für die Cyanierung von verschiedenen Substraten. Die Einteilung der organischen CN-Quellen erfolgt nach der Art, in der die CN-Einheit vorliegt: Entweder ist sie schon als Bestandteil im Molekülgerüst enthalten, oder sie wird in situ über zusätzliche Reaktionen aus einer Vorstufe erzeugt.

2. Organische Vorstufen mit CN-Einheit

Seit wenigen Jahren werden verschiedene organische Verbindungen, die eine CN-Einheit enthalten, als effiziente Cyangruppenquellen eingesetzt, um bei Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen eine CN-Gruppe in Substrate einzuführen. Anders als bei den Metallcyaniden mit ionischer Bindung liegt in den organischen Vorstufen die CN-Einheit kovalent mit einem C-, O-, S- oder N-Atom verknüpft vor. Daher fällt bei der metallkatalysierten Cyanierung auch kein Metallabfall an. Ein zweiter großer Vorteil dieser organischen CN-Quellen ist die Minimierung der Konzentration an Cyanidionen, die den Übergangsmetallkatalysator deaktivieren. Allerdings müssen die organischen Verbindungen mit Cyangruppe oft über zusätzliche Reaktionsstufen synthetisiert werden.

2.1. Acetoncyanhydrin

Acetoncyanhydrin liegt im Gleichgewicht mit Aceton und Cyanwasserstoff (HCN) vor, wobei unter Normalbedingungen die HCN-Konzentration nicht ins Gewicht fällt (Schema 2).^[13] Da bei einer Cyanierung üblicherweise das Gleich-



Schema 2. Acetoncyanhydrin, ein nützliches HCN-Surrogat.

gewicht nach rechts verlagert wird, kann Acetoncyanhydrin als eines der sichersten und preisgünstigsten Surrogate von HCN gelten, für das es auch die wenigsten Umweltbedenken gibt.^[14] In letzter Zeit lag die Aufmerksamkeit vorwiegend auf den metallkatalysierten Reaktionen von Epoxiden, Aziridinen, Olefinen und tertiären Aminen,^[15] gerade in den vergangenen Jahren begann aber auch eine intensive Forschung zur katalytischen Cyanierung von Arylhalogeniden mit Cyanhydrin.

Beller und Mitarbeiter zeigten 2003, dass mit der Einhaltung einer konstanten Menge von Acetoncyanhydrin das Problem überschüssiger Cyanidionen gelöst ist.^[16] Mithilfe einer an eine Pumpe angeschlossenen Spritze, die einen kontinuierlichen Zufluss von einem kleinen Volumen des flüssigen Reagens gewährleistet, gelang die erste Pd-katalysierte Cyanierung von Arylhalogeniden mit Acetoncyanhydrin (Schema 3). Durch die langsame Zugabe von Acetoncyanhydrin konnten gegenüber den Bedingungen früherer Cyanierungen mit KCN auch die Reaktionstemperatur und die Katalysatorbeladung verringert werden.^[12c,17] Wurden



Jinho Kim studierte Chemie an der Hanyang University. Nach dem BSc 2006 promovierte er 2012 in organischer Chemie am KAIST bei Prof. Sukbok Chang. Nach einer weiteren Forschungstätigkeit am KAIST wird er für ein Postdoktorat in die Gruppe von Prof. Shannon Stahl an der UW-Madison wechseln. Seine Forschungsinteressen liegen in der Entwicklung von neuartigen und praktikablen metallkatalysierten organischen Umsetzungen.



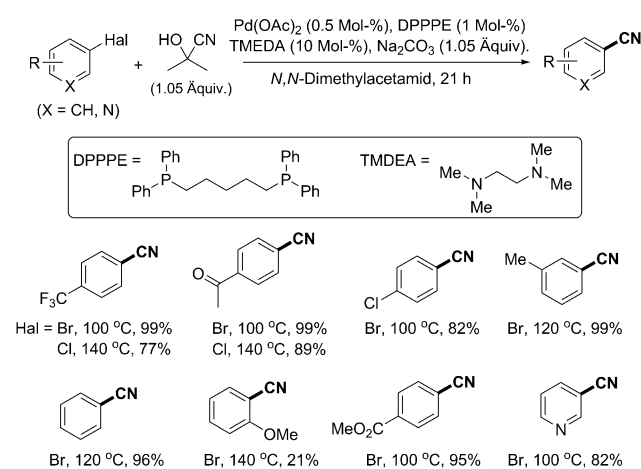
Hyun Jin Kim studierte Chemie an der Korea University. Nach dem BSc 2008 entwickelt er derzeit als Doktorand in der Gruppe von Prof. Sukbok Chang neue metallkatalysierte oder metallfreie Reaktionen für die Bildung von Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen.



Sukbok Chang studierte Chemie an der Korea University (BSc 1985) und am KAIST (MSc 1987) bei Prof. Sunggak Kim. Er promovierte 1996 an der Harvard University in organischer Chemie bei Prof. Eric N. Jacobsen. Nach einem Postdoktorat bei Prof. Robert H. Grubbs am Caltech ging er 1998 zur Ewha Womans University (Seoul) als Assistenzprofessor und 2002 zum KAIST (Daejeon). Seine Forschungsinteressen liegen in der Entwicklung, dem Verständnis und der präparativen Anwendung der Übergangsmetallkatalyse.

dazu noch das Verhältnis von Palladiumkatalysator zu Phosphinligand sowie die Geschwindigkeit der Dosiszugabe sorgfältig angepasst, ließ sich eine hohe Umsatzzahl (TON; bis zu 1900) erreichen.

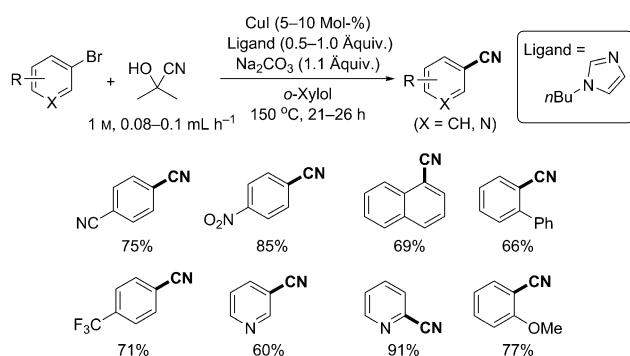
Die Bandbreite der zu cyanierenden Arylhalogenide wurde in einer Reaktion mit Pd(OAc)₂ (0.5 Mol-%), 1,5-



Schema 3. Pd-katalysierte Cyanierung von (Hetero)arylhalogeniden.

Bis(diphenylphosphanyl)pentan (DPPPE; 1 Mol-%), *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA; 10 Mol-%) und Na_2CO_3 (1.05 Äquiv.) in *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc) als Lösungsmittel untersucht. Im Verhältnis zum Arylhalogenid wurden 1.05 Äquivalente Acetoncyanhydrin (1M; Dosierung: 0.1 mL h^{-1}) zugegeben. Während elektronenarme und elektronenreiche Arylbromide in ausgezeichneten Ausbeuten zu den Produkten umgesetzt wurden, brachten *ortho*-substituierte Arylbromide einen schlechteren Umsatz und weniger Ausbeute. Zusätzlich zu den Arylbromiden wurden auch Heteroaryl bromide und aktivierte Arylchloride glatt und in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Benzonitrilen umgesetzt, allerdings musste die Temperatur etwas erhöht werden. Interessant ist, dass nur in der Gegenwart der Additive DPPPE und TMEDA die Reaktion mit hoher Effizienz ablief, während ohne den TMEDA-Liganden die Umsätze gering waren. Diese Studie kann als großer Fortschritt gelten und wird sicherlich praktische Anwendungen nach sich ziehen.

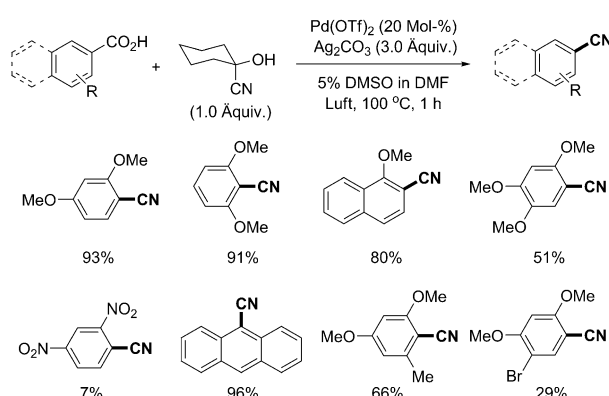
Beller und Mitarbeiter berichteten 2011 über eine Cu-katalysierte Cyanierung von (Hetero)arylbromiden mit Acetoncyanhydrin (Schema 4).^[18] Die höchste katalytische



Schema 4. Cu-katalysierte Cyanierung von (Hetero)arylbromiden.

Aktivität wurde durch eine Kombination von CuI mit 1-Butylimidazol als Ligand erreicht. Eine Reihe von aromatischen Nitrilen wurde durch Feinjustierung der Dosierungsgeschwindigkeit von Acetoncyanhydrin in guter Ausbeute produziert. Die Ausbeute der Kupferkatalyse war jedoch im Allgemeinen geringer als bei den früheren Pd-katalysierten Cyanierungen,^[16] selbst bei höheren Temperaturen (150 °C). Trotzdem ließen sich unter diesen Bedingungen *ortho*-substituierte Arylbromide glatt cyanieren, die unter Palladiumkatalyse Probleme bereiteten.

Wie Acetoncyanhydrin wurde auch Cyclohexanoncyanhydrin als CN-Quelle eingesetzt. Taran und Mitarbeiter berichteten 2010 von einer Pd-katalysierten decarboxylierenden Cyanierung von Aren-carbonsäuren mit Cyclohexanoncyanhydrin (Schema 5).^[19] Um die Reaktionsbedingungen zu optimieren, verwendeten sie eine von Myers et al.^[20] weiterentwickelte Variante der Heck-Reaktion. Das aus 5% Dimethylsulfoxid (DMSO) in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) bestehende Lösungsmittelsystem war entscheidend für eine hohe Cyanierungseffizienz. Wurden Kronenether oder lösliche Cyanidsalze wie Ammoniumcyanid eingesetzt, sank die



Schema 5. Decarboxylierende Cyanierung von Aren-carbonsäuren.

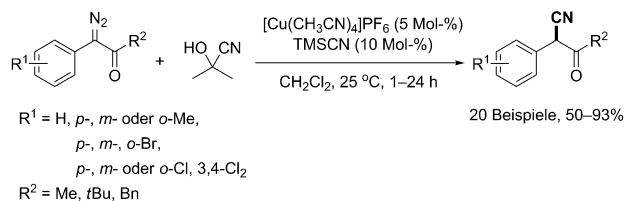
Produktausbeute. Dies lässt auf eine Katalysatordesaktivierung durch überschüssige Cyanidionen während der Reaktion schließen. Das Desaktivierungsproblem wurde durch Cyclohexanoncyanhydrin als flüssige Cyanidquelle gelöst. Als Optimierung der Verwendung von $\text{Pd}(\text{OTf})_2$ und Ag_2CO_3 im DMSO/DMF-Lösungsmittelsystem erfolgte eine langsame Zugabe des Cyclohexanoncyanhydrins.

Interessant war auch die Beobachtung, dass mindestens ein *ortho*-Substituent mit elektronenspendenden Eigenschaften im Substrat enthalten sein musste, um hohe Ausbeuten zu erreichen; der Grund hierfür ist allerdings noch nicht klar. Halogenide erwiesen sich als verträglich mit diesen Reaktionsbedingungen. Hier wurde zum ersten Mal eine decarboxylierende Cyanierung mit einem Cyanhydrin durchgeführt, allerdings sind noch einige Einschränkungen zu überwinden, darunter die genannte Notwendigkeit von *ortho*-Substituenten im Substrat sowie die Erfordernis einer hohen Beladung mit dem Palladiumkatalysator.

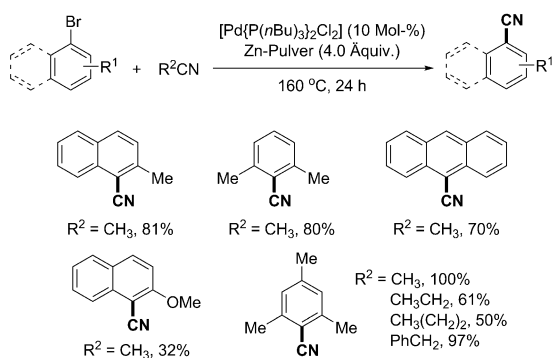
Weiterhin zeigten Chang und Mitarbeiter, dass Acetoncyanhydrin ein wirksames Agens für die Hydrocyanierung von Diazoacetaten sein kann.^[21] In der Gegenwart katalytischer Mengen von einer Kupferspezies und TMSCN reagierten α -Aryldiazoacetate und Acetoncyanhydrin unter milden Bedingungen leicht und in mäßigen bis hohen Ausbeuten zu den entsprechenden α -Arylcyanacetaten (Schema 6).

2.2. Kohlenstoffgebundene CN-Quellen

Cheng und Mitarbeiter berichteten 1998 über eine Pd- oder Ni-katalysierte Cyanierung von Arylhalogeniden mit Alkylnitrilen (Schema 7).^[22] Bei dieser Reaktion sind die

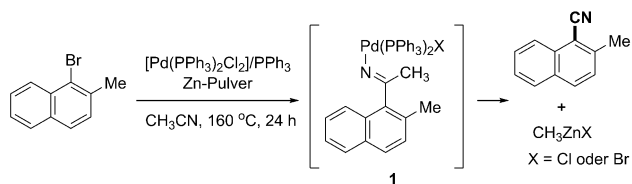


Schema 6. Cu-katalysierte Hydrocyanierung von α -Aryldiazoacetat.



Schema 7. Pd-katalysierte Cyanierung von Arylbromiden mit Alkylnitrilen.

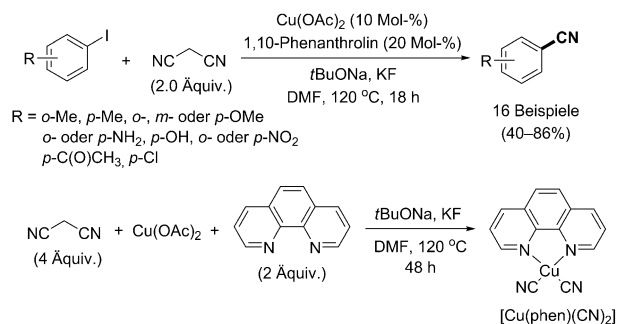
Alkylnitrile zugleich Lösungsmittel und Cyanidquelle. Außer Acetonitril reagierten auch andere Alkylnitrile wie Propionitril, *n*-Butyronitril und Benzylnitril zu den entsprechenden Benzonitrilen. Die erreichten Ausbeuten hingen zum großen Teil von der Menge des eingesetzten Phosphinliganden und Zinkpulvers ab. Interessant war die besonders hohe Reaktivität, die nur in *ortho*-Position substituierte Arylbromide wie 1-Brom-2-methylnaphthalin und 2-Brommesitylen aufwiesen. Nach einer mechanistischen Untersuchung zum Ablauf der Cyanierung wurden die Bildung eines Palladoimins im ersten Schritt und eine anschließende C-C-Bindungsspaltung vorgeschlagen (Schema 8). Eine Analyse von möglichen Ne-



Schema 8. Postulierter Mechanismus für die Pd-katalysierte Cyanierung mit Acetonitril.

benprodukten ergab die Bildung eines Alkyl-Zink-Komplexes (RZnX). Ein wichtiges Merkmal der Reaktion war die gleichzeitige Notwendigkeit der Palladium- und der Zinkspezies zur Bildung und Spaltung der C-C-Bindungen. Mit diesem Beispiel wurde demonstriert, dass bei der Übergangsmetallkatalysierten Cyanierung von Arylhalogeniden Acetonitril eine der besten und preisgünstigsten CN-Quellen ist. Um diese Cyanierungsmethode aber praktisch einsetzen zu können, müssen erst Varianten entwickelt werden, die auch ohne Phosphinliganden, ohne übermäßige Mengen an Zinkpulver und ohne *ortho*-Substituent am Arylhalogenid auskommen.

Kürzlich entwickelten Zhou und Mitarbeiter eine Cu-katalysierte Cyanierung von Aryliodiden mit Malonsäurenitril (Schema 9).^[23] Während zuvor Cu-katalysierte Reaktionen von Malonsäurenitril mit Arylhalogeniden nur zu Arylmalonsäurenitrilen^[24] oder Arencarbonsäuren^[25] geführt hatten, wurden nun in der Gegenwart von 1,10-Phenanthrolin, KF und *t*BuONa in DMF erstmals Arylhalogenide mit Ma-

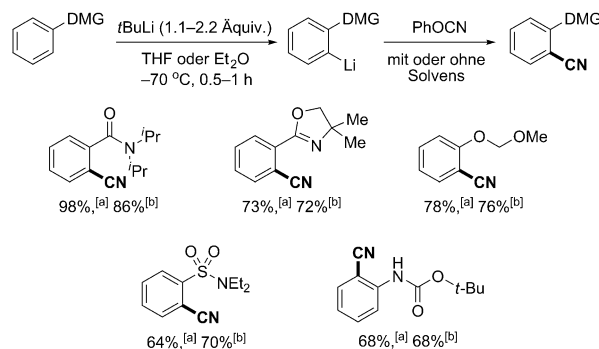


Schema 9. Cu-katalysierte Cyanierung von Aryliodiden mit Malonsäurenitril.

lonsäurenitril und Cu(OAc)₂ cyaniert. Ohne die Kupferspezies oder 1,10-Phenanthrolin lief keine Cyanierung ab. Während Aryliodide mit elektronenspendenden Gruppen sich glatt zu den entsprechenden Nitrilen umwandeln ließen, reagierten Substrate mit elektronenziehenden Gruppen eher schleppend. Mechanistischen Studien zufolge wurde durch kupferkatalysierte Spaltung einer C-CN-Bindung von Malonsäurenitril in situ der Cyanokupferkomplex [Cu(phen)(CN)₂] gebildet. Die Tatsache, dass KF die Cyanierung von Arylhalogeniden nicht beeinflusste, wenn eine vorab gebildete [Cu(phen)(CN)₂]-Spezies eingesetzt wurde, ließ die Autoren vermuten, dass KF nur an der Spaltung der C-CN-Bindung von Malonsäurenitril beteiligt ist.

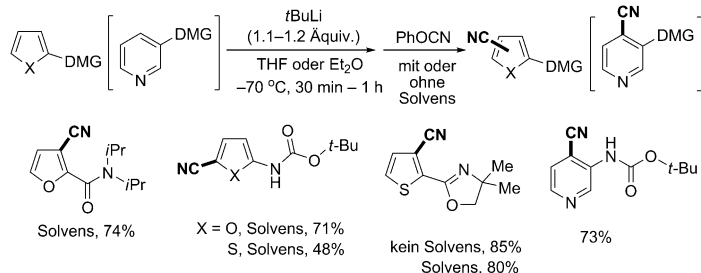
2.3. O- und S-gebundene CN-Quellen

Sato und Yue berichteten über eine zweistufige Cyanierung von (Hetero)arenen durch Lithiierung und anschließende Cyanierung mit Phenylcyanat (PhOCN).^[26] Das sich einfach aus Phenol und BrCN herstellen ließ (Schema 10).^[27] Arene mit dirigierender Metallierungsgruppe (DMG) wurden zunächst von *tert*-Butyllithium lithiiert, und im Anschluss reagierten die lithiierten Arene mit Phenylcyanat (lösungsmittelfrei, in Diethylether oder in THF) zu den gewünschten, *ortho* zur DMG cyaniierten Produkten. Besonders effizient unter den verschiedenen DMGs war die Diisopropylamidgruppe.



Schema 10. Elektrophile Cyanierung von Arenen mit Phenylcyanat. [a] Ohne Lösungsmittel. [b] Mit Lösungsmittel.

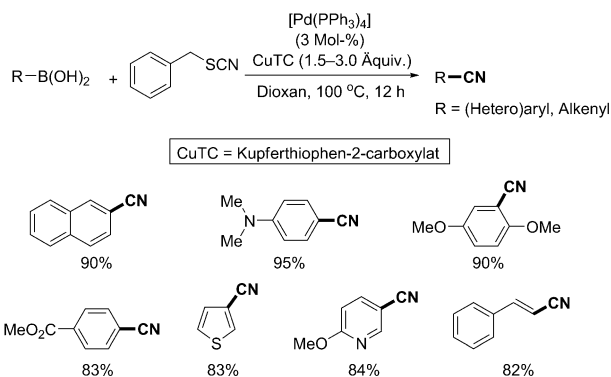
Außer Arenen wurden auch Heteroarene wie Furane und Thiophene leicht zu den cyanierten Produkten umgesetzt (Schema 11). Bemerkenswert war die ausschließliche Bildung von 5-cyanieren Produkten, wenn *N*-Boc-substituierte



Schema 11. Cyanierung von Heteroarenen mit Phenylcyanat.

Furane oder Thiophene umgesetzt wurden, anders als bei einer Cyanierung mit anderen DMGs. Die Selektivität der Reaktion mit Heterocyclen wurde durch die bevorzugte Lithiierung in der α -Position zum Heteroatom erklärt, die wahrscheinlich wegen der schwächer dirigierenden Boc-geschützten Aminogruppe vorherrscht. Dennoch wurde 3-(*N*-Boc-amino)pyridin selektiv an der vierten Position und weniger an den *ortho*-Positionen cyaniert (zweite oder sechste Position).

Zhang und Liebeskind beschrieben eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Thiocyanaten mit Boronsäuren in der Gegenwart von Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat (CuTC; Schema 12).^[28] Da eine Variation am organischen Thiocyanat

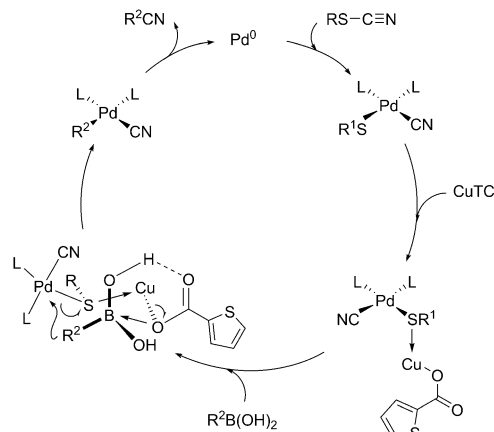


Schema 12. Cyanierung von (Hetero)aryl- und Alkenylboronsäuren mit Benzylthiocyanat.

keinen großen Einfluss auf die Effizienz hatte, wurde bei der Reaktion handelsübliches Benzylthiocyanat eingesetzt. Elektronenreiche Substrate ergaben unter optimierten Bedingungen hohe Ausbeuten, aber mit elektronenarmen Boronsäuren verlief die Reaktion eher schleppend. Alkenylboronsäuren wurden ebenfalls in hoher Ausbeute cyaniert, aber Arylboronsäureester und Boroxine waren ineffizient.

Als erster Schritt der Cyanierung wurde eine oxidative Addition von Benzylthiocyanat an Pd^0 angenommen,^[29] an die sich eine Transmetallierung von Bor auf Palladium und

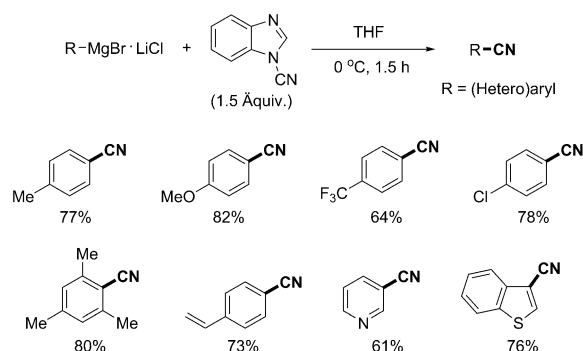
eine reduktive Eliminierung anschließen (Schema 13). Zusätzlich wurde aufgrund von früheren Berichten vorgeschlagen, dass das Kupferadditiv als thiophiles Reagens die Polarisierung der Palladium-Thiolat-Bindung verstärkt und gleichzeitig durch Koordination der Carbonsäureeinheit das Bor für einen borophilen Angriff aktiviert.^[30]



Schema 13. Postulierter Mechanismus für die katalytische Cyanierung mit Benzylthiocyanat.

2.4. N-gebundene CN-Quellen

Beller und Mitarbeiter berichteten unlängst über eine elektrophile Cyanierung von Aryl-Grignard-Reagentien durch N-gebundene CN-Quellen (Schema 14).^[31] Am effizien-

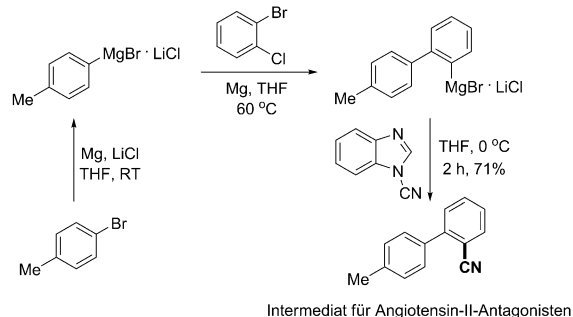


Schema 14. Elektrophile Cyanierung mit N-Cyanbenzimidazol.

testen von den untersuchten N-gebundenen CN-Quellen war *N*-Cyanbenzimidazol,^[32] das durch Reaktion von Imidazol mit Bromcyan hergestellt wird. Durch Optimierung von Temperatur und Lösungsmittel ließen sich die Ausbeute und Selektivität verbessern. Optimal verlief die Cyanierung in THF bei 0 °C. Elektronenreiche, elektronenarme und sterisch anspruchsvolle Benzonnitrile, die aus den entsprechenden Arylmagnesiumbromiden hergestellt wurden, waren leicht und in guter Ausbeute zugänglich.^[33]

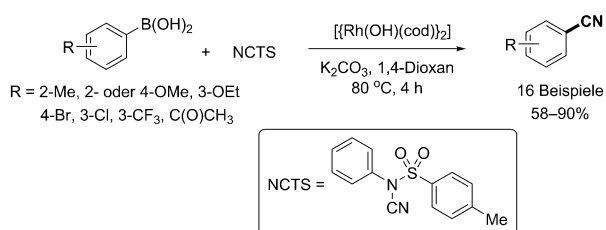
Interessant war die Anwendung dieser elektrophilen Cyanierung in einer Dominosequenz aus Grignard-Verknüpfung und Cyanierung zur Herstellung von 2-Biarylnitri-

len (Schema 15). So wurde durch Verknüpfung von 4-Tolylmagnesiumbromid mit in situ aus Magnesium und 2-Chlor-1-brombenzol erzeugtem Benz-in und anschließende Cyanierung mit *N*-Cyanbenzimidazol das Produkt 2-(4-Tolyl)benzonnitril hergestellt. Die Gesamtausbeute betrug 71 %. Dieses Verfahren ermöglicht einen leichten Zugang zu zentralen Zwischenstufen verschiedener Angiotensin-II-Antagonisten.



Schema 15. Dominoreaktion aus Grignard-Kupplung und Cyanierung.

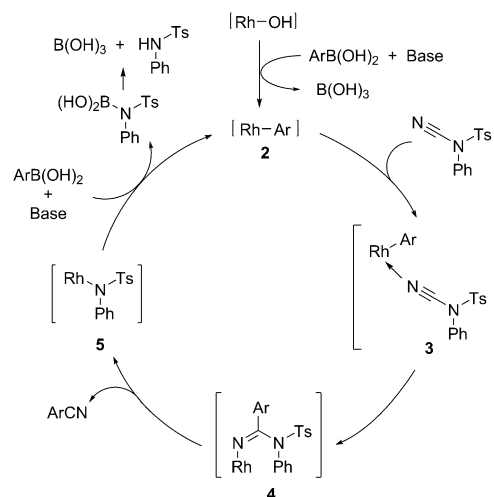
2011 entwickelten Beller und Mitarbeiter eine Rh-katalysierte Cyanierung von Arylboronsäuren mit *N*-Cyan-*N*-phenyl-*p*-toluolsulfonamid (NCTS; Schema 16).^[34] Die ein-



Schema 16. Rh-katalysierte Cyanierung von Arylboronsäuren mit NCTS.

fache Herstellung von NCTS erfolgte durch Umsetzung von Phenylharnstoff mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin. Die Cyanierung der Arylboronsäuren verlief glatt mit $[[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2]$ (1 Mol-%; cod = 1,5-Cyclooctadien) und K_2CO_3 (1.0 Äquiv.) in 1,4-Dioxan bei 80 °C. Während mit Borsäure (H_3BO_3) anstelle von K_2CO_3 ausgezeichnete Ausbeuten erreicht wurden, war die Substratbreite bei K_2CO_3 besser als bei H_3BO_3 . Eine Vielzahl von Arylboronsäuren mit einer großen Spanne an funktionellen Gruppen sowie *ortho*-Substituenten wurde in hohen Ausbeuten leicht in die entsprechenden Nitrile umgewandelt. In guter Ausbeute wurden auch präparativ nützliche halogenierte Benzonnitrile aus Arylboronsäuren hergestellt. Bemerkenswert war die Cyanierung von Alkenylboronsäuren. Während Phenylboronsäurepinakolat nicht cyaniert wurde, ließ sich der Ester aus Phenylboronsäure und Neopentylglycol leicht und in mäßiger Ausbeute in das entsprechende Benzonnitril umwandeln.

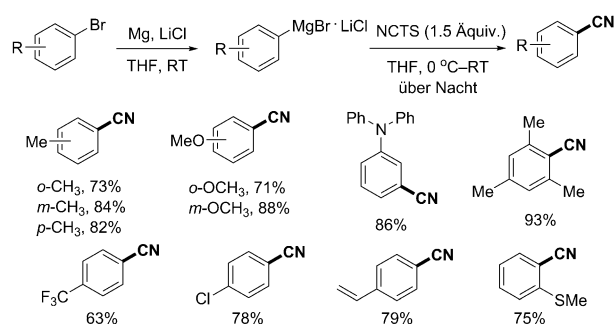
Der von den Autoren vorgeschlagene Mechanismus basiert auf demjenigen der Rh-katalysierten Addition von Boronsäuren an ungesättigte Bindungen (Schema 17).^[35] Infolge einer Transmetallierung von Arylboronsäuren durch einen



Schema 17. Postulierter Mechanismus für die Rh-katalysierte Cyanierung von Boronsäuren.

Rhodiumkomplex wird zunächst die Arylrhodiumspezies **2** erzeugt. Nach der Koordination von NCTS an **2** unter Bildung von Komplex **3** wird eine Arylgruppe auf das Kohlenstoffatom der Nitrilgruppe übertragen, und es bildet sich eine (Imido)rhodiumspezies **4**. Diese lagert sich zu Benzonnitril und der Rhodiumspezies **5** um. Als letzter Schritt des Katalysezyklus erfolgt eine Transmetallierung unter Rückbildung der Arylrhodiumspezies **2**.

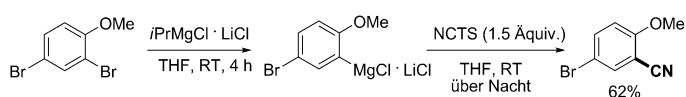
Beller und Mitarbeiter setzten NCTS außerdem für eine elektrophile Cyanierung von Aryl-Grignard-Reagentien ein (Schema 18).^[36] Ähnlich wie bei ihrem früheren Bericht^[31]



Schema 18. Cyanierung von Arylbromiden mit NCTS.

führte auch hier die Lithiierung von Arylbromiden und anschließende Addition von NCTS zu Nitrilen. Während die Cyanierung von vorab hergestellten Grignard-Reagentien mit NCTS bei 0 °C in verschiedenen Lösungsmitteln nur schleppend verlief, verbesserte eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur in THF die Produktausbeute, unabhängig von elektronischen oder sterischen Eigenschaften der Substrate.

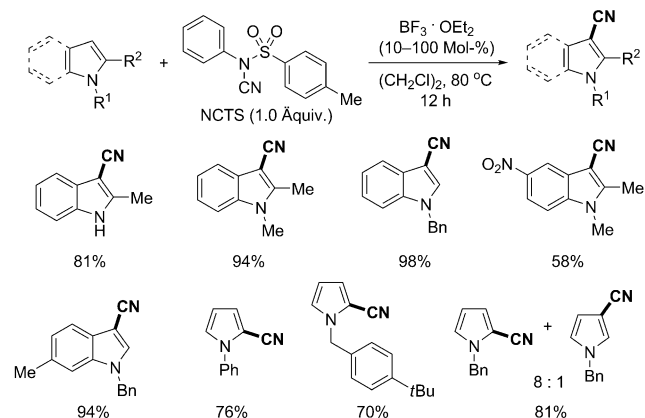
Beller und Mitarbeiter beobachteten auch eine selektive Cyanierung von Dibromarenen. So führte der Brom-Magnesium-Austausch mit *i*PrMgCl·LiCl zur selektiven Bildung eines Grignard-Reagens in *ortho*-Position von 2,4-Dibromanisol (Schema 19). Folgerichtig führte die Cyanierung von



Schema 19. Regioselective Cyanierung von 2,4-Dibromanisol.

in situ erzeugtem Grignard-Reagens mit NCTS bei Raumtemperatur zu 4-Brom-2-cyananisol in akzeptabler Ausbeute. Zum Nachweis der allgemeinen Eignung dieses Cyanierungsverfahrens wurden mehrere Zwischenstufen pharmazeutischer und agrochemischer Produkte synthetisiert.

Wang und Mitarbeiter beschrieben kürzlich eine weitere elektrophile Cyanierung mit NCTS (Schema 20).^[37] Bei dieser



Schema 20. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -katalysierte Cyanierung von Indolen und Pyrrolen.

Reaktion katalysierte $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ die direkte Cyanierung einer C-H-Bindung von Indolen mit NCTS bei 80 °C. Andere Lewis-Säuren wie $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ und AlCl_3 und Brønsted-Säuren wie Trifluoressigsäure waren ineffektiv. Geschützte und ungeschützte Indole reagierten glatt in hoher Ausbeute zu den entsprechenden 3-Cyanindolen. Bei dieser Cyanierung beeinträchtigten Substituenten am C2-Atom weder die Effizienz noch die Regioselectivität. Während elektronenreiche Indole mit katalytischen Mengen von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in ausgezeichneter Ausbeute reagierten, musste zu den elektronenarmen Indolen ein Äquivalent der Lewis-Säure zugegeben werden, um akzeptable Ausbeuten zu erreichen. Auch Pyrrole und elektronenreiche Benzole eigneten sich als Substrate, wenngleich in diesen Fällen größere Mengen $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ erforderlich waren und die Produktausbeute kleiner war als bei den Indolen.

Bis hierhin wurden nur solche organischen CN-Quellen erörtert, die eine CN-Einheit innerhalb des Moleküls enthalten. Diese organischen Vorstufen wurden häufig für die elektrophile Cyanierung von elektronenreichen Arenen oder deren Analoga eingesetzt, einschließlich Grignard-Reagentien und Indole. Zusätzlich konnten auch Arylboronsäuren leicht mit organischen CN-Quellen cyanieren werden. Herausragendes Merkmal dieser CN-Quellen mit CN-Gruppe ist ihre relativ einfache Synthese für den anschließenden Test ihrer Effizienz bei Cyanierungsreaktionen. Es ist davon auszugehen, dass in naher Zukunft noch eine Vielzahl von effi-

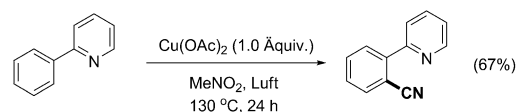
zienteren CN-Quellen mit CN-Gruppe entwickelt werden wird, die letztlich zu äußerst vielversprechenden Cyanierungsmethoden führen dürften.

3. CN-Quellen ohne CN-Einheit

Kürzlich wurden auch organische Vorstufen ohne CN-Einheit entweder einzeln oder zusammen mit anderen Reaktanten für Cyanierungen verwendet. Weil bei diesen Vorstufen die Cyaneinheit selbst nicht Teil des Molekülgerüsts ist, weiß man in den meisten Fällen noch nicht exakt, wie die CN-Gruppe freigesetzt wird. Bei manchen Cyanierungen mit solchen Vorstufen sind zudem stöchiometrische Mengen eines Cokatalysators oder Additive und eher harsche Reaktionsbedingungen notwendig. Trotz dieser Schwierigkeiten kann ein solcher Ansatz eine praktikable, umweltverträglichere Möglichkeit zur Cyanierung sein.

3.1. Nitromethan

Yu und Mitarbeiter führten eine Studie zur Cu-katalysierten Funktionalisierung von Aren-C-H-Bindungen mit O_2 als Oxidationsmittel durch und beobachteten, dass Nitromethan bei der Cyanierung von 2-Phenylpyridin als CN-Quelle wirkt (Schema 21).^[38] Bei der Reaktion von 2-Phenylpyridin



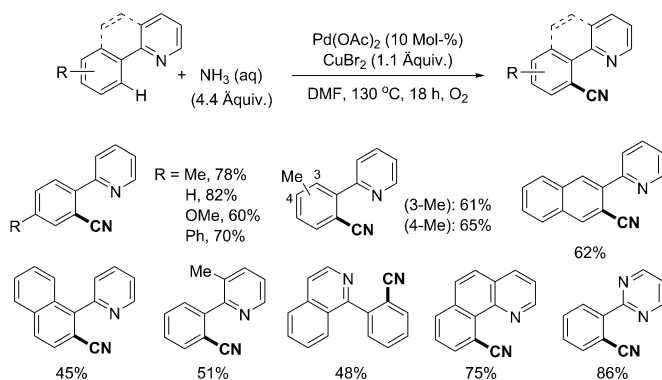
Schema 21. Cu-katalysierte Cyanierung mit Nitromethan.

und Kupfer(II)-acetat (1.0 Äquiv.) in Nitromethan bei 130 °C wurde das Phenylsubstrat an Position 2 zu 2-(2-Cyanphenyl)pyridin in mäßiger Ausbeute cyanieren. Als Reaktionsweg wurde eine Enelektronenübertragung (SET) durch eine Kupferspezies vorgeschlagen, aber der genaue Mechanismus für die Bildung der Cyaneinheit aus Nitromethan muss noch genauer untersucht werden.

3.2. Kombinierte CN-Quellen

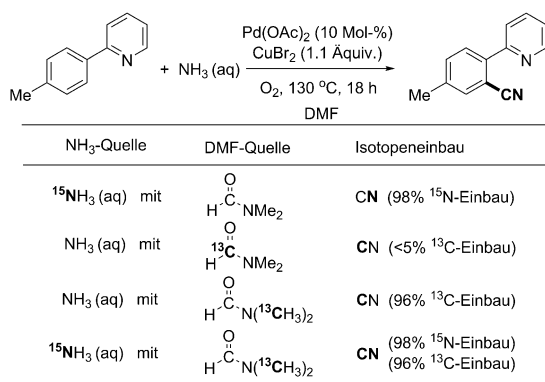
DMF wird in der organischen Synthese sowohl als polares Lösungsmittel wie auch als vielseitige Vorstufe für eine Reihe von Funktionalitäten eingesetzt, darunter O, CO, NMe_2 , CONMe_2 , Me und CHO.^[39] Kim und Chang identifizierten 2010 die Kombination aus DMF und wässrigem Ammoniak als CN-Quelle unter oxidativen Bedingungen und Kupferkatalyse (Schema 22).^[40] Dieses völlig neue Verfahren fand Anwendung zur direkten Cyanierung von 2-Phenylpyridin und dessen Derivaten, die mit chelatisierenden Gruppen ausgestattet waren und deren Aren-C-H-Bindungen durch einen Palladiumkatalysator aktiviert wurden.^[41]

Die Reaktionsbedingungen erforderten Palladium, Kupfer, DMF und wässriges NH_3 . Eine Vielzahl von 2-Phenyl-



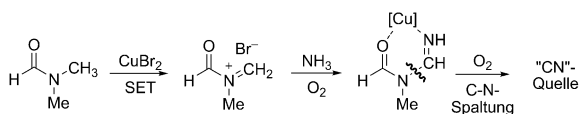
Schema 22. Cyanierung von Aren-C-H-Bindungen mit DMF und Ammoniak.

pyridinderivaten wurde zu den Benzonitrilprodukten in mäßiger bis hoher Ausbeute cyaniiert. Die stark regioselective Reaktion ergab immer nur ein Produktisomer, selbst bei Vorhandensein zweier reaktiver Stellen. Nach einer Reihe von Markierungsexperimenten wurde die Herkunft des Stickstoff- und des Kohlenstoffatoms auf Ammoniak bzw. die *N,N*-Dimethylgruppe von DMF zurückgeführt (Schema 23). Ein interessantes Produkt war auch ein doppelt markiertes Nitril, das sich unter diesen Bedingungen leicht aus $^{15}\text{NH}_3$ und $(^{13}\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$ herstellen ließ.



Schema 23. Markierungsexperimente mit Ammoniakisotopen und DMF.

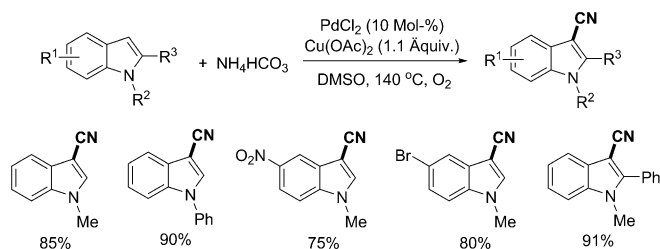
Für die Generierung der CN-Einheit wurde ein Mechanismus vorgeschlagen (Schema 24), dem zufolge als erster Reaktionsschritt eine Sequenz von Cu^{II} -katalysierten Elektronenübertragungen abläuft, durch die DMF in eine Iminiumspezies umgewandelt wird,^[42] die sofort mit Ammoniak zu einer Amidin-Zwischenstufe weiterreagiert. Die oxidierte



Schema 24. Vermutlicher Hauptreaktionsweg für die Generierung der CN-Gruppe.

dativen Bedingungen führen im Anschluss wahrscheinlich zur Spaltung der C-N-Bindung des Amidins und damit zur Freisetzung der Cyaneinheit.^[43]

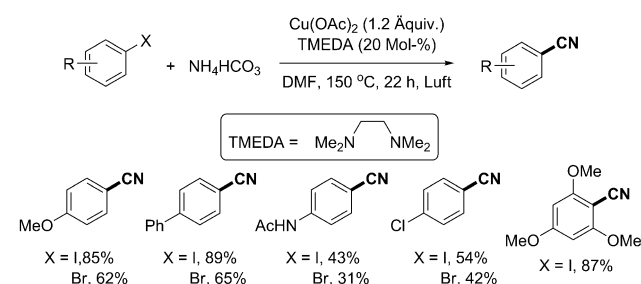
Cheng und Mitarbeiter setzten Ammoniumbicarbonat und DMSO als kombinierte CN-Quelle in der Pd-katalysier-



Schema 25. Cyanierung von Indolen mit NH_4HCO_3 und DMSO.

ten Cyanierung von Indolen ein (Schema 25).^[44] Wie bei den oben genannten Isotopenexperimenten stammten auch hier die Kohlenstoffatome aus dem Ammoniumsalz, und die Methylgruppe rührte von DMSO her. Ein Indikatorrest belegte die Bildung von Cyanidionen.

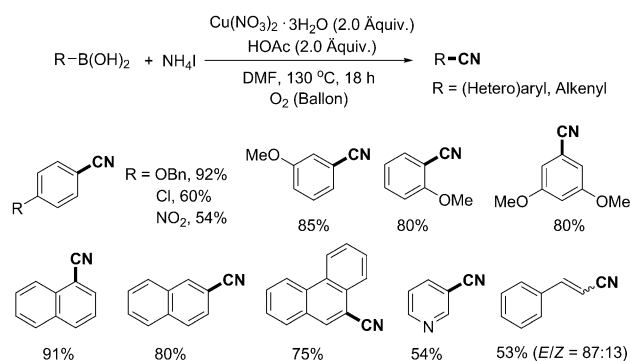
Anschließend berichteten Cheng und Mitarbeiter über eine Cyanierung von Arylhalogeniden unter ähnlichen Bedingungen mit einer kombinierten CN-Quelle (Schema 26).^[45] Bei dieser Reaktion wurden Arylhalogenide in der



Schema 26. Cyanierung von Arylhalogeniden mit NH_4HCO_3 und DMF.

Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.2 Äquiv.) und *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA; 0.2 Äquiv.) bei 150 °C mit NH_4HCO_3 und DMF anstelle von DMSO cyaniiert. Elektronenreiche Reaktanten zeigten eine gute Reaktivität, aber bei elektronenarmen Iodiden und Bromiden verlief die Cyanierung eher schleppend. Dagegen waren Aryliodide mit *ortho*-Substituent gute Substrate.

In einer neueren Arbeit übertrugen Cheng und Mitarbeiter die neue Strategie der In-situ-Generierung der CN-Gruppe aus zwei kombinierten Quellen – hier Ammoniumiodid und DMF – auf die Cyanierung von Arylboronsäuren (Schema 27).^[46] In der Gegenwart von $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und Essigsäure lief die Reaktion bei 130 °C in O_2 -Atmosphäre glatt ab. Bemerkenswert war die Effizienz der Cyanierung, die bei allen Arylboronsäureestern und Boratsalzen ähnlich war. Zimtsäurenitril wurde in mäßiger Ausbeute als Mischung von zwei Stereoisomeren aus (*E*)-Styrolboronsäure synthetisiert.



Schema 27. Cyanierung von (Hetero)aryl- und Alkenylborons\u00e4uren mit NH_4I und DMF.

Bei der Cyanierung von Arylborons\u00e4uren bildete sich bereits kurz nach dem Start der Reaktion eine Aryliodid-Zwischenstufe (Abbildung 1). Dies l\u00e4sst auf eine Doppelrolle

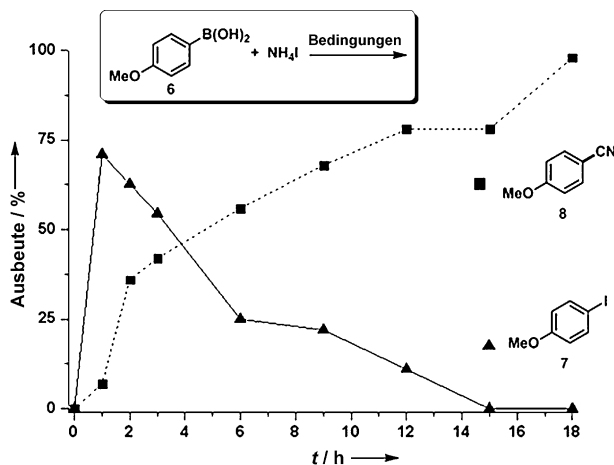
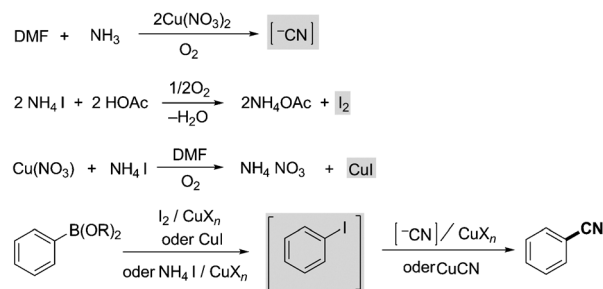


Abbildung 1. Reaktionsprofil der Cu-katalysierten Cyanierung von 4-Methoxyphenylborons\u00e4ure mit Ammoniumiodid und DMF.

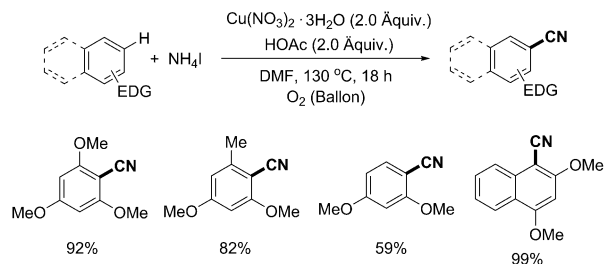
von Ammoniumiodid schließen: Zum einen liefert es das Iodidion f\u00fcr die Aryliodid-Zwischenstufe, zum anderen fungiert es als Quelle f\u00fcr das Stickstoffatom in der CN-Gruppe des Produkts.

Dass bei dieser Cyanierung in situ Cyanidionen gebildet werden, wurde mithilfe eines Pikrins\u00e4ure-Teststreifens best\u00e4tigt. Zus\u00e4tzlich wurde die Bildung von CuI und molekularem Iod unter den Reaktionsbedingungen nachgewiesen.^[47] Dies war auch ein Beleg f\u00fcr den urspr\u00fcnglichen Mechanismusvorschlag f\u00fcr die Cyanierung von Borons\u00e4ureestern, der zuerst eine Iodierung und anschlie\u00dfend eine Cu-katalysierte Cyanierung umfasst (Schema 28).

Auf Grundlage dieses Mechanismus wurde die Strategie der Cyanierung logisch auf verschiedene elektronenreiche Benzole ausgeweitet, die f\u00fcr die einleitende Iodierung gut zug\u00e4nglich sind (Schema 29). Interessant war die gute \u00dcbereinstimmung der Cyanierungsstelle an der Aren-C-H-Bindung mit dem elektronischen Bedarf, der aus der elektrophilen aromatischen Iodierung hergeleitet wurde.

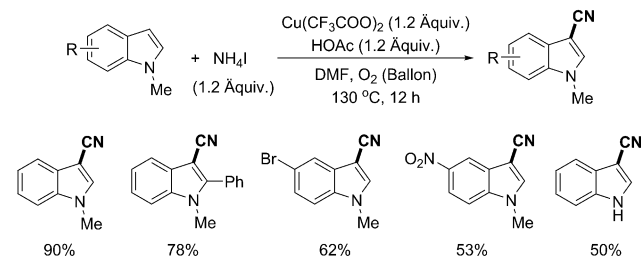


Schema 28. Postulierter Mechanismus. Die Spezies mit grauem Hintergrund wurden experimentell identifiziert.



Schema 29. Cu-katalysierte Cyanierung von elektronenreichen Arenen.

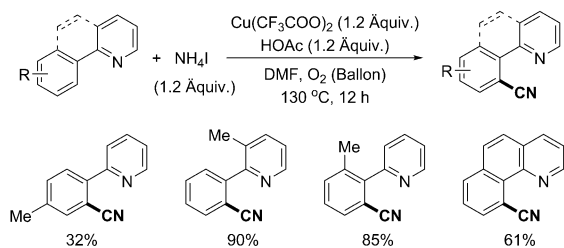
Chang und Mitarbeiter entwickelten auch eine regioselektive Cyanierung von Indolen und 2-Phenylpyridinen unter palladiumfreien Bedingungen (Schema 30).^[48] W\u00e4hrend f\u00fcr die von Cheng und Mitarbeitern entwickelte Methode der Cyanierung von Indolen mit NH_4HCO_3 und DMSO ein Pal-



Schema 30. Cyanierung von Indolen mit NH_4I und DMF

ladiumkatalysator notwendig war,^[44] erm\u00f6glichte das Verfahren mit Ammoniumiodid die Entwicklung eines neuen Verfahrens ohne Palladiumkatalysator. \u00c4hnlich wie zuvor^[46] lief die Cyanierung von Indolen in zwei aufeinander folgenden Schritten in Form einer Iodierung mit anschlie\u00dfender Cyanierung ab. Die Effizienz und die Regioselektivit\u00e4t der Reaktion wurden von Substituenten in 2-Position am Indol nicht beeintr\u00e4chtigt.

Dieses Cyanierungssystem wurde auch auf die palladiumfreie Cyanierung von 2-Phenylpyridinen angewendet (Schema 31). In fr\u00fcheren Studien von Chang und Kim war ein Palladiumkatalysator noch wichtig, um bei der Reaktion mit w\u00e4ssrigem Ammoniak die C-H-Bindung von 2-Phenylpyridin zu aktivieren.^[40] Mit Ammoniumiodid war die gleiche Umsetzung auch ohne Palladiumkatalysator m\u00f6glich.

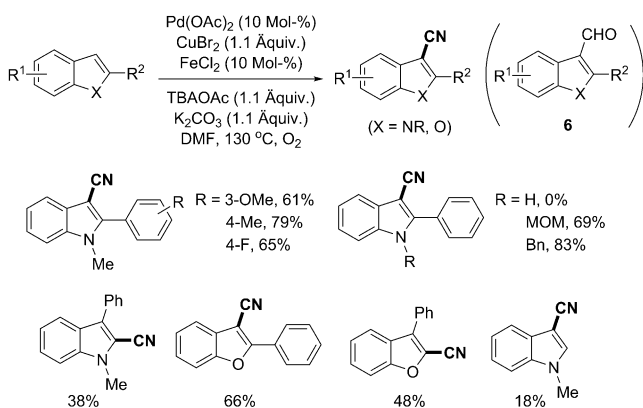


Schema 31. Cyanierung von 2-Phenylpyridinen und Benzo[*h*]chinolin in Abwesenheit von Palladiumspezies.

Diese konzeptionell neuen Cyanierungsverfahren, bei denen die CN-Einheit durch eine kombinierte Quelle in situ erzeugt wird, müssen noch einige Einschränkungen überwinden, um praktikabler zu werden: So müssen die mechanistischen Reaktionswege vollständig erforscht sein, um die Bildung der Cyangruppe zu verstehen. Auch die Notwendigkeit überstöchiometrischer Mengen an Kupferspezies muss umgangen werden; möglicherweise wird hierbei ein besseres Verständnis des Mechanismus helfen.

3.3. *N,N*-Dimethylformamid

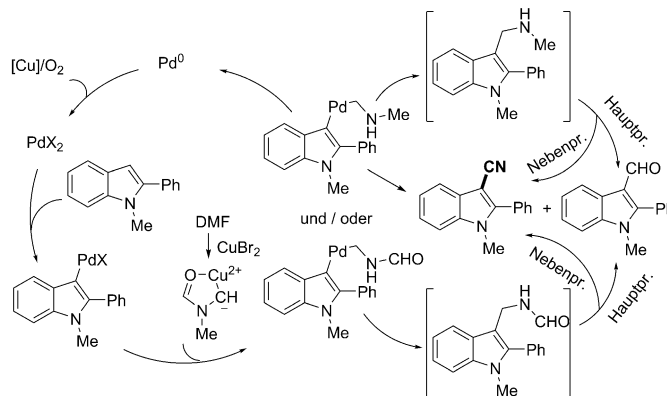
Ding und Jiao beschrieben 2011 eine Pd-katalysierte Cyanierung von Indolen allein mit DMF, aber die eher komplexen Reaktionsbedingungen erforderten zu viele verschiedene Reagentien und Additive (Schema 32).^[49] Eine



Schema 32. Cyanierung von Indolen und Benzofuranen mit DMF als CN-Quelle. MOM = Methoxymethyl.

Reihe von Indolen wurde auf diese Weise in der Gegenwart von Pd(OAc)₂, CuBr₂, FeCl₂, Tetrabutylammoniumacetat (TBAOAc) und K₂CO₃ in DMF und in O₂-Atmosphäre in die entsprechenden 3-Cyanindole umgesetzt. Während Palladium, Kupfersalze und eine O₂-Atmosphäre unabdingbar waren, verstärkten die Additive FeCl₂, K₂CO₃ und TBAOAc die Reaktionseffizienz und die Selektivität in Richtung des gewünschten 3-Cyanindols gegenüber dem Nebenprodukt 3-Formylindol. Erforderlich für die effiziente Synthese des 3-Cyanindols war ein 2-Arylsubstituent. Interessant war die

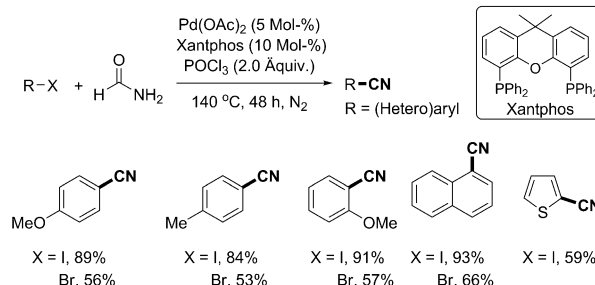
Cyanierung von 3-substituierten Indolen in 2-Position, wenn auch in geringen Ausbeuten. Nach experimentellen Studien wurde für diese Cyanierung und für den Reaktionsweg zum Nebenprodukt 3-Formylindol ein Mechanismus vorgeschlagen (Schema 33).



Schema 33. Postulierter Mechanismus für die Pd-katalysierte Cyanierung

3.4. Formamid

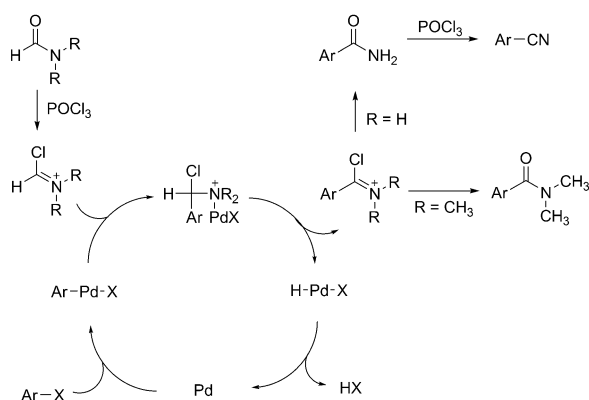
Bhanage und Mitarbeiter beschrieben 2011 eine Pd-katalysierte Cyanierung von (Hetero)arylhalogeniden mit Formamid (Schema 34).^[50] Ausgehend von der früheren



Schema 34. Cyanierung von (Hetero)arylen mit Formamid.

Aminocarbonylierung von Arylhalogeniden mit DMF^[51] erweiterten sie dieses Konzept auf die Cyanierung mit Formamid in der Gegenwart von Pd(OAc)₂, dem Xantphos-Liganden und POCl₃ in Formamid bei 140 °C und 48 h. Verschiedene Aryliodide und -bromide mit elektronenspendenden Substituenten ließen sich auf diese Weise mit hoher Effizienz cyanieren.

Weil die Reaktion von Aryliodiden mit DMF anstelle von Formamid unter sonst gleichen Bedingungen zu den aminocarbonylierten Produkten führte, wurde für die Cyanierung von Arylhalogeniden mit Formamid ein Benzamid als Zwischenstufe vorgeschlagen, das sequenziell zu den Benzoni-trilprodukten dehydratisiert wird (Schema 35).



Schema 35. Postulierter Mechanismus für die Pd-katalysierte Cyanierung mit Formamid.

4. Schlussfolgerungen

Bis vor kurzem war die Einführung einer Cyaneinheit in aromatische Verbindungen im Wesentlichen nur durch die Übergangmetallkatalysierte Cyanierung von Arylhalogeniden mit metallhaltigen CN-Quellen möglich. Die metallgebundenen Cyanierungsreagentien wie CuCN, KCN, NaCN, Zn(CN)₂, TMSCN oder K₄[Fe(CN)₆] sind jedoch toxisch und verursachen bei den Reaktionen stöchiometrische Mengen von Metallabfall. Außerdem deaktivieren die überschüssigen Cyanidionen unter den Reaktionsbedingungen den Übergangmetallkatalysator. Zur Lösung dieser Probleme wurde in den letzten Jahren eine Reihe von nichtmetallischen CN-Quellen getestet. Verschiedene organische CN-Quellen wurden auf ihre Eignung für die Cyanierung von Substraten wie Arylhalogeniden, Boronsäuren, Boronaten, Indolen und Arenen hin untersucht, und anschließend, wie in diesem Kurzaufsatz beschrieben, wurden die entsprechenden Benzonitrile hergestellt. Diese Umsetzungen machten deutlich, dass die nichtmetallischen CN-Quellen bei der Cyanierung einige Vorteile gegenüber den metallischen Cyanidvorstufen aufweisen. Noch wichtiger ist vielleicht, dass die organischen CN-Vorstufen leichter zugänglich sind als ihre metallischen CN-Gegenstücke. Zwar sind für die Entwicklung von praktikableren und selektiveren Cyanierungsmethoden mit nichtmetallischen CN-Quellen noch weitere intensive Forschungen nötig, jedoch sind allein schon die Fortschritte der letzten Jahre immens.

Diese Arbeit wurde vom star faculty program (KRF-2008-C00024) und dem MIRC (NRF-2011-0001322) unterstützt.

Eingegangen am 3. August 2012

Online veröffentlicht am 6. November 2012

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Otterberg

- [1] a) A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substance: Synthesis Patents, Applications*, 4. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, **2001**; b) J. S. Miller, J. L. Manson, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 563; c) F. F. Fleming, Q. Wang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035.

- [2] a) Z. Rappoport, *Chemistry of the Cyano Group*, Wiley, London, **1970**; b) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, VCH, New York, **1989**.
- [3] a) T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633; b) C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765.
- [4] a) K. W. Rosenmund, E. Struck, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *2*, 1749; b) J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433.
- [5] Repräsentative Beispiele: a) W. Zhou, L. Zhang, N. Jiao, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7228; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7094; b) T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6404; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6286; c) W. Zhou, J. Xu, L. Zhang, N. Jiao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2888; d) J. He, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4606.
- [6] a) G. P. Ellis, T. M. Romney-Alexander, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 779; b) P. Anbarasan, T. Schareina, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5049.
- [7] a) Y. Sakakibara, F. Okuda, A. Shimobayashi, K. Kirino, M. Sakai, N. Uchino, K. Takagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1985; b) B. A. Anderson, E. C. Bell, F. O. Ginah, N. K. Harn, L. M. Pagh, J. P. Wepsiec, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8224; c) C. Yang, J. M. Williams, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2837; d) H.-J. Cristau, A. Ouali, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2483.
- [8] a) T. Okano, M. Iwahara, J. Kiji, *Synlett* **1998**, 243; b) J. Zanon, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2890.
- [9] a) D. M. Tschaen, R. Desmond, A. O. King, M. C. Fortin, B. Pipik, S. King, T. R. Verhoeven, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 887; b) P. E. Maligres, M. S. Waters, F. Fleitz, D. Askin, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8193; c) M. Alterman, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7984; d) R. Chidambaram, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1441; e) R. S. Jensen, A. S. Gajare, K. Toyota, M. Yoshifuji, F. Ozawa, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8645; f) F. G. Buono, R. Chidambaram, R. H. Mueller, R. E. Waltermire, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5325; g) M. T. Martin, B. Liu, B. E. Cooley, Jr., J. F. Eaddy, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2555.
- [10] a) N. Chatani, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4714; b) M. Sundermeier, S. Mutyala, A. Zapf, A. Spannenberg, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 50.
- [11] a) T. Schareina, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2004**, 1388; b) S. A. Weissman, D. Zewge, C. Chen, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1508; c) T. Schareina, A. Zapf, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2585; d) O. Grossman, D. Gelman, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1189; e) T. Schareina, A. Zapf, W. Mägerlein, N. Müller, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1087.
- [12] a) A. Sekiya, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1975**, 277; K. Takagi, T. Okamoto, Y. Sakakibara, A. Ohno, S. Oka, N. Hayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3177; b) M. Sundermeier, A. Zapf, S. Mutyala, W. Baumann, J. Sans, S. Weiss, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1828.
- [13] T. D. Stewart, B. J. Fontana, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 3281.
- [14] R. J. H. Gregory, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649.
- [15] a) H. Ohno, A. Mori, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1993**, 975; b) M. Yan, Q.-Y. Xu, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 845; c) S. Verma, S. L. Jain, B. Sain, *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 882.
- [16] M. Sundermeier, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1700; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1661.
- [17] M. Sundermeier, A. Zapf, M. Beller, J. Sans, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6707.
- [18] T. Schareina, A. Zapf, A. Cotté, M. Gotta, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 777.
- [19] K. Ouchaou, D. Georjina, F. Taran, *Synlett* **2010**, 2083.
- [20] A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250.
- [21] E. J. Park, S. Lee, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2760.
- [22] F.-H. Luo, C.-I. Chu, C.-H. Cheng, *Organometallics* **1998**, *17*, 1025.

- [23] Z. Jiang, Q. Huang, S. Chen, L. Long, X. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 589.
- [24] a) H. Suzuki, T. Kobayashi, A. Osuka, *Chem. Lett.* **1983**, 589; b) K. Okuro, M. Furuune, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7606.
- [25] D. Yang, H. Yang, H. Fu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2348.
- [26] N. Sato, Q. Yue, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5831.
- [27] R. E. Murray, G. Zweifel, *Synthesis* **1980**, 150.
- [28] Z. Zhang, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4331.
- [29] I. Kamiya, J. Kawakami, S. Yano, A. Nomoto, A. Ogawa, *Organometallics* **2006**, 25, 3562.
- [30] a) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11260; b) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, 4, 979.
- [31] P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4725.
- [32] G. Kaupp, J. Schmeyers, J. Boy, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2467.
- [33] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333; b) K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2481.
- [34] P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 539; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 519.
- [35] a) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2229; b) H. Shimizu, M. Murakami, *Chem. Commun.* **2007**, 2855.
- [36] P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4217.
- [37] Y. Yang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5608.
- [38] X. Chen, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6790.
- [39] Übersichten: a) J. Muzart, *Tetrahedron* **2009**, 65, 8313; b) F. A. Abu-Shanab, S. M. Sherif, S. A. S. Mousa, *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 801.
- [40] J. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10272.
- [41] a) X. Jia, D. Yang, S. Zhang, J. Cheng, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4716; b) X. Jia, D. Yang, W. Wang, F. Luo, J. Cheng, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9470.
- [42] C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 335, zit. Lit.
- [43] a) S. Chiba, L. Zhang, G. Y. Ang, B. W.-Q. Hui, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2052; b) S. Chiba, L. Zhang, J.-Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7266.
- [44] X. Ren, J. Chen, F. Chen, J. Cheng, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6725.
- [45] G. Zhang, X. Ren, J. Chen, M. Hu, J. Cheng, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5004.
- [46] J. Kim, J. Choi, K. Shin, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2528.
- [47] K. V. V. K. Mohan, N. Narender, S. J. Kulkarni, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8015.
- [48] J. Kim, H. Kim, S. Chang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3924.
- [49] S. Ding, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12374.
- [50] D. N. Sawant, Y. S. Wagh, P. J. Tambade, K. D. Bhatte, B. M. Bhanage, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 781.
- [51] K. Hosoi, K. Nozaki, T. Hiyama, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2849.