

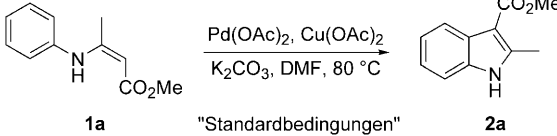
Palladium-katalysierte oxidative Cyclisierung von *N*-Aryl-Enaminen: von Anilinen zu Indolen**

Sebastian Würtz, Souvik Rakshit, Julia J. Neumann, Thomas Dröge und Frank Glorius*

Die Indol-Einheit gehört wegen ihres häufigen Auftretens in biologisch aktiven Naturstoffen und Pharmazeutika zu den wichtigsten Heterocyclen.^[1] Es gibt zwar bereits zahlreiche Verfahren zur Synthese und Derivatisierung von Indolen,^[2] dennoch bleibt die Entwicklung neuer, effizienterer Methoden von größtem Interesse. Die direkte oxidative C-C-Kupplung durch selektive Aktivierung zweier C-H-Bindungen^[3] ist eine vielversprechende Synthesestrategie und hat schon bedeutende Fortschritte zu verzeichnen.^[4,5] Anders als bei etablierten Kreuzkupplungen^[6] wie der Suzuki-Miyaura-Kupplung ist hierbei keine Präfunktionalisierung der Reaktionszentren vonnöten. So ermöglicht eine elektrophile aromatische Palladierung die direkte Funktionalisierung elektronenreicher aromatischer Anilinsubstrate, wobei Palladiumvermittelt oder -katalysiert unter sauren Reaktionsbedingungen Indolchinone^[7] oder Carbazole^[8] erhalten werden.^[9] Das geringe Substratspektrum, der oft nötige Einsatz stöchiometrischer Mengen an Palladiumkomplex und die häufig schlechten Ausbeuten schränken allerdings die Anwendbarkeit dieser Methode ein. Darüber hinaus konnten unter diesen sauren Bedingungen keine einfachen nichtanellierten Indole hergestellt werden.

Wir berichten hier über die effiziente Synthese funktionalisierter Indole aus kommerziell erhältlichen Anilinen durch Palladium-katalysierte intramolekulare, oxidative Kupplung. Da diese Cyclisierung nicht über eine elektrophile aromatische Palladierung verläuft, kann eine Vielzahl unterschiedlichster Aniline in dieser Reaktion eingesetzt werden. Als Modellreaktion untersuchten wir zunächst die Cyclisierung des 3-Anilinoacrylsäuremethylesters **1a** zum Indol **2a**. Bei einer Versuchsreihe zur Optimierung der Reaktionsbedingungen lieferten katalytische Mengen Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂ als Oxidationsmittel und K₂CO₃ als Base in DMF die besten Ergebnisse (Tabelle 1, Nr. 1). Unter diesen Reak-

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]

		
	1a	2a
Nr.	Abweichung von den „Standardbedingungen“	Ausb. ^[b] [%]
1	–	80 (72) ^[c]
2	kein Pd(OAc) ₂	< 5
3	Ag ₂ CO ₃ statt Cu(OAc) ₂	23
4	Benzochinon statt Cu(OAc) ₂	< 5
5	Benzochinon ^[d]	60
6	Cu(OAc) ₂ (2.1 Äquiv.)	47
7	Cs ₂ CO ₃ statt K ₂ CO ₃	64
8	kein K ₂ CO ₃	62
9	Toluol statt DMF	< 5
10	Toluol statt DMF bei 110 °C	32
11	HOAc statt DMF	< 5
12	Pd(TFA) ₂ statt Pd(OAc) ₂	75
13	PPh ₃ ^[d]	41
14	NaCl ^[e]	80

[a] Standardreaktionsbedingungen: **1a** (0.25 mmol), Cu(OAc)₂ (0.75 mmol), K₂CO₃ (0.75 mmol), Pd(OAc)₂ (10 Mol-%), DMF (3 mL), 80 °C, 14 h. [b] GC-Ausbeute. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt in Klammern. [d] Als Additiv (20 Mol-%). [e] Als Additiv (50 Mol-%).

tionsbedingungen wurde bereits bei 80 °C nach einer Reaktionszeit von 3 h vollständiger Umsatz der Ausgangsverbindung beobachtet (72 % Ausbeute an isoliertem Produkt), bei 140 °C verkürzt sich die Reaktionszeit auf unter 15 min, auch bei Verwendung von nur 5 Mol-% Pd(OAc)₂ (nicht gezeigt). Variation des Oxidationsmittels (Tabelle 1, Nr. 3–6), der Base (Tabelle 1, Nr. 7, 8) oder des Lösungsmittels (Tabelle 1, Nr. 9–11) führten zu niedrigeren Ausbeuten. Ein essigsäures Reaktionsmilieu führt zu rascher Zersetzung der Substrate und verhindert somit die Produktbildung (Tabelle 1, Nr. 11). Pd(TFA)₂ (TFA = Trifluoressigsäure) liefert vergleichbar gute Ergebnisse wie unter den optimierten Bedingungen (Tabelle 1, Nr. 12), wogegen PPh₃ als Additiv ein weniger reaktives Katalysatorsystem ergibt (Tabelle 1, Nr. 13). Interessanterweise haben Chloridanionen keinerlei nachteiligen Effekt auf die Umsetzung (Tabelle 1, Nr. 14).^[10]

Unter den Standardbedingungen kann eine Vielzahl unterschiedlich substituierter Aniline eingesetzt werden. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur und damit einhergehende Verkürzung der Reaktionszeit führt bei einigen Substraten zu höheren Ausbeuten (Tabelle 2). Eine Vielzahl elektronenschiebender (Tabelle 2, Nr. 2–8) und -ziehender Substituenten (Tabelle 2, Nr. 9–19) ergibt in guten Ausbeuten direkt die Indolprodukte. Diese sind vielseitige Bausteine für weitere Funktionalisierungen, z. B. moderne Kreuzkupplungen (Tabelle 2, Nr. 12–14).^[11,12] Die Möglichkeit, das Anilin-

[*] S. Würtz, S. Rakshit, J. J. Neumann, T. Dröge, Prof. Dr. F. Glorius
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-833-3202
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/research/glorius/welcome.html>

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der International Graduate School of Chemistry für großzügige finanzielle Unterstützung. Prof. Dr. M. Christl danken wir für mechanistische Anregungen und Dr. H. Luftmann sowie Dr. K. Bergander für Hilfe bei der Analytik.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802482> zu finden.

Tabelle 2: Substratspektrum.^[a]

Nr.	Produkt	Ausb. ^[b] [%]	Nr.	Produkt	Ausb. ^[b] [%]
1 ^[c]		72	11 ^[d]		74
2 ^[d]		82	12 ^[c]		53
3 ^[d]		68	13 ^[c]		76
(6-Me/4-Me)		(92:8 ^[e])	(6-Cl/4-Cl)		(88:12 ^[e])
4 ^[c]		72	14 ^[c]		64
5 ^[d]		62	15 ^[f]		54
6 ^[f]		64	16 ^[f]		52
7 ^[f]		68	17 ^[f]		64
		(>99:1 ^[e])			
8 ^[f]		64	18 ^[f]		70
9 ^[d]		78	19 ^[f]		65
10 ^[d]		74	20 ^[c]		85
(6-F/4-F)		(53:47 ^[e])			(>99:1 ^[e])

[a] Reaktionsbedingungen: Ausgangsverbindung (1 mmol), Cu(OAc)₂ (3 mmol), K₂CO₃ (3 mmol), Pd(OAc)₂ (10 Mol-%), DMF (12 mL), 0.5 h Reaktionszeit bei 140 °C, 12–16 h bei 80 oder 110 °C. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [c] 80 °C. [d] 110 °C. [e] Regioisomerenverhältnis über GC-Analyse bestimmt. [f] 140 °C.

Substrat über einen derart weiten Bereich zu variieren, ist ein besonderer Vorteil dieser Indolsynthese.

Im Falle der *meta*-substituierten Substrate **1** können zwei regioisomere Indole **2** gebildet werden. Erstaunlicherweise wird sowohl für den mesomer elektronenschiebenden Methoxysubstituenten als auch für den elektronenziehenden

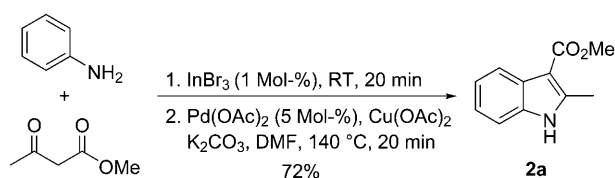
Acetylsubstituenten die ausschließliche Bildung des 6-substituierten Indol-Regioisomers beobachtet (Tabelle 2, Nr. 7, 15). Auch das Naphthylamin reagiert in guter Ausbeute von 85 % zu einem einzigen Regioisomer (Tabelle 2, Nr. 20). Während für Methyl- und Chlor-Substitution immer noch eine hohe Selektivität erhalten wurde, (Tabelle 2, Nr. 3, 13), führte der kleine Fluorsubstituent unselektiv zur Bildung des 4- und des 6-substituierten Regioisomers (Tabelle 2, Nr. 10). Offensichtlich ist der sterische Anspruch der Substituenten wichtiger für die Selektivität dieser Umsetzung als ihr elektronischer Charakter.

Die Variation des Enaminester-Fragments lieferte ebenfalls gute Ergebnisse (Tabelle 3). Dabei wurden verschiedene Carbonylverbindungen (Tabelle 3, Nr. 1,4,5) und ein 2-Aryl-substituiertes Indol gebildet (Tabelle 3, Nr. 6). Des Weiteren wurde bei einer Reaktion im 10-mmol-Maßstab demonstriert, dass die Verwendung von lediglich 2 Mol-% Palladium-Katalysator und von Kupfer(II)-acetat-Hydrat als Oxidationsmittel für die Reaktion ausreichend ist (Tabelle 3, Nr. 2,3). Ferner eröffnet die Reaktionsführung als Ein-Topf-Reaktion ausgehend von kommerziell erhältlichen Startmaterialien den raschen Zugang zu den entsprechenden Indolen (Schema 1).^[13] Anilin und Methylacetoacetat wurden hierbei mit InBr₃ (1 Mol-%)^[14] bei Raumtemperatur ohne Lösungs-

Tabelle 3: Variation der Enamin-Funktion.^[a]

Nr.	Produkt	Ausb. ^[b] [%]			
1 ^[c]		71			
2 ^[c,d]		70			
3 ^[e]		62			
4 ^[c]		79			
5 ^[f]		85			
6 ^[g]		68			

[a] Reaktionsbedingungen: Ausgangsverbindung (1 mmol), Cu(OAc)₂ (3 mmol), K₂CO₃ (3 mmol), Pd(OAc)₂ (5–10 Mol-%), DMF (12 mL). [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), 140 °C, 30 min. [d] Cu(OAc)₂·H₂O anstelle von Cu(OAc)₂. [e] Ausgangsverbindung (10 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (30 mmol), K₂CO₃ (30 mmol), Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), 140 °C, 17 h. [f] Pd(OAc)₂ (10 Mol-%), 140 °C, 24 h. [g] Pd(OAc)₂ (10 Mol-%), 180 °C (Mikrowellen), 1 h.

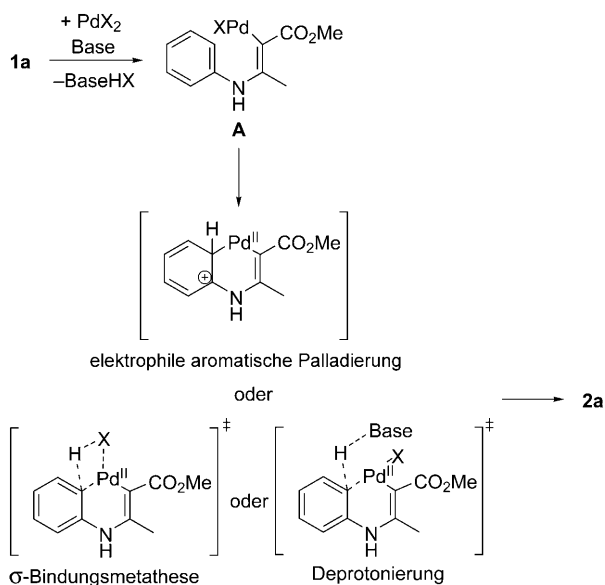


Schema 1. Ein-Topf-Synthese des Indols aus Anilin und Methylacetoacetat.

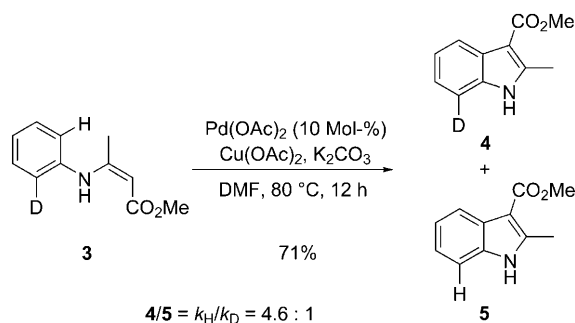
mittel innerhalb weniger Minuten zum entsprechenden Enaminocarboxylat umgesetzt, das anschließend unter Standardbedingungen in 72 % Ausbeute zum Indol cyclisiert wurde.

Bekanntermaßen reagieren *N*-Arylenamincarboxylate bevorzugt am α -C-Atom mit Elektrophilen;^[15] dies wurde kürzlich auch bei einer Palladium-katalysierten Kupplung von Enaminonen mit Arylboraten beobachtet.^[16] Ein plausibler Mechanismus (Schema 2) beginnt daher mit einer elektrophilen Palladierung am nucleophilen Enamin-Kohlenstoffatom,^[17] gefolgt von Deprotonierung. Der resultierende Palladium-Komplex **A** ist für eine elektrophile aromatische Palladierung^[18] oder eine intramolekulare C-H-Aktivierung wie σ -Bindungsmetathese^[19a,b] oder Basen-assistierte Deprotonierung geeignet.^[19,20] Anschließend reduktive Eliminierung erzeugt das Indolprodukt und einen Pd⁰-Komplex, der vom Oxidationsmittel Cu(OAc)₂ wieder zum Pd^{II}-Komplex oxidiert wird.

Die basischen Reaktionsbedingungen würden die Elektrophilie einer kationischen [PdX]⁺-Spezies absenken, weshalb ein elektrophiler aromatischer Palladierungsmechanismus unwahrscheinlich ist.^[5a] Zudem ergaben erste Konkurrenzexperimente mit *para*-substituierten Substraten **1**, dass elektronenschiebende Gruppen die Umsetzung verlangsamen,^[21] was in Einklang mit einer σ -Bindungsmetathese oder einer Basen-assistierten Deprotonierung ist, nicht aber mit einer elektrophilen Palladierung (Schema 2). Schließlich wird ein intramolekularer kinetischer Isotopeneffekt $k_H/k_D = 4.6:1$



Schema 2. Mögliche Mechanismen der Aktivierung der C-H-Bindung am aromatischen Ring des Anilins.



Schema 3. Konkurrenzexperiment zur Bestimmung des kinetischen Isotopeneffekts.

beobachtet (Schema 3), der ebenfalls eine σ -Bindungsmetathese oder eine Basen-assistierte Deprotonierung, jedoch keine elektrophile aromatische Palladierung stützt.

Ausgehend von kommerziell erhältlichen Anilinen haben wir eine effiziente, breit einsetzbare, direkte, oxidative Indolsynthese beschrieben, die zudem als Ein-Topf-Synthese durchgeführt werden kann. Kein Substrat dieser Untersuchung war vorher zu einem Indol cyclisiert worden. Somit ist diese Methode eine vielversprechende Alternative zu Heck-Kupplungen, die *ortho*-halogenierte Aniline benötigen.^[22] Erste mechanistische Untersuchungen sprechen eindeutig gegen eine elektrophile Palladierung des Arens und für einen σ -Bindungsmetathese- oder Deprotonierungsmechanismus. Ein tieferes Verständnis des Reaktionsmechanismus, die Verwendung von Luft als Oxidationsmittel und die Untersuchung präparativer Anwendungen sind Ziele unserer künftigen Forschung.

Experimentelles

Repräsentative Arbeitsvorschrift zur Indolsynthese: (Z)-Methyl-3-(phenylamino)but-2-enoat (**1a**; 191 mg, 1 mmol) wird mit Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 10 Mol-%), Cu(OAc)₂ (545 mg, 3 mmol) und K₂CO₃ (415 mg, 3 mmol) in DMF (12 mL) bei 80 °C unter Argon gerührt. Nach Reaktionsende (Kontrolle mit DC, GC oder GC/MS) wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit EtOAc (15 mL) verdünnt und über wenig Kieselgel filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit EtOAc (60 mL) gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/EtOAc 5:1) wird das Produkt **2a** als orangefarbener Feststoff erhalten (136 mg, 0.72 mmol, 72 %). Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[23]

Eingegangen am 27. Mai 2008

Online veröffentlicht am 13. August 2008

Stichwörter: C-H-Aktivierung · Heterocyclen · Indole · Oxidationen · Palladium

- [1] a) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278; b) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73; c) T. Kawasaki, K. Higuchi, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761. Physiologische Aktivität von Indolderivaten: d) M. C. Van Zandt, M. L. Jones, D. E. Gunn, L. S. Geraci, J. H. Jones, D. R. Sawicki, J. Sredy, J. L. Jacot, A. T. DiCioccio, T. Petrova, A. Mitschler, A. D. Podjarny, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3141. Neuere Naturstoffsynthesen von

- Indolalkaloiden: e) S. B. Herzon, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342; f) P. S. Baran, C. A. Guerrero, B. D. Hafenstein, N. B. Ambhaikar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3892; g) T. Yamashita, N. Kawai, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15038.
- [2] Übersichtsartikel über Indolsynthesen: a) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; b) G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045; siehe auch folgende Übersichtsartikel: c) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079; d) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. Einige aktuelle Indolsynthesen: e) M. Shen, B. E. Leslie, T. G. Driver, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5056; f) J. Takaya, S. Udagawa, H. Kusama, N. Iwasawa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4984; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4906; g) T. Pei, C.-y. Chen, P. G. Dormer, I. W. Davies, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4231; h) K. Alex, A. Tillack, N. Schwarz, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2337; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2304; i) O. Leogane, H. Lebel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 350.
- [3] E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318.
- [4] Verwendung von Indolderivaten bei dehydrierenden Kreuzkuppelungen (cross-dehydrogenative couplings, CDCs): a) T. Tsuchimoto, Y. Ozawa, R. Negoro, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4327; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4231; b) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6968; c) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578; d) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137; eine außergewöhnliche CDC von Indolen mit nichtfunktionalisierten Benzolderivaten: e) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172; f) D. R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072.
- [5] CDCs anderer Substrate: a) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633; b) K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14047; c) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904; d) M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586; e) M. Dams, D. E. De Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3512; f) K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5074; g) Y. Zhang, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1983; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1949; h) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 56; i) Z. Li, L. Cao, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6505.
- [6] a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) J. Hassan, M. Seignion, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [7] a) B. Åkermark, J. D. Oslob, U. Heuschert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1325; b) H. Hagelin, J. D. Oslob, B. Åkermark, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2413; c) H.-J. Knölker, N. O'Sullivan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1695; d) H.-J. Knölker, N. O'Sullivan, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10893; e) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, A. Wagner, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8267; f) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Synlett* **1999**, 596; g) S. Agarwal, S. Cämmerer, S. Filali, W. Fröhner, J. Knöll, M. P. Krah, K. R. Reddy, H.-J. Knölker, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1601.
- [8] a) B. Åkermark, L. Ebersson, E. Jonsson, E. Pettersson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1365; b) J. Knöll, H.-J. Knölker, *Synlett* **2006**, 651; c) M. P. Krah, A. Jäger, T. Krause, H.-J. Knölker, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3215; d) I. C. F. R. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7943; e) T. Watanabe, S. Ueda, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Chem. Commun.* **2007**, 4516.
- [9] Palladium-katalysierte Cyclisierung eines *N*-Aryl-substituierten, cyclischen Enaminons unter neutralen Bedingungen in 31% Ausbeute: a) H. Iida, Y. Yuasa, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2938; zweistufige Indolsynthese durch anodische Oxidation eines Enaminons in 35% Gesamtausbeute und weitere Cyclisierungen: b) W. Eilenberg, H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5023; photochemische Cyclisierungen zur Synthese tricyclischer Ketoindole: c) P.-J. Aragon, A.-D. Yapi, F. Pinguet, J.-M. Chezal, J.-C. Teulade, J.-P. Chapat, Y. Blache, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 659; d) C. Tietcheu, C. Garcia, D. Gardette, D. Dugat, J.-C. Gramain, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 965.
- [10] In oxidativen Heck-Reaktionen wirkt NaCl hingegen inhibierend, was darauf schließen lässt, dass hier ein anderer Mechanismus zum Tragen kommt.^[5d]
- [11] Suzuki-Reaktion mit Chlorindolen: a) A. Fürstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 290; b) N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1304; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1282.
- [12] Brom-Substituenten werden ebenfalls toleriert, allerdings wird zum Teil das debromierte Indolprodukt erhalten. Die Optimierung dieser Reaktion soll Gegenstand einer späteren Veröffentlichung sein.
- [13] Zur Demonstration der Wertschöpfung dieser Reaktion seien die Preise für Ausgangsverbindungen und Produkt gegeben (jeweils 99% von Sigma-Aldrich): Anilin: 1 L = 24 Euro; Acetessigsäureethylester: 1 kg = 37 Euro; Ethyl-2-methylindol-3-carboxylat (**2u**): 1 g = 60.60 Euro.
- [14] Z.-H. Zhang, L. Yin, Y.-M. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 184.
- [15] a) M. E. F. Braibante, H. T. S. Braibante, C. C. Costa, D. B. Martins, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8079; b) M. E. F. Braibante, H. S. Braibante, L. Missio, A. Andricopulo, *Synthesis* **1994**, 898.
- [16] H. Ge, M. J. Niphakis, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3708.
- [17] Auch Olefin-Palladium- π -Komplexe können in Erwägung gezogen werden: F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3364, zit. Lit.
- [18] A. M. Echavarren, B. Gómez-Lor, J. J. González, Ó. de Frutos, *Synlett* **2003**, 585.
- [19] a) D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066; b) D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880; c) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.
- [20] Einige alternative, aber weniger wahrscheinliche Mechanismen: Heck-Carbopalladierung: a) C. C. Hughes, D. Trauner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569; b) B. Glover, K. A. Harvey, B. Liu, M. J. Sharp, M. F. Tymoshenko, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 301; oxidative C-H-Addition über ein Pd^{IV}-Intermediat: c) A. J. Mota, A. Dedieu, C. Bour, J. Sufert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7171; π , η^1 -Wechselwirkung des Arens mit der Pd^{II}-Spezies: d) J. Cámpora, E. Gutiérrez-Puebla, J. A. López, A. Monge, P. Palma, D. del Río, E. Carmona, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3641.
- [21] Die folgende Reaktivitätsreihenfolge wurde dabei für *para*-Substituenten am aromatischen Ring des Anilins gefunden: Cl > H \approx Me > OMe. Details hierzu sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [22] Beispiele: a) N. Lachance, M. April, M.-A. Joly, *Synthesis* **2005**, 2571; b) U. S. Sørensen, E. Pombo-Villar, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 82; c) C. Chen, D. R. Lieberman, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2676.
- [23] S. Tanimori, H. Ura, M. Kirihata, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3977.