

Katalytische Funktionalisierung von Indolen in einer neuen Dimension

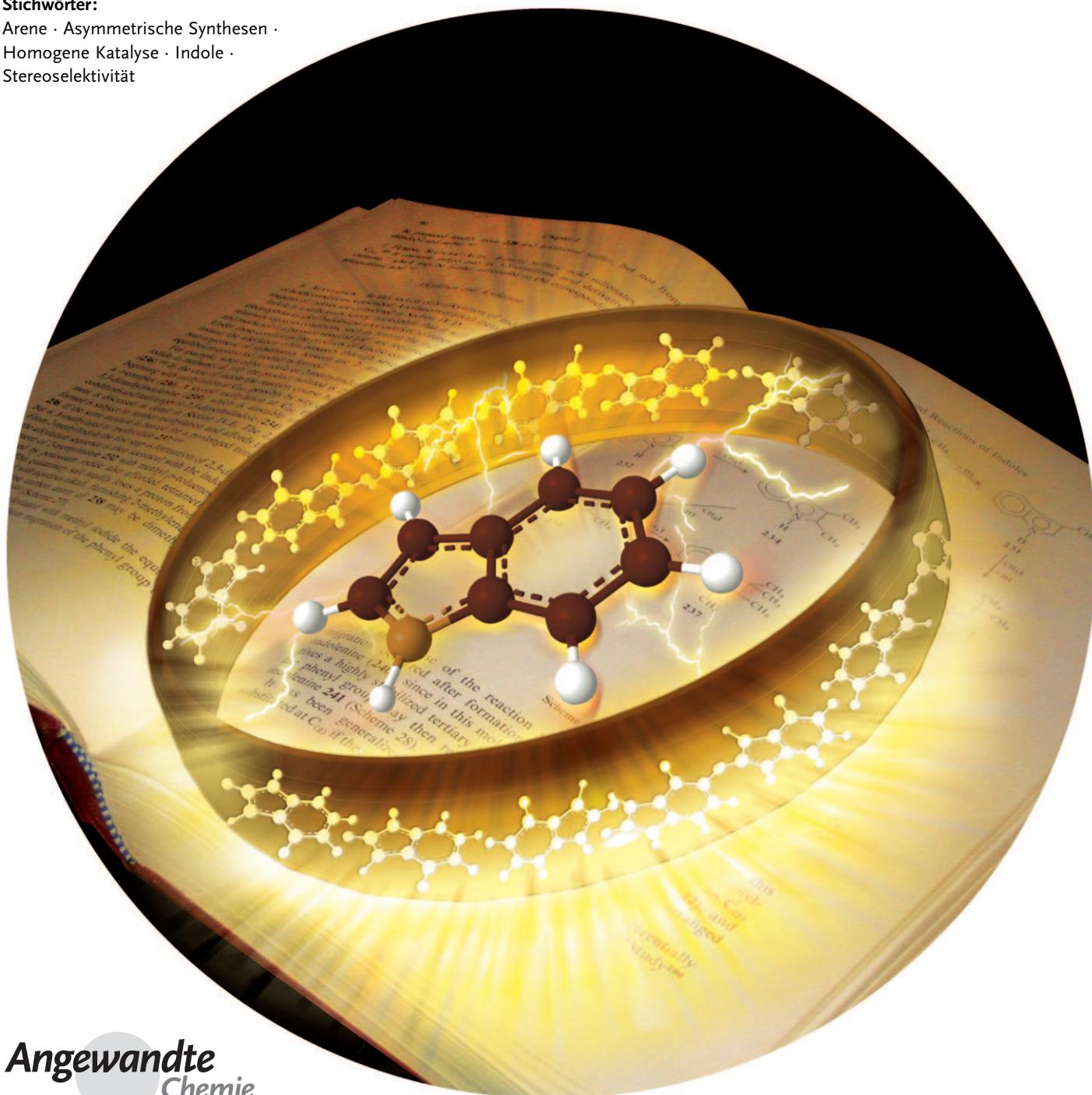
Marco Bandini* und Astrid Eichholzer

Stichwörter:

Arene · Asymmetrische Synthesen ·

Homogene Katalyse · Indole ·

Stereoselektivität



Vor 140 Jahren schlug Adolf von Baeyer die Struktur für eine heteroaromatische Verbindung vor, die die organische und medizinische Chemie nachhaltig veränderte: Indol. Nach mehr als einem Jahrhundert beeinflussen Indol selbst, ebenso wie natürliche Indolderivate, weitgehend die Entwicklung in der Synthesechemie. Vor allem die allgegenwärtige Präsenz des Indolrings in pharmazeutischen und agrochemischen Verbindungen sowie seine Verwendung in der Materialchemie sind ausschlaggebend für das anhaltende Interesse an der Entwicklung von neuen milden und effizienten Synthesestrategien für funktionalisierte Indolderivate. Dieser Aufsatz fasst die Fortschritte hinsichtlich der selektiven katalytischen Funktionalisierung von Indolen (durch C-C-Kupplung) aus den vergangenen vier Jahren zusammen.

1. Einleitung

Etymologisch betrachtet stammt das Wort „Indol“ – der Trivialname für Benzo[b]pyrrol – aus dem Lateinischen und setzt sich aus *indigo* und *oleum* zusammen, was auf die ursprüngliche Methode zur Isolierung der aromatischen Verbindung aus dem natürlichen Farbstoff Indigo (1869) zurückgeht.^[1] Seit damals wurde Indol zu einer „privilegierten Struktur“, die sowohl in den Materialwissenschaften, als auch in der Herstellung von Arzneimitteln, Duftstoffen, agrochemischen Produkten und Pigmenten ihre Anwendung fand.^[2] Die Bedeutung des Indols und sein breites Anwendungsspektrum rechtfertigen daher die Bezeichnung „Herr der Ringe“ unter den aromatischen Verbindungen (bezugnehmend auf den Roman von J. J. R. Tolkien).

In der Mitte der 1950er Jahre wuchs das Interesse an der Indolchemie deutlich als Folge der Entdeckung des Alkaloids Reserpin,^[3] das als eines der ersten Pharmaka zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems und geistigen Störungen eingesetzt wurde. In den 1960er Jahren wurde das äußerst effiziente Antitumormittel Vincrisitin entdeckt und die physiologische Bedeutung von Indolalkaloiden hinsichtlich ihrer entzündungshemmenden, beruhigenden und blutdrucksenkenden Wirkung erkannt.

Gegenwärtig liegen die wichtigsten Einsatzbereiche von Indolpharmakophoren in der Behandlung von Entzündungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems.^[4] Überdies ist auch die gegenwärtige Popularität der strukturell verwandten Carbazole zu erwähnen, die in der organischen Optoelektronik als photoleitende polymere *N*-Vinylcarbazole ihre Anwendung finden.

Seit der Entdeckung des Indols wurden große Anstrengungen unternommen, um neue und effizientere Ansätze für die Herstellung und Funktionalisierung dieses besonderen Heteroarens zu entwickeln.^[5] Folglich ist dieses Forschungsgebiet sehr ausgedehnt, und die Zahl betreffender Publikationen wächst nahezu exponentiell. Wenn man die letzten 112 Jahre betrachtet und mit SciFinder Scholar gezielt nach „Letters“ und „Reviews“ sucht, in denen Indol vorkommt, so wird diese Entwicklung schnell deutlich (Abbildung 1).^[6] Es ist natürlich anzumerken, dass ein beachtlicher Anteil dieser

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	9787
2. Einteilung des Aufsatzes	9788
3. Reaktionen an C-C-Mehrfachbindungen	9789
4. Reaktionen mit C=X-Bindungen	9800
5. Reaktionen mit C(sp ³)-Alkylierungsreagentien	9806
6. Arylierungen und Vinylierungen	9812
7. Diels-Alder-Reaktionen	9817
8. Zusammenfassung und Ausblick	9818

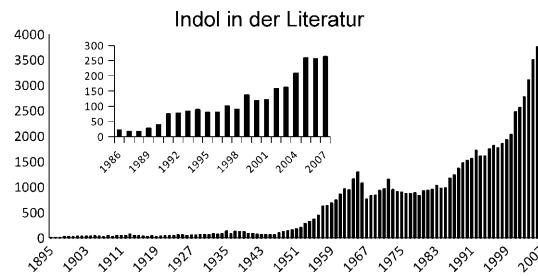


Abbildung 1. Zahl an Publikationen betreffend Indol (Quelle: SciFinder Scholar; Suche beschränkt auf „Letters“ und „Reviews“). Der Einschub zeigt die Zahl jener Publikationen, die sich mit der Synthese und/oder Funktionalisierung von Indolen beschäftigen (1986–2007).

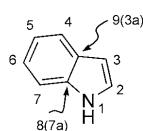
Veröffentlichungen (insgesamt mehr als 80 000) aus den Bereichen der medizinischen und der Agrochemie stammt, dennoch ist es eine Tatsache, dass die Zahl der Publikationen, die sich mit der Synthese und Funktionalisierung von Indolen befassen, in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat (siehe Einschub in Abbildung 1).

Man kann durchaus behaupten, dass wir momentan hinsichtlich der chemischen Modifizierung von Indolringen in eine neue Dimension eintreten, in der die Nachhaltigkeit und die Effizienz zu Hauptzielen werden. Die Verbindung von innovativen Ansätzen in homogener und heterogener Katalyse mit alternativen Reaktionsmedien und ungewöhnlichen Derivatisierungsreagentien ist zum Erreichen dieser Ziele

[*] Dr. M. Bandini, A. Eichholzer
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna
Department of Chemistry „G. Ciamician“
via Selmi 2, Bologna 40126 (Italien)
Fax: (39) 051-209-9456
E-Mail: marco.bandini@unibo.it
Homepage:
<http://www.ciam.unibo.it/organi/MarcoBandini/index.html>

unumgänglich. Die Entwicklung direkter und selektiver Synthesen wird durch die Vielfältigkeit und Komplexität der pharmakologisch aktiven Indolderivate zu einer großen Herausforderung.^[7]

Indol ist ein elektronenreiches Heteroaren, was sich in einer im Vergleich zu Benzol erhöhten Reaktivität hinsichtlich elektrophiler aromatischer Substitutionen widerspiegelt. Diese Eigenschaft sollte stets beachtet werden, wenn man mit derartigen Verbindungen arbeitet: Während das Spektrum an möglichen Reaktionen gegenüber Benzol und ähnlichen Verbindungen erweitert wird, ist eine sorgfältige Wahl der Reaktionsbedingungen und Additive unumgänglich, wenn Mehrfachsubstitutionen vermieden werden sollen. Die reaktivste Position am Indolsystem für elektrophile Substitutionen ist C3 (ca. 10¹³ mal reaktiver als Benzol),^[8] allerdings ist die Nucleophilie von N1 ($pK_S(NH)$ -Werte zwischen 12.36 und 19.50 in H₂O)^[9] und C2 durchaus zu berücksichtigen, wenn man die gesamte Reaktivität betrachten will, vor allem im Fall von Verbindungen, die an C3 einen Substituenten tragen (Schema 1).



Schema 1. Nummerierung des Indolsystems.

Die starke Zunahme an Publikationen seit 2000 kann mit dem steigenden Interesse an katalytischen asymmetrischen Friedel-Crafts-Alkylierungen (FCA) von Arenen in Verbindung gebracht werden.^[10] In den letzten Jahren wurde die Fähigkeit bestimmter chiraler Katalysatoren entdeckt, enantiodiskriminierende Reaktionsschritte in elektrophilen aromatischen Substitutionen zu steuern. Diese Katalysatoren eröffnen somit einen direkten Zugang zu benzylierten Stereozentren, deren Aufbau als schwierig gilt.^[11] Das Indolsystem betreffend, gilt vor allem eine Veröffentlichung von Johannsen aus dem Jahr 1999 als bahnbrechend, in der eine enantioselektive Friedel-Crafts-Reaktion mit chiralen (Tol-Binap)-Kupfer(I)-Komplexen beschrieben wird.^[12a] Wenig später wurden die Fähigkeiten der Organokatalyse in Hinblick auf asymmetrische Friedel-Crafts-Reaktionen unter Beweis gestellt, und schon im Jahr 2002 beschrieben MacMillan und Mitarbeiter eine elegante und effiziente enantioselektive Michael-Addition von Indolen an Enale mithilfe chiraler Imidazolidinone.^[12b] Derzeit nimmt das Interesse an asymmetrischen Friedel-Crafts-Reaktionen von Indolen

immer noch zu, was an mehr als 30 Publikationen allein im Jahr 2008 zu erkennen ist.

Es ist allerdings erstaunlich, dass trotz der zahlreichen und äußerst umfassenden Artikel, die sich mit der Bildung von Indolringen befassen,^[13] nur wenige Berichte in der Literatur zu finden sind, die sich mit der Funktionalisierung von Indolen auseinandersetzen,^[14] besonders in Hinsicht auf katalytische Transformationen.^[15]

Dieser Aufsatz hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Fortschritte der letzten Jahre und den aktuellen Stand der Forschung auf diesem Gebiet aufzuzeigen, wobei ein besonderes Augenmerk auf der Bildung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen liegt. Die ebenfalls bedeutsamen oxidativen und reduktiven Prozesse an Indolen sowie Kreuzkupplungen aktiverer Indolderivate (z. B. halogenierte Indole)^[16] sollen, ebenso wie die Friedel-Crafts-Acylierung,^[17] in diesem Beitrag nicht behandelt werden.

Es ist auch gleich vorwegzunehmen, dass es – wenn man dieses umfassende Gebiet konsequent abhandeln möchte – in einigen Bereichen zu geringfügigen inhaltlichen Überlagerungen mit bereits publizierten Übersichten kommen kann. Der vorliegende Aufsatz soll eine kritische Auswahl neuester Methoden darstellen, und es liegt nicht in der Absicht der Autoren, alle Beispiele der gegenwärtigen chemischen Literatur zu diesem Thema enzyklopädisch aufzulisten.

2. Einteilung des Aufsatzes

Die Indolchemie ist derart vielfältig, dass eine vollständige Abdeckung dieses Gebiets im Rahmen eines Aufsatzes kaum möglich scheint. Einige aktuelle Tendenzen in der organischen Chemie – zum Beispiel Katalyse, Umweltverträglichkeit und Selektivität – können aber bei der Auswahl von Beispielen aus der chemischen Literatur als Anhaltspunkte dienen (Abbildung 2a).

Bei der Vorbereitung dieses Aufsatzes wurden die folgenden Kriterien angewendet, auch wenn die einzelnen Konzepte nicht immer strikt gegeneinander abzugrenzen sind:

- **Katalyse:** Verwendung von chemischen Additiven in substoichiometrischen Mengen (10 Mol-%), um die Kinetik und Selektivität einer Reaktion positiv zu beeinflussen. Obwohl Katalysatormengen über 10 Mol-% nicht mehr dieser Definition entsprechen, können Reaktionen, bei



Marco Bandini promovierte im Jahr 2000 an der Universität Bologna (Italien) unter der Anleitung von Prof. Achille Umani-Ronchi. Nach Forschungsaufenthalten an der Universität North Carolina in Chapel Hill (Prof. M. R. Gagné) und an der Universität York (Dr. D. Macquarrie, Marco-Polo-Stipendium) nahm er eine Stelle als Hochschulassistent an der Universität Bologna an. Seine Forschungsaktivitäten umfassen die Entwicklung von Homogen- und Heterogenkatalysatoren für asymmetrische Transformationen.



Astrid Eichholzer, geboren in Friesach (Österreich), erhielt ihr Diplom 2006 an der Karl-Franzens-Universität Graz und arbeitet zurzeit an ihrer Doktorarbeit an der Universität Bologna (Italien) unter der Anleitung von Prof. Achille Umani-Ronchi. Im Jahr 2008 verbrachte sie einen fünfmonatigen Forschungsaufenthalt an der Universität Cambridge (Großbritannien) in der Gruppe von Dr. M. J. Gaunt. Momentan entwickelt sie inter- und intramolekulare Ringschlussreaktionen für die Synthese von polycyclischen aromatischen Verbindungen.

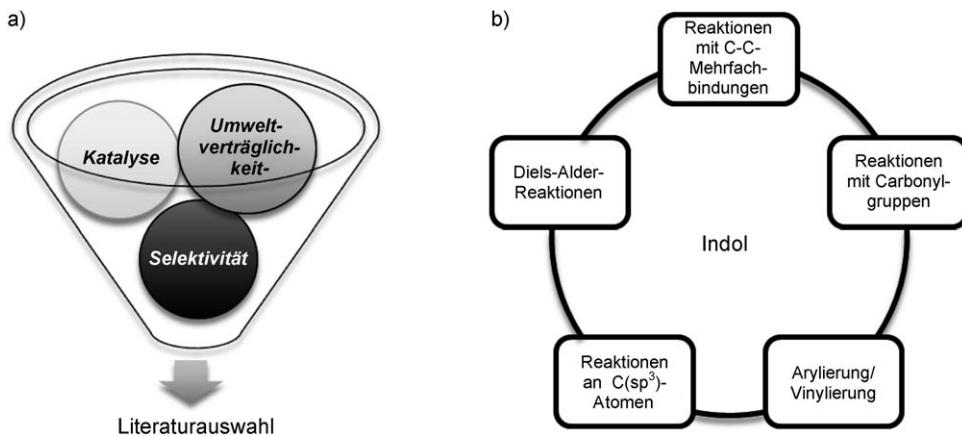


Abbildung 2. a) „Filterkriterien“ bei der LiteratURAUSWAHL. b) Für diesen Aufsatz ausgewählte Reaktionsarten.

denen bis zu 20 Mol-% des Katalysators zugesetzt werden, noch als katalytische Prozesse betrachtet werden.

- **Umweltverträglichkeit:** Dieser Punkt wird durch Reaktionsparameter bestimmt, die zu einer Minimierung von giftigen und gefährlichen Abfallprodukten, und/oder zu einer deutlichen Energieersparnis führen. Zu diesen Parametern zählen alternative Reaktionsmedien, die Rückgewinnung des Katalysators, die Atomökonomie („atom economy“) eines Prozesses sowie niedrige Reaktionstemperaturen und kurze Reaktionszeiten.
- **Selektivität:** Chemo- und Regioselektivität sind grundlegende Aspekte in Friedel-Crafts-Alkylierungen, vor allem im Zusammenhang mit elektronenreichen Heteroarenen. Darüber hinaus haben in den letzten Jahren stereochemische Aspekte eine immer größere Bedeutung gewonnen.

Wir sehen unsere Hauptaufgabe als Autoren darin, das Thema derart aufzubereiten, dass dieser Aufsatz als Fortbildungsmaterial für junge Forscher dienen kann, die sich für Indolchemie interessieren. Zu diesem Zweck werden auch generelle Aspekte der einzelnen Themen in den jeweiligen Einleitungen näher beschrieben. Ein besonderes Augenmerk wird auf die Möglichkeiten und Einschätzungen der hier vorgestellten Synthesen gelegt, um so den Blick auf die noch ungelösten Aufgaben in diesem Forschungsbereich zu lenken.

Dieser Aufsatz ist in fünf Hauptthemengebiete unterteilt (Abbildung 2b): Additionen an C-C-Mehrbindungen (Abschnitt 3), Additionen an Carbonyl- und ähnliche Gruppen (Abschnitt 4), Reaktionen an elektrophilen C(sp³)-Zentren (Abschnitt 5), direkte Arylierungen und Vinylierungen (Abschnitt 6) sowie Diels-Alder-Cycloadditionen (Abschnitt 7).

3. Reaktionen an C-C-Mehrbindungen

3.1. Michael-Additionen

3.1.1. Einleitung

Das β-(3-Indolyl)carbonyl/(nitro)-Motiv ist eine wertvolle Struktureinheit zur Synthese einer Reihe von Indolderivaten für zahlreiche medizinische Anwendungen.^[18] Die konju-

gierte Addition von Indolen an elektronenarme Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen stellt einen einfachen und direkten Zugang zu derartigen Struktureinheiten dar (Schema 2). Die Verwendung katalytischer Mengen von entweder Brønsted- oder Lewis-Säuren führt generell zu einer Aktivierung des Michael-Akzeptors. In jedem Fall sollte auf die Stärke des jeweiligen Aktivators bei der Addition an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen ge-



Schema 2. Katalytische Michael-Friedel-Crafts-Reaktionen von Indolen (EAG: COX, NO₂).

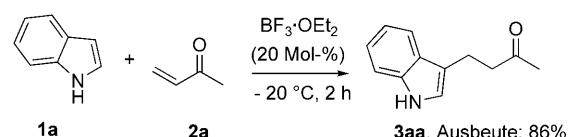
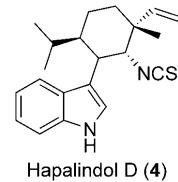
achtet werden, um eine hohe Regioselektivität zu erlangen (1,4- gegenüber 1,2-Additionen) und unerwünschte Dimerisierungs- und Polymerisierungsprozesse weitgehend zu unterbinden.

Die inter- und intramolekulare Michael-Friedel-Crafts-Alkylierung^[19] ist wahrscheinlich der in diesem Jahrzehnt am besten untersuchte Ansatz zur katalytischen selektiven Funktionalisierung von Indolen. Aus der großen Gruppe der Michael-Akzeptoren werden besonders Enale und Enone zur Indolfunktionalisierung herangezogen. Dennoch erlangten auch Nitroolefine in letzter Zeit eine beachtliche Popularität, vor allem weil die resultierenden β-Nitroindolyl-Verbindungen vielseitig in der Alkaloidsynthese einsetzbar sind.

3.1.2. α,β-Ungesättigte Ketone

Bahnbrechende Untersuchungen hinsichtlich der katalytischen 1,4-Addition von Indolen an Enone umfassen in erster Linie die Verwendung von Tonkatalysatoren^[20a] und BF₃·OEt₂.^[20b] Das Substratspektrum war aber eng, und hauptsächlich kam Methylvinylketon (MVK, **2a**; Schema 3) zum Einsatz.

In der Folge beschrieben Kerr und Mitarbeiter eine allgemeine Michael-Indolalkylierung mit Yb(OTf)₃ (2.5 Mol-%) als effizientem Katalysator, die in der Synthese von Hapalindol D (**4**)^[21] genutzt wurde.



Schema 3. Bahnbrechende Lewis-Säure-katalysierte konjugierte Addition von Indol an MVK (Lit. [20b]).

Heutzutage hat die konjugierte Addition von elektronenreichen Arenen (hauptsächlich Indole) an Enone einen derartigen Stellenwert erlangt, dass diese Reaktion als Tauglichkeitstest für neue Lewis/Brønsted-Säure-Katalysatoren herangezogen wird; seit dem Jahr 2005 sind mehrere Dutzend einschlägiger Beiträge hierzu veröffentlicht worden. Die Reaktion mit Modellsubstraten (z.B. nichtsubstituierte Indole oder Indole mit elektronenliefernden Substituenten sowie Alkyl-/Arylenone) ist generell thermodynamisch begünstigt. Indole mit elektronenziehenden Substituenten wie Cyan- oder Nitrogruppen sind weniger reaktionsfreudig. Obwohl elektrophile aromatische Substitutionen bevorzugt an C3 ablaufen, können durchaus auch Reaktionen an C2 und N1 auftreten, sofern C3-substituierte Indole eingesetzt werden.^[22]

Die Katalysatoren für diesen Prozess reichen von Lewis-Säuren über homogene und heterogene Brønsted-Lowry-Säuren bis hin zu molekularen organischen Verbindungen. In Tabelle 1 werden verschiedene katalytische Methoden hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit in der Kondensation von Indol (**1a**) mit MVK (**2a**) als Modellreaktion verglichen.

Tabelle 1: Katalytische Michael-Friedel-Crafts-Alkylierung von **1a** mit **2a**.

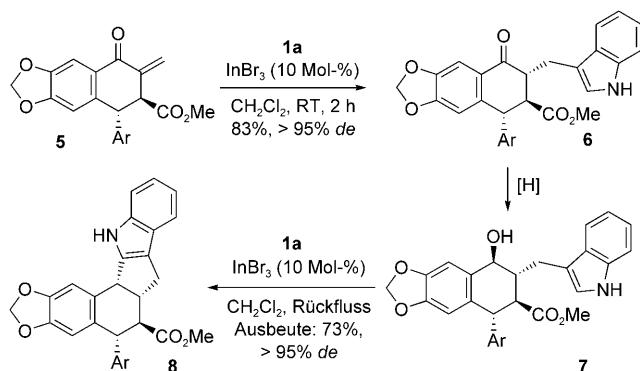
Kat. (%)	Solvans	t [h] (T [°C])	Ausbeute 3 aa [%]	Lit.
Hf(OTf) ₄ (1)	CH ₃ CN	2 (RT)	90	[23a]
Sml ₃ (10)	CH ₃ CN	1 (80)	95	[23b]
Sml ₃ -Kieselgel (10)	CH ₃ CN	0.02 ^[a]	90	[23c]
I ₂ (1) ^[b]	–	0.1 (RT)	76	[23d]
Gal ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	1 (RT)	90	[23e]
hν (350 nm)	CH ₂ Cl ₂	18 (RT)	46	[23f]
ZnBr ₂ -HPA (0.1 g)	CH ₃ CN	4 (80)	89	[23g]
ZnBr ₂ -FAP (0.1 g)	CH ₃ CN	4 (80)	94	[23h]
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (0.5)	H ₂ O	0.2 (RT)	100	[23i]
Nano-TiO ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	3 (RT)	92	[23j]
[PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂] (2)	[bmim]BF ₄ ^[c]	5 (100)	94	[23k]
Kieselgel-Na (20) ^[d]	H ₂ O	24 (30)	96	[23l]
Kieselgel-Sc-IL (20) ^[e]	H ₂ O	4 (RT)	96	[23m]
Al(DS) ₃ ·3H ₂ O (10)	H ₂ O	24 (RT)	20	[23n]
Pyrrolidin (30) ^[f]	CH ₂ Cl ₂	6 (RT)	92	[23o]
AuCl ₃	DCE	0.05 (RT)	95	[23p]
MgClO ₄ /FeCl ₃ (10) ^[c]	MeOH	12 (RT)	96	[23q]

[a] Mikrowellenbestrahlung bei 680 W. [b] Verwendung von 5-Cyanindol (**1b**). [c] Verwendung von Chalkon (**2b**). [d] In Gegenwart von [DBIIm]SbF₆. [e] In Gegenwart von [DBIIm]SbF₆ (20 Mol-%). [f] Verwendung von HClO₄ (30 Mol-%) als Cokatalysator. Verwendung von 5-Methyl-3-hexen-2-on (**2c**).

Während in bahnbrechenden Arbeiten fast immer lösliche Lewis-Säure-Katalysatoren im Mittelpunkt standen, geht die derzeitige Tendenz aufgrund strengerer Umwelt- und Sicherheitsstandards in der Feinchemikalienproduktion hin zur Verwendung von wiederverwendbaren, festphasengebundenen Lewis-Säure-Katalysatoren, sauren anorganischen Feststoffen, alternativen Reaktionsmedien (Wasser, ionische Flüssigkeiten) und UV- und Mikrowellenstrahlung.

Die regioselektive Reaktion von Indolen mit Enonen haben sich kürzlich Floren, Bertounesque und Mitarbeiter in

der Synthese von pharmakologisch aktiven, gewinkelten heterocyclischen Lignanen (**8**) zunutze gemacht.^[24] Sie beschrieben die elegante Anwendung einer Indium(III)-katalysierten FCA^[25] von verschiedenartig funktionalisierten Indolen mit Methylthiiferat-Estern wie **5** (Schema 4). Dabei wurden gute Ausbeuten und Diastereomerüberschüsse über 95 % *de* erzielt.



Schema 4: Indiumkatalysierte Friedel-Crafts-Alkylierungen als Schlüsselemente in der Synthese gewinkelter Lignane **8**. Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂.

Die Bedeutung von Indol in pharmazeutischer und Naturstoffchemie verdeutlicht ein Zitat von MacMillan: „... the indole framework has become widely identified as a ‘privileged’ structure or pharmacophore, with representation in over 3000 natural isolates and 40 medicinal agents of diverse therapeutic action.“^[12b] Viele dieser Indolderivate haben ein benzylisches Stereozentrum, sodass die konjugierte Addition von Indolen an α,β-ungesättigte Ketone zu einer Plattform für die Entwicklung neuer chiraler Katalysatoren geworden ist. Generell beruht der enantiodiskriminierende Schritt entweder auf nichtkovalenten (Metallkatalyse, Brønsted-Säure-Katalyse) oder kovalenten Wechselwirkungen (Aminokatalyse)^[26] zwischen dem Katalysator und der Carbonylgruppe (Abbildung 3).

Indol-Katalysator-Wechselwirkungen sind seltener als Carbonyl-Katalysator-Aktivierungsmodi, doch es sind diesbezüglich in der Literatur einige Beispiele für difunktionelle Katalysatoren zu finden.

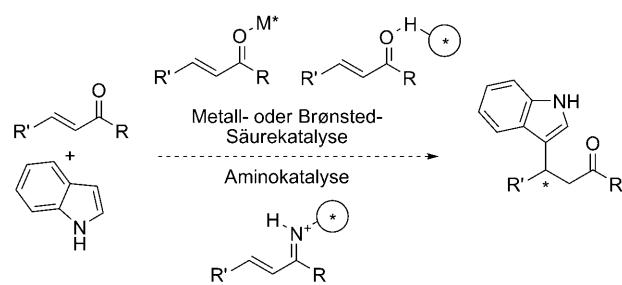


Abbildung 3: Aktivierung durch Metallzentren und metallfreie Aktivierung in der Michael-Addition von Indolen an Enone. Chiralitätszentren sind mit (*) gekennzeichnet.

Die Chemoselektivität (1,2- gegenüber 1,4-Addition) ist mit Enonen als Reaktionspartnern nur von mäßiger Bedeutung, da einfache Keto-Carbonylgruppen über eine geringfügige Tendenz zur 1,2-Addition von Indolen verfügen; folglich sind die 1,4-Prozesse hier generell bevorzugt. Die Gründe für die relativ späte Entwicklung effizienter katalytischer Systeme für asymmetrische Prozesse liegen in erster Linie 1) in der Stereodifferenzierung der enantiotopen Seiten des Michael-Akzeptors aufgrund der sterischen Ähnlichkeit der Carbonylsubstituenten (Metallkatalyse) und 2) in der schwierigen Bildung sperriger Katalysator-Substrat-Intermediate (Organokatalyse; Abbildung 4).

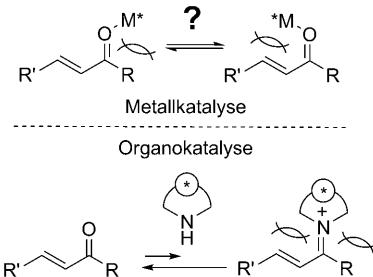


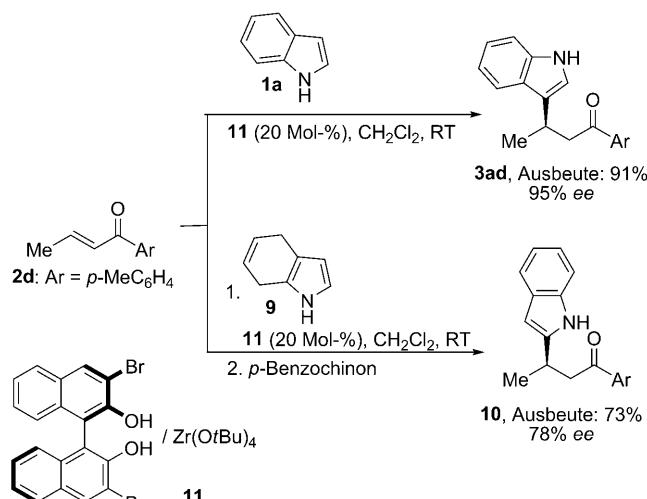
Abbildung 4. Welcher Katalysator eignet sich für asymmetrische Indol-Enon-Kondensationen?

Im Jahr 2003 stellten Bandini und Umani-Ronchi eine bahnbrechende Errungenschaft auf dem Gebiet der asymmetrischen konjugierten Addition von Indolen an Enone mithilfe des Metallkatalysators $[Al(salen)Cl]/lut$ vor.^[27] Anschließend befassten sich lediglich Pedro und Mitarbeiter mit diesem anspruchsvollen Thema, indem sie die Aktivität von (R) -3,3'-Br₂-Binol/Zr(OrBu)₄ (20 Mol-%) in Michael-Additionen von Indolen und 4,7-Dihydroindolen (**9**) an Enone untersuchten.^[28] Dieser Ansatz öffnet einen indirekten Zugang zu C2-alkylierten Indolen (**10**) mit guten bis ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen (bis 93 % ee im Fall der C3-Alkylierung und 78 % ee für die C2-Alkylierung). Die Tatsache, dass lediglich offenkettige α,β -ungesättigte Arylketone als Substrate eingesetzt werden können, stellt jedoch einen ernsthaften Nachteil dieser Methode dar (Schema 5).

Im Unterschied zu einfachen Enonen ziehen potenziell zweizähnige α,β -ungesättigte Ketone große Aufmerksamkeit in der stereospezifischen Alkylierung von Indolen auf sich. Der große Vorteil derartiger Elektrophile gegenüber den einzähnigen Enonen liegt in der Möglichkeit einer starren Bindung an dikationische chirale Lewis-Säuren, die zu einer besseren Stereodifferenzierung führt.

Dieses Feld wurde 2001 von Jørgensen und Mitarbeitern beschriften, die eine hoch stereoselektive Bildung von β -Indolylketostenen durch die Reaktion von Indolen mit β,γ -ungesättigten α -Ketostenen in der Gegenwart von 2–10 Mol-% *t*Bu-box/Kupfer(II)-triflat beschrieben.^[29]

Dieser Bereich wird nun hauptsächlich durch Kombinationen aus Kupfer(II)-triflat und box-Liganden (**12**) beherrscht, auch wenn die Verwendung von chiralen Sc^{III}-box-Komplexen zu interessanten Ergebnissen geführt hat. In



Schema 5. Zirconium(IV)-Binol-katalysierte enantioselektive Synthese von C2- und C3-funktionalisierten Indolen durch Michael-Additionen mit dem Keton **2d**.

diesem Zusammenhang wurde das Augenmerk hauptsächlich auf die Entdeckung neuer zweizähniger (O,O- und O,N)-Elektrophile (**13–18**) gelegt, die für eine große Substratpalette hohe Enantiomerenüberschüsse garantieren. In Abbildung 5 sind einige Michael-Akzeptoren und chirale Lewis-Säuren für die stereoselektiven Michael-Friedel-Crafts-Alkylierung angeführt. Hinsichtlich der Kupferkatalyse sind vor allem die Studien von Palomo (**12a/13**),^[30a] Kim (**12b/14**),^[30b] und Sing (**12c/15**)^[30c] zu erwähnen, in denen mit variablen Katalysatormengen (5–20 Mol-%) hohe Enantioselektivitäten erzielt wurden (>90 % ee). Vergleichbar effizient wurden α,β -ungesättigte Acylphosphonate **16**,^[31a,b] α,β -ungesättigte 1-Acylimidazole **17**^[31c] und β,γ -ungesättigte α -Ketoester **18**^[31d]

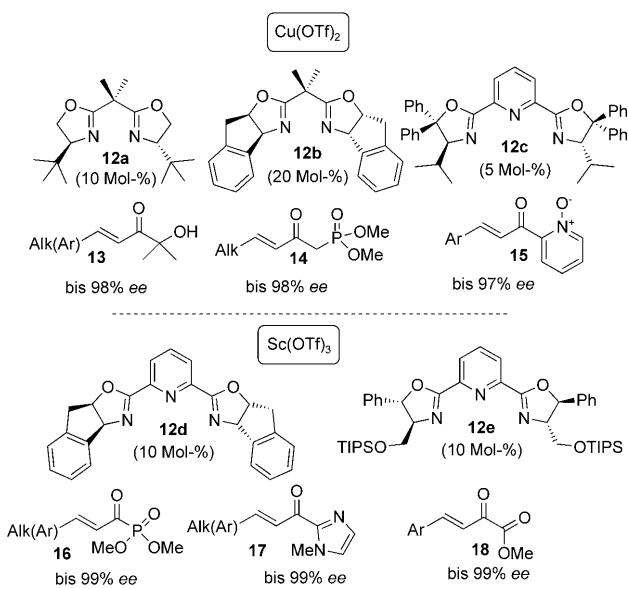


Abbildung 5. Kupfer(II)- und Scandium(III)-Komplexe für die enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen.

durch chirale Sc^{III} -box(**12d,e**)-Katalysatoren (10 Mol-%) umgesetzt.

Bis dato hat die Suche nach asymmetrischen metallkatalysierten Michael-Additionen von Indolen an nichtchelatisierende Ketone wegen der genannten Schwierigkeiten (Abbildung 4) nur eine Handvoll von Beispielen erbracht. Organokatalytische Ansätze erschienen sogar noch weniger geeignet, da die klassische Aktivierung über LUMO-Absenkung durch Bildung eines Iminiumions im Fall der Ketone aufgrund von sterischer Hinderung nicht günstig ist (Abbildung 4, unten).^[23d]

In diesem Zusammenhang haben Melchiorre^[32a] und Chen^[32b] einen Durchbruch erzielt, indem sie erkannten, dass sich chirale primäre Ammoniumsalze wegen ihres geringeren Raumbedarfs als Kandidaten für die asymmetrische organokatalysierte 1,4-Addition von Indolen an Enone anbieten (Abbildung 6).^[26a]

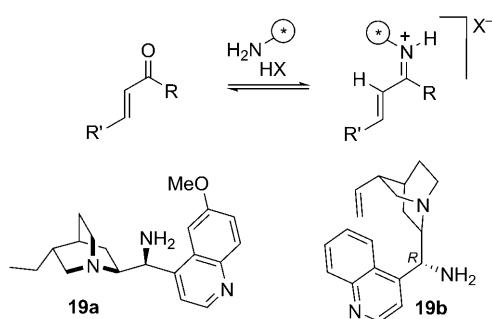


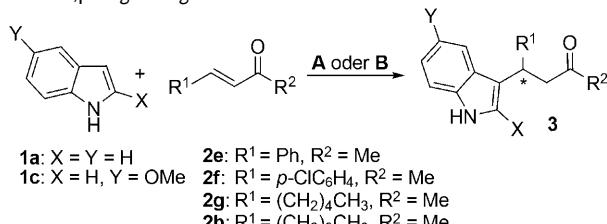
Abbildung 6. Der Einsatz von primären Aminen als Katalysatoren minimiert die sterische Hinderung in der Aktivierung von Enonen als Iminiumionen.

Die große Bedeutung der Gegenionen in der asymmetrischen Aminokatalyse ist umfassend dokumentiert (asymmetric counteranion-directed catalysis, ACDC). Die ACDC wurde von List^[33] vorgestellt und von Melchiorre und Mitarbeitern erfolgreich angewendet. Sie kombinierten 9-Amino-9-desoxyepihydrochinin (**19a**; 20 Mol-%) mit d-N-Boc-Phg (40 Mol-%) und erhielten somit ein katalytisch hoch aktives Salz, das eine Reihe von Indol-Enon-Kombinationen erfolgreich umsetzte. Die Verwendung von N-geschützten Aminosäuren als Brønsted-saure Cokatalysatoren setzte die Umsatzfrequenz des Prozesses (Reaktion bei 70 °C) im Vergleich zu der von Chen verwendeten Säure $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (Reaktion bei 20–200 °C) deutlich herab, führte jedoch zu höheren Enantiomerenüberschüssen (Tabelle 2).

In den letzten Jahren wurden schwache Katalysator-Substrat-Wechselwirkungen auch im Bereich der Organokatalyse immer bedeutender, vor allem durch die weite Verbreitung von chiralen Brønsted-Säuren.^[34] Nach der Veröffentlichung eines bahnbrechenden Beitrags von Jacobsen und Mitarbeitern im Jahr 1998^[35] fanden neue chirale Brønsted-Säuren ihre Anwendung in wichtigen stereoselektiven Prozessen.

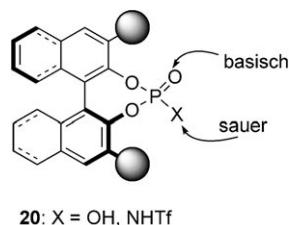
Aus diesem Aufsatz geht hervor, dass sich die Indolchemie oftmals die Brønsted-Katalyse zunutze macht (z.B. mit den chiralen Binaphthol-Phosphorsäuren **20**), um die ge-

Tabelle 2: Aminokatalyse in der enantioselektiven Alkylierung von Indolen mit α,β -ungesättigten Ketonen.^[a]



Indol	Keton	Methode	Ausbeute [%]	ee [%]
1a	2e	A	>95	87
1a	2e	B	72	62
1a	2f	A	92	89
1b	2f	B	99	70
1a	2g	A	91	93
1a	2h	B	74	78

[a] Methode A: **19a**/Boc-d-Phg-OH (20/40 Mol-%), Toluol, 70 °C. Methode B: **19b**/TfOH (30/60 Mol-%), CH_2Cl_2 /iPrOH.

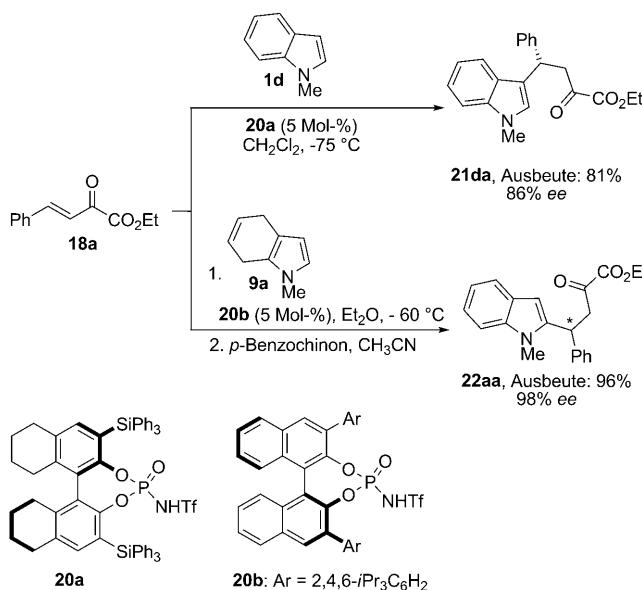


20: X = OH, NHTf_2

wünschten Alkylierungsprodukte in möglichst enantiomerreiner Form zu erhalten.^[36] Die Einführung sperriger Gruppen (wie Aryl- oder SiR₃-) in 3- und 3'-Position des Binol-Gerüsts erzeugt eine chirale Umgebung nahe der Reaktionspartner, die sich im Allgemeinen aufgrund der doppelten Wirkung der Phosphorsäureeinheit (als Brønsted-Säure und -Base) in einer günstigen räumlichen Anordnung befinden. Ein derartiger Ansatz wurde zur stereoselektiven Kondensation von Indolen mit strukturell verschiedenen Enonen mit unterschiedlichem Erfolg angewendet. Einfache α,β -ungesättigte Ketone erwiesen sich immer noch als Herausforderung in Michael-Additionen mit Indolen, und Zhou, He und Mitarbeiter erzielten in Gegenwart von Octahydrobinaphthol(H₈-Binol)-Phosphorsäure (2 Mol-%) lediglich bescheidene Enantiomerenüberschüsse (bis 56 % ee).^[37,38]

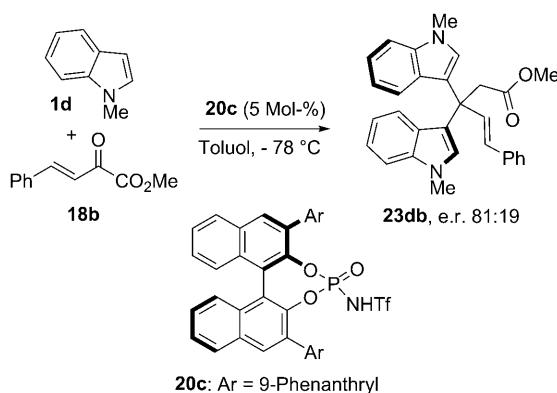
Hingegen erwiesen sich aktivierte β,γ -ungesättigte α -Ketoester **18** als geeignete Elektrophile in der Katalyse mit chiralen Brønsted-Säuren, wie Rueping^[39a] und You^[39b] anschaulich demonstriert haben. Unter Verwendung der Binol-N-Triflylphosphoramido **20a,b** gelangen hoch stereoselektive C3-Alkylierungen von Indolen und C2-Funktionalisierungen von 4,7-Dihydroindolen (Schema 6).

Eine interessante Atropisomerie trat in der von Rueping vorgestellten, durch chirale Brønsted-Säuren katalysierten Alkylierung von Indolen auf. In diesem Fall gelang es durch gezielte Abstimmung der stereoelektronischen Eigenschaften des Katalysators, die Chemoselektivität der Reaktion (1,2-gegenüber 1,4-Addition) zu steuern. Insbesondere das sper-



Schema 6. Asymmetrische Alkylierung von Indolen und 4,7-Dihydro-indolen in Gegenwart von chiralen Brønsted-Säuren.

riige Phosphorsäureamid **20c** ermöglichte die selektive 1,2-Addition von **1d** an **18b**. Erstaunlicherweise wurde das Addukt **23db** in Form einer Atropisomerenmischung im Verhältnis 81:19 isoliert. Vom mechanistischen Standpunkt aus kann die beobachtete Stereoinduktion durch die Bildung eines engen Ionenpaares aus dem Anion des Katalysators und der positiv geladenen Spezies, die sich durch die Eliminierung der Hydroxygruppe aus dem 1,2-Addukt bildet, erklärt werden (Schema 7).



Schema 7. Organokatalysierte enantioselektive Synthese des atropoisomeren Bisindols **23 db**.

3.1.3. α,β -Un gesättigte Aldehyde

Enale gelten als äußerst anspruchsvolle elektrophile Reaktionspartner in der katalytischen Alkylierung von Indolen. Die deutlich höhere Reaktivität der Carbonylgruppe im Vergleich zum Enon-Analogon ist ausschlaggebend dafür, dass die chemoselektive 1,4-Addition immer noch eine nicht

vollständig gelöste Aufgabe darstellt. In der Tat laufen Zwei-, Drei- und Mehrfachalkylierungen nahezu simultan ab, was Anwendungen in der Synthese entgegensteht (Abbildung 7).^[40] Die Existenz dieses Problems wird durch das Fehlen von effizienten metallkatalysierten chemoselektiven Michael-Additionen von Indolen an Enale in der Literatur verdeutlicht.

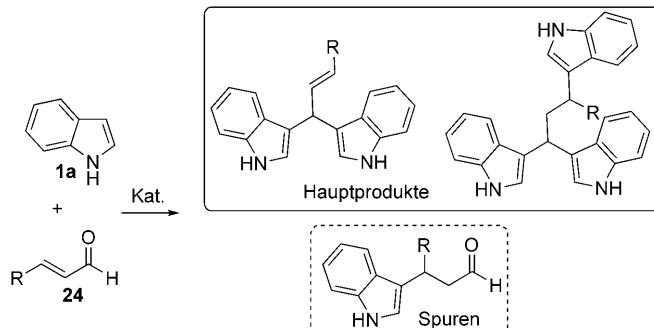


Abbildung 7. Chemoselektivität bei der konjugierten Addition von Indolen an Enale.

Ein neuer Lösungsansatz für diese schwierige Aufgabe beruht auf der Verwendung der einfach zugänglichen chiralen Imidazolidinone **25**, die in der Lage sind, α,β -ungesättigte Aldehyde durch LUMO-Herabsetzung zu aktivieren.^[12b,41] Hierbei kommt es zur Bildung eines chiralen Iminiumions **26**, das 1) die β -Position elektrophil aktiviert, 2) einen nukleophilen Angriff auf die Carbonyleinheit verhindert und 3) aufgrund der stereochemischen Anordnung der Gruppen R¹–R³ zu einer effizienten Unterscheidung der diastereotopen Seiten von **26** führt (Abbildung 8).

Nach dieser wichtigen Veröffentlichung wurde das Prinzip von der gleichen Arbeitsgruppe noch weiter auf einen organokatalytischen Kaskadenprozess (mit **25c**)^[42a] sowie auf die selektive C2-Funktionalisierung von elektronisch desaktivierten Indolen ausgedehnt. Im letztgenannten Fall liegt das

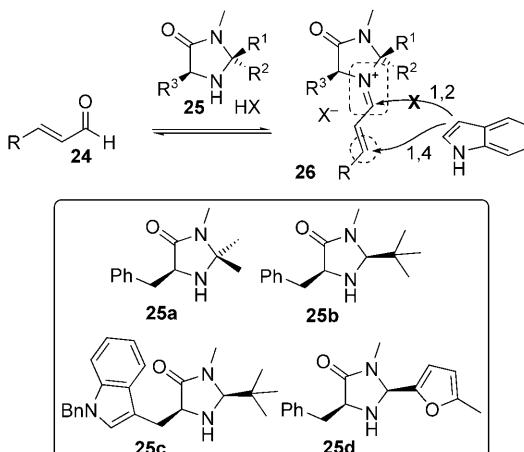
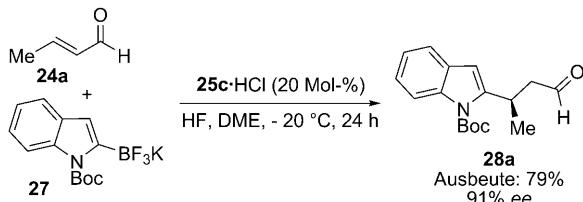


Abbildung 8. Durch den Einsatz der chiralen Imidazolidinone **25a–d** wird die 1,4-Addition von Indolen an Enale gegenüber der 1,2-Addition begünstigt.

N-Boc-geschützte Indolderivat in Form des Trifluorborats **27** vor, das mit Crotonaldehyd (**24a**) in Gegenwart eines von Tryptophan abgeleiteten Katalysators **25c** und Flusssäure (1 Äquiv.) zu dem Alkylierungsprodukt **28a** reagiert (Schema 8).^[42b]



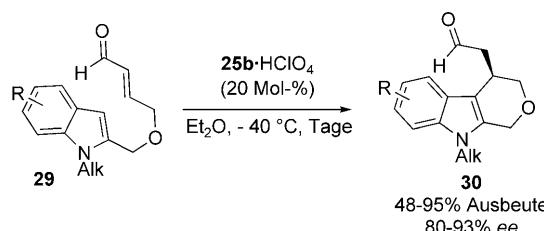
Schema 8. Enantioselective organokatalytische C2-Alkylierung von Indolen unter Verwendung von Trifluorboratsalzen.

Das gestiegene Interesse an enantioselektiven organokatalytischen 1,4-Additionen von Indolen an Enalen^[43] kann unter anderem auf die mögliche Verwendung der Produkte in der Synthese biologisch aktiver Verbindungen zurückgeführt werden. In diesem Zusammenhang kann eine Arbeit von King, Meng und Mitarbeiter als Beispiel angeführt werden. Sie überprüften die von MacMillan vorgestellten Reaktionsbedingungen für die Funktionalisierung von substituierten Indolen mit neuartigen α,β -verzweigten cyclischen Enalen.^[44a] Die dabei resultierenden Alkylierungsprodukte dienten als Substrate für die Synthese potenzieller selektiver Hemmer der Serotoninwiederaufnahme. Darüber hinaus untersuchten Fréchet und Mitarbeiter verkapselfte Organokatalysatoren (**25b**, Pyrrolidinderivat) in löslichen, stark verzweigten Polymeren hinsichtlich ihrer Verwendung in der stereoselektiven Iminium-Enamin-Katalyse. In einem Beispiel gelang eine raffinierte mehrstufige Friedel-Crafts-Alkylierungssequenz, die ausgehend von **1d** zu hohen Enantiomerenüberschüssen führte.^[44b]

Erst vor kurzem stellten Xiao und Mitarbeiter eine rutheniumkatalysierte Tandemsequenz aus Kreuzmetathese und Hydroarylierung vor, die eine intramolekulare konjugierte Addition von Indolen an Enale umfasste.^[45a] Der Schlüsselschritt liegt in der enantioselektiven organokatalysierten Ringschlussreaktion, in der die α,β -ungesättigten Aldehyde **29** intramolekular in Gegenwart des Katalysators **25b** und HClO_4 (20 Mol-%) zu Tetrahydropyrano[3,4-*b*]indolen (THPI, **30**) reagieren.^[45b] Diesem neuartigen Ansatz kommt wegen der äußerst hohen Enantioselektivitäten (80–93 % ee) große Bedeutung zu, auch wenn lange Reaktionszeiten (im Bereich von Tagen) erforderlich sind (Schema 9). Darüber hinaus untersuchten dieselben Autoren die intramolekulare Michael-Addition von Indolen an Dialkyl-3-oxoprop-1-enylphosphonat mit ähnlichen Resultaten (**25b**-TFA als Katalysator).^[45c]

3.1.4. α,β -Ungesättigte Carbonsäurederivate

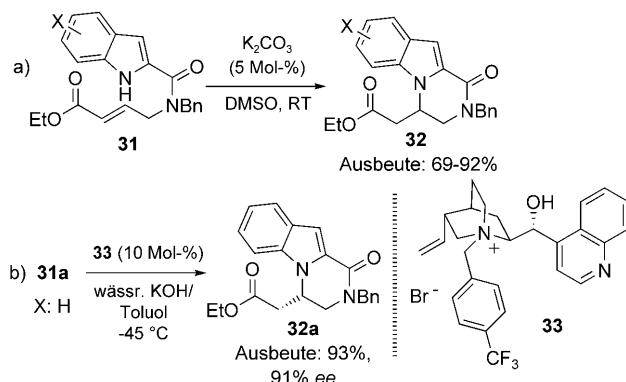
Carbonsäurederivate mit Indolsystemen sind eine wichtige Substanzgruppe in der medizinischen und Agrochemie.^[46]



Schema 9. Enantioselektive Synthese der THPIs **30** durch intramolekulare organokatalytische Michael-Addition eines Indols an ein Enal.

Unglücklicherweise ist ein direkter Zugang über eine herkömmliche katalytische Michael-Addition oftmals nicht möglich, da gewöhnliche ungesättigte Carbonsäurederivate kaum zu 1,4-Additionen mit Indolen neigen.^[47]

Kürzlich gelang aber die intramolekulare konjugierte Addition des Indolstickstoffatoms an α,β -ungesättigte Ester (Hydroaminierung). Dieser unter Basenkatalyse (5 Mol-%, K_2CO_3 , DMSO)^[48a] verlaufende regioselektive Ringschluss lieferte, ausgehend von den Indolestern **31**, innerhalb weniger Minuten bei Raumtemperatur die 3,4-Dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-one **32** in hohen Ausbeuten (Schema 10a).



Schema 10. Intramolekulare Aza-Michael-Addition von Indolen unter Basenkatalyse (a) und als stereoselektive Variante (b).

Kurz darauf wurde eine enantioselektive Variante dieser Aza-Michael-Reaktion vorgestellt, in welcher der intramolekulare Ringschluss enantioselektiv unter Phasentransferkatalyse erfolgte. In diesem Beispiel wurde die Acidität des Protons am Indolstickstoffatom von **31** genutzt, um die Reaktivität des Indolsystems unter basischen Bedingungen zu erhöhen. Die Deprotonierung führte zur Bildung eines starren engen Ionenpaares mit dem chiralen Cinchona-Ammonium von **33** (10 Mol-%), das die hohen Enantiomerenüberschüsse bis 91 % ee ermöglicht (Schema 10).^[48b]

Die geringe Reaktivität von α,β -ungesättigten Carbonsäurederivaten in säurekatalysierten Michael-Friedel-Crafts-Alkylierungen wurde durch den Einsatz von Benzylidenmalonaten **34** als hoch reaktiven Michael-Akzeptoren umgangen. Jørgensen und Mitarbeiter hatten im Jahr 2001 die Effizienz dieser Substrate mit elektronenarmen C-C-Doppelbindungen in der enantioselektiven Alkylierung von Indolen

in Gegenwart chiraler Kupfer(II)-box-Komplexe demonstriert.^[49] Die zweizähnig bindenden Malonatderivate passen perfekt zu den Koordinationsstellen des dikationischen Kupfer(II)-Komplexes (siehe Abbildung 5), und ihre Anlagerung ergibt Lewis-Säure-Base-Addukte **35a** mit starrer Konformation und folglich eine effiziente Stereodifferenzierung (Abbildung 9).

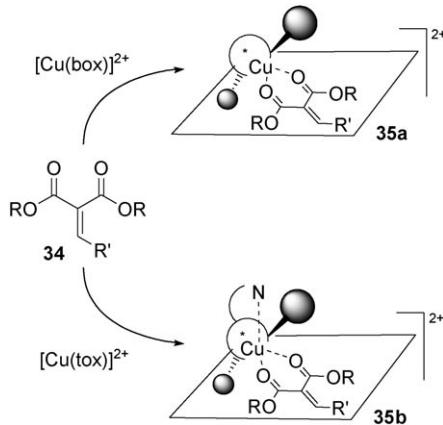
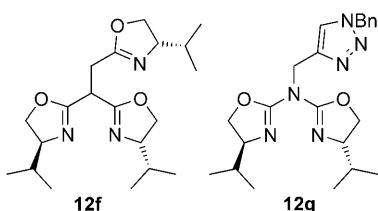


Abbildung 9. Koordination von $[\text{Cu}^{II}(\text{box})]$ - und $[\text{Cu}^{II}(\text{tox})]$ -Komplexen an die Michael-Akzeptoren **34**.

Weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet führten zu der Entdeckung, dass die dreizähnigen Trisoxazolin(tox)-^[50a,b] und Azabis(oxazolin)-Liganden **12f** bzw. **12g** die Enantioselektivität deutlich verbessern (ursprünglich wurden 69 % ee erreicht).^[49]



Es wird angenommen, dass diese Verbesserung auf der Bildung fünffach koordinierter Kupferkomplexe **35b** beruht. Beweise für die Rolle dieser zusätzlichen Koordinationsstelle kamen von Reiser und Mitarbeitern,^[50c,d] die den Einfluss des Ligand/Metall-Verhältnisses auf das Ergebnis der Michael-Addition hervorhoben. Die Methode ist allerdings auf aromatische Malonatderivate beschränkt (**34**, R' = Ar), da entsprechende aliphatische Analoga (z.B. R' = Me) zu deutlich niedrigeren Enantiomerenüberschüssen führten. Die Anwendung eines derartigen Protokolls auf Ethentri-carboxylate wurde ebenfalls beschrieben.^[50e]

3.1.5. Nitroolefine

Die nucleophile konjugierte Addition von Indolen an Nitroolefine **36** ist bereits seit langem bekannt.^[51] Diese Reaktion eröffnet einen Zugang zu einer Reihe von Bausteinen

für die Synthese von Indolalkaloiden. Als Beispiel können in diesem Zusammenhang die β-Indolynitroalkane **37** angeführt werden, die einfach in Melatonin-Analoga **38a**, 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carboline (THBCs, **38b**) und „Triptane“ **38c** umgewandelt werden können (Abbildung 10).

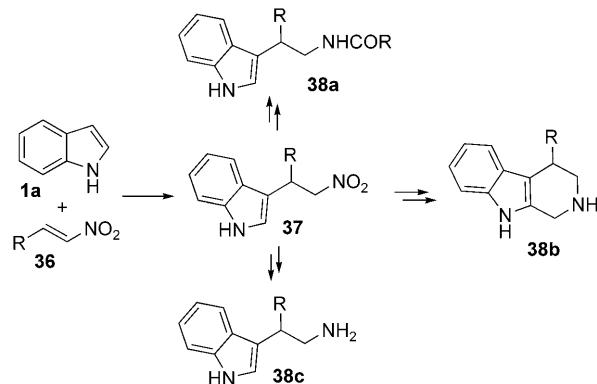
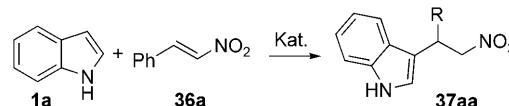


Abbildung 10. Indolynitroalkane: wertvolle Zwischenstufen in der organischen Synthese.

Trotz der ausgeprägten Fähigkeit der Nitroolefine, als Michael-Akzeptoren zu agieren,^[52] verläuft die nichtkatalysierte Reaktion nur schleppend und mit geringen Umsätzen. Aus diesem Grund wurden große Anstrengungen unternommen, geeignete Katalysatorsysteme für diese Art von Reaktionen zu finden. In Tabelle 3 sind kürzlich veröffentlichte Michael-Friedel-Crafts-Additionen von Indolen an Nitroalkane angeführt, wobei die Kondensation von **1a** und (*E*)-Nitrostyrol (**36a**) als Modellreaktion diente.

Für Tabelle 3 wurden Beispiele ausgewählt, die der allgemeinen Tendenz zur Verwendung alternativer Reaktionsmedien (wie Wasser) sowie der heterogenen Säurekatalyse

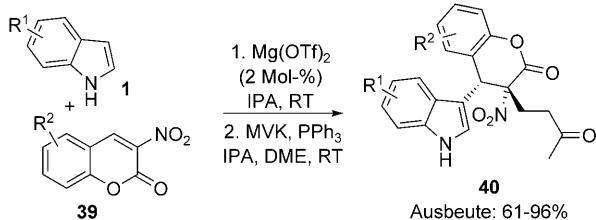
Tabelle 3: Entwicklungen in der katalytischen Michael-Addition von Indol an **36a**.



Kat. (%)	Solvans	t [h] (T [°C])	Ausbeute 37aa [%]	Lit.
I ₂ (30)	Et ₂ O	2 (RT)	99	[53a]
H ₄ [Si(W ₃ O ₁₀) ₃] (20)	CH ₃ CN	0.25 (RT)	90	[53b]
Sml ₃ (10)	CH ₃ CN	1 (RT)	95	[23b]
CeCl ₃ ·7H ₂ O-SiO ₂ (30)	– ^[a,b]	8 (RT)	96	[53c]
SA (10)	– ^[a]	0.5 (60)	96	[53d]
Selectfluor (10)	CH ₃ CN	3 (RT)	92	[53e]
NaHSO ₄ -SiO ₂ (10)	CH ₃ CN	2 (RT)	92	[53f]
SiO ₂ , MW	–	0.02 (– ^[c])	95	[53g]
– ^[d]	H ₂ O	5 (100)	85	[53h]
CTH (10)	H ₂ O	14 (RT)	93	[53i]
BiOClO ₄ (9)	CH ₃ CN	1.5 (RT)	88	[53j]
H ₃ PWO ₄₀ (– ^[c])	H ₂ O	18 (RT)	82	[23k]

[a] Reaktion ohne Solvens. [b] In Gegenwart von an einen festen Silicaträger gebundenem NaI (30 Mol-%). [c] Keine Angabe. [d] Kein Additiv.

Rechnung tragen. Eine interessante Anwendung der katalytischen Michael-Addition von Indolen an Nitroolefinen wurde in der Synthese von funktionalisierten 3,4-Dihydrocumarinen beschrieben.^[54] Diese Arbeit dokumentiert eine Mg(OTf)₂-katalysierte konjugierte Addition von Indolen an 3-Nitrocumarine **39** und MVK unter Bildung der mehrfach funktionalisierten Produkte **40** in 61–96 % Ausbeute und mit hoher Selektivität für die *cis*-Isomere (Schema 11).



Schema 11. Sequentielle Michael-Addition zur Synthese von Indol-Hydrocumarinen.

Enantioselektive Kondensationen von Indolen mit Nitroalkenen wurden erst vor kurzem mit [Al(salen)Cl]/py (10 Mol-%) als chiralem Katalysator vorgestellt.^[55] Im Fall von 2-Arylindolen wurden nur relativ geringe Enantioselektivitäten erzielt (bis 63 % ee). Durch Übergang von Katalysator-Substrat-Systemen, die lediglich an einem Punkt miteinander wechselwirken, zu Systemen, in denen eine Zweipunktwechselwirkung möglich ist, ließen sich die Reaktionsgeschwindigkeit und die Enantioselektivität deutlich verbessern (Abbildung 11). Diesbezüglich gab es eine parallele Weiterent-

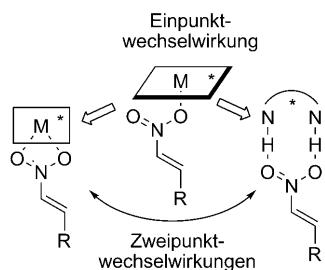
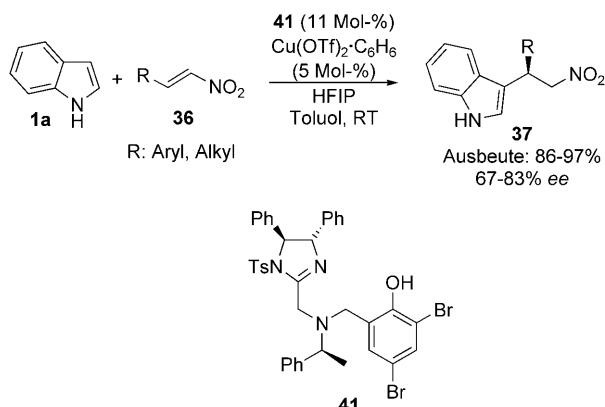


Abbildung 11. Koordinationsmöglichkeiten zwischen Katalysator und Substrat in der asymmetrischen Michael-Addition von Indolen an Nitroalkanen.

wicklung der Katalyse mit dikationischen Metallkomplexen (durch chirale M²⁺-box-Komplexe; M = Zn, Cu)^[56] und der Organokatalyse mit Wasserstoffbrücken (durch chirale Thioharnstoffderivate).^[57]

Unter den C₁- und C₂-symmetrischen Metallkomplexen, die sich in der Stereodifferenzierung bei 1,4-Additionen von Indolen an Nitroalken als effizient erwiesen, gehörte dem Katalysatorsystem von Arai und Mitarbeitern besondere Erwähnung.^[56a] Neu bei ihrem Ansatz war die Kombination

eines Hochdurchsatzverfahrens mit Circulardichroismus-Messungen zum raschen Auffinden geeigneter Ligand-Metall-Kombinationen. Eine Untersuchung von 32 Verbindungen ergab, dass das chirale Imidazolinaminophenol **41** als Ligand für Cu(OTf)₂·C₆H₆ geeignet ist (Schema 12).

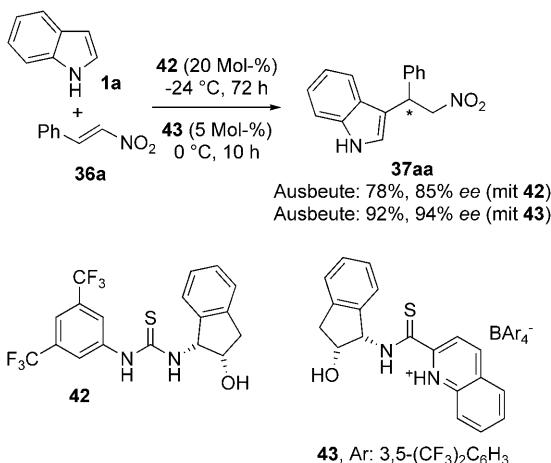


Schema 12. Hochdurchsatz-Festphasenkatalyse in Verbindung mit CD-Detektion führte zu dem neuen chiralen Katalysator **41** für die asymmetrische Indolalkylierung.

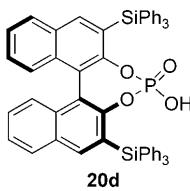
Chirale Thioharnstoffderivate haben sich mittlerweile als wichtige Struktureinheiten in der enantioselektiven Organokatalyse etabliert.^[34,58] Sie können gleichzeitig zwei Wasserstoffbrücken zu einem Substrat bilden und dieses dadurch für nucleophile Angriffe aktivieren. Substrat-Katalysator-Wechselwirkungen über zwei Wasserstoffbrücken sind im Allgemeinen stärker ausgerichtet als Wechselwirkungen, die auf nur einer Wasserstoffbrücke beruhen. Aus diesem Grund werden chirale Thioharnstoffderivate gerne zur Aktivierung von zweizähnigen Nitroolefinen in asymmetrischen Umsetzungen verwendet.

In diesem Zusammenhang ist vor allem eine Veröffentlichung von Ricci und Mitarbeitern zu erwähnen, die im Bereich der enantioselektiven organokatalysierten Addition von Indolen an Nitroalkene einen wesentlichen Beitrag geleistet haben.^[57b] Das C₁-symmetrische Thioharnstoffderivat **42**, das auf enantiomerenreinem (1R,2S)-*cis*-1-Amino-2-indanol beruht, stellte sich als geeigneter Katalysator für die regioselektive Funktionalisierung von Indolen an C3 heraus. Die duale katalytische Aktivität von **42** wurde durch mechanistische Studien untermauert. Seidel und Ganesh haben kürzlich das Chinolinthioamid **43**, in dem die Thioharnstoffstruktur modifiziert ist, als äußerst effizienten Katalysator vorgestellt.^[57d] Die stärkere Wechselwirkung zwischen der protonierten Pyridineinheit und dem Substrat erhöht deutlich die Reaktionsgeschwindigkeit, sodass bereits 5 Mol-% Katalysator ausreichen, und bietet somit die Gelegenheit, größere Ansätze (20 mmol **36a**) zügig und mit hohem Enantiomerenüberschuss umzusetzen (Schema 13).

Chirale Phosphorsäuren sind bevorzugt in der asymmetrischen Katalyse mit einzähnigen Elektrophilen eingesetzt worden, doch Akiyama und Mitarbeiter berichteten auch über eine effiziente stereoselektive 1,4-Addition von Indol an



Scheme 13. Enantioselektive konjugierte Addition von Indol an ein Ni-alken mit Thioharnstoffkatalysatoren.



aliphatische und aromatische Nitroolefine in Gegenwart der chiralen Brønsted-Säure **20d** (10 Mol-%). Die Autoren hoben explizit hervor, dass der Zusatz von aktiviertem Molekularsieb die Reaktionsgeschwindigkeit und die Stereoselektivität (88–94 % *ee*) verbesserte.^[59]

3.2. Metallkatalysierte Hydroarylierungen

3.2.1. Einleitung

Die direkte katalytische Addition von Arenen an nicht-aktivierte Mehrfachbindungen (z.B. in Alkenen, Alkinen und Allenen), auch als Hydroarylierung bekannt, ist ein effizienter und atomökonomischer Syntheseweg für funktionalisierte Arene. Dennoch waren praktische Beispiele derartiger Reaktionen bis vor kurzem noch auf Arene beschränkt, die geeignete dirigierende Gruppen trugen.^[60]

Gründe für die Schwierigkeiten bei Hydroarylierungen von π -Bindungen, vor allem im größeren Maßstab, lagen in erster Linie an der Notwendigkeit großer Überschüsse an Aren, stöchiometrischer Mengen an Metallpromotoren und drastischer Reaktionsbedingungen. Die Verwendung von π -sauren späten Übergangsmetallen (z.B. Pt, Pd, Au, Rh) ermöglichte aber sowohl inter- als auch intramolekulare Additionen von Arenen an nichtaktivierte π -Systeme mit einer beachtlichen Verträglichkeit gegenüber funktionellen Gruppen.

Nach den elektronischen Eigenschaften des Areos (elektronenreich oder -arm) und der Art des Metallkatalysators (Oxidationsstufe, Liganden) können zwei Mechanismen unterschieden werden. Werden einerseits kationische Metallspezies in höheren Oxidationsstufen mit Arenen kombiniert, die elektronenliefernde Gruppen tragen, so resultieren generell Additionsreaktionen, die auf einer Aktivierung der Mehrfachbindung durch die π -Säure fußen. Andererseits können durch nucleophile Metallkomplexe katalysierte Hydroarylierungen mit elektronenarmen Areos über eine

C-H-Aktivierung am Aren verlaufen (oxidative Insertion der Metallspezies). In diesem Fall unterstützt die Einführung dirigierender Gruppen die C-H-Aktivierung, und der Prozess ist regioselektiv. Die beiden Mechanismen spiegeln sich im Fall der Addition an Alkine in der Konfiguration des Produkts wider: So erhält man eine *trans*-Addition, wenn die Mehrfachbindung durch eine π -Säure aktiviert wurde, und eine *cis*-Addition für die C-H-Aktivierung durch das Metallzentrum (Abbildung 12).

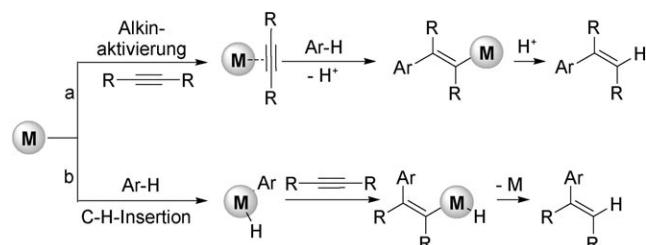


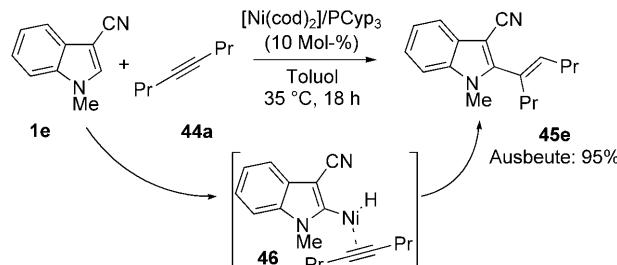
Abbildung 12. Metallkatalysierte Hydroarylierung von C-C-Dreifachbindungen: Alkinaktivierung und C-H-Aktivierung im Vergleich.

Hydroarylierungen von Alkenen oder Allenen durch Indole sind eine wichtige Abkürzung auf dem Weg zu benzylichen Stereozentren. Unlängst wurden Versuche hinsichtlich der Entwicklung katalytischer und enantioselektiver Varianten veröffentlicht (siehe Abschnitt 3.2.3).

3.2.2. Hydroarylierung von Alkinen

Hydroarylierungen von Alkinen durch Indole ermöglichen die stereoselektive Synthese von funktionalisierten Indolylalkenen, ohne dass Halogenindole in Heck-Kreuzkupplungen angewendet werden mussten.^[61] Weil das Indolsystem von Natur aus elektronenreich ist, wird die Alkinaktivierung vorherrschend, obwohl auch Hydroarylierungen bekannt sind, in denen eine C-H-Bindung des Indols aktiviert wird. Beispielsweise berichteten Nakao, Hiyama und Mitarbeiter über die regioselektive C2-Addition von Indolen an interne Alkine mit Ni⁰/PCy₃ als Katalysator.^[62] Hierbei garantieren elektronenziehende Gruppen (z.B. CN, CO₂R, CHO) die chemoselektive C2-H-Aktivierung unter milden Bedingungen (Schema 14).

Heutzutage ziehen Gold(I)- und Gold(III)-Spezies wegen ihrer besonderen katalytischen Eigenschaften,^[63] die durch relativistische Effekte erklärt wurden,^[64] viel Interesse auf

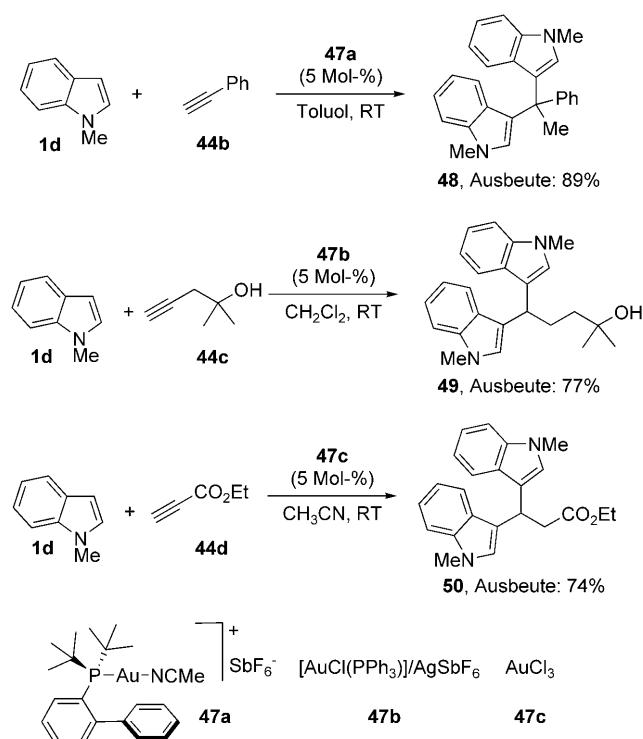


Schema 14. Nickel(0)-katalysierte Hydroarylierung mit dem Indol **1e**.

sich. Eine der Hauptanwendungen in der organischen Chemie ist die elektrophile Aktivierung von C-C-Mehrfachbindungen für den Angriff durch C-, O- und N-Nucleophile.

Die Rolle von Goldkatalysatoren in Kondensationsreaktionen zwischen Arenen und Alkinen wurde in den Gruppen von Reetz,^[65a] Dyker^[65b] und He^[65c] unabhängig voneinander erkannt und genutzt. Aurierungen von nichtfunktionalisierten Arenen sind zwar schon seit langem bekannt,^[66] bezüglich des Mechanismus geht man hier aber davon aus, dass die Dreifachbindung durch die Goldspezies als „weiche“ Lewis-Säure aktiviert wird.

Die intramolekulare goldkatalysierte Hydroarylierung von Dreifachbindungen ist ein direkter Syntheseweg für Bis(indolyl)alkane. Verschiedene Arbeitsgruppen nutzten Gold(I)- und Gold(III)-Komplexe zur doppelten Addition von Indolen an terminale Alkine.^[67] Die Regioselektivität dieses Prozesses hängt stark von der Oxidationsstufe und der Koordinationssphäre des Katalysators ab (Schema 15).

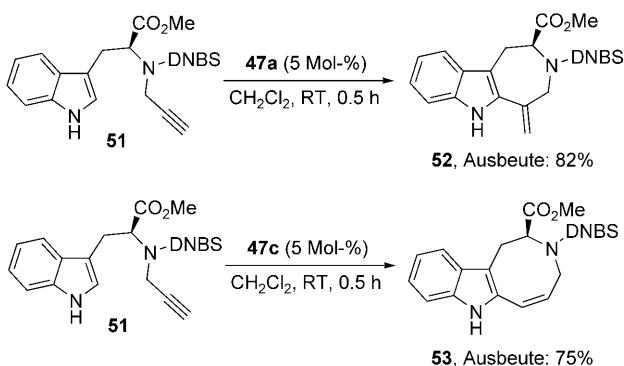


Die Verwendung von C3-substituierten Indolen (z.B. Scatol) führt zu einer Aktivierung der C2-Position für nucleophile Additionen an Alkine; so lassen sich polycyclische Bis(indolyl)-Verbindungen mit komplizierten Strukturen aufbauen.^[67b]

Sechs-, sieben- und achtgliedrige Ringe konnten ebenfalls durch goldkatalysierte intramolekulare Ringschlussreaktionen zwischen Indol- und Alkingruppen an das Indolsystem anelliert werden. Wie Echavarrens Arbeitsgruppe demonstrierte, kann es, in Abhängigkeit vom Goldkatalysator, entweder zu einem 7-*exo*-dig- oder zu einem 8-*endo*-dig-Ringschluss kommen. Demnach können das Azepinoindol **52** oder

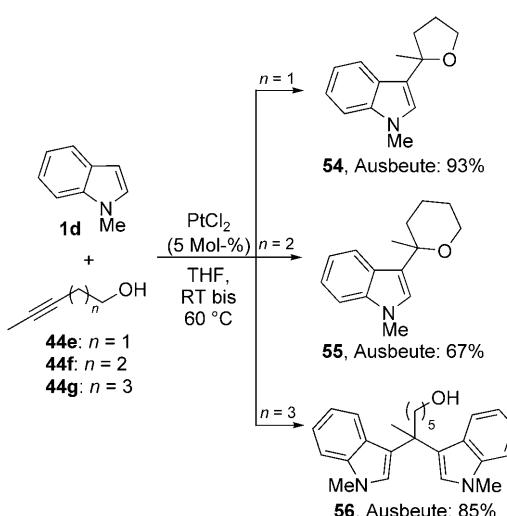
das Indolazocin **53** ausgehend von **51** selektiv hergestellt werden (Schema 16).^[68]

Lavendamycin^[69a] und analoge Verbindungen sind funktionisierte Carbolinderivate und ausgeprägt wirksame An-



titumormittel und Antibiotika. Padwa und Mitarbeiter haben erst kürzlich eine einfache Route zu dieser Verbindungsklasse vorgestellt, in der Propargylindolderivate in hohen Ausbeuten eine Gold(I)-katalysierte Cycloisomerisierung eingehen.^[69b]

Die intramolekulare Addition von Indolen an interne und terminale Alkinylalkohole **44e–g**, katalysiert durch PtCl₂ (5 Mol-%), wurde ebenfalls vor kurzem vorgestellt.^[70] Darin wurden – in Abhängigkeit von der Alkinkettenlänge – entweder fünfgliedrige Tetrahydrofuran-, sechsgliedrige Tetrahydro-2H-pyran- oder Bis(indolyl)alkan-Derivate in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten. (Schema 17). Man geht davon aus, dass es im Reaktionsverlauf zu einer regioselektiven Addition des Indols an cyclische Enoether-Zwischenstufen kommt.



Schema 17: Platin(II)-katalysierte Reaktion des Indols **1d** mit den Alkinylalkoholen **44e–g**.

3.2.3. Hydroarylierung von Alkenen und Allenen

Die nucleophile Addition von Indolen an nichtfunktionalisierte Alkene und Allene hat bis vor kurzem nur geringes Interesse auf sich gezogen. Analog zu den Reaktionen mit Alkinen kommt es zu einer Aktivierung der Mehrfachbindung durch das π -saure Metallzentrum. Kationische Platinkomplexe konnten auf diesem Gebiet einige Erfolge verbuchen, vor allem da die hohe kinetische und thermodynamische Stabilität der σ -Alkyl-Platin(II)-Intermediate^[71] eine Protonierung als letzten Schritt des Katalysezyklus begünstigt (Abbildung 13). In diesem Fall geht man generell von einem

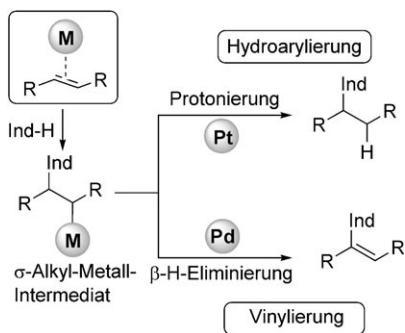
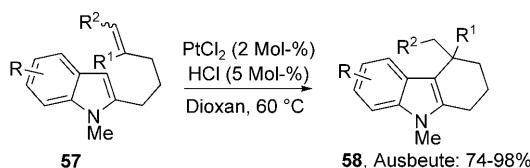


Abbildung 13. Platin- und palladiumkatalysierte Reaktion von Indolen mit nichtaktivierten Alkenen.

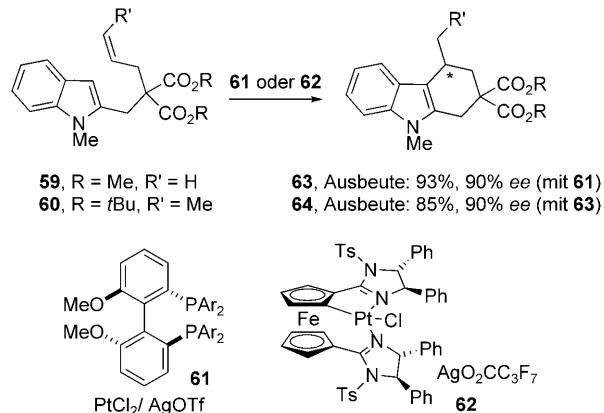
„Outer-sphere“-Mechanismus mit einem nucleophilen Angriff des Indols auf das durch das Metallzentrum aktivierte Alken aus. Auf der anderen Seite führt die elektrophile Aktivierung von C-C-Doppelbindungen durch ein Pd^{II}-Zentrum zur Bildung von recht instabilen σ -Alkyl-Palladium(II)-Verbindungen, aus denen im Allgemeinen durch β -Eliminierung die ungesättigten Produkte entstehen (Vinylierung; siehe Abschnitt 6.3.3).^[72]

Die Platin-Katalyse wurde von Widenhoefer und Mitarbeitern eingehend studiert. Sie stellten eine Reihe von inter-^[73a] und intramolekularen^[73b] Hydroarylierungen von Olefinen mit Indolen vor. Insbesondere dem mit PtCl₂ (2 Mol-%) katalysierten Ringschluss kommt eine große Bedeutung zu, da vielfältige 4-substituierte Tetrahydrocarbazole **58** in sehr guten Ausbeuten von 74–98% (Schema 18) hergestellt werden konnten. Ein tieferes Verständnis des Reaktionsmechanismus wurde durch die Verwendung deuterierter Verbindungen erlangt. Es wurde gezeigt, dass die Reaktion als „Outer-sphere“-Prozess in Kombination mit einer regioselektiven 6-*endo*-trig-Hydroarylierung verläuft.



Schema 18. PtCl₂-katalysierte Synthese der substituierten Tetrahydrocarbazole **58** durch intramolekulare Hydroarylierung von Alkenen.

Die Möglichkeit, den stereochemischen Verlauf des Prozesses über die Komplexierung an einem Platinzentrum mit chiralen Liganden zu steuern, wurde von der gleichen Arbeitsgruppe beschrieben. Die Reaktion an terminalen Olefinen unter Verwendung von (*S*)-3,5-*t*Bu₂-4-MeO-Biphep (**61**) als Ligand erbrachte Enantiomerenüberschüsse bis 90% ee.^[74a] Die Schlüsselrolle für die erfolgreiche Übertragung der Konfiguration spielt in erster Linie der erhöhte Raumbedarf des Liganden **61** rund um die Phosphoratome (Schema 19). Die enantioselektive intramolekulare Alkylierung von Indo-

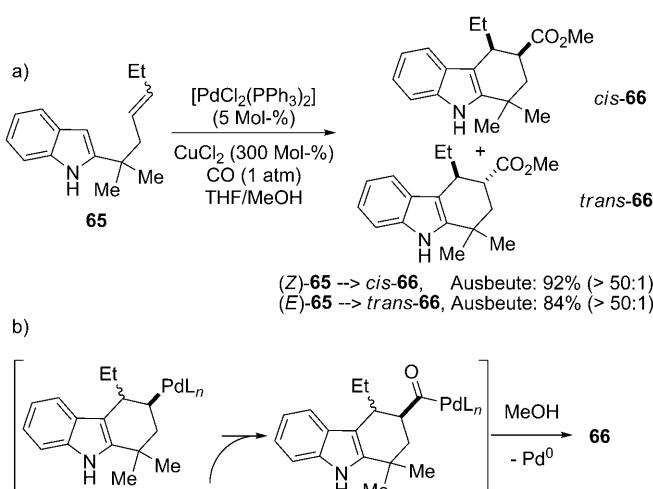


Schema 19. Enantioselektive intramolekulare Addition von Indolen an terminale und interne Alkene in Gegenwart von Platinkatalysatoren. (Ar: 3,5-*t*Bu₂-4-OMeC₆H₂).

len mit den als anspruchsvoll geltenden internen Alkenen wurde vor kurzem von Peters und Huang beschrieben.^[74b] Sie verwendeten dafür den Platin-Ferrocenbis(imidazolin)-Komplex **62** (5 Mol-%) als chiralen Katalysator. Das Konzept beruht auf der Annahme, dass eine erhöhte katalytische Aktivität erzielt werden könnte, wenn man das Platin(II)-Zentrum in eine stark verzerrt quadratisch-planare Umgebung zwingt (Destabilisierung des Grundzustands). Diese Annahme wurde durch sehr gute Ausbeuten und Stereoselektivitäten für ein breites Spektrum an internen Alkenen bestätigt, die sich als unabhängig von den Substituenten an Indol und Olefin erwiesen (Schema 19).

Während metallkatalysierte Prozesse^[75] bei der Hydroarylierung von Indolen dominieren, findet man in der Literatur auch interessante Berichte über Brønsted-Säure-katalysierte Zwei- oder Dreikomponentenreaktionen (mit *p*TsOH, TfOH).^[76]

Die Reaktivität von Indolen gegenüber nichtaktivierten Alkenen unter Palladiumkatalyse und oxidativen Bedingungen^[77a] veranlasste Widenhoefer und Mitarbeiter, den Mechanismus der verwandten inter- und intramolekularen Carboalkoxylierung von Alkenylindolen zu untersuchen. Nach einem ersten Bericht im Jahr 2004^[77b] begann die Gruppe, die wichtigsten Reaktionsparameter dieser Prozesse zu variieren. Dadurch waren sie in der Lage, die Rolle jeder Komponente genau zu erörtern.^[77c] Beim intramolekularen Ringschluss zeigte sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Konfiguration des Produkts **66** und der C-C-Doppelbindung im Reaktant **65** (Schema 20a). Diese Tatsache deutet darauf hin,

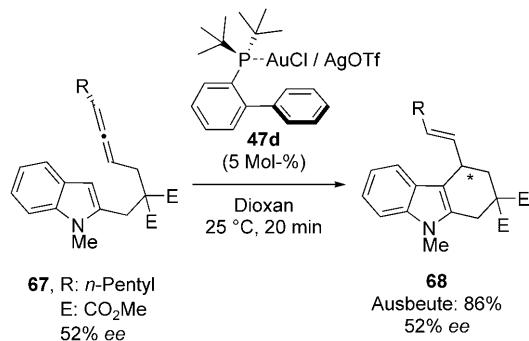


Schema 20. a) Stereospezifischer Ringschluss von **65** unter Carboxyalkylierung. b) Insertion von CO in die Pd-C-Bindung.

dass ein CO-Molekül stereospezifisch unter Retention der Konfiguration in die Kohlenstoff-Palladium-Bindung eingelegt wird, was zu einer Acyl-Palladium-Spezies führt, die wiederum durch MeOH unter Bildung von **66** abgefangen wird (Schema 20b).

In diesem Zusammenhang sollten auch Allene als Kandidaten zur Funktionalisierung von Indolen in Betracht gezogen werden. Tatsächlich zeigen Allene in metallkatalysierten nucleophilen Additionen eine höhere Reaktivität als Alkene.^[78] Dies wurde anhand der durch Echavarrens Gold(I)-Komplex **47d** katalysierten intramolekularen Hydroarylierung von 2-Allenylindolen (**67**) unter Beweis gestellt.^[79] Es wurde eine ausschließliche 6-*exo*-Selektivität mit vollständiger Übertragung der axialen Chiralität auf das neu gebildete Stereozentrum beobachtet. Beispielsweise wird nach dem Ringschluss des enantiomerenangereicherten 2-Allenylindols **67** (52 % ee) in Gegenwart von **47d** (5 Mol-%) das Tetrahydrocarbazol **68** isoliert, wobei der ursprüngliche Enantiomerüberschuss von **67** erhalten bleibt (Schema 21).

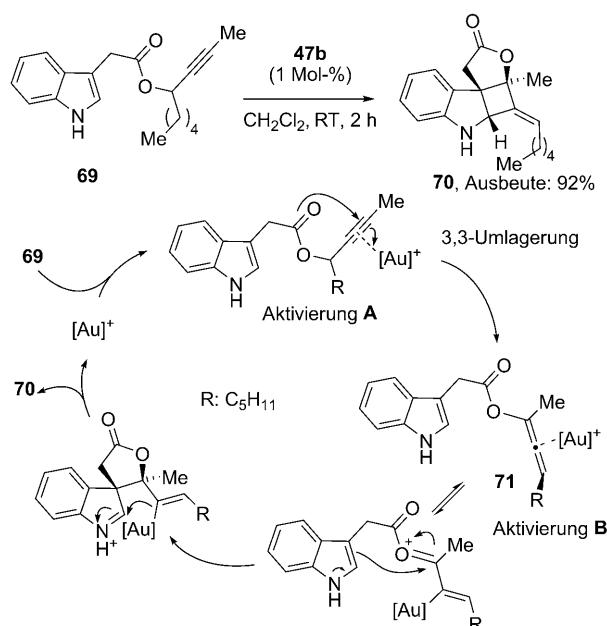
Alternativ dazu kann die Stereoselektivität auch über externe Faktoren, zum Beispiel durch den Goldkatalysator, gesteuert werden. Chirale Goldkomplexe des Typs [(P-P)-



Schema 21. Übertragung der axialen Chiralität der Alleneinheit auf ein Chiralitätszentrum bei der Gold(I)-katalysierten intramolekularen Hydroarylierung von Allenylindolen.

Au_2Cl_2] sind in Gegenwart von AgOTf für eine effiziente elektrophile Aktivierung von Mehrfachbindungen bestens geeignet.^[80]

Der größte Nachteil bei der Verwendung von Organallenen liegt in ihrer aufwendigen Synthese und ihrer geringen Stabilität. Diesbezüglich wäre die Bildung der Allenstruktur *in situ* eine willkommene Alternative. Eine von Zhang^[81] vorgestellte Arbeit geht in diese Richtung; hier reagiert das funktionalisierte Indol-3-acetat **69** unter elektrophiler Tandemaktivierung durch **47b** (1 Mol-%) zu dem 2,3-Indolin-Cyclobutan **70**. Hierbei kommt es zunächst zu einem nucleophilen Angriff der Estergruppe auf die aktivierte Dreifachbindung (**A**) unter Bildung einer instabilen kationischen Spezies (nicht gezeigt). Dieses Intermediat durchläuft eine 3,3-Umlagerung zu dem Allenylindol **71**. Hier kommt der Goldkatalysator ein zweites Mal ins Spiel, indem er die Alleneinheit elektrophil aktiviert (**B**). Daraufhin kommt es zu einem nucleophilen Angriff von C3 der Indoleinheit und schließlich zur Bildung der tetracyclischen Verbindung **70**, weil das Iminiumaddukt durch die Alkenyl-Gold-Einheit intramolekular abgefangen wird (Schema 22).



Schema 22. Elektrophile Tandemaktivierung in der goldkatalysierten Synthese des 2,3-Indolinocyclobutans **70**.

4. Reaktionen mit C=X-Bindungen

4.1. Reaktionen mit Aldehyden und Ketonen

Indol reagiert bereitwillig mit Aldehyden und Ketonen in Gegenwart von Lewis- oder Brønsted-Säuren.^[19] Das bei diesen Prozessen anfänglich gebildete Indol-3-carbinol **73** ist im Allgemeinen nur wenig stabil, und nach Eliminierung eines Wassermoleküls bildet sich ein hoch reaktives 3-Alkyldien-3*H*-indolinium-Ion **74**, das mit einem weiteren Indolmolekül kondensieren kann (z.B. durch eine Michael-Addition). Die aus einer derartigen Reaktion resultierenden Bis-

(indolyl)alkane **75** zählen zu einer Klasse von Verbindungen, die aus einer Reihe von terrestrischen und marin Quellen isoliert werden kann.^[82] Schon einfache Bis(indolyl)alkane^[83] wie **75aa** (antikarzinogen) und **75ab** (Vibrindol A; antibakteriell) verfügen über wichtige pharmakologische Eigenchaften (Abbildung 14).^[83b]

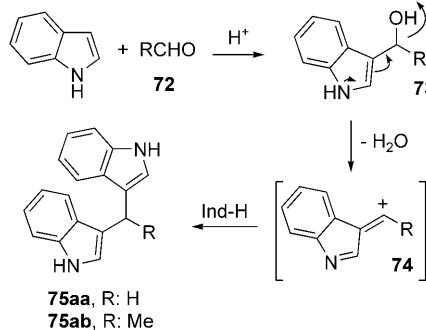
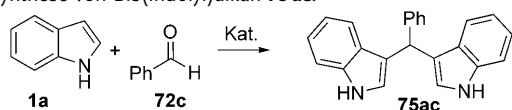


Abbildung 14. Vorgeschlagener Mechanismus für die säurekatalysierte Kondensation von Indolen mit Carbonylverbindungen zur Bildung der Bis(indolyl)alkan-Naturstoffe **75aa** und **75ab**.

Aufgrund des steigenden Bedarfs an nachhaltigen Prozessen wurden viele neue Synthesemethoden für Bis(indolyl)alkane entwickelt. Gegenwärtig ist eine beachtliche Zahl an Säurekatalysatoren bekannt, darunter organische und Metallkatalysatoren, die sowohl in herkömmlichen als auch in alternativen Reaktionsmedien (H_2O , ionische Flüssigkeiten) zum Einsatz kommen können. Vor allem in den letzten Jahren wurden große Anstrengungen unternommen, um umweltfreundliche und hoch effiziente katalytische Systeme zu entwickeln. Einige repräsentative Beispiele für die Modellreaktion zwischen **1a** und Benzaldehyd (**72c**) sind in Tabelle 4 gesammelt.

Tabelle 4: Katalytische Kondensation von Indol (**1a**) mit Benzaldehyd **72c**. Synthese von Bis(indolyl)alkan **75ac**.



Kat. (%) ^[a]	Solvans	t [h] (T [°C])	Ausbeute 75ac [%]	Lit.
CuBr ₂ (5)	CH ₃ CN	0.4 (RT)	95	[84a]
Amberlyst	CH ₃ CN	12 (RT)	99	[84b]
NaBAr ₄ (0.2)	H ₂ O	5 (30)	99	[84c]
SA (50)	MeOH	3 (RT)	90	[84d]
La(PFO) ₃ (5)	EtOH	1.5 (RT)	96	[84e]
[hmim][HSO ₄] (5)	EtOH	1 (RT)	97	[84f]
ILIS-SO ₂ Cl (10)	CH ₃ CN	5.5 (RT)	97	[84g]
Kohlenhydrat- derivate ^[a] (10)	H ₂ O	12 (RT)	84	[84h]
[bmim][MeSO ₄] (5)	— ^[b]	0.4 (RT)	92	[84i]
BH ^[c] (1)	MeOH	32 (RT)	84	[84j]
NH ₄ Cl (50)	— ^[b]	2 (90)	96	[84k]

[a] Tolylsulfonylhydrazine auf Kohlenhydratbasis. [b] Ohne Zusatz von Lösungsmittel. [c] Benzoesäurehydrazid-Derivat.

In der Regel werden beim Übergang von Aldehyden zu einfachen Ketonen größere Katalysatormengen, höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten benötigt. Unter den in Tabelle 4 aufgelisteten Beispielen kann lediglich die Benzoesäurehydrazid(BH)-Methode^[84j] auf eine umfangreiche Auswahl an Ketonsubstraten zurückgreifen. Triindolylmethane (**76**, TRIMs) sind ebenfalls von Interesse wegen ihrer pharmakologischen und biologischen Aktivitäten^[85a] sowie aufgrund ihrer Verwendung als Farbstoffe.^[85b] Die Synthese von symmetrischen TRIMs (mit drei identischen Indoleinheiten) ist bereits seit langem bekannt und umfasst die Kondensation von Indol, das im Überschuss vorliegt, mit Orthoformiat unter stark sauren Bedingungen (HCl in Ethanol).^[86a] Seit Entdeckung dieser Synthese wurden verschiedene Alternativen zur Bildung symmetrischer TRIMs entwickelt.^[86b]

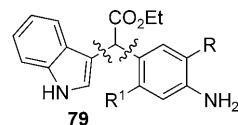


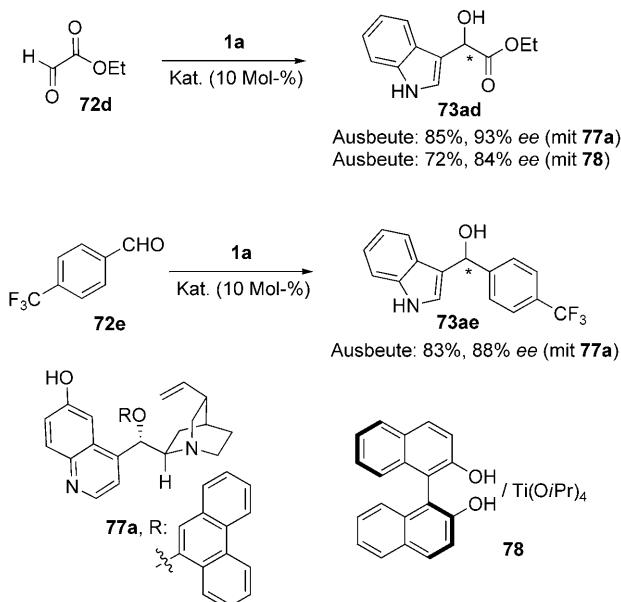
Erst kürzlich verlagerte sich das Interesse mehr auf die Synthese unsymmetrischer TRIMs, die einfach über die Kondensation von Indolen mit Indolcarbaldehyden (hauptsächlich Indol-3-carbaldehyd) erhalten werden können. Es zeigte sich, dass Lewis-Säuren und I₂ gut geeignet sind, derartige Reaktionen zu katalysieren, die aber auf elektronisch neutrale und elektronenreiche Indole beschränkt sind.^[87]

Wie erwartet wurde die enantioselektive Kondensation von Indolen und Aldehyden mit effizienter Isolierung des Indolylmethanolderivats **73** nur anhand weniger Beispiele dokumentiert. Als Ausnahme können Umsetzungen mit Ethylglyoxylat (**72d**) betrachtet werden, das in Gegenwart des difunktionellen Cinchona-Alkaloids **77a** eine asymmetrische 1,2-Addition mit Indolen eingeht.^[88] Hierbei konnten hohe Enantiomerenüberschüsse (82–93% ee) für eine Reihe von Substratkombinationen erzielt werden. Es gelang, die Prozedur auf einfache aromatische Aldehyde auszudehnen, doch in diesen Fällen sind längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen erforderlich (Schema 23).

Kurz darauf wurde die Reaktion von verschiedenartig substituierten Indolen mit **72d** in Gegenwart von 10 Mol-% Binol/Ti(O*i*Pr)₄ (**78**) beschrieben.^[89] Nach Optimierung der Reaktionsparameter wurden sehr hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt (bis 96% ee), jedoch mit einer Beschränkung auf das Glyoxylatderivat **72d**. Als Erklärung für die hohe Reaktivität in diesem Prozess wird die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der Formylgruppe und einem Sauerstoffatom der Binol-Einheit angegeben.

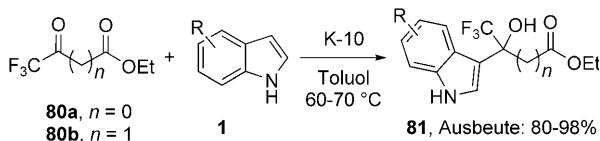
Die Kondensation von Indolen und Ethylglyoxylat (**72d**) fand ihre Anwendung auch in einer Mehrkomponentenreaktion. Desimoni und Mitarbeiter verdeutlichten die Rolle von Sc(OTf)₃ (5 Mol-%) in einer chemoselektiven Passerini-Reaktion. Unter optimierten Bedingungen wurden die α,α' -Diarylacetate **79** in guten Ausbeuten erhalten.^[90]





Scheme 23. Organo- und metallkatalysierte enantioselektive Addition von **1a** an Aldehyde.

In Analogie zu den Aldehyden fehlen Beispiele für die 1:1-Addition von Indolen an Methylketone fast gänzlich in der Literatur, und weil drastische Reaktionsbedingungen erforderlich waren, konnte das Additionsprodukt **73** nicht isoliert werden. Aktivierte β-Ketoester (Pyruvate) erwiesen sich dagegen als geeignete Substrate in der Herstellung von Indolyl(hydroxy)alkancarbonsäurederivaten, die sogar in enantiomerenreicherer Form isoliert werden konnten.^[91] In diese Richtung geht auch eine interessante Veröffentlichung von Török und Abid, in der K10-Montmorillonit als fester Säurekatalysator für die Addition von Indolen an Ethyl-3,3,3-trifluormethylpyruvat (**80a**) sowie an das weniger reaktive β-Ketoanalogon **80b** eingesetzt wurde.^[92] Unabhängig vom Substitutionsmuster am Indolkern wurden die trifluormethylierten Indolylalkancarbonsäurederivate **81** in sehr guten Ausbeuten isoliert (Schema 24).

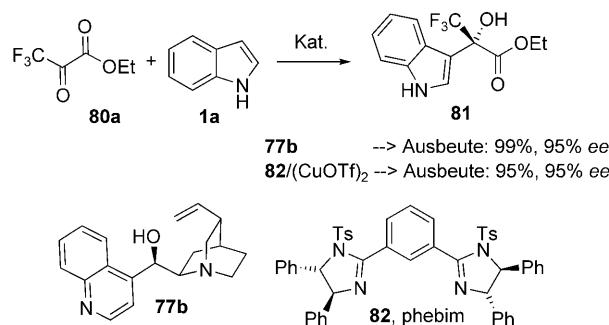


Scheme 24. Heterogenkatalysierte Hydroalkylierung von Indolen mit Trifluormethylpyruvat-Derivaten.

Nach den wegbereitenden Arbeiten von Jørgensen und Mitarbeitern^[91] hielt das Interesse an milden und effizienten enantioselektiven Hydroalkylierungen von Indolen mit Trifluormethylpyruvaten weiter an, vor allem wegen ihrer Bedeutung für die medizinische Chemie und ihrer Verwendung als chirale Reagentien zur Racematspaltung.^[93]

Török und Toru berichteten hierbei über die enantioselektive Hydroalkylierung von Indolen mit **80a** sowohl unter Organo-^[94a] als auch unter Metallkatalyse.^[94b] Im ersten Fall

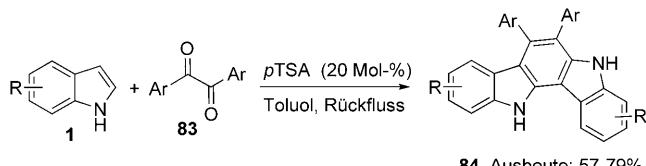
wurden Alkaloid-Naturstoffe (Cinchonidin und Cinchonin), im zweiten Fall Kupfer(II)-Komplexe mit dem chiralen Bis-imidazolin-Liganden **82** (10 Mol-%) verwendet. Es wurden jeweils außergewöhnlich hohe Enantiomerenüberschüsse erreicht (bis 95% ee mit Cinchonidin; bis 96% ee in der Cu^{II}-Katalyse), und, obwohl vom Ansatz her unterschiedlich, beruhen beide Methoden auf einer doppelten Aktivierung durch den Katalysator (Schema 25). In der Tat ergaben



Scheme 25. Metallkatalyse und metallfreie Katalyse in der asymmetrischen Alkylierung von Indolen mit **80a**.

sowohl die experimentellen als auch spektroskopischen Daten das Bild einer simultanen Aktivierung des Indols und des Pyruvats durch die chiralen Katalysatoren. Es ist auch erwähnenswert, dass schon mit 0.2 Mol-% des Cu^{II}-**82**-Systems eine Wechselzahl um 200 erreicht wurde.

Zu guter Letzt möchten wir die Aufmerksamkeit auf ein aktuelles Beispiel lenken, in dem Indolo[3,2-*a*]carbazole **84** mithilfe von Brønsted-Säure-Katalyse effektiv hergestellt wurden. Diese Klasse polycyclischer Verbindungen verfügt – abgesehen von ihren biologischen Aktivitäten (Antitumoraktivität, Antihistamika usw.) – über eine starke Lumineszenz, sodass sie für optoelektronische Anwendungen besonders interessant sind.^[95] Die beschriebenen Reaktionsschritte sind einfach und umfassen eine Abfolge von Kondensationen zwischen Indolen und Benzil-Derivaten (**83**) in Gegenwart von *p*TSA (Schema 26).^[96]



Scheme 26. Synthese von Indolo[3,2-*a*]carbazolen **84** über katalytische Kondensation von Indolen mit Benzilen.

4.2. Imine

3-Indolymethanamine **86** sind von großem Interesse^[97] und können über die Kondensation eines Indols mit dem

gewünschten Aldimin oder Ketimin hergestellt werden.^[98] Im Unterschied zu den 3-Indolylglycinolen **73** sind Indolylmethanamine ausreichend stabil und isolierbar. Generell ist die elektrophile Aktivierung der Imin-Komponente durch einen Säurekatalysator von Nöten, um die Reaktionszeiten zu verkürzen und die Selektivität zu verbessern (Abbildung 15).

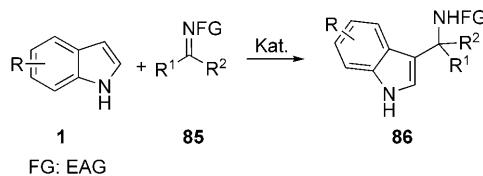
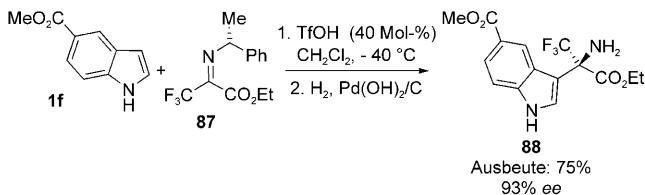


Abbildung 15. Synthese von 3-Indolylalkylaminderivaten.

Weiterhin werden gerne N-aktivierte Imine (**85**) mit elektronenziehenden Substituenten (z. B. FG = SO₂R, CO₂R, PO(OR)₂) verwendet, da sie milde Reaktionsbedingungen ermöglichen.

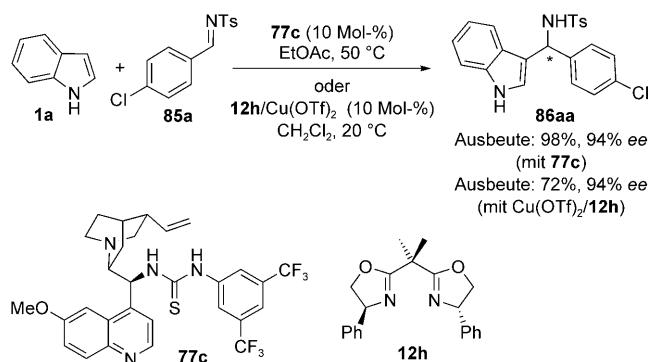
Eine weitere wichtige Klasse von Zwischenstufen für die Synthese nichtproteinogener Aminosäuren sind α -(3-Indolyl)glycine (**86**; R¹: H; R²: CO₂R).^[97,c,d,f] Indolylglycine können als Racemat durch spontane^[98,99a,b] oder katalysierte^[99c] Friedel-Crafts-Alkylierungen erhalten werden, in denen Glyoxylat-Imine entweder zuvor isoliert oder in situ hergestellt werden. Wenn die Alkylierungsreagentien in einem separaten Schritt hergestellt werden, können durch Einführung eines chiralen Auxiliars am Imin gute Diastereoselektivitäten erreicht werden.^[98a] Erst kürzlich wurde über die Verwendung der starken Trifluormethansulfonsäure (TfOH)^[100] in der regioselektiven C3-Addition von Indolen an enantiomerenreines 3,3,3-Trifluorpyruvat- α -methylbenzylimin (**87**) berichtet.^[101] Die Methode erwies sich als extrem stereoselektiv (bis 99% de), und sowohl elektronenziehende als elektronenlieferende Gruppen konnten am Indolsystem vorhanden sein. Das chirale Auxiliar konnte überdies selektiv unter milden Bedingungen entfernt werden (H₂, Pd(OH)₂; Schema 27).



Schema 27. Diastereoselektive Aminoalkylierung von Indol **1f** unter TfOH-Katalyse.

Es ist verwunderlich, dass – obwohl die asymmetrische Synthese von Indolylglycinen eines der grundlegenden Beispiele für katalytische enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierungen darstellt^[12a] –, es mehrere Jahre dauerte, bis die Probleme bezüglich der Anwendungsbreite, Stereoselektivität und Katalysatormenge gelöst waren. In einer Studie aus dem Jahr 2005 verwendeten Leighton und Mitarbeiter chirale Silacylen in der enantioselektiven Alkylierung von elektro-

nenreichen Arenen mit Benzoylhydrazenen.^[102] In der Folge berichteten Zhou^[103a] und Deng^[103b] 2006 unabhängig voneinander über die Verwendung von Cu^{II}-box-Komplexen und Cinchona-Alkaloiden mit einer Thioharnstoffgruppe in 9-Stellung in der enantioselektiven Alkylierung von Indolen mit Aldiminen. Beide Methoden erwiesen sich als äußerst effizient für aromatische Aldimine, während im Fall von aliphatischen Aldiminen lediglich der organokatalytische Ansatz erfolgreich war. Im Fall des kupferkatalysierten Prozesses waren N-Sulfonyl-Schutzgruppen unverzichtbar; ein Austausch dieser Gruppen gegen eine Phenyleinheit resultierte in drastisch niedrigeren Enantioselektivitäten. Diese Resultate führten die Autoren zu der Annahme, dass es zu einer 1,3-Bindung zwischen dem Alkylierungsreagens (N,O) und der Kupfereinheit kommt. Eine Doppelfunktion des Cinchona-Alkaloids wurde auch durch die Inertheit von *N*-Methylindol unter optimierten Bedingungen nachgewiesen (Schema 28).

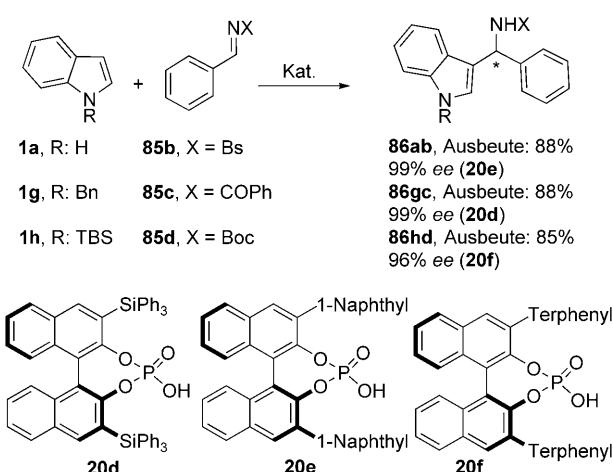


Schema 28. Enantioselektive Synthese von 3-Indolyl(aryl)methanaminen durch metallfreie und Kupferkatalyse.

Nur kurze Zeit später berichteten You,^[104a,b] Antilla^[104c] und Terada^[104d] nahezu gleichzeitig über drei Arten der Phosphorsäurekatalyse in der enantioselektiven Aminoalkylierung von Indolen. Die drei Ansätze unterscheiden sich in erster Linie in den Substituenten in der 3- und 3'-Position der Binol-Einheit sowie in der Struktur von **85** und ähneln sich hinsichtlich der ausgezeichneten Enantiomerenüberschüsse für die Produkte. Obwohl die Mechanismen nicht im Detail beschrieben wurden, kann die difunktionelle Katalyse, die generell bei der Verwendung von Phosphorsäuren wirkt, hierbei ausgeschlossen werden, da Antilla und Terada ausschließlich N-geschützte Indole einsetzten (Schema 29).^[105]

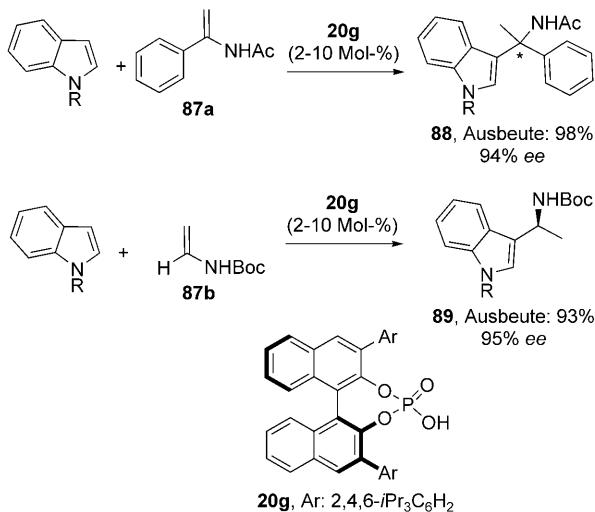
Hiemstra und Mitarbeiter entwickelten eine analoge Synthesestrategie für enantiomerenreine Indolylglycine auf der Basis der Reaktion von N-Sulfonyl-geschützten Aldimin.^[104e]

Trotz der ausgezeichneten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse der zuvor beschriebenen Methoden blieben zwei Probleme bei der asymmetrischen Aminoalkylierung von Indolen weiterhin ungelöst: 1) die Verwendung aliphatischer Aldimine und 2) die Verwendung von Ketimin. Der Mangel an Beispielen mit aliphatischen Alkylierungsreagentien kann hauptsächlich auf ihre geringe Stabilität und



Schema 29. Verwendung der chiralen Monophosphorsäuren **20d–f** in der Addition von Indolen an Aldimine.

schwierige Handhabung zurückgeführt werden. Die Verwendung von Ketonderivaten ist hingegen aufgrund ihrer geringen Reaktivität und Schwierigkeiten in der Stereodiskriminierung stark eingeschränkt. Diese beiden Probleme haben Zhou^[106a] und Terada^[106b] durch den Einsatz von Brønsted-Säure-Katalysatoren mit ungewöhnlichen Alkylierungsreagentien wie dem α -Arylenamid **87a** und dem Encarbamat **87b** gut bewältigt (Schema 30).



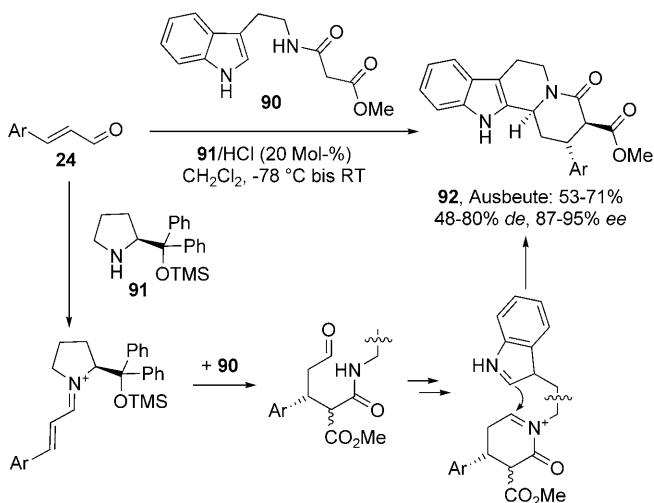
Schema 30. Beispiele für die Alkylierung von Indolen mit elektronenreichen Alkenen in Gegenwart von chiralen Monophosphorsäuren als Katalysatoren.

Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus zeigten, dass die Protonierung der nucleophilen Enamide/Encarbamate **87** die Bildung von hoch elektrophilen Iminiumsalzen begünstigt, die wiederum bereitwillig Kondensationsreaktionen mit Indolen eingehen.

Chirale Binol-Phosphorsäuren wurden auch erfolgreich von Ma und Mitarbeitern in der enantioselektiven Alkylierung von Indolen angewendet (bis 98% ee). In dieser Drei-

komponentenreaktion reagierten Indol, Anilin und (Di)Trifluoracetalddehyd-Halbacetal zum (Di)Trifluormethyl-3-indolmethanamin.^[107]

Zum Abschluss dieses Kapitels möchten wir eine aktuelle Studie zur Synthese von polycyclischen Vorstufen für Chinolizidine hervorheben, die auf einer asymmetrischen organokatalytischen Reaktionskaskade beruht.^[108] Das hierbei verwendete Diphenylprolinolderivat **91** (20 Mol-%) nimmt an der Einführung des ersten Stereozentrums teil, das durch eine Michael-Addition eines Enolamidoesters an ein Enal gebildet wird. Anschließend wird durch zwei aufeinanderfolgende Ringschlussreaktionen, wobei letztere eine formale intramolekulare Alkylierung des Indolsystems in der C2-Position darstellt, die tetracyclische Verbindung **92** mit drei Stereozentren gebildet (Schema 31).



Schema 31. Synthese von Chinolizidin-Derivaten durch eine organokatalysierte Reaktionskaskade.

4.3. Pictet-Spengler-Reaktion

Im Jahr 1911 beschrieben Pictet und Spengler erstmals die Brønsted-Säure-katalysierte intramolekulare Kondensation von elektronenreichen Arenen und Iminen, die einen neuen Weg zu stickstoffhaltigen Polycyclen öffnete.^[109] Nach dem allgemeinen Schema in Abbildung 16 kann theoretisch eine unbegrenzte Vielfalt an Tetrahydroisochinolinen (THICs) und Tetrahydro- β -carbolinen (THBCs) in hohen Ausbeuten erhalten werden.^[110] Im Lauf der vergangenen hundert Jahre hat die Pictet-Spengler-Reaktion als Standardverfahren in der Synthese von pharmakologisch aktiven Verbindungen nichts von ihrer Bedeutung verloren. Vielmehr wurden alte gebrachte Ansätze um neue Konzepte wie Katalyse, Ste-

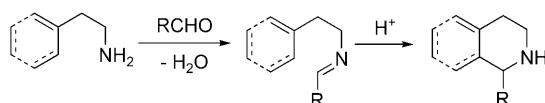
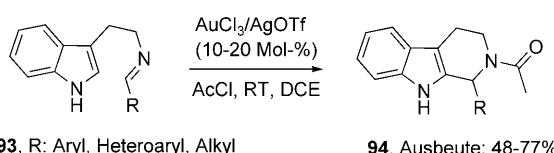


Abbildung 16. Die Pictet-Spengler-Kondensation.

reoselektivität, alternative Reaktionsmedien oder Festphasensynthese bereichert.

Die elektronenreichen Indole reagieren schon unter milden Bedingungen in Gegenwart von katalytischen Mengen an Säureadditiven. Diesbezüglich hat Youn über das System $\text{AuCl}_3/\text{AgOTf}$ (10 Mol-% bezogen auf Gold) berichtet, das in der Lage ist, die Acyl-Pictet-Spengler-Kondensation von Tryptamin-Iminen **93** mit aliphatischen, aromatischen, heteroaromatischen und α,β -ungesättigten Aldehyden zu katalysieren.^[111] Die Zugabe einer äquimolaren Menge an Acetylchlorid erhöhte die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Bildung eines hoch aktivierte *N*-Acyliminium-Ions (Schema 32).

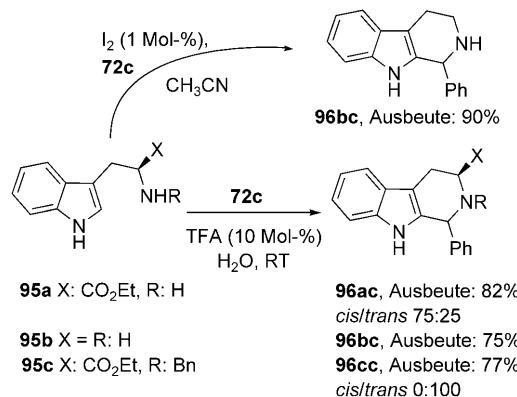


Schema 32. Goldkatalysierte Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion.

Der Ersatz von organischen Lösungsmitteln durch Wasser und Umsetzungen ohne Zusatz von Lösungsmitteln wurden auch in der Pictet-Spengler-Reaktion zu einem wichtigen Thema. So berichteten Kundu und Mitarbeiter über eine Pictet-Spengler-Reaktion in Wasser in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA; 10 Mol-%).^[112a] In diesem Beispiel wurde die Alkylierung der Indolsysteme von L-Trp-OMe (**95a**), Tryptamin (**95b**) oder *N*-Bn-L-Trp-OMe (**95c**) mit Iminen durchgeführt, die in situ mit einer Reihe von aromatischen Aldehyden gebildet wurden. Die resultierenden THBCs **96** wurden in moderaten Ausbeuten erhalten, und die Diastereoselektivitäten hingen stark vom Substitutionsmuster am Trp-Stickstoffatom ab (Schema 33).

Es wurde auch über effiziente Kondensationen von Tryptamin und aromatischen Aldehyden mit 0.5 Mol-% Iod als Katalysator berichtet.^[112b] Diese Reaktionen wurden normalerweise in Acetonitril ausgeführt, der Ringschluss gelingt aber auch ohne Lösungsmittelzusatz.

Die chemoselektive Pictet-Spengler-Reaktion zur Synthese von Tetrahydro- β -carbolinen wurde auch als Tandem-



Schema 33. Neue Beispiele katalytischer Pictet-Spengler-Reaktionen.

Hydroformylierung ausgeführt. Ein derartiger Ansatz wurde zuerst als Festphasensynthese von Taddei und Mitarbeitern vorgestellt,^[113a] und kürzlich wurde eine derartige Reaktion auch in Lösung von Eilbracht und Bondzic präsentiert.^[113b] Bei dieser Synthese lassen sich ausgefallene Substituenten an der C1-Position des THBC-Grundgerüsts einbringen, ohne dass teure und empfindliche Aldehyde eingesetzt werden müssen. Die Kombination aus disubstituierten terminalen und internen Olefinen mit $[\text{Rh}(\text{acac})\text{CO}_2]$ (1 Mol-%) unter CO/H_2 -Druck (40–80 bar) führte in moderaten bis guten Ausbeuten zu den gewünschten THBCs. Auch in diesem Fall wurde die Brønsted-Säure-Katalyse angewendet, um das reaktionsträge Tryptamin zu aktivieren.

Zur katalytischen enantioselektiven Pictet-Spengler-Reaktion ist vor allem eine Arbeit von Jacobsen und Mitarbeitern aus dem Jahr 2004 zu erwähnen. Sie stellten dort die chirale Pyrrol-Thioharnstoff-Verbindung **97a** vor (Abbildung 17), die in der Lage war, die sich während der Reaktion

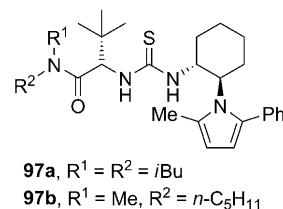
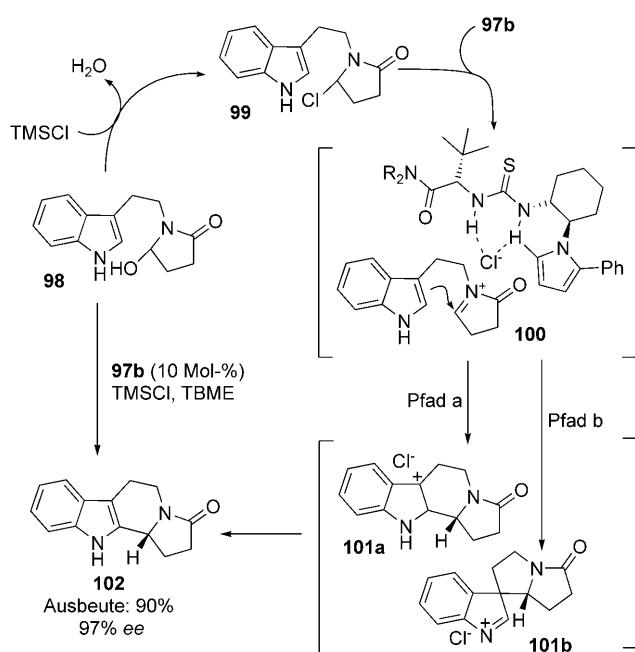


Abbildung 17. Jacobsens chirale Thioharnstoffe zur enantioselektiven Wasserstoffbrücken-Katalyse.

bildenden *N*-Acyliminium-Anion-Derivate zu aktivieren.^[114a] Um die Substratpalette zu erweitern, entwickelte die gleiche Arbeitsgruppe das Derivat **97b**, das als Wasserstoffbrückendonor wirkt und eine hoch enantioselektive Pictet-Spengler-Reaktion des leicht zugänglichen β -Indolylethyl-Hydroxylactams **98** katalysiert.^[114b]

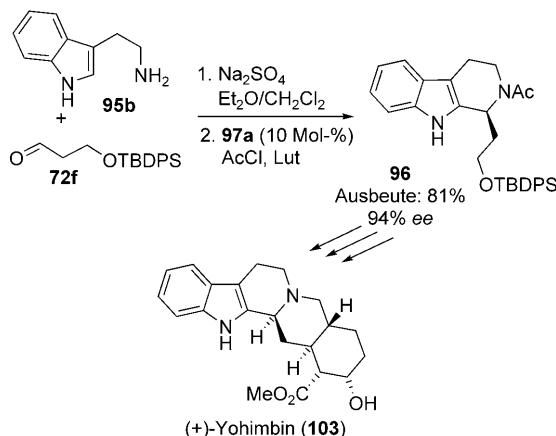
Vom mechanistischen Standpunkt aus kann diese Arbeit in den Bereich der durch Gegenionen gesteuerten enantioselektiven Katalyse (counterion-directed enantioselective catalysis, CDEC) eingeordnet werden. Man geht davon aus, dass es zur Bildung eines engen *N*-Acyliminiumchlorid-Thioharnstoff-Komplexes **100** kommt. Diese Hypothese wird auch durch die folgenden Beobachtungen gestützt: 1) Spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass die schnelle und irreversible Bildung des Chlorlactams **99** den Schlüsselschritt des Katalyzyklus darstellt (ein $\text{S}_{\text{N}}1$ - ist gegenüber einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus bevorzugt), und 2) konnten keine effektiven enantioidiskriminierenden Wechselwirkungen zwischen **97b** und den plausiblen Zwischenstufen **101a** und **101b** entdeckt werden (Schema 34).

Diese Methode fand Anwendungen in der Totalsynthese von Indolalkaloiden wie (+)-Harmicin und (+)-Yohimbin (**103**). Im ersten Fall wurde der Naturstoff ausgehend von **95b** in nur vier Schritten mit 62 % Gesamtausbeute erhalten, wobei ein Pictet-Spengler-Ringschluss von Hydrolactamen den stereodiskriminierenden Schritt bildete. Gleichermaßen wurde auch die Wasserstoffbrückendonor-Katalyse von Jacobsen und Mitarbeitern in einer elfstufigen Synthese des



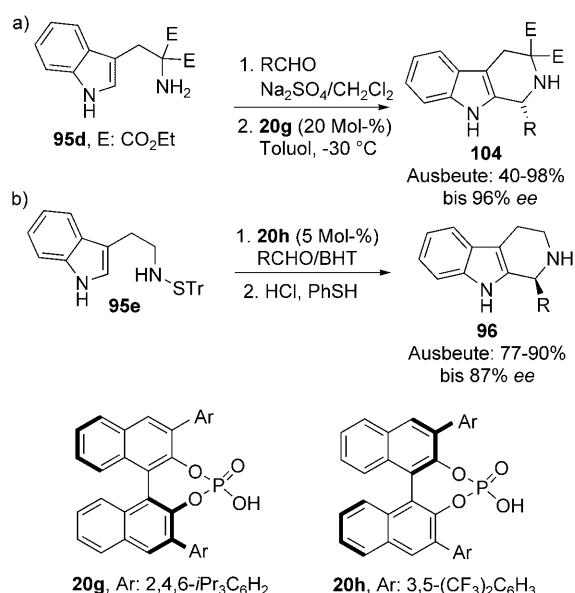
Schema 34. Enantioselektive Pictet-Spengler-Reaktion über Wasserstoffbrückendonor-Katalyse durch Anionenbindung.

monoterpenoiden Indolalkaloids (+)-Yohimbin (**103**) angewendet, das in einer Gesamtausbeute von 14% erhalten wurde (Schema 35).^[114c]



Schema 35. Organokatalysierte enantioselektive Pictet-Spengler-Reaktion in der Totalsynthese von (+)-Yohimbin.

Die Effizienz der Brønsted-Säure-Katalyse in der Pictet-Spengler-Kondensation machten sich List und später Hiemstra bei der Entwicklung enantioselektiver Varianten unter Verwendung von chiralen Binol-Phosphorsäuren zunutze. List und Mitarbeiter kombinierten die chirale Phosphorsäure **20g** (20 Mol-%) mit den einfach zugänglichen geminal substituierten Tryptaminderivaten **95d**, um durch Umsetzung mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden eine Bibliothek von funktionalisierten THBC-Derivaten zu erstellen (bis 96% ee; Schema 36a).^[115] Kurz darauf beschrieben Hiemstra



Schema 36. Katalytische enantioselektive Pictet-Spengler-Reaktion mit Binol-Phosphorsäuren.

und Mitarbeiter eine Alternative, bei der sie auf die von List verwendeten geminalen Estereinheiten, die den Ringschluss unterstützen (Thorpe-Ingold-Effekt), verzichten konnten. Hierbei wurde das *N*-Sulfonyltryptamin **95e** in Gegenwart der chiralen Binol-Phosphorsäure **20h** (5 Mol-%) mit Aldehyden umgesetzt. Obwohl dieser Ansatz in geringeren Enantioselektivitäten resultierte (bis 87% ee), ist zu beachten, dass die Tritylsulfenygruppe direkt nach dem Ringschluss entfernt werden kann (Schema 36b).^[116a] Dieselbe Arbeitsgruppe setzte in der Folge nach einem ähnlichen Protokoll auch anspruchsvolle *N*-Benzyltryptamine unter Binol-Phosphorsäure-Katalyse enantioselektiv um.^[116b]

5. Reaktionen mit C(sp³)-Alkylierungsreagentien

5.1. Einleitung

Alkylierungsreagentien mit C(sp³)-X-Bindungen (X = Abgangsgruppe) wurden schon früh in Friedel-Crafts-Reaktionen eingesetzt, doch diese Organohalogenverbindungen spielen heutzutage nur noch in wenigen katalytischen Prozessen eine Rolle.

Konzepte wie Nachhaltigkeit (katalytische Reaktionen, Atomökonomie) und Selektivität (Chemo-, Regio- und Stereokontrolle) haben die Anwendung klassischer Alkylierungsreagentien wie Alkylhalogenide in der modernen Friedel-Crafts-Chemie deutlich eingeschränkt. Reaktive Organohalogenverbindungen sind in der Indolchemie problematisch, da es oft zu Schwierigkeiten bei der Selektivität kommt, z.B. bei C3- gegenüber N1-Alkylierungen oder Mono- gegenüber Polyalkylierungen. Als Alternative zu direkten Alkylierungen an nichtfunktionalisierten Indolen wurden in diesem Zusammenhang oftmals Reaktionen mit zuvor gebildeten Indolmagnesiumverbindungen herange-

zogen.^[117a] Beispiele für regioselektive Alkylierungen elektronisch neutraler Indole mit Prenylelektronen und 1-Brom-3-phenylpropan wurden berichtet, dabei war jedoch ein Überschuss an Zn(OTf)₂^[117b] oder an K₂CO₃/IL^[117c] erforderlich. In einem neueren Bericht beschrieben Mayr und Mitarbeiter unkatalysierte elektrophile Allylierungen und Benzylierungen mit entsprechenden Organohalogenverbindungen in neutraler wässriger oder alkoholischer Lösung.^[117d] Weiterhin wurde eine stereoselektive C-Glycosidierung von substituierten Indolen mit Glycosylbromiden beschrieben, die durch InCl₃ effizient katalysiert wurde.^[117e]

Weil die Bildung größerer Mengen an Metallsalzen mit dem Aspekt der Umweltverträglichkeit nicht vereinbar scheint, werden Alternativen zur Verwendung von Organohalogenverbindungen in Friedel-Crafts-Alkylierungen gesucht. Als elektrophile C(sp³)-Reagentien für die katalytische Friedel-Crafts-Alkylierung kommen etwa Epoxide/Aziridine, π-aktivierte Alkohole und Allylacetate und -carbonate in Betracht.

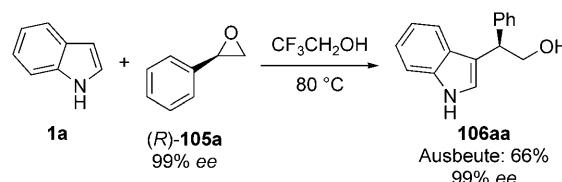
5.2. Epoxide und Aziridine

Generell erfordern Friedel-Crafts-Alkylierungen mit sauerstoffhaltigen Verbindungen wie Alkoholen und Ethern größere Katalysatormengen als Prozesse mit Organohalogenverbindungen und Alkenen.^[119] Dies ist auf eine ausgeprägte Koordinationsfähigkeit der oxygenierten Verbindungen zurückzuführen, die somit den Durchsatz des katalytischen Prozesses vermindern. Epoxide wurden ebenfalls in Friedel-Crafts-Reaktionen getestet und liefern schon seit längerem Stoff für mechanistische Diskussionen.^[118]

Nach ersten Studien aus den 1960er und 1970er Jahren,^[119] bei denen stöchiometrische Mengen an Lewis-Säuren wie AlCl₃, SnCl₄ und BF₃ zum Einsatz kamen, wurden in den letzten zehn Jahren vermehrt ungewöhnlichere Lewis-Säuren wie Lanthanoidtriflate^[120a] und Indium(III)-Salze^[120b-d] verwendet, welche die katalytische Ringöffnung von Epoxiden durch Indole ermöglichen. Darüber hinaus erwiesen sich hohe Drücke^[120e] und der Zusatz von Kieselgel^[120f] als effektiv in der regioselektiven C3-Alkylierung von Indolen mit racemischen wie auch enantiomerenreinen Epoxiden.

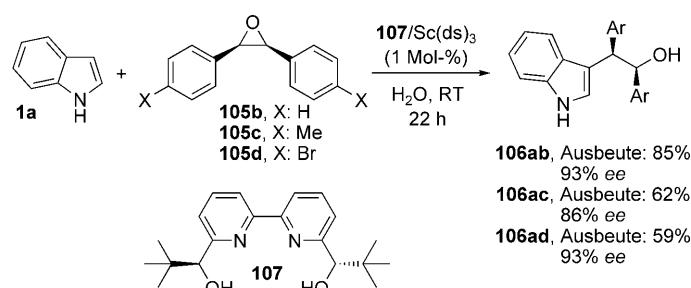
Hinsichtlich neuer Reaktionsmedien wurde die Effizienz von lösungsmittelfreien Bedingungen (RuCl₃-Katalyse),^[121a,b] die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten^[121c] oder 2,2,2-Trifluorethan (CF₃CH₂OH)^[121d] in der Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen mit Oxiranen unter Beweis gestellt. Die Ionisierungsfähigkeit des fluorierten Lösungsmittels CF₃CH₂OH erwies sich als hilfreich in der Ringöffnung von enantiomerenreinen aromatischen Epoxiden nach einem S_N2-Mechanismus (Schema 37).

Heterogenkatalytische Verfahren verbinden die Vorteile der Rückführbarkeit und einfachen Handhabung des Katalysators mit einer leichten Aufarbeitung der Reaktionen. Beispielsweise erwiesen sich nanokristallines TiO₂ (10 Mol-%)^[122a] sowie der festphasengebundene Katalysator HBF₄-SiO₂ (2 Mol-%)^[122b] als geeignet für die Alkylierung von Indolen mit racemischen aromatischen Oxiranen.



Schema 37. Stereoselektive Ringöffnung von (R)-Styroloxid (**105a**) mit **1a** in CF₃CH₂OH.

Die Racematspaltung von Epoxiden sowie die Desymmetrisierung von *meso*-Epoxiden mit Indolen sind nach wie vor verhältnismäßig wenig erforscht. Cozzi, Umani-Ronchi und Mitarbeiter erwähnten nur ein Beispiel für die Desymmetrisierung von *meso*-Oxiranen mit den chiralen Lewis-Säuren [Cr^{III}(salen)X].^[123] Mit Scandium(III)-dodecylsulfat (5 Mol-%) in Kombination mit dem chiralen Bipyridin **107** (6 Mol-%) gelang die effiziente Desymmetrisierung von Stilbenoxiden **105b-d** mit Indolen in Wasser. Die entsprechenden Alkohole **106** wurden in guten Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten (Schema 38).^[124]

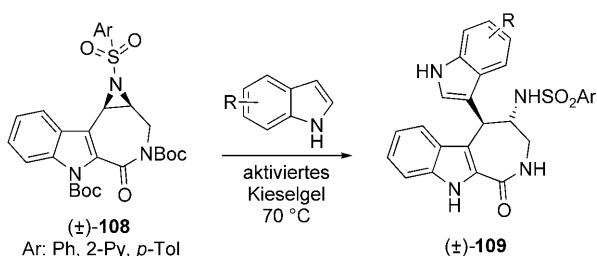


Schema 38. Scandiumkatalysierte enantioselektive Alkylierung von **1a** durch Desymmetrisierung der *meso*-Epoxide **105b-d**.

In analoger Weise stellt die Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen mit Aziridinen unter Ringöffnung eine eindrucksvolle Synthesemethode für pharmakologisch aktive Verbindungen dar,^[125] und eine Reihe von zielorientierten Synthesen enthält eine derartige Transformation als Schlüsselschritt.^[120f,126] Weil Aziridine gewöhnlich weniger reaktiv sind als Epoxide und weil der Katalysator durch die gebildeten Produkte deaktiviert werden kann, mussten allerdings große Additivmengen eingesetzt werden.^[127] Aus diesem Grund sind nur wenige katalytische Ringöffnungen bekannt (mit InCl₃ oder LiClO₄).^[128] Weiterhin kann die Regioselektivität beim nucleophilen Angriff auf terminale Arylaziridine zum Problem werden, und das Verfahren ist generell auf stark aktivierte *N*-Tosylaziridine beschränkt.

Über eine neue Anwendung dieser Methode zur Konstruktion eines hochfunktionalisierten Polycyclus mit zwei Indolsystemen wurde von Tse und Mitarbeitern berichtet.^[129] In diesem Ansatz wurde die regioselektive Ringöffnung des N-Arylsulfonamid-substituierten Aziridins **108** in Benzylstellung durch aktiviertes Kieselgel unterstützt. Auf diese Weise konnte eine Reihe von verschiedenen Indolen umge-

setzt werden, wobei die Produkte **109** jeweils als einzige Diastereomere und mit guten Ausbeuten entstehen (Schema 39).



Schema 39. Synthese von Bis(indolyl)alkanen durch heterogenkatalysierte Ringöffnung von Aziridinen mit Indolen.

5.3. π -Aktivierte Alkohole und Acetate

5.3.1. Benzylalkohole

Die Verwendung leicht zugänglicher und umweltverträglicher Alkohole als Alkylierungsreagentien in der katalytischen Friedel-Crafts-Reaktion (Wasser ist das einzige weitere Produkt) ist schon seit langem bekannt.^[130] Weil aber die Hydroxygruppe eine schlechte Abgangsgruppe ist, sind Reaktionen bei niedrigen Temperaturen und mit milden Additiven weitgehend auszuschließen. Oft ist ein Überschuss des Additivs notwendig, da entweder die Hydroxygruppe irreversibel an den Katalysator koordiniert oder dieser durch das bei der Reaktion entstehende Wasser hydrolysiert und somit deaktiviert wird. In den letzten Jahren versuchte man, dieses Problem durch die Verwendung von π -aktivierten Alkoholen in Kombination mit späten Übergangsmetallkatalysatoren zu lösen.^[131]

Der Ausdruck „ π -aktivierter Alkohol“ bezieht sich allgemein auf organische Verbindungen, die über ein π -System (z.B. Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen, aromatische Gruppen) in direkter Nachbarschaft zu einer Hydroxygruppe verfügen (Abbildung 18). Diese Struktureinheiten

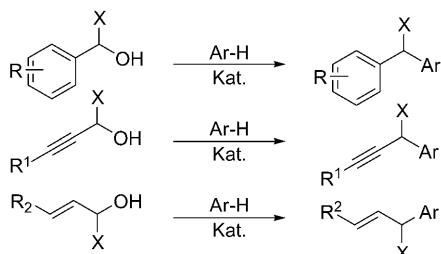
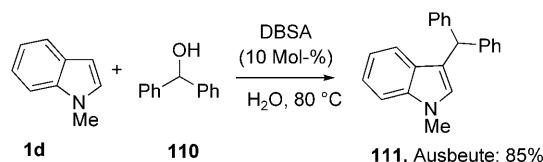


Abbildung 18. π -Aktivierte Alkohole in katalytischen Friedel-Crafts-Reaktionen.

begünstigen eine direkte C-OH-Aktivierung unter Bildung einer positiv geladenen Zwischenstufe. Die Kombination mit π -aktivierenden Elementen im gleichen Molekül ($X = Ar$) kann auch für eine Erhöhung der Reaktivität in Friedel-Crafts-Alkylierungen genutzt werden.

Die Benzylierung von Arenen ist eine klassische und industriell wichtige Friedel-Crafts-Reaktion zur Synthese von Di- und Triarylalkanen. Selbst heute noch befindet sich die Zahl neuer katalytischer direkter Aktivierungen von Benzylalkoholen und Benzylacetaten im Steigen.^[132]

In diesem Sinn berichteten Rueping und Mitarbeiter über die Verwendung des milden und nicht wasserempfindlichen Bi(OTf)₃ (1 Mol-%) in der Kondensation von Arenen und Heteroarenen (z.B. Scatol) mit primären, sekundären und tertiären Benzylalkoholen.^[133] Effiziente Kupplungen von Indolen mit Benzylalkoholen in Wasser wurden unabhängig voneinander durch die Gruppen von Kobayashi^[134a] und Cozzi beschrieben.^[134b,c] Im ersten Fall gelang mit Dodecylbenzolsulfonsäure (DBSA; 10 Mol-%) die direkte Aktivierung von Benzhydrolen **110** zur regioselektiven Funktionalisierung von *N*-Methylindol (**1d**) in hohen Ausbeuten (Schema 40). Das Indol reagierte in Wasser bei 80 °C eben-

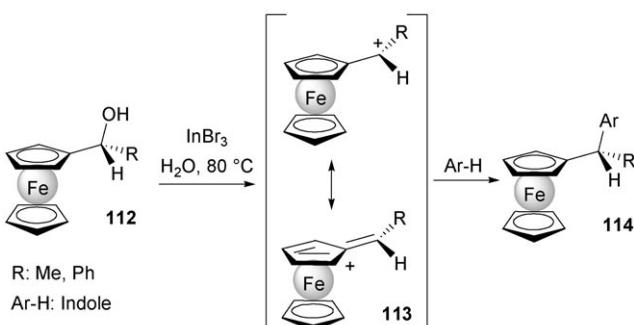


Schema 40. Katalytische Benzhydrierung in Wasser.

falls effizient mit einem breiten Spektrum an primären und sekundären Benzylalkoholen, wobei die kombinierten Brønsted-Säure- und Tensid-Eigenschaften von DBSA genutzt werden konnten.

In Cozzis Studien wurden Indole mit enantiomerenreinen (1-Hydroxyalkyl)ferrocenen **112** entweder in Gegenwart von Indium(III)-Lewis-Säuren^[134b] oder ohne Additiv alkyliert.^[134c] Interessanterweise wurden die Produkte **114** in diastereomerenreiner Form erhalten; die Alkylierung des Indols mit den kationischen Zwischenstufen **113**, die durch Dehydrierung von **112** entstehen, verläuft demnach stereoselektiv (Schema 41).

Die stereoselektive Benzylierung von Indolen ist nach wie vor weitgehend unerforscht, da es – mit Ausnahme der Ferrocenyldeivate – zu einem Verlust der stereochemischen Information wegen der Bildung eines planaren Carbokations kommt (S_N1 - gegenüber S_N2 -Mechanismus bevorzugt).



Schema 41. Stereoselektive Benzylierung von Indolen mit enantiomerenreinen Ferrocenylalkoholen.

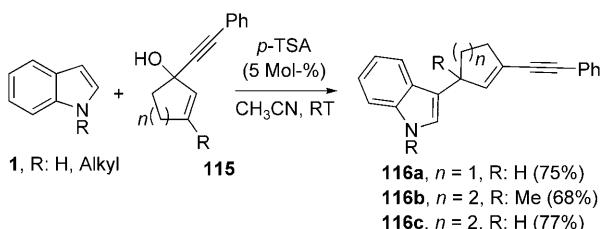
Chung und Mitarbeitern ist es aber gelungen, über eine diastereoselektive Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen mit α -verzweigten Benzylalkoholen in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an TFA oder $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ enantiomerenreine polycyclische Arene herzustellen.^[135]

5.3.2. Propargylalkohole

Die Bedeutung von beständigen Propargylkationen für Friedel-Crafts-Reaktionen ist bekannt.^[136] Propargylkationen (mit Propargylium- und Allenylium-Resonanzstrukturen) können einfach hergestellt werden, indem die entsprechenden Alkohole mit Lewis- oder Brønsted-Säuren behandelt werden. Die sehr instabilen nichtsubstituierten Propargylkationen bilden leicht Polymere, wohingegen 1-Aryl-2-propin-1-ol-Derivate (**122**, Schema 44) für gewöhnlich in Friedel-Crafts-Reaktionen eingesetzt werden können.

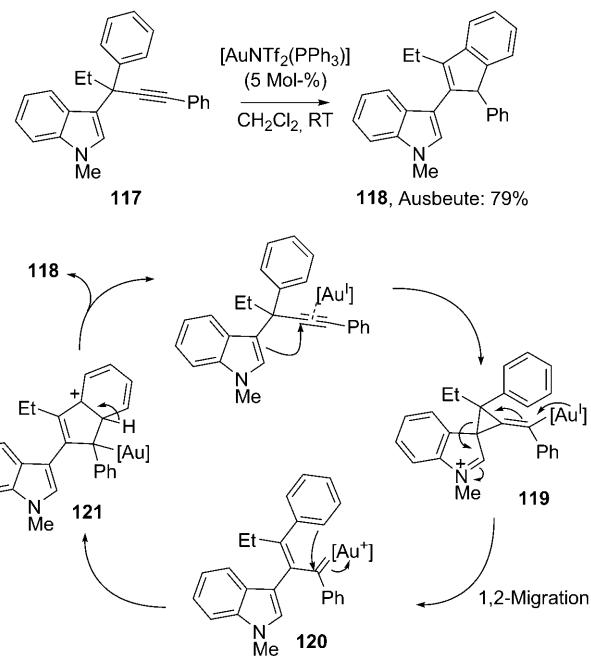
Mittlerweile wurde die Propargylierung von Indolen mit internen aromatischen Alkinylalkoholen zu einer Testreaktion für neue katalytische Systeme in der Friedel-Crafts-Chemie. Yadav und Mitarbeiter haben in diesem Zusammenhang 1,3-Diphenyl-2-propin-1-ol mit einer Reihe von Indolen unter katalytischen Bedingungen umgesetzt.^[137] Alle Reaktionen zeichnen sich durch kurze Reaktionszeiten (20 bis 30 min), milde Bedingungen und eine Verträglichkeit mit stark elektronenziehenden Substituenten am Indolsystem aus.

Insbesondere soll hier auf eine Arbeit hingewiesen werden, in der Sanz und Mitarbeiter die Effizienz von *p*-Toluolsulfinsäure (5 Mol-%) bei der Konstruktion von benzyllischen quartären Stereozentren unter Beweis stellten; dazu kondensierten sie verschiedene substituierte Indole mit tertiären Alkinolen.^[138] Es gelang auch, diese Prozedur auf vinylsubstituierte Alkinole **115** auszudehnen, die über einen $\text{S}_{\text{N}}^{\text{2}}\text{-Mechanismus}$ die Produkte **116** in hohen Ausbeuten ergeben (Schema 42).



Schema 42. Brønsted-Säure-katalysierte Alkylierung von Indolen mit vinylsubstituierten Alkinolen.

Obwohl die folgende Reaktion keine Alkylierung eines Indols darstellt, hat sie dennoch unsere Aufmerksamkeit auf sich gezogen, da es sich um die erste katalytische 1,2-Indol-Wanderung an einem Propargylderivat unter Bildung eines Indenylindols handelt. Das unerwartete Produkt **118** wurde bei der Umsetzung der Propargylierbindung **117** mit einem Gold(I)-bis(trifluormethansulfonyl)imidat-Komplex erhalten (Schema 43, 5 Mol-%).^[139] Vom mechanistischen Standpunkt aus wird die Dreifachbindung durch den Goldkomplex aktiviert, sodass der Angriff des Indols begünstigt ist. Dadurch



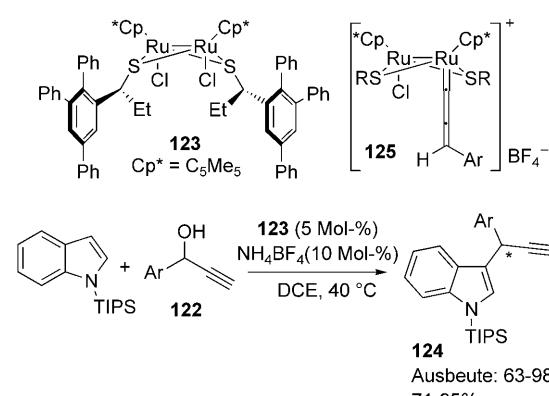
Schema 43. Goldkatalysierte 1,2-Migration von Indolen an der Propargylierbindung **117**: ein direkter Zugang zu (2-Indenyl)indolen **118**.

wird die Vinyl-Gold-Spezies **119** gebildet, in der es unter formalem C-C-Bindungsbruch zu der 1,2-Wanderung kommt. Dieser Reaktionsschritt soll den Autoren zufolge aufgrund einer (hier nicht gezeigten) Resonanzstabilisierung von **120** begünstigt sein. Eine weitere intramolekulare Arenalkylierung führt schließlich zum Produkt **118**.

Nishibayashi und Mitarbeiter haben einen bedeutenden Beitrag zur enantioselektiven rutheniumkatalysierten Propargylierung von Arenen mit aromatischen 2-Propin-1-olen **122** geleistet, wobei der chirale Dirutheniumkomplex **123** mit Thiolatbrücken zum Einsatz kam.^[140a] Die Reaktion wurde von der gleichen Arbeitsgruppe auf *N*-TIPS-Indole ausgedehnt, um die gewünschten propargylierten Produkte **124** in hohen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen zu erhalten (bis 95 % ee).^[140b,c] Ein näherer Blick auf den Reaktionsmechanismus kann die hohe Stereoselektivität anschaulich erklären: Der Reaktant 2-Propin-1-ol bildet mit der Katalysatorvorstufe **123** die Ruthenium-Allenyliden-Zwischenstufe **125**, in der – wegen der Arylgruppen der chiralen Thiolatliganden – eine Unterscheidung der diastereotopen Seiten der Allenyleinheit erfolgt. Stapelwechselwirkungen zwischen den π -Einheiten des Katalysators und dem aromatischen Ring von **122** wurden ebenfalls als stereodifferenzierendes Element betrachtet (Schema 44).

5.3.3. Allylalkohole, -acetate und -carbonate

Die regioselektive Einführung von Allyleinheiten ist ein effizientes Verfahren zur Modifizierung aromatischer Verbindungen.^[141] Insbesondere die regioselektive C3-Allylierung von Indolen bietet einen direkten Syntheseweg für natürliche Indolalkaloide und starke HIV-Inhibitoren.^[142]



Schema 44. Katalytische enantioselektive Propargylierung von Indolen über Ruthenium-Allenyliden-Zwischenstufen.

Aus mechanistischer Sicht kann die Verwendung von Allylalkoholen, -acetaten und -carbonaten in der regioselektiven katalytischen Alkylierung von Indolen in zwei Hauptgebiete eingeteilt werden: Allylalkohole wurden hauptsächlich mit klassischen Lewis- oder Brønsted-Säuren umgesetzt, um positiv geladene Zwischenstufen zu bilden (S_N1 -Mechanismus); Allylacetate und -carbonate können dagegen mit Komplexen niedervalenter Übergangsmetalle (wie in der Tsuji-Trost-Kupplung) zu elektrophilen η^3 -Spezies reagieren,^[143] die ebenfalls für selektive allylische Friedel-Crafts-Alkylierungen genutzt wurden (Abbildung 19).

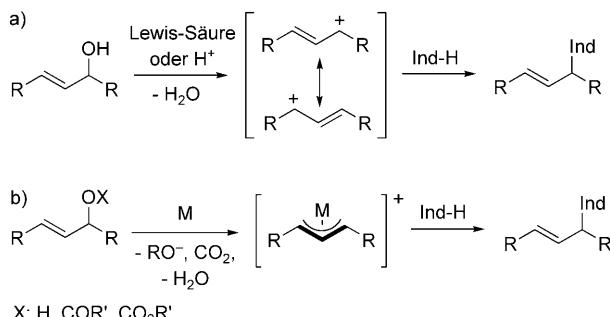
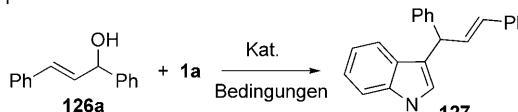


Abbildung 19. Katalytische allylische Alkylierung von Indolen: mechanistische Aspekte.

Sekundäre aromatische Allylalkohole werden in Kombination mit Lewis- und Brønsted-Säuren zur direkten Funktionalisierung von Indolen häufig verwendet. Nach ersten Resultaten von Baba und Mitarbeitern zur Kondensation von (E)-1,3-Diphenylpropenol (**126a**) mit **1a** in Gegenwart von InCl₃ (5 Mol-%; Nr 1, Tabelle 5)^[144a] wurden auch weitere effiziente katalytische Systeme gefunden. Die Verwendung von **126a** als Modellsubstrat führt zu einem energetisch günstigeren C-OH-Bindungsbruch, weil das entstehende Carbokation stark stabilisiert ist (Abbildung 19 a). In einigen Fällen wird die Substitution der OH-Gruppe über einen S_N2' -Mechanismus diskutiert, obwohl diesbezüglich experimentelle Beweise fehlen.

Weniger reaktive monosubstituierte Allylalkohole sind anspruchsvolle Substrate in der allylischen Alkylierung von

Tabelle 5: Katalytische allylische Alkylierung von **1a** mit (E)-1,3-Diphenylpropenol.



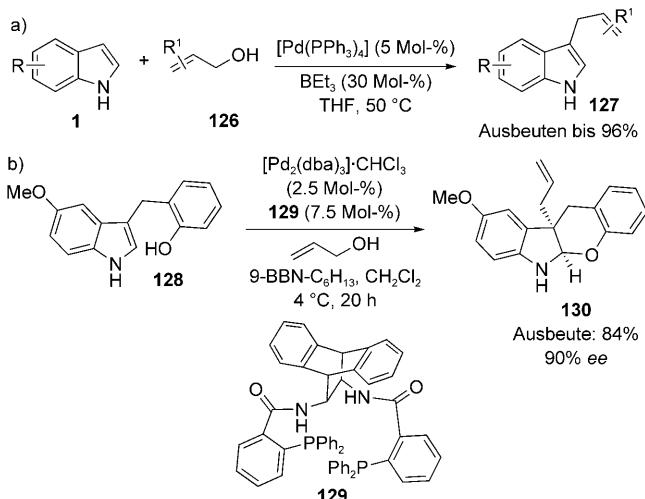
Kat. (%)	Solvans	t [h] (T [°C])	Ausbeute 127 [%]	Lit.
InCl ₃ (5)	Toluol	6 (80)	64	[144a]
pTSA (5)	CH ₃ CN	— ^[c] (20)	74	[144b]
InBr ₃ (10)	DCE	0.5 (RT)	91	[144c]
pTSA (5)	CH ₂ Cl ₂	2 (50)	95	[144d]
FeCl ₃ (10)	CH ₃ NO ₂	1 (55)	58	[144e]
Calix-SO ₃ H (1)	H ₂ O	18 (RT)	83	[144f]
AuCl ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	— ^[c] (RT)	95	[144g]

[a] Calix[6]aren-SO₃H. [b] Reaktion von N-Methylindol (**1d**) mit (E)-1,3-Bis(4-bromphenyl)prop-2-en-1-ol. [c] Keine Angabe.

Indolen. In der Tat neigen die resultierenden, relativ instabilen Carbokationen zu Reaktionen mit Wasser sowie zu Selbstkondensierungen.

Tamaru und Mitarbeitern gelang aber im Jahr 2005 die C3-Alkylierung von substituierten Indolen mit α,γ -Methyl- und -Phenylallylalkoholen **126** in Gegenwart von [Pd(PPh₃)₄] als Katalysator (5 Mol-%). Der Zusatz von Triethylboran (30 Mol-%) fördert die Koordination der Hydroxygruppe und begünstigt die oxidative Additon an das Palladium(0)-Zentrum (Schema 45 a).^[143] Diese Methode erwies sich als geeignet für eine Bandbreite von Alkoholen und Indolen und konnte zur Synthese polycyclischer Indolalkaloide herangezogen werden.

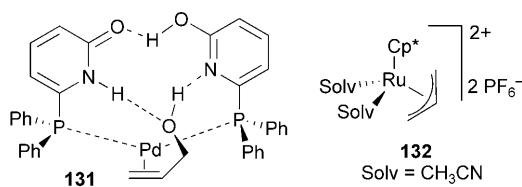
Eine verwandte enantioselektive palladiumkatalysierte Variante von Trost und Quancard zielt auf C3-alkylierte Indole ab.^[145] Durch die Verwendung von [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ und dem chiralen Liganden DPPBA (**129**) konnte eine Reihe von Indolenin- und Indolinderivaten hergestellt werden, die über ein quartäres Stereozentrum verfügen. Ein Test mit mehreren Additiven zeigte, dass 9-BBN-C₆H₁₃ hinsichtlich



Schema 45. Palladium(0)-katalysierte enantioselektive allylische Alkylierung von Indolen.

der Chemoselektivität (C3 gegenüber N1) den anderen Additiven überlegen ist (Schema 45b).

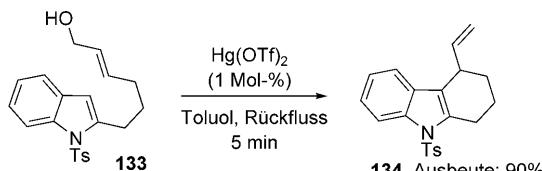
Die Möglichkeiten von späten Übergangsmetallen in diesem Prozess wurden neuerdings von Breit^[146] und Pregosin^[147] um Beispiele erweitert, die keine Additive erfordern. Im ersten Fall wurden einzähnige P-Liganden eingesetzt, die sich selbstorganisiert über Wasserstoffbrücken zu Diphosphanen zusammenlagern (Schema 46); weil sie den C-OH-



Schema 46. Palladium- und Rutheniumkomplexe für die direkte allylische Alkylierung von Indolen mit Alkoholen.

Bindungsbruch direkt begünstigen, haben sich diese Liganden als äußerst effizient in der palladiumkatalysierten Allylierung von Indolen bei 50–90°C erwiesen. Im zweiten Fall handelt es sich um eine regioselektive, durch den Ruthenium(IV)-Komplex **132** katalysierte Funktionalisierung von Indolen mit Allylalkohol bei Raumtemperatur. Dabei wird die Säure HPF_6^- freigesetzt, die vermutlich das Alkylierungsreagens für die oxidative Addition aktiviert (Schema 46). Unter Rutheniumkatalyse wurde die selektive Einfach- oder N,C-Doppelallylierung von Indolen erreicht.

Bisher wurde nur eine einzige katalytische intramolekulare allylische Alkylierung von Indolen mit einem Alkohol beschrieben.^[148] Dieser Ansatz umfasst die erfolgreiche Aktivierung von Doppel- und Dreifachbindungen durch $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ (1 Mol-%) in der Synthese von *N*-Tosyl-4-vinyl-tetrahydrocarbazol (**134**), das in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert wurde (Schema 47).



Schema 47. Synthese des Tetrahydrocarbazols **134** durch eine intramolekulare allylische Alkylierung von Indolen unter Quecksilber(II)-Katalyse

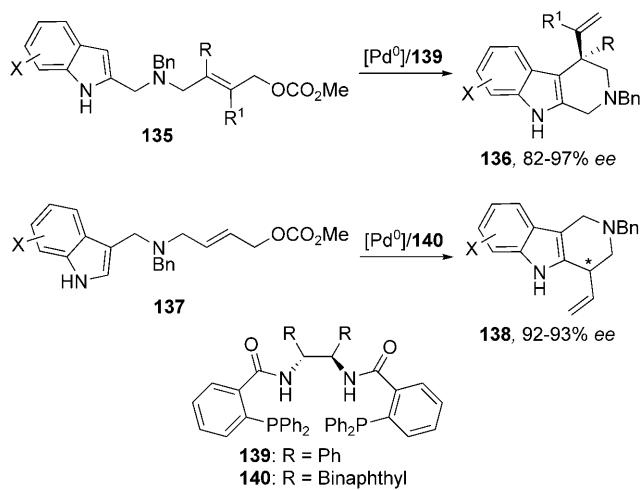
Allylacetate und -carbonate sind außergewöhnliche Komponenten in der katalytischen Tsuji-Trost-Kondensation; durch Kombination mit weichen Nucleophilen lässt sich unter C-C-, C-N-, C-O- oder C-S-Verknüpfung theoretisch eine unbegrenzte Zahl an neuen funktionalisierten Verbindungen aufbauen.^[141] Aromatische Verbindungen als Reaktionspartner in der nucleophilen allylischen Substitution wurden von

Billups und Mitarbeitern in den frühen 1980ern eingeführt.^[149a] 1999 nutzte Kočovskýs Gruppe $[\{\text{Mo}(\text{CO})_4\text{Br}_2\}_2]$ (5 Mol-%) als Katalysator, um elektronenreiche Arene und Heteroarene mit mono- und disubstituierten Allylacetaten zu kondensieren.^[149b] Einige Jahre danach wurde die Anwendungsbreite dieser Reaktion von Bandini und Mitarbeitern ausgeweitet, die einfach zugängliche und zu handhabende Palladiumkatalysatoren und Allylcarbonate verwendeten.^[150a] Die Regioselektivität hinsichtlich N1- oder C3-Alkylierung wurde über die Reaktionsbedingungen gesteuert (Lösungsmittel, Temperatur, Base). Das Potenzial dieser Methode zeigt sich in der Synthese von TBHCs durch intramolekulare allylische Alkylierung von Indolen.

Ma und Mitarbeiter haben ebenfalls eine Reihe von Arbeiten präsentiert, die in erster Linie auf Palladium(0)- und Palladium(II)-katalysierte allylische Alkylierungen von 2-Acetoxyethyl-substituierten, elektronenarmen Alkenen abzielten. Bei dem Pd^0 -katalysierten Ansatz^[151a] ließ sich ein breiteres Spektrum von Indolen verwenden als bei der entsprechenden Heck-Variante (mit Pd^{II}).^[151b] Nicht nur Palladium, sondern auch Silber^[152a] und Scandium-Lewis-Säuren^[152b] wurden als effiziente Katalysatoren für die Alkylierung von Indolen mit einer Reihe von funktionalisierten Allylacetaten erwähnt.

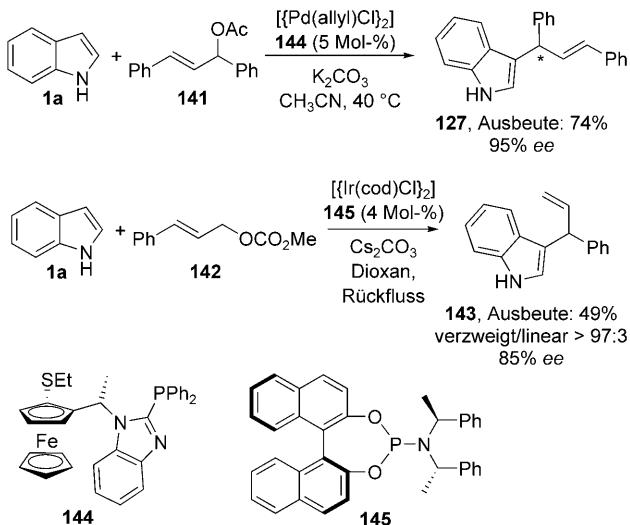
Für eine enantioselektive Variante der intramolekularen allylischen Alkylierung von funktionalisierten Indolen wurden chirale Liganden am Palladiumzentrum koordiniert.^[150b] Die Kombination der chiralen DPPBA-Liganden **139** oder **140** mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ (5 Mol-%) führte zur Synthese von THBCs (**136**) und eines THGC (**138**), die in hohen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen isoliert werden konnten. Diese Methode eignete sich ebenfalls zur Einführung quartärer Stereozentren in der δ -Position des THBC-Gerüsts (Schema 48).

In der Folge stellten die Gruppen von Chan^[153a] und You^[153b] weitere katalytische und enantioselektive intermolekulare allylische Alkylierungen von Indolen vor, die mit chiralen Palladium- bzw. Iridiumkomplexen arbeiteten. Während die Palladiumkatalyse symmetrisch substituierte



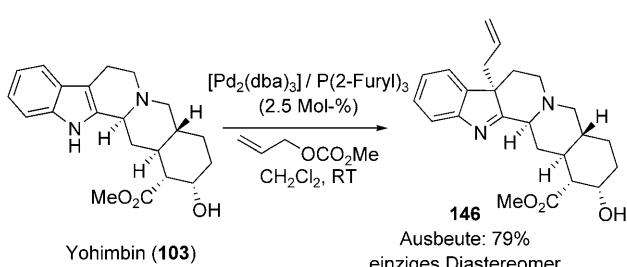
Schema 48. Palladiumkatalysierte Synthese von THBCs und THGCs durch intramolekulare AAA von Indolen.

Allylacetate erforderte (bevorzugte Bildung von linearen Alkylierungsprodukten), konnten beim Einsatz von Iridium(I)-Komplexen unsymmetrische 1,3-substituierte Allylsubstrate verwendet werden, wobei das verzweigte Alkylierungsprodukt regioselektiv gebildet wurde (Schema 49).



Wie bereits erwähnt,^[145] führte die allylische Substitution von C3-substituierten Indolen zu einer Desaromatisierung des Indolsystems unter Bildung von quartären Stereozentren. Diesbezüglich beschrieben Rawal und Mitarbeiter eine intermolekulare palladiumkatalysierte Alkylierung von 2,3-disubstituierten Indolen mit Allylcarbonaten.^[154] Ohne Schutzgruppe am Indolstickstoff gelang eine selektive C3-Alkylierung, welche den Aufbau einer Bibliothek von Indolenen mit quartären Stereozentren ermöglichte. Die Anwendungsmöglichkeiten und die Verträglichkeit mit funktionalen Gruppen wurden getestet, indem die allylische Alkylierung an hoch funktionalisierten Indolalkaloïden wie (–)Geissoschizol, Yohimbin (**103**) und Reserpin ausgeführt wurde (Schema 50).

Die palladiumkatalysierte AAA an O-TIPS-geschützten Oxoindolen wurde auch erfolgreich in der Totalsynthese von Horsfilin angewendet.^[155]



6. Arylierungen und Vinylierungen

6.1. Einleitung

Dieser Abschnitt handelt von katalytischen Kreuzkupplungen an nichtaktivierten Indolsystemen.^[15b] Die Bedeutung von direkten Kupplungen mit nichtaktivierten Arenen steht außer Frage, denn bei diesem Verfahren müssen die Reaktionspartner nicht funktionalisiert werden, was eine direktere Biarylsynthese mit weniger Abfall in Aussicht stellt.^[156] In diesem Abschnitt sollen die wichtigsten Entwicklungen der letzten vier Jahre aufgezeigt werden, wobei sowohl C- als auch N-Vinylierungen Berücksichtigung finden.

Die elektronische Natur des Indolsystems spiegelt sich in seinen reaktiven Positionen wider. Aus diesem Grund ist dieser Abschnitt hinsichtlich der Art der Bindungsbildung in C-N-Verknüpfungen (an N1) und C-C-Verknüpfungen (an C2 und C3) unterteilt (Abbildung 20).

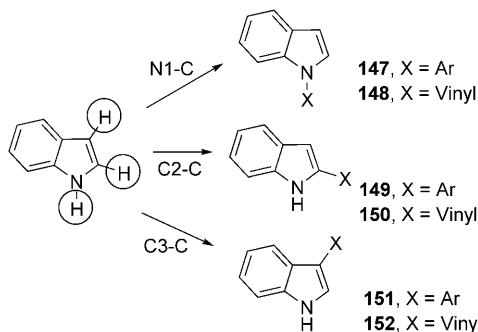


Abbildung 20. Die reaktiven Stellen von Indolen in Kreuzkupplungen.

6.2. C-N-Verknüpfung

6.2.1. N-Arylierung

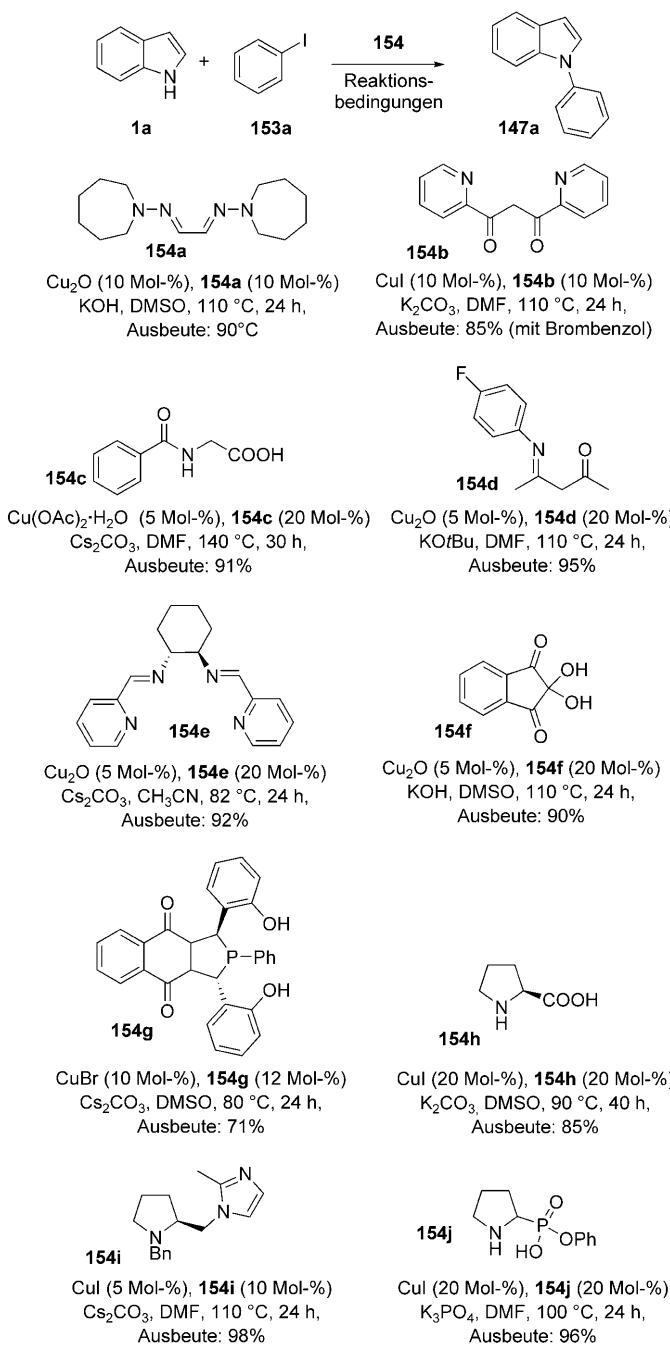
Das N-arylierte Indolgerüst **147** ist in vielen biologisch aktiven Verbindungen präsent,^[157] und einige N-Arylindole haben sich als effizient in der Hemmung der HIV-1-Integrase erwiesen.^[158] Diese Struktureinheit ist über nucleophile aromatische Substitutionen (S_NAr) zugänglich, allerdings unter Beschränkung auf elektronenarme Arene, oder aber über die Ullmann-Reaktion,^[156,159] die jedoch drastische Bedingungen (lange Reaktionszeiten, hohe Temperaturen, stöchiometrische Mengen an Kupferadditiven) erfordert und einen engen Anwendungsbereich hat.^[160] Dieser Mangel an geeigneten Verfahren spornte die Suche nach neuen katalytischen C-N-Kupplungsmethoden für heteroaromatische Verbindungen an, die sich durch milde Reaktionsbedingungen, hohe Ausbeuten und Selektivitäten sowie eine gute chemische Kompatibilität auszeichnen.

In den letzten zwanzig Jahren wurde die Kupferkatalyse hinsichtlich der N-Arylierung von Indolen vorherrschend, und hoch effiziente Methoden wurden beschrieben.^[15b]

Seit der bahnbrechenden Arbeit von Buchwald und Mitarbeitern,^[161] die Kupferkatalysatoren mit chelatisierenden Diaminliganden anwendeten, wurden Alternativen untersucht, um Reaktionen unter milder Bedingungen zu er-

möglichen, eine bessere Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen zu erzielen, die Kosten zu senken und eventuell auf den Zusatz einer Base verzichten zu können. So wurden mittelmäßige bis ausgezeichnete Ausbeuten durch die Verwendung von Liganden wie Diamine, N-Hydroxymide, Di-ketone, Aminosäuren oder β -Ketimine erreicht.^[162] Die Liganden **154a–j** und die dazugehörigen Reaktionsbedingungen für die kupferkatalysierte Arylierung von **1a** mit Iodbenzol (**153a**) als Modellreaktion sind in Schema 51 gezeigt.

Besonders interessant erschien die Möglichkeit, die Kupferkatalyse mit Aminosäuren zu kombinieren.^[163] In einer Studie mit verschiedenen Additiven ragte besonders L-Prolin



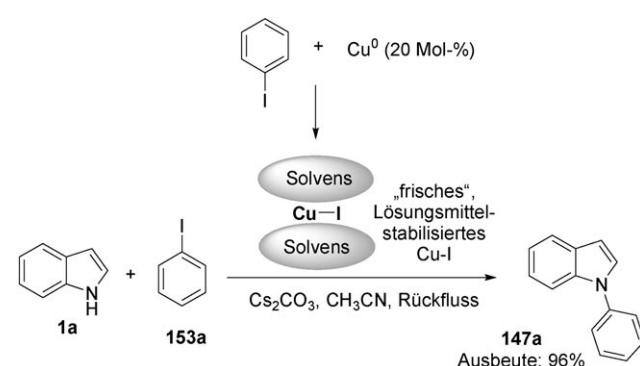
Schema 51. Kupferkatalysierte N-Arylierung von Indol.

hervor, da es mit primären, sekundären, aliphatischen und aromatischen Aminen erfolgreich war, auch wenn es in der Modellreaktion (**1a**, **153a**) nicht besonders effizient war. Das flexibel einsatzbare, billige und umweltverträgliche L-Prolin war auch für die eisenkatalysierte^[164] Arylierung von Indolen^[165] geeignet. Bereits zuvor wurden Eisenverbindingen in der N-Arylierung von Indolen verwendet: Bolm und Mitarbeiter berichteten über eine $\text{FeCl}_3/\text{dmesta}$ -katalysierte selektive N-Arylierung von Indolen unter Bildung von **147a** in 60% Ausbeute.^[166]

In diesem Zusammenhang lieferte die Arbeitsgruppe von Taillefer einen interessanten Beitrag: Sie nutzten ein neuartiges Eisen-Kupfer-Dimetallsystem als Katalysator für die Arylierung von Stickstoffnucleophilen. Sowohl das Kupfer- als auch das Eisenzentrum sind aktiv am C-N-Verknüpfungsschritt beteiligt.^[162d] Das Vorliegen beider katalytischer Zentren sowie die Komplexierung von Eisen(III) mit Acetylacetonat erwiesen sich als essenziell, da in Abwesenheit einer der Komponenten kein Produkt gebildet wurde.

Allgemein besteht ein großes Interesse an Ullmann-Reaktionen ohne Liganden-zusatz, doch dieses Feld ist noch relativ wenig entwickelt.^[163a] Bolm und Correa^[168a] berichteten 2007 über die Entwicklung eines effizienten und preiswerten „ligandenfreien“ Ansatzes, in dem CuO (10 Mol-%) als Katalysator zum Einsatz kommt. Die Methode ermöglichte die Kupplung verschiedener Stickstoffheterocyclen (z.B. Pyrrol, Imidazol und Indol) mit Aryliodiden und den anspruchsvollen Arylbromiden. Im gleichen Jahr stellten Zhu und You^[168b] einen analogen CuI-katalysierten Ansatz für Kupplungen von verschiedenen Stickstoffheterocyclen vor, wobei Arylbromide und auch einige Arylchloride eingesetzt wurden.

Kurz danach beschrieben Hu und Mitarbeiter einen Ansatz, in dem ein koordinierendes Lösungsmittel (Acetonitril oder Propionitril) die Rolle des Liganden übernahm.^[169] Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde Indole in Gegenwart von elementarem Kupfer (20 Mol-%) bei 82 °C innerhalb von nur 10–14 h mit 90–95 % Ausbeute aryliert. Die Autoren gehen davon aus, dass anfänglich durch eine langsame oxidative Addition von **153a** an das Kupferpulver in situ hoch reaktives „frisches“ CuI erzeugt wird, das sofort durch das Lösungsmittel stabilisiert wird (Schema 52).



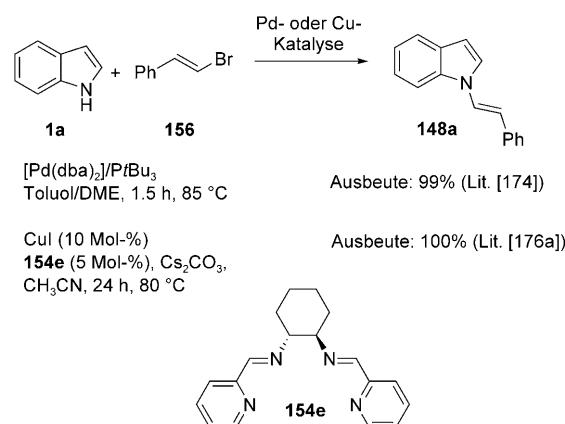
Schema 52. „Frisches“, durch Lösungsmittel stabilisiertes CuI für die N-Arylierung von Indolen.

Längere Reaktionszeiten und eine geringe Substratbreite stellen immer noch Nachteile bei Arylierungen von Heteroarenen dar. Diese Probleme wurden von Bellina und Chen in Angriff genommen, denen es gelang, die Reaktionszeiten durch den Einsatz von Mikrowellenbestrahlung von Stunden auf nur wenige Minuten zu verkürzen. Dennoch ist anzumerken, dass diese Reaktionen stöchiometrische Mengen an Kupfer erforderten.^[170]

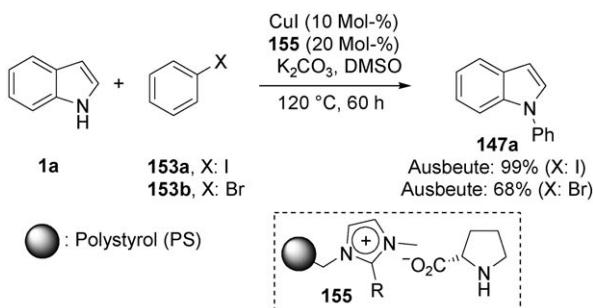
Die heterogene Katalyse ist eng mit dem Begriff „Umweltverträglichkeit“ verknüpft, da sie Einsparungen hinsichtlich Zeit und Material mit sich bringt, teure Aufarbeitungsschritte vermeidet und die Menge an (oft toxischen) Abfällen minimiert. In diesem Zusammenhang wurde die heterogenkatalysierte N-Arylierung von Indolen mit unlöslichen Kupferverbindungen (z.B. Cu₂O/DMSO, Cu-Fe-Hydrotalcit, Cu-Apatit) kürzlich deutlich verbessert, sodass sich die katalytisch aktiven Spezies effizient zurückgewinnen und wiederverwenden ließen.^[171]

Unter den veröffentlichten Methoden für die Kupplung zwischen Heteroarenen und Arylhalogeniden befindet sich auch jene von You und Mitarbeitern, die auf einer festphasen gebundenen ionischen Flüssigkeit beruht (solid ionic liquid catalysis, SILC).^[172] Die Autoren berichteten auch über die Herstellung von funktionalisierten Materialien mit einem Polystyrolgerüst, an das Imidazoliumionen kovalent gebunden sind, welche wiederum Aminosäuren durch ionische Wechselwirkungen immobilisieren. Bei der Behandlung mit einer Lösung von CuI in DMSO bildet sich die katalytisch aktive Kupferspezies (Schema 53). Unter optimierten Be-

Indolen im Jahr 2002^[174] wurde auf diesem Gebiet zunächst nur wenig unternommen. 2005 berichteten Movassaghi und Ondrus^[175] über die stereospezifische Synthese von N-Vinyl-indol-Derivaten durch eine palladiumkatalysierte Kupplung mit Vinyltriflaten. In dieser Arbeit wurden Indol und das wenig nucleophile 3-Cyanindol mit cyclischen und acyclischen Vinylierungsreagentien gekuppelt. Die einfacher zugänglichen (*E*)- β -Bromstyrole wurden ebenfalls erfolgreich in der Vinylierung von cyclischen Mono-, Di- und Triazolen in Gegenwart von CuI (10 Mol-%) eingesetzt. Als Beispiel dient die N-Vinylierung von Indol (**1a**), die in quantitativer Ausbeute zu dem N-Vinylindol **148a** führte (Schema 54).^[176a]



Schema 54. Palladium- oder kupferkatalysierte direkte Vinylierung von Indol unter milden Bedingungen.



Schema 53. Festphasengebundene ionische Flüssigkeit mit Prolin als Ligand für die kupferkatalysierte N-Arylierung von Indol (**1a**).

dingungen (10 Mol-% CuI, 20 Mol-% **155**) wurde *N*-Phenylindol (**147a**) mit 99% Ausbeute im Fall von Iodbenzol und 68% im Fall von Brombenzol erhalten. Als Nachteile gegenüber anderen heterogenkatalytischen Methoden sind die langen Reaktionszeiten (60 h) und die aufwendige Rückführung der ionischen Flüssigkeit anzuführen.

6.2.2. *N*-Vinylierung

N-Vinylazole sind wichtige Bausteine in der pharmazeutischen Chemie^[173] und in den Materialwissenschaften,^[174] und dennoch sind milde und atomökonomische Synthesen dieser Verbindungen immer noch rar. Nach der Veröffentlichung einer palladiumkatalysierten *N*-Vinylierung von Pyrrolen und

Abschließend ist eine Veröffentlichung von Mao und Mitarbeitern anzuführen, die einen wesentlichen Beitrag zur kupferkatalysierten Vinylierung von Indolen geleistet haben.^[176b] Ihr „ligandenfreier“ Ansatz ergab bescheidene bis gute Ausbeuten in der *N*-Vinylierung mit verschiedenen (*E*)-Vinylbromiden und zeigte eine nennenswerte Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen am Indol.

6.3. C-C-Verknüpfung

6.3.1. Einleitung

Die zentrale Rolle von Arylindolen in der organischen Chemie ist die treibende Kraft hinter der intensiven Suche nach neuen inter- und intramolekularen C(sp²)-C(sp²)-Kupplungen an diesem heteroaromatischen Gerüst. Metallkatalysierte Kreuzkupplungen bilden eine verlässliche Basis für diese Art der Indolfunktionalisierung. In Abhängigkeit von den Reaktionspartnern können die Kreuzkupplungen in drei Klassen eingeteilt werden: a) Kupplungen unter Verwendung aktivierter Indole (z.B. Suzuki-, Stille-, Kumada-, Heck-Reaktionen),^[177] b) direkte Alkinylierungen/Vinylierungen/Arylierungen und c) oxidative Kupplungen (Abbildung 21). Reaktionen des Typs (a), die zwei funktionalisierte Reaktionspartner erfordern, sind außerordentlich zahlreich und werden hier nicht diskutiert.^[16] Überdies ging in den letzten zehn Jahren die Tendenz stark in die Richtung von

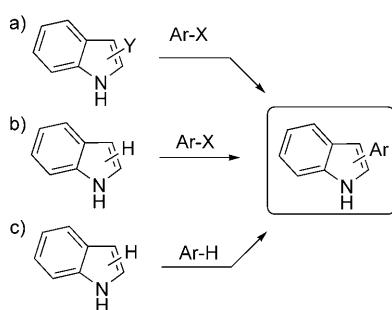
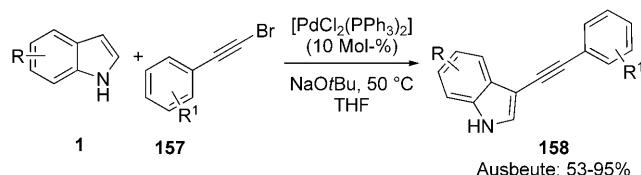


Abbildung 21. $C(sp^2)$ - $C(sp^2)$ -Verknüpfung von Indolen in Kreuzkupplungen: a) Verwendung von funktionalisierten Indolen, b) direkte Alkinylierung/Vinylierung/Arylierung, c) oxidative Kupplung.

katalytischen Prozessen, die nur minimal funktionalsierte Reaktionspartner erfordern.^[150a]

6.3.2. Direkte C-Alkinylierung/Vinylierung/Arylierung

Vor kurzem haben Gevorgyan und Mitarbeiter die erste direkte Alkinylierung von N-Heterocyclen entwickelt.^[178a] In dieser Arbeit wird die effiziente Katalyse durch $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ in Gegenwart von Alkinylhalogeniden beschrieben. Die Methode öffnete zwar keinen direkten Zugang zu funktionalsierten Indolen, sie diente aber Wang und Mitarbeitern als Vorbild bei der Entwicklung der ersten C3-selektiven palladiumkatalysierten Alkinylierung von N(H)-Indolen.^[178b] Ausbeuten von 53–95 % wurden erzielt, und die C3-Alkinylierung verlief hoch regioselektiv unter milden Bedingungen (kein Luftausschluss, Verwendung nichtdestillierter Lösungsmittel, niedrige Temperaturen; Schema 55).

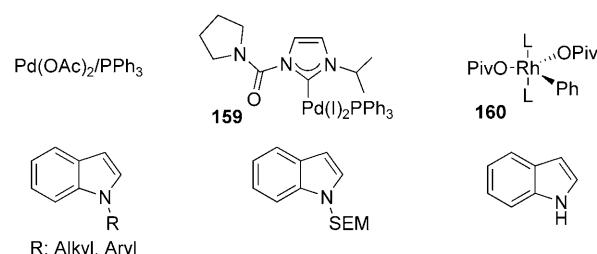


Schema 55. Direkte regioselektive palladiumkatalysierte Alkinylierung von Indolen.

Auch die direkte Vinylierung und Arylierung von nicht-aktivierten Indolen mit Vinyl- bzw. Arylhalogeniden oder -pseudohalogeniden haben Aufmerksamkeit auf sich gezogen, dennoch gibt es noch einen starken Bedarf an hoch regioselektiven C-H-Aktivierungen, die überdies auch verträglich mit funktionellen Gruppen ist. Während im Fall der N-Arylierungen die Kupferkatalyse als gut etablierte Strategie angesehen werden kann, herrschen bei C-C-Arylierungen noch palladiumkatalysierte Ansätze vor. Weil die direkte Arylierung von Indolen kürzlich eingehend beschrieben worden ist,^[15b] werden hier lediglich einige wichtige Beispiele angeführt.

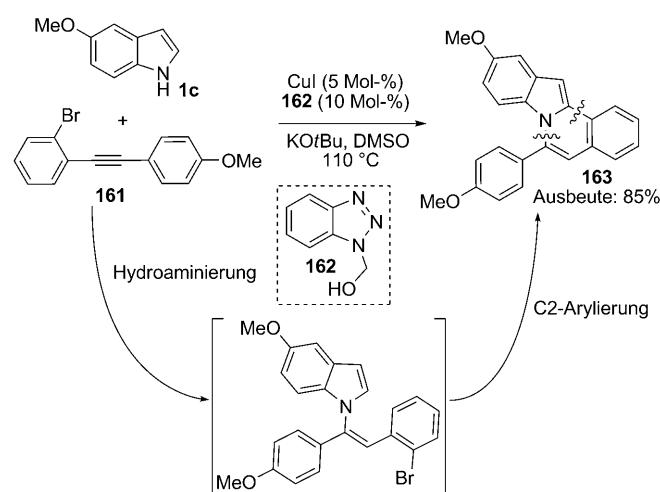
Im Jahr 1985 wurde über die erste direkte C2-Kupplung zwischen N-geschützten Indolen und Chlorpyrazinen berichtet;^[179] es dauerte noch fast weitere 20 Jahre, bis die Auf-

merksamkeit durch einen regioselektiven Ansatz von Sames und Mitarbeiter erneut auf dieses Thema gelenkt wurde (C_2 -Arylierung von N-substituierten Indolen).^[180] In zwei folgenden Arbeiten wurde eine Reihe von funktionalisierten Indolen selektiv in Gegenwart von $Pd(OAc)_2/PPh_3$ ^[180a] oder **159**^[180b] aryliert. Der Austausch eines PPh_3 -Moleküls gegen einen fest bindenden N-heterocyclischen Carbenliganden (NHC) erhöht in **159** die Stabilität des Komplexes und verbessert die Selektivität (Minimierung der konkurrierenden Biphenylbildung). Schließlich wurde das Ziel, C-H-Bindungen gezielt in Gegenwart acider N-H-Bindungen umzuwandeln,^[180c] durch die gleiche Arbeitsgruppe erreicht, indem sie den in situ erzeugten Rhodium(III)-Aryl-Komplex **160** verwendeten (Schema 56).



Schema 56. Palladium- und Rhodiumkatalysatoren für die regioselektive C2-Arylierung von Indolen.

Die Aktivität von Kupfer(I)-Salzen in der Hydroaminierung von stickstoffhaltigen Heteroarenen veranlasste Verma und Larock zur Entwicklung einer Tandemreaktion, um Indolo[2,1-*a*]isoquinoline **163** aus 2-Halogenarylalkinen **161** und funktionalsierten Indolen herzustellen (Schema 57).^[181] Mechanistisch betrachtet, handelt es sich um aufeinanderfolgende N1-C- und C2-C-Verknüpfungsprozesse, und die Verwendung von billigem Hydroxymethylbenzotriazol (**162**) als



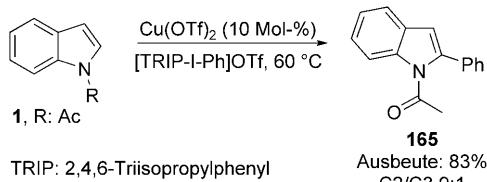
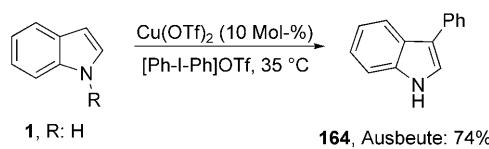
Schema 57. Kupferkatalysierte Tandemreaktion in der Synthese eines Indoloisoquinolins.

Ligand für das Kupferzentrum führte zu ausgezeichneten Ausbeuten.

Viele Arbeiten beschäftigen sich mit der Entwicklung von basenfreien^[182a] und „ligandenfreien“^[182b,c] Methoden, sowie mit katalytischen C-Arylierungen von Indolen bei niedrigen Temperaturen.^[182d] Bezüglich einer Herabsetzung der Reaktionstemperatur haben die Gruppen von Sanford^[183a] und Larrosa^[183b] wesentliche Beiträge geleistet. Im ersten Fall kam ein Pd^{II}/Pd^{IV}-Redoxpaar für die C2-Arylierung von Indolen mit Aryliodoniumsalzen zum Einsatz, was eine Umsetzung bei Raumtemperatur ermöglicht. Im zweiten Fall erhöht der Zusatz von Ag₂O (0.75 Äquiv.), das Halogenidionen effizient abfängt, drastisch die Reaktivität (Elektrophilie) des Palladiumkatalysators, was die Substratbreite erweitert und eine Umsetzung bei Raumtemperatur binnen 15 h ermöglicht.

Im Jahr 2007 haben He und Mitarbeiter eine direkte Methode zur C3-Arylierung von Indolen entwickelt.^[184a] Die Verwendung eines luftstabilen Palladium-Phosphinigsäure-Komplexes (POPd) führte zu einer selektiven Kreuzkupplung von ungeschützten Indolen mit einfach zugänglichen Arylbromiden. Über heterogenkatalysierte C3-Arylierungen von C2-substituierten Indolen wurde ebenfalls kürzlich berichtet.^[184b] In Gegenwart von [Pd(NH₃)₄]²⁺/NaY-Zeolith (1 Mol-% Pd) und K₂CO₃ gelang es, Brombenzol effektiv mit Indolen zu kuppln. Die Autoren gehen von zwei parallelen Mechanismen aus, in denen es einerseits zu einer elektrophilen Substitution, andererseits zu einer nucleophilen aromatischen Substitution kommt.

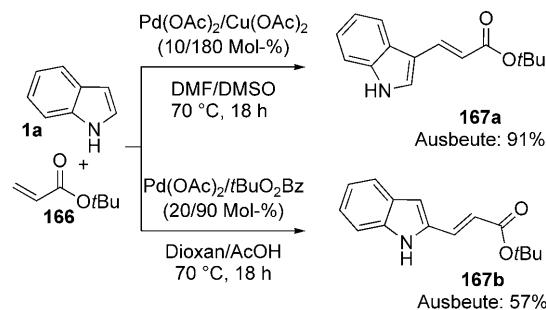
Können C2- und C3-Arylierungen mit demselben katalytischen System ausgeführt werden, indem man nur die Reaktionsbedingungen anpasst? Um dies zu ermöglichen, entwickelten Gaunt und Mitarbeiter ein regioselektives Verfahren unter Verwendung von Cu(OTf)₂ als Katalysator. Sie gingen davon aus, dass eine d⁸-konfigurierte Cu^{III}-Spezies, wie andere d⁸-Metallspezies (Pd^{II}),^[185] die C-Arylierung von Indolen unter C-H-Aktivierung begünstigen könnte. Die hoch reaktive Cu^{III}-Spezies wurde durch Behandlung von Cu(OTf)₂ mit Diaryliod(III)-Reagentien (z.B. den symmetrischen und unsymmetrischen Diaryliodoniumsalze [Ph-I-Ph]OTf bzw. [TRIP-I-Ph]OTf) erzeugt. Der Wechsel hin zur selektiven C2-Arylierung gelang durch die Verwendung von N-Acetylindol (Schema 58).



Schema 58. Selektive kupferkatalysierte Arylierung von Indolen.

6.3.3. Oxidative Kupplungen

Das Fujiwara-Moritani-Verfahren zur oxidativen Heck-Kupplung^[186] ist ein bekannter Weg für die Alkenylierung von funktionalisierten Arenen ohne Halogensubstituent am aromatischen System. Angesichts ihres Potenzials für die Synthese ist es überraschend, dass die katalytische oxidative Kupplung von Indolen mit nichtaktivierten Alkenen nur geringe Aufmerksamkeit erhielt, bis die Gruppen von Stoltz^[187a] und Beccalli^[187b,c] im Jahr 2003 unabhängig voneinander die palladiumkatalysierte oxidative Anellierung von Indolen unter Verwendung von O₂ bzw. von Benzochinon als stöchiometrisches Oxidationsmittel beschrieben.^[188] Generell mangelt es bei intermolekularen Varianten der Fujiwara-Moritani-Heck-Kupplung an der C2/C3-Regioselektivität. Ricci und Brown haben sich kürzlich dieses Problems angenommen, indem sie eine dirigierende Pyridylgruppe an N1 einführen (Katalysator: [PdCl₂(CH₃CN)₂]/Cu(OAc)₂).^[189a] Allerdings war die anschließende Kupplung auf elektronenarme Doppelbindungen beschränkt. In einem anderen Vinylierungsverfahren gingen Miura und Mitarbeiter von Indolcarbonsäuren aus.^[189b] Die dirigierende Carbonsäurefunktion führt zur Bildung von C2- oder C3-Vinyldolnen über eine C-H-Vinylierung mit anschließender Decarboxylierung. Die Auswirkung des Lösungsmittels auf den regiochemischen Verlauf dieses Prozesses wurde ebenfalls untersucht:^[189c] Während in stark koordinierenden Lösungsmitteln (z.B. DMF/DMSO) das erwartete C3-Alkenylierungsprodukt **167a** gebildet wurde, kam es in weniger stark koordinierendem 1,4-Dioxan unter sauren Bedingungen zu einer kompletten Umkehrung der Regioselektivität, sodass die Reaktion an C2 unter Bildung von **167b** favorisiert war (Schema 59). Die Wanderung eines Substituenten von C3 nach C2 wurde als mögliche Erklärung angeführt.

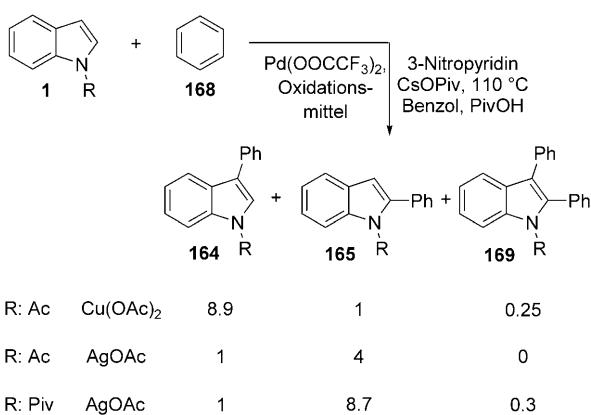


Schema 59. Einstellung der Regioselektivität in der palladiumkatalysierten oxidative Alkenylierung von Indolen über die Reaktionsbedingungen.

Katalytische enantioselektive Fujiwara-Moritani-Kupplungen sind nach wie vor nahezu unerforscht. Vielversprechende Enantiomerenüberschüsse bis 54 % ee wurden beim Einsatz von chiralen Pyridin-Oxazolinen (PyOX) in dem palladiumkatalysierten Prozess erzielt.^[190]

Die oxidative palladiumkatalysierte Kupplung von nichtaktivierten Indolen mit nichtfunktionalisierten Arenen wurde eingehend von Fagnou und Mitarbeitern studiert.^[191] Die

Herausforderung bei derartigen Reaktionen liegt im Auffinden eines geeigneten katalytischen Systems, das in der Lage ist, gezielt nur eine der Arylspesien im ersten Schritt zu aktivieren, um dann im zweiten Schritt die Selektivität hin zur Aktivierung der zweiten Arylspesie zu ändern. Bei katalytischen Systemen, die nicht über diese Eigenschaft verfügen, wird die Homokupplung zu einer Konkurrenzreaktion. Palladium(II)-Spezies zeigen eine duale Reaktivität mit Arenen: elektrophile aromatische Metallierung ($S_E\text{Ar}$) und konzentrierte Protontransfer-Palladierung. Eine Kombination dieser beiden Reaktivitäten in einem Katalysezyklus würde die Anforderung hinsichtlich Reaktivität und Selektivität erfüllen. Fagnou und Mitarbeitern gelang es nun, *N*-Acetylindole mit Benzol in guten Ausbeuten zu kuppln.^[192] Während mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ als Oxidationsmittel die C3-Arylierung bevorzugt war, konnte die Selektivität durch den Einsatz von AgOAc zugunsten der C2-Position verschoben werden (Schema 60).



Schema 60. Palladiumkatalysierte oxidative Kupplung von nichtfunktionalisierten Indolen mit Benzol mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ oder AgOAc als Oxidationsmittel.

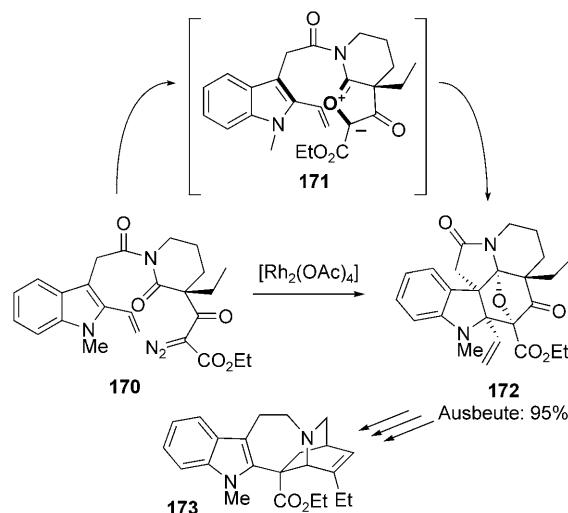
Mit diesen Resultaten stimmen auch die Ergebnisse von DeBoef und Mitarbeitern überein, die den Einfluss von Lösungs- und Oxidationsmitteln auf den regiochemischen Verlauf in inter- und intramolekularen oxidativen Arylierungen von *N*-Acetylindolen verdeutlichten.^[193]

Der hohe Stellenwert von oxidativen Kupplungen in der Synthese und der Bedarf an mechanistischen Studien werden auch in Zukunft für weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet sorgen.

7. Diels-Alder-Reaktionen

Indole übernehmen bei Cycloadditionen in der Synthese von komplexen, funktionalisierten Verbindungen oftmals die Rolle eines Dienophils (A) oder Diens (D).^[2a] Das Potenzial der Diels-Alder-Reaktion zur Synthese von natürlichen Indolalkaloiden wurde durch eine Arbeit von Padwa und Mitarbeitern hervorgehoben, die eine intramolekulare Rhodium(II)-katalysierte Cycloaddition von Indol-Diazoamiden vorstellten.^[194] Eine [4+2]-Cycloaddition zwischen dem 1,3-Dipol (171) und der C2/C3- π -Bindung des Indolsystems^[195] in

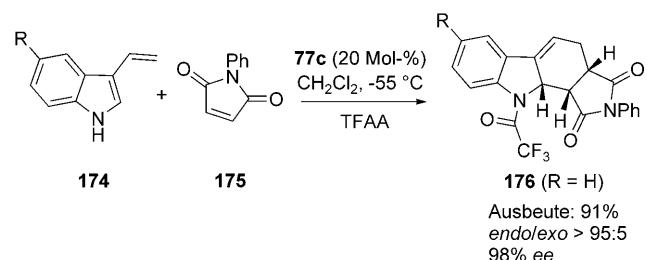
170 führte mit 95 % Ausbeute zu dem funktionalisierten Pentacyclus **172** als einziges Isomer, der einen wesentlichen Baustein in der Synthese von Catharanthin (**173**) darstellt (Schema 61).



Schema 61. Stereoselektive rhodiumkatalysierte [4+2]-Cycloaddition mit Indol als Dienophil.

2- oder 3-Vinylinole reagieren als Diene in Diels-Alder-Cycloadditionen mit einer Reihe von cyclischen und offenkettigen Kohlenstoff-Dienophilen.^[196] Weil Anellierungen bei bloßem Erhitzen im Allgemeinen nur langsam ablaufen (Reaktionszeiten im Bereich von Tagen),^[197] werden sie unter Säurekatalyse ausgeführt, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Rossi und Mitarbeiter nutzten dies kürzlich bei der Synthese von funktionalisierten Tetrahydrocarbozolen,^[198] indem sie katalytische Mengen von $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ oder $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ für die [4+2]-Cycloaddition zwischen verschiedenen 2-Vinylinolen und elektronenarmen Alkenen einsetzten.^[199]

Zu guter Letzt wurde das immer noch recht leere Blatt der asymmetrischen katalytischen Diels-Alder-Reaktion mit Indolen durch Bernardi und Ricci beschrieben, indem sie chirale Thioharnstoffe verwendeten, um stereoselektive Diels-Alder-Reaktionen mit 3-Vinylinolen (174) hoch effizient zu steuern. Unter Verwendung des difunktionellen Thioharnstoffderivats **77c** (20 Mol-%, Schema 62) wurde eine Biblio-



Schema 62. Enantioselektive organokatalysierte Diels-Alder-Reaktion mit 3-Vinylinolen.

theke von funktionalisierten, teilweise hydrierten Carbazolen **176** erstellt, in welcher der Enantiomerenüberschuss generell über 90 % ee liegt.^[200]

8. Zusammenfassung und Ausblick

Umweltverträglichkeit und Effizienz sind die Hauptanforderungen in der modernen organischen Chemie. Viele der neuen Entwicklungen hinsichtlich der Funktionalisierung von Indolen, die in diesem Aufsatz betrachtet wurden, berücksichtigen diese Kriterien. Die Funktionalisierung des Indolkerns ist für die praktische chemische Synthese von enormer Bedeutung: Vor allem Chemiker, die täglich vor der Aufgabe stehen, Indolsysteme in komplizierte Molekülstrukturen einzubauen, müssen mit den einschlägigen Synthesemethoden vertraut sein. Die Einführung von neuen, hoch effizienten metall- oder organokatalytischen Systemen hat die direkte Funktionalisierung von Indolsystemen in einer Weise ermöglicht, wie sie vor einigen Jahren noch nicht vorstellbar war. In den vorgestellten Methoden sind die Modifikation funktioneller Gruppen, Aktivierung von aromatischen Systemen und Schutzgruppenchemie so gering wie möglich gehalten.^[201]

Was sind die nächsten Ziele? Schon ein oberflächlicher Blick auf den Inhalt dieses Aufsatzes zeigt, dass viele Ziele in der Indolchemie erreicht wurden. Die Kombination von ungewöhnlichen Lewis-Säure-Katalysatoren (z.B. späte Übergangsmetalle) sowie Organokatalysatoren mit neuartigen Techniken führte die Indolchemie in eine neue Dimension.

Die Lösungen zu Problemen bringen aber oftmals neue Herausforderungen mit sich: Chemische Prozesse, die mehrere C-H-Aktivierungen, stereoselektive Umsetzungen in alternativen Reaktionsmethoden und selektive Dominoreaktionen erfordern, sind nur einige jener Herausforderungen in der Indolchemie, denen man sich in Zukunft stellen muss. Derzeit verwenden viele Methoden nur einfache Indole, bei denen die Substituenten eine untergeordnete Rolle spielen. Umso mehr wird in naher Zukunft die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen zu einem wichtigen Thema werden, da diese für den praktischen Einsatz der neuen Methoden in der Totalsynthese von komplizierten Strukturen mit Indolsystemen von großer Bedeutung ist. All diese Faktoren führen uns zu dem Schluss, dass sich noch viel auf diesem Gebiet bewegen wird.

Abkürzungen

9-BBN	9-Borabicyclonanon
AAA	Asymmetrische allylische Alkylierung
acac	Acetylacetonat
Alk	Alkyl
Ar	Aryl
BHT	Butylhydroxytoluol
Bmim	1-Butyl-3-methylimidazolium
box	Bisoxazolin
Bs	Benzolsulfonyl
CD	Circulardichroismus

cod	1,5-Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
CTH	Toluolsulfonylhydrazine auf Kohlenhydratbasis
Cyp	Cyclopentyl
DBIm	1-Butyl-3-decylimidazolium
DBSA	Dodecylbenzolsulfonsäure
DCE	Dichlorethan
de	Diastereomerenüberschuss
DME	Dimethoxyethan
dmeda	N,N'-Dimethylendiamin
DNBS	2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure
DPPBA	Diphenylphosphanylbenzoësäure
ds	Dodecylsulfat
EAG	Elektronenakzeptorgruppe
EDG	Elektronendonatorgruppe
ee	Enantiomerenüberschuss
FAP	Fluorapatit
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol
Hmim	n-Hexylmethylimidazolium
IL	Ionische Flüssigkeit
ILIS	An Siliciumdioxid immobilisierte ionische Flüssigkeit
Ind	Indol
Lut	Lutidin
MVK	Methylvinylketon
MW	Mikrowellen
NHC	N-heterocyclisches Carben
PFO	Perfluorooctanoat
Phebm	1,3-Bis(2'-imidazoliny)phenyl
Phg	Phenylglycin
Piv	Pivaloyl
pTSA	para-Toluolsulfonsäure
py	Pyridin
PyOx	Pyridinoxazolin
SA	Sulfamidsäure
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
SILC	Katalyse mit festphasengebundenen ionischen Flüssigkeiten
TBDMS	tert-Butyldimethylsilyl
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
TBHP	tert-Butylhydroperoxid
TBME	tert-Butylmethylether
TFA	Trifluoressigsäure
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THBC	Tetrahydro-β-carbolin
THGC	Tetrahydro-γ-carbolin
THIQ	Tetrahydrochinolin
THPI	Tetrahydropyrano[3,4- <i>b</i>]indol
TIPS	Triisopropylsilyl
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TOF	Durchsatzfrequenz (Turnover frequency)
tox	Trisoxazolin
Tr	Triphenylmethyl
TRIM	Triindolylmethan
TRIP	2,4,6-Triisopropylphenyl
Trp	Tryptophan
Trp-OMe	Tryptophanmethylester

Wir bedanken uns bei all unseren Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturstellen zu finden sind. An erster Stelle danken wir Prof. Achille Umani-Ronchi, der uns diesen Aufsatz erst ermöglicht hat. Für die finanzielle Unterstützung bedanken wir uns bei der Universität Bologna, dem PRIN-Projekt (MIUR, Rom), der Stiftung „Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna“ und dem Konsortium CINMPIS. Dank gebührt auch „Graphilandia Media & Communication“ (Taranto, Italien) für die graphische Gestaltung des Titelbilds.

Eingegangen am 6. April 2009

- [1] a) A. Baeyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1866**, 140, 295–313; b) A. Baeyer, A. Emmerling, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 679–685.
- [2] a) R. J. Sundberg in *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, **1970**; b) R. K. Brown in *Indoles* (Hrsg.: W. J. Houlihan), Wiley-Interscience, New York, **1972**.
- [3] F.-R. Chen, J. Huang, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4671–4706.
- [4] „Pyrroles and Their Benzoderivatives: Synthesis and Applications“: R. J. Sundberg in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, **1984**, S. 313–376.
- [5] „Indole and its Derivatives“: J. A. Joule in *Science of Synthesis (Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations)*, Vol. 10 (Hrsg.: E. J. Thomas), Thieme, Stuttgart, **2000**, Kap. 10.13.
- [6] Basierend auf den Daten von SciFinder Scholar 2007 (ACS), CARPLUS- und MEDLINE-Datenbanken.
- [7] M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 73–103.
- [8] S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9088–9095.
- [9] G. Yagil, *Tetrahedron* **1967**, 23, 2855–2861.
- [10] a) M. Bandini, A. Melloni, F. Piccinelli in *Handbooks of CH Bonds Transformations*, Band 1 (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 150–157; b) *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation* (Hrsg.: M. Bandini, A. Umani-Ronchi), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [11] a) K. A. Jørgensen, *Synthesis* **2003**, 1117–1125; b) M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 560–566; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 550–556; c) T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2903–2915; d) Y.-F. Sheng, A.-J. Zhang, X.-J. Zheng, S.-L. You, *Chin. Org. Chem.* **2008**, 28, 605–616.
- [12] a) M. Johannsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2233–2234; b) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172–1173.
- [13] a) G. W. Griddle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 1045–1075; b) E. Abele, R. Abele, O. Dzenitis, E. Lukevits, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 3–35; c) R. Dalpozzo, G. Bartoli, *Curr. Org. Synth.* **2005**, 9, 163–178; d) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2873–2920; e) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875–2911; f) J. Campo, M. García-Valverde, S. Marcaccini, M. J. Rojo, T. Torroba, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 757–765.
- [14] a) G. W. Griddle, *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 1417–1432; b) G. W. Griddle, M. G. Saumier, E. T. Pelkey, T. L. S. Kishbaugh, Y. Liu, J. Jiang, H. A. Trujillo, D. J. Keavy, D. A. Davis, S. C. Conway, F. L. Switzer, S. Roy, R. A. Silva, J. A. Obazan-Nutatis, M. P. Sibi, N. V. Moskalev, T. C. Barden, L. Chang, W. M. Habeski, B. Pelzman, W. R. Sponholtz III, R. W. Chau, B. D. Allison, S. D. Garaas, M. S. Sinha, M. A. McGowan, M. R. Reese, K. S. Harpp, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1493–1519; c) S. Agarwal, S. Cämmerer, S. Filali, W. Froöhner, J. Knöll, M. P. Krah, K. R. Reddy, H.-J. Knölker, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1601–1614.
- [15] a) M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Synlett* **2005**, 1199–1222; b) L. Joucla, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 673–714.
- [16] Für einige repräsentative und umfassende Abhandlungen zum Thema metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen siehe: a) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts, New Perspectives for the 21st Century*, Wiley, Chichester, **2004**; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diekirch), Wiley-VCH, New York, **2004**.
- [17] G. Sartori, R. Maggi, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1077–1104.
- [18] a) R. E. Moore, C. Cheuk, X.-Q. Yang, G. M. L. Patterson, R. Bonjouklian, T. A. Smitka, J. S. Mynderse, R. S. Foster, N. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1036–1043; b) R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, **1996**.
- [19] a) G. A. Olah, R. Khrisnamurti, G. K. S. Prakash in *Comprehensive Organic Synthesis*, 1. Aufl., Band 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 293–335; b) R. M. Roberts, A. A. Khalaf, *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry. A Century of Discovery*, Marcel Dekker, New York, **1984**.
- [20] a) Z. Iqbal, A. H. Jackson, K. R. Nagaraja Rao, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2577–2580; b) G. Dujardin, J.-M. Poirer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131, 900–909.
- [21] a) P. E. Harrington, M. A. Kerr, *Synlett* **1996**, 1047–1048; b) P. E. Harrington, M. A. Kerr, *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 1256–1265.
- [22] S. Leitch, J. Addison-Jones, A. McCluskey, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2915–2918.
- [23] a) M. Kawatsura, S. Aburatani, J. Uenishi, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4172–4177, zit. Lit.; b) Z.-P. Zhan, R.-F. Yang, K. Lang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3859–3862; c) Z.-P. Zhan, K. Lang, *Synlett* **2005**, 1551–1554; d) B. K. Banik, M. Fernandez, C. Alvarez, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2479–2482; e) Z.-H. Huang, J.-P. Zou, W.-Q. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7965–7968; f) J. Moran, T. Suen, A. M. Beauchemin, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 676–679; g) R. Tahir, K. Banert, A. Solhy, S. Sebt, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 246, 39–42; h) R. Tahir, K. Banert, S. Sebt, *Appl. Catal. A* **2006**, 315, 147–149; i) N. Azizi, F. Arynasab, M. S. Saidi, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4275–4277; j) M. L. Kantam, S. Laha, J. Yadav, B. M. Choudary, B. Sreedhar, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 867–872; k) W.-J. Li, X.-F. Lin, J. Wang, G.-L. Li, Y.-G. Wang, *Synlett* **2005**, 2003–2006; l) Y. Gu, C. Ogawa, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 175–178; m) Y. Gu, C. Ogawa, J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7375–7378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7217–7220; n) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, F. Nowrouzi, *Chem. Commun.* **2005**, 789–791; o) D.-P. Li, Y.-C. Guo, Y. Ding, W.-J. Xiao, *Chem. Commun.* **2006**, 799–801; p) Z. Li, Z. Shi, C. He, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5049–5054; q) W. Zhou, L. Li, L.-W. Xu, H.-Y. Qiu, G.-Q. Lai, C.-G. Xia, A.-S. Castanet, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1638–1645.
- [24] M. Dorbec, J.-C. Florent, C. Monneret, M.-N. Rager, C. Fosse, E. Bertounesque, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1723–1731.
- [25] a) J. S. Yadav, S. Abraham, B. V. S. Reddy, G. Sabitha, *Synthesis* **2001**, 2165–2169; b) M. Bandini, P. G. Cozzi, M. Giacomini, P. Melchiorre, S. Selva, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3700–3704.
- [26] Allgemeine Übersichten: a) G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett* **2008**, 1759–1772; b) Y.-C. Chen, *Synlett* **2008**, 1919–1930.
- [27] a) M. Bandini, M. Fagioli, P. Melchiorre, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5843–5846; b) M. Bandini, M. Fagioli, M. Garavelli, V. Trigari, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7511–7518.
- [28] a) G. Blay, I. Fernández, J. R. Pedro, C. Vila, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2601–2604; b) G. Blay, I. Fernández, J. R. Pedro, C. Vila, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6731–6734.

- [29] K. B. Jensen, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 164–167; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160–163.
- [30] a) C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. García, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154–4155; b) H. Yang, Y.-T. Hong, S. Kim, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2281–2284; c) P. K. Singh, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4121–4124.
- [31] a) D. A. Evans, K. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2249–2252; b) D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, K. A. Scheidt, R. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029–10041; c) D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942–8943; d) G. Desimoni, G. Faita, M. Toscanini, M. Baiocchi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3630–3636.
- [32] a) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carbone, F. Pesciaioli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403–1405; b) W. Chen, W. Du, L. Yue, R. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816–821.
- [33] a) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13369–13369; b) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195.
- [34] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
- [35] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- [36] a) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112; b) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 31–51.
- [37] H.-Y. Tang, A.-D. Lu, Z.-H. Zhou, G.-F. Zhao, L.-N. He, C.-C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1406–1410.
- [38] Es wurde auch über Michael-Additionen von Indolen an aromatische Enone in Gegenwart chiraler Brønsted-Säuren auf Campher-Basis berichtet, die allerdings nur mäßige Enantioselektivitäten ergaben: W. Zhou, L.-W. Xu, L. Li, L. Yang, C.-G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225–5227.
- [39] a) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 603–606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593–596; b) M. Zeng, Q. Kang, Q. Kang, Q.-L. He, S.-L. You, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2169–2173.
- [40] S. Ko, C. Lin, Z. Tu, Y.-F. Wang, C.-C. Wang, C.-F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 487–492.
- [41] Maßgebliche Veröffentlichungen auf diesem Gebiet: a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244; b) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371; c) J. F. Austin, S.-G. Kim, C. J. Sinz, W.-J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482–5487; d) B. List, J. W. Yang, *Science* **2006**, *313*, 1584–1586; e) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [42] a) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053; b) S. Lee, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15438–15439.
- [43] B. F. Bonini, E. Capitò, M. Comes-Franchini, M. Fochi, A. Ricci, B. Zwanenburg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3135–3143.
- [44] a) H. Dalton King, Z. Meng, D. Denhart, R. Mattson, R. Kimura, D. Wu, Q. Gao, J. E. Macor, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3437–3440; b) Y. Chi, S. T. Scroggins, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6322–6323.
- [45] a) J.-R. Chen, C.-F. Li, X.-L. An, J.-J. Zhang, X.-Y. Zhu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2523–2526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2489–2492; b) C.-F. Li, H. Liu, J. Liao, Y.-J. Cao, X.-P. Liu, W.-J. Xiao, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1847–1850; c) Y.-G. Guo, D.-P. Li, Y.-L. Li, H.-M. Wang, W.-J. Xiao, *Chirality* **2009**, *21*, 777–785.
- [46] T. Shinohara, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6937–6940.
- [47] Enantioselektive Michael-Addition von Indolen an α,β -ungeättigte Thioester: M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3753–3763. Die konjugierte Addition von Indolen an α,β -Dehydroaminoester unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Lewis-Säuren wurde kürzlich beschrieben: E. Angelini, C. Balsamini, F. Bartoccini, S. Lucarini, G. Piersanti, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5654–5657.
- [48] a) M. Bandini, A. Eichholzer, M. Monari, F. Piccinelli, A. Umani-Ronchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2917–2920; b) M. Bandini, A. Eichholzer, M. Tragni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3282–3285; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3238–3241.
- [49] W. Zhuang, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2001**, 347–348.
- [50] a) J. Zhou, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030–9031; b) M.-C. Ye, B. Li, J. Zhou, X.-L. Sun, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6108–6110; c) R. Rasappan, M. Hager, A. Gissibl, O. Reiser, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099–6102; d) A. Schätz, R. Rasappan, M. Hager, A. Gissibl, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7259–7265; e) S. Yamazaki, Y. Iwata, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 739–743.
- [51] Frühe Studien: a) W. E. Noland, P. J. Hartman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3227–3230; b) W. E. Noland, G. M. Christensen, G. L. Saur, G. G. S. Dutton, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 456–457; c) W. E. Noland, R. A. Hovden, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 894–895.
- [52] Übersichten zu Nitroverbindungen in der organischen Synthese: a) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1309–1323; b) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–972.
- [53] a) C. Lin, J. Hsu, M. N. V. Sastry, H. Fang, Z. Tu, J.-T. Liu, C.-F. Yao, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11751–11757; b) R. Murugan, M. Karthikeyan, P. T. Perumal, B. S. R. Reddy, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12275–12281; c) G. Bartoli, M. Bosco, S. Giuli, A. Giuliani, L. Lucarelli, E. Marcantonio, L. Sambri, E. Torregiani, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1941–1944; d) L.-T. An, J.-P. Zou, L.-L. Zhang, Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4297–4300; e) J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, A. Raju, K. Ravindar, G. Baishya, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1056–1057; f) B. Das, N. Chowdhury, K. Damodar, K. R. Reddy, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 340–345; g) R. S. Kusurkar, N. A. H. Alkobati, A. S. Gokule, V. G. Puranik, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1654–1662; h) P. M. Habib, V. Kavala, C.-W. Kuo, C.-F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7005–7007; i) P. Wu, Y. Wan, J. Cai, *Synlett* **2008**, 1193–1198; j) I. Mohammadpoor-Baltork, H. R. Memarian, A. R. Khosropour, K. Nikoofar, *Heterocycles* **2006**, *68*, 1837–1843.
- [54] M.-C. Ye, Y.-Y. Yang, Y. Tang, X.-L. Sun, Z. Ma, W.-M. Qin, *Synlett* **2006**, 1240–1244.
- [55] M. Bandini, A. Garelli, M. Rovinetti, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Chirality* **2005**, *17*, 522–529.
- [56] Cu(OTf)₂-box-Katalyse: a) T. Arai, N. Yokoyama, A. Yanagisawa, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2052–2059; b) P. K. Singh, A. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1127–1129. Zn(OTf)₂-box-Katalyse: c) Y.-X. Jia, S.-F. Zhu, Y. Yang, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 75–80; d) H. Liu, S.-F. Lu, J. Xu, D.-M. Du, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1111–1121, zit. Lit.; e) Z.-L. Yuan, Z.-Y. Lei, M. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1339–1346; f) S.-Z. Lin, T.-P. You, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1010–1016.
- [57] Zweizähnige Wasserstoffbrücken-Katalyse: a) W. Zhuang, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566–2571; b) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6734–6737; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576–6579; c) E. M. Fleming, T. McCabe, S. J. Connolly, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7037–7042; d) M. Ganesh, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464–16465.
- [58] a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010; c) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516–532.

- [59] J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4080–4082; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016–4018.
- [60] Repräsentative Beispiele: a) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826–834, zit. Lit.; b) V. V. Rostovtsev in *Handbooks of CH Bonds Transformations*, Band 1 (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, Kap. 3, S. 99–118.
- [61] Übersichten: a) C. Nevado, A. M. Echavarren, *Synthesis* **2005**, 167–182; b) M. Bandini, E. Emer, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3527–3544; c) T. Kitamura, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1111–1125.
- [62] Y. Nakao, K. S. Nakayiva, S. Oda, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146–8147.
- [63] Aktuelle Übersichten zu Gold(I)/(III)-Katalysatoren in der organischen Synthese: a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211; c) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333–346; d) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885–3903; e) R. Skouta, C.-J. Li, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4917–4938; f) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382–5391; g) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325; h) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265; i) „Gold Catalysis—New Perspectives for Homogeneous Catalysis“: S. K. Hashmi, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 649 (Themenheft).
- [64] a) G. C. Bond, C. Louis, D. T. Thompson in *Catalysis by Gold*, Band 6 (Hrsg.: G. J. Hutchings), Imperial College Press, London, **2006**; b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403.
- [65] a) M. T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485–3496; b) G. Dyker, D. Hildebrandt, J. Liu, K. Merz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4536–4538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4399–4402; c) Z. Shi, C. He, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669–3671.
- [66] M. S. Kharasch, H. S. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053–3059.
- [67] a) Z. Li, Z. Shi, C. He, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5049–5054; b) C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358–1373; c) J. Barluenga, A. Fernández, F. Rodríguez, J. Fañanás, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 546–550.
- [68] C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1123–1127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105–1109; siehe auch: C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721–7730.
- [69] a) T. W. Doyle, R. E. Balitz, D. E. Nettlestone, S. J. Gould, C. H. Tann, A. E. Moews, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4595–4598; b) D. B. England, A. Padwa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3631–3634.
- [70] S. Bhuvaneswari, M. Jegannmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8285–8293.
- [71] Eine aktuelle Übersicht: C. Liu, C. F. Bender, X. Han, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2007**, 3607–3618.
- [72] E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318–5365.
- [73] a) Z. Zhang, X. Wang, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2006**, 3717–3719; b) C. Liu, X. Han, X. Wang, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3700–3701.
- [74] a) X. Han, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3801–3804; b) H. Huang, R. Peters, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 612–615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 604–606.
- [75] Ein neueres Beispiel für eine intermolekulare Gold(I)-katalysierte Hydroarylierung von Alkenen unter Erhitzen und Mikrowellenbestrahlung: M.-Z. Wang, M. K. Wong, C. M. Che, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8353–8364.
- [76] a) X. Zhao, Z. Yu, T. Xu, P. Wu, H. Yu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5263–5266; b) M. M. Rozenman, M. W. Kanan, D. R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14933–14938.
- [77] a) B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3930–3931; b) C. Liu, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10250–10251; c) C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2371–2382.
- [78] a) *Modern Allene Chemistry* (Hrsg.: N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829–2872; c) S. Ma, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 91–102.
- [79] Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066–9073.
- [80] C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1935–1938.
- [81] L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804–16805.
- [82] Maßgebliche Literaturstellen: a) J. K. Porter, C. W. Beacon, J. D. Robbins, D. S. Himmelsbach, H. C. Higman, *J. Agric. Food Chem.* **1977**, *25*, 88–93; b) G. Bifulco, I. Bruno, R. Riccio, J. Lavayre, G. Bourdy, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1587–1590; c) T. R. Garbe, M. Kobayashi, N. Shimizu, N. Takesue, M. Ozawa, H. Yukawa, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 596–598.
- [83] a) A. S. Kalgutkar, B. C. Crews, S. W. Rowlinson, A. B. Marrett, K. R. Kozak, R. P. Remmel, L. J. Marrett, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 925–930; b) C. Hong, G. L. Firestone, I. F. Bjeldanes, *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 1085–1097; c) P. Diana, A. Carbone, P. Baraja, A. Montalbano, A. Martorana, G. Dattolo, O. Gai, L. D. Via, G. Cirrincione, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2342–2346; d) H.-C. Zhang, L. V. R. Bonaga, H. Ye, C. K. Deraim, B. P. Damiano, B. E. Marynoff, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2863–2868.
- [84] a) L. P. Mo, Z.-C. Ma, Z.-H. Zhang, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1997–2004; b) B. Ke, Y. Qin, Y. Wang, F. Wang, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1209–1212; c) B.-S. Liao, J.-T. Chen, S.-T. Liu, *Synthesis* **2007**, 3125–3128; d) W.-J. Li, X.-F. Lin, J. Wang, G.-L. Li, Y.-G. Wang, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2765–2769; e) L. Wang, J. Han, H. Tian, J. Sheng, Z. Fan, X. Tang, *Synlett* **2005**, 337–339; f) D.-G. Gu, S.-J. Ji, Z.-Q. Jiang, M.-F. Zhou, T.-P. Loh, *Synlett* **2005**, 959–962; g) H. Hagiwara, M. Sekifushi, T. Hoshi, K. Qiao, C. Yokoyama, *Synlett* **2005**, 1320–1322; h) P. Wu, Y. Wan, J. Cai, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 359–363; i) A. K. Chakraborti, S. R. Roy, D. Kumar, P. Chopra, *Green Chem.* **2008**, *10*, 1111–1118; j) T. J. K. Gibbs, N. C. O. Tomkison, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4043–4045; k) J. Azizian, F. Teimouri, M. R. Mohammadizadeh, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1117–1121.
- [85] a) J. Li, L. Wang, B. Ling, G. Zhang, *Heterocycles* **2003**, *60*, 1307–1323; b) R. Muthyalu, A. R. Katritzky, X. Lan, *Dyes Pigm.* **1994**, *25*, 303–324.
- [86] a) J. Harley-Mason, J. D. Bullock, *Biochem. J.* **1952**, *51*, 430–432; b) V. Nair, K. G. Abhilash, N. Vidya, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5857–5859.
- [87] a) A. Hazra, P. Paira, K. B. Sahu, S. Banerjee, N. B. Mondal, *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1681–1684; b) S. Naskar, A. Hazra, P. Paira, K. B. Sahu, S. Banerjee, N. B. Mondal, *J. Chem. Res. 2008*, 568–571.
- [88] H. Li, Y.-Q. Wang, L. Deng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4063–4065.
- [89] H.-M. Dong, H.-H. Lu, L.-Q. Lu, C.-B. Chen, W.-J. Xiao, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1597–1603.
- [90] G. Desimoni, G. Faita, M. Mella, M. Toscanini, M. Boiocchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6232–6238.
- [91] a) N. Gathergood, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12517–12522; b) W. Zhuang, N. Gathergood, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009–1013.
- [92] M. Abid, B. Török, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1797–1803. Die Effizienz von SmI_2 in der katalytischen Alkylierung von **1a** mit Ethyl/Methyl-3,3,3-trifluormethylpyruvat wurde ebenfalls beschrieben: M. Soueidan, J. Collin, R. Gil, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5467–5470.
- [93] Typische Beispiele: a) Y.-J. Chyan, B. Poeggeller, R. A. Omar, D. G. Chain, B. Frangione, J. Ghiso, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*,

- 21937–21942; b) P. E. Bendheim, B. Poeggeller, E. Neria, V. Ziv, M. A. Pappola, D. G. Chain, *J. Mol. Neurosci.* **2002**, *19*, 213–217; c) K. Kato, S. Fujii, Y. F. Gong, S. Tanaka, M. Katabayama, H. Kimoto, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 5–7.
- [94] a) B. Török, M. Abid, G. London, J. Esquibel, M. Török, S. C. Mhadgut, P. Yan, G. K. S. Prakash, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3146–3149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086–3089; b) S. Nakamura, K. Yuko, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1443–1448.
- [95] Repräsentative Beispiele: a) J. H. Burroughes, D. D. C. Bradley, A. R. N. Brown, K. Mackay, R. H. Friend, P. L. Burns, A. B. Holmes, *Nature* **1990**, *347*, 539–541; b) M. Sonntag, P. Strohreigl, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4736–4742; c) K. Brunner, A. Van Dijken, H. Börner, J. J. A. M. Bastiaansen, N. M. M. Kiggen, B. M. W. Langeweld, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6035–6042; d) K. M. Coakley, M. D. McGehee, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4533–4542.
- [96] V. Nair, V. Nandialath, K. G. Abhilash, E. Suresh, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1738–1742.
- [97] a) A. H. Katz, C. A. Demerson, C. C. Shaw, A. A. Asselin, L. G. Humber, K. M. Conway, G. Gavin, C. Guinossos, N. P. Jensen, D. Mobilio, R. Noureddin, J. Schmid, U. Shah, D. Van Engen, T. T. Chau, B. M. Weichman, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1244–1250; b) P. Molina, J. Alcantara, C. Lopez-Leonardo, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5833–5844; c) T. Kawasaki, H. Enoki, K. Matsumura, M. Ohyama, M. Inagawa, M. Sakamoto, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3027–3029; d) T. Kawasaki, K. Ohno, H. Enoki, Y. Umemoto, M. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4245–4248; e) J. H. Wynne, W. M. Stalich, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5850–5853; f) K. Higuchi, R. Takei, T. Kouko, T. Kawasaki, *Synlett* **2007**, 669–674.
- [98] G. K. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541–2569.
- [99] a) B. Jiang, Z.-G. Huang, *Synthesis* **2005**, 2198–2204; b) J.-L. Zhao, L. Liu, H.-B. Zhang, Y.-C. Wu, D. Wang, Y.-J. Chen, *Synlett* **2006**, 96–100; c) J. Hao, S. Taktak, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, K. Mikami, *Synlett* **2001**, 1443–1445.
- [100] M. Abid, L. Teixeira, B. Török, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 933–935.
- [101] *Superacids* (Hrsg.: G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer), Wiley, New York, **1985**.
- [102] S. Shirakawa, R. Berger, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2858–2859.
- [103] a) Y.-X. Jia, J.-H. Xie, H.-F. Duan, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1621–1624; b) Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156–8157.
- [104] a) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484–1485; b) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1603–1607; c) G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609–2611; d) M. Terada, S. Yokoyama, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863–1867; e) M. J. Wanner, P. Hauwert, H. E. Schoemaker, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 180–185.
- [105] Eine analoge stereoselektive Reaktion an 4,7-Dihydroindolen: Q. Kang, X.-J. Zheng, S.-L. You, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3539–3542.
- [106] a) Y.-X. Jia, J. Zhong, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5661–5663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565–5567; b) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293.
- [107] G.-W. Zhang, L. Wang, J. Nie, J.-A. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1457–1463.
- [108] J. Franzén, A. Fisher, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 801–805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 787–791.
- [109] A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030–2036.
- [110] Eine umfassende Übersicht zum Thema: a) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797–1842; b) S. W. Youn, *Org. Prep. Proced. Int.* **2006**, *38*, 505–590.
- [111] S. W. Youn, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2521–2523.
- [112] a) B. Saha, S. Sharma, D. Sawant, B. Kundu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1379–1383; b) D. Prajapati, M. Gohain, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4426–4433.
- [113] a) G. Dessole, M. Marchetti, M. Taddei, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 198–200; b) B. P. Bondzic, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4059–4063.
- [114] a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559; b) I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Petersen, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404–13405; c) D. J. Mergott, S. J. Zuend, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 745–748.
- [115] J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086–1087.
- [116] a) M. J. Wanner, R. N. S. van der Haas, K. R. de Cuba, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7629–7631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485–7487; b) N. V. Sewgobind, M. J. Wanner, S. Ingermann, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6405–6408.
- [117] a) E. Wenkert, C. Angell, V. F. Ferreira, E. L. Michelotti, S. R. Piettre, J.-H. Sheu, C. S. Swindell, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2343–2351; b) X. Zhu, A. Ganesan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2705–2708; c) Y. R. Jorapur, J. M. Jeong, D. Y. Chi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2435–2438; d) M. Westermaier, H. Mayr, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4791–4794; e) D. Mukherjee, S. K. Sarkar, U. S. Chowdhury, S. C. Taneja, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 663–667.
- [118] M. Pineschi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4979–4988.
- [119] a) N. Milstein, *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 337–338; b) J. I. Brauman, A. Solladié-Cavallo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1124–1125; c) T. Nakajima, Y. Nakamoto, S. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 960–965.
- [120] a) H. Kotsuki, M. Terauchi, N. Shimomoto, M. Ochi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3727–3730; b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. Abraham, G. Sabitha, *Synlett* **2002**, 1550–1552; c) M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5386–5387; d) M. Bandini, M. Fagioli, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 573–578; e) H. Kotsuki, K. Hayashida, T. Shimanouchi, H. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 984–990; f) T. Hudlicky, U. Rinner, K. J. Finn, I. Ghiviriga, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3490–3499.
- [121] a) K. Tabatabaeian, M. Mamaghani, N. O. Mahamoodi, A. Khorshidi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1450–1454; b) N. Azizi, S. Mehrazme, M. R. Saidi, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 800–803; c) M. L. Kantam, R. Chakravarti, B. Sreedhar, S. Bhargava, *Synlett* **2008**, 1449–1454; d) M. Westermaier, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1638–1647.
- [122] a) M. L. Kantam, S. Laha, J. Yadav, B. Sreedhar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6213–6216; b) B. P. Bandgar, A. V. Patil, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 173–176.
- [123] M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 86–89; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 84–87.
- [124] C. Ogawa, N. Wang, M. Boudou, S. Azoulay, K. Manabe, S. Kobayashi, *Heterocycles* **2007**, *72*, 589–598.
- [125] Übersichten zu Aziridinen in der organischen Synthese: a) X. E. Wu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701–2743; b) *Aziridine and Epoxides in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Yudin), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [126] Maßgebliche Beispiele: R. N. Farr, R. J. Alabaster, J. Y. L. Chung, B. Craig, J. S. Edwards, A. W. Gibson, G.-J. Ho, G. R. Humphrey, S. A. Johnson, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3503–3515.

- [127] a) T. Nishikawa, S. Kajii, K. Wada, M. Ishikawa, M. Isobe, *Synthesis* **2002**, 1658–1662; b) P. M. Mumford, J. J. Shiers, G. J. Tarver, J. F. Hayes, M. Shipman, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3489–3491.
- [128] a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. Abraham, G. Sabitha, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1565–1567; b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Parimala, *J. Chem. Res.* **2003**, 78–81.
- [129] H. M. Kaiser, I. Zenz, W. F. Lo, A. Spannenberg, K. Schröder, H. Jiao, D. Gördes, M. Beller, M. K. Tse, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8847–8858.
- [130] G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Wiley, New York, **1963**, Kap. XVIII, S. 477–595.
- [131] a) Y. Tamaru, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2647–2656; b) N. Ljungdahl, N. Kann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 652–654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 642–644; c) M. Bandini, M. Tragni, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1501–1507.
- [132] D. F. Skurydina, V. N. Tolkachev, D. I. Zenkina, T. G. Nikoletaeva, O. N. Tolkachev, *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 443–445, zit. Lit.
- [133] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1033–1037.
- [134] a) S. Shirakawa, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 311–314; b) P. Vicennati, P. G. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2248–2253; c) P. G. Cozzi, L. Zoli, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1292–1295.
- [135] J. Y. L. Chung, D. Mancheno, P. G. Dormer, N. Variankaval, R. G. Ball, N. N. Tsou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3037–3040.
- [136] G. A. Olah, R. J. Spear, P. W. Westerman, J.-M. Denis, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5855–5859.
- [137] a) P. Srihari, D. C. Bhunia, P. Sreedhar, S. S. Mandal, J. S. S. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8120–8124; b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. V. R. Rao, G. G. K. S. N. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5573–5576; c) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. V. R. Rao, G. G. K. S. N. Kumar, *Synthesis* **2007**, 1961–1969. Propargylacetate wurden auch in der Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen verwendet: J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. G. K. S. N. Kumar, K. V. R. Rao, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 942–943.
- [138] R. Sanz, D. Miguel, J. M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Synlett* **2008**, 975–978.
- [139] R. Sanz, D. Miguel, F. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7464–7467; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7354–7357.
- [140] a) H. Matsuzawa, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6608–6611; *Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6488–6491; b) H. Matsuzawa, K. Kanao, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5561–5564; c) K. Kanao, H. Matsuzawa, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Synlett* **2008**, 3869–3873.
- [141] Ein Aufsatz zu metallkatalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierungen: Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264–303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297.
- [142] M. Kimura, M. Futumata, R. Mukai, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4592–4593, zit. Lit.
- [143] a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695–705; c) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2944.
- [144] a) M. Yasuda, T. Somyo, A. Baba, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 807–810; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 793–796; b) R. Sanz, A. Martínez, D. Miguel, J. M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1841–1845; c) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. Aravind, G. G. K. S. N. Kumar, A. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6117–6120; d) J. Le Bras, J. Muzart, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7942–7948; e) U. Jana, S. Maiti, S. Biswas, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7160–7163; f) Y.-L. Liu, Y.-L. Wang, Y.-C. Han, D. Wang, Y.-J. Chen, *Green Chem.* **2008**, *10*, 635–640; g) W. Rao, P. W. H. Chan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2426–2433.
- [145] B. M. Trost, J. Quancard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314–6315.
- [146] I. Usui, S. Schmidt, M. Keller, B. Breit, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1207–1210.
- [147] a) A. B. Zaitsev, S. Gruber, P. S. Pregosin, *Chem. Commun.* **2007**, 4692–4693; b) S. Gruber, A. B. Zaitsev, M. Wörle, P. S. Pregosin, *Organometallics* **2008**, *27*, 3796–3805.
- [148] K. Namba, H. Yamamoto, I. Sasaki, K. Mori, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1767–1770.
- [149] a) M. E. Billups, R. S. Erkes, L. E. Reed, *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 147–154; b) A. V. Malkov, S. L. Davis, I. R. Baxendale, W. L. Mitchell, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2751–2764.
- [150] a) M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3199–3202; b) M. Bandini, A. Melloni, F. Piccinelli, R. Sinisi, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1424–1425.
- [151] S. Ma, S. Tu, Z. Peng, H. Guo, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9568–9868; eine analoge Reaktion über einen Heck-Mechanismus (Pd^{II}): S. Ma, S. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8419–8422.
- [152] a) Z. Shafiq, Z. Liu, D. Wang, Y.-J. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2525–2528; b) S. Ma, S. Yu, Peng, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1933–1936.
- [153] a) H. Y. Cheung, W.-Y. Yu, F. L. Lam, T. T.-L. Ae-Yeung, Z. Zhou, T. H. Chan, A. S. C. Chan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4295–4298; b) W.-B. Liu, H. He, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1815–1818.
- [154] N. Kagawa, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2381–2384.
- [155] B. M. Trost, M. K. Brennan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2027–2030.
- [156] a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 107–238; b) J. Hassan, M. Svignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470; c) J. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193.
- [157] a) G. Spadoni, C. Balsamini, A. Bedini, G. Diamantini, B. Di Giacomo, A. Tontini, G. Tarzia, M. Mor, P. V. Plazzi, S. Rivara, R. Nonno, M. Pannacci, V. Lucini, F. Fraschini, B. M. Stankov, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3624–3634; b) L. Chu, J. E. Hutchings, A. E. Weber, J.-L. Lo, Y.-T. Yang, K. Cheng, R. G. Smith, M. H. Fisher, M. J. Wyvratt, M. T. Goulet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 509–513.
- [158] H. Xu, W.-Q. Liu, L.-L. Fan, Y. Chen, L.-M. Yang, L. Lv, Y.-T. Zheng, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 720–722.
- [159] F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382–2384.
- [160] S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558–5607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449.
- [161] J. C. Antilla, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684–11688.
- [162] a) Y.-J. Chen, H.-H. Chen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5609–5612; b) M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 952–954; *Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 934–936; c) F. Xue, C. Cai, H. Sun, Q. Shen, J. Rui, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4386–4389; d) T. Mino, Y. Harada, H. Shindo, M. Sakamoto, T. Fujita, *Synlett* **2008**, 614–620; e) X. Guo, H. Rao, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2197–2202; f) J. Mao, J. Guo, H. Song, S.-J. Ji, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1383–1387; g) Y. Z. Huang, J. Gao, H. Ma, H. Miao, J. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 948–951; h) Z. Xi, F. Liu, Z. Zhou, W. Chen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4254–4259; i) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607–5622.
- [163] a) D. Ma, Q. Cai, *Synlett* **2004**, 128–130; b) H. Zhang, Q. Cai, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164–5173.
- [164] a) C. Bolm, J. Legros, J. Le Pailh, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254; b) A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624–629; c) A. Correa, O. García Mancheño, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108–1117.
- [165] D. Guo, H. Huang, J. Xu, H. Jiang, H. Liu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4513–4516.

- [166] A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9018–9021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8862–8865.
- [167] Z. Huang, H. Miao, Q.-H. Zhang, C. Chen, J. Xiu, *Catal. Lett.* **2008**, *122*, 344–348.
- [168] a) A. Correa, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2673–2676; b) L. Zhu, P. Guo, G. Li, J. Lan, R. Xie, J. You, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8535–8538.
- [169] R. Zhu, L. Xing, X. Wang, C. Cheng, D. Su, Y. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1253–1257.
- [170] a) F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2147–2151; b) H. Huang, X. Yan, W. Zhu, H. Liu, H. Jiang, K. Chen, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 617–619.
- [171] a) B. M. Choudary, C. Sridhar, M. L. Kantam, G. T. Venkanna, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9948–9949; b) M. L. Kantam, J. Yadav, S. Laha, B. Sreedhar, S. Jha, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1938–1942; c) L. Rout, S. Jammy, T. Punniyamurthy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3397–3399; d) V. H. Jadhav, D. K. Dumbre, V. B. Phalpale, H. B. Borate, R. D. Wakarkar, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 65–68; e) Y.-Z. Huang, H. Miao, Q.-H. Zhang, C. Chen, J. Xu, *Catal. Lett.* **2008**, *122*, 344–348.
- [172] W. Chen, Y. Zhang, L. Zhu, J. Lan, R. Xie, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13879–13886.
- [173] a) G. Cooper, W. J. Irwin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 545–549; b) D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6139–6143; c) S. Hayat, A. Rahman, M. I. Choudhary, K. M. Khan, W. Schumann, E. Bayer, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9951–9957; d) P. Y. S. Lam, G. Vinzent, C. G. Clark, S. Deudon, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415–3418.
- [174] A. Y. Lebedev, V. V. Izmer, D. N. Kazyl'kin, I. P. Beletskaya, A. Z. Voskoboinikov, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 623–626.
- [175] M. Movassagh, A. E. Ondrus, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8638–8641.
- [176] a) M. Taillefer, A. Ouali, B. Renard, J.-F. Spindler, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5301–5313; b) J. Mao, Q. Hua, J. Guo, D. Shi, S. Ji, *Synlett* **2008**, 2011–2016.
- [177] a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; b) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- [178] a) I. V. Seregin, V. Ryabova, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7742–7743; b) Y. Gu, X.-M. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 763–766.
- [179] Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327–2333.
- [180] a) B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2897–2900; b) B. Barry Tourè, B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1979–1982; c) X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996–4997.
- [181] A. K. Verma, T. Kesharwani, J. Singh, V. Tandon, R. C. Larock, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1158–1163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1138–1143.
- [182] a) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379–1382; b) F. Bellina, F. Benelli, R. Rossi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5529–5535; c) C. Sagnes, G. Fournet, B. Joseph, *Synlett* **2009**, 433–436; d) J. Zhao, Y. Zhang, K. Cheng, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7428–7431.
- [183] a) N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972–4973; b) N. Lebrasseur, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926–2927.
- [184] a) Z. Zhang, Z. Hu, Z. Yu, P. Lei, H. Chi, Y. Wang, R. He, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2415–2419; b) G. Cusati, L. Djakovitch, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2499–2502.
- [185] R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172–8174.
- [186] a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119–1122; b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166–7169.
- [187] a) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578–9579; b) G. Abbiati, E. M. Beccalli, G. Broggini, C. Zoni, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7625–7628; c) E. M. Beccalli, G. Broggini, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1919–1921.
- [188] Eine palladiumkatalysierte oxidative Kupplung unter Ringschluss wurde auch für die Synthese von substituierten Carbazolen beschrieben: A. Kong, X. Han, X. Lu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1339–1342.
- [189] a) E. Capito, J. M. Brown, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2005**, 1854–1856; b) A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159–1162; c) N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3185–3189; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3125–3129.
- [190] J. A. Schiffner, A. B. Machotta, M. Oestreich, *Synlett* **2008**, 2271–2274.
- [191] L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253–1264.
- [192] a) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172–1175; b) D. R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072–12073.
- [193] a) S. Potavathri, A. S. Dumas, T. A. Dwight, G. R. Naumiec, J. M. Hammann, B. DeBoef, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4050–4053; b) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137–3139.
- [194] A. Padwa, S. M. Lynch, J. M. Mejía-Oneto, H. Zhang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2206–2218.
- [195] a) M. González-Béjar, S.-E. Stiriba, L. R. Domingo, J. Pérez-Prieto, M. A. Miranda, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6932–6941; b) M. González-Béjar, S.-E. Stiriba, M. A. Miranda, J. Pérez-Prieto, *Arkivoc* **2007**, *iv*, 344–355.
- [196] Übersicht: U. Pindur, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1253–1268.
- [197] A. Fayol, Y.-Q. Fang, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4203–4206.
- [198] G. Abbiati, V. Canevari, D. Facoetti, E. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 517–525.
- [199] Ein jüngeres Beispiel für eine diastereoselektive Lewis-Säure-katalysierte Mehrkomponenten-[4+2]-Cycloaddition: D. Royer, Y.-S. Wong, S. Plé, A. Chiaroni, K. Diker, J. Lévy, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9607–9618, zit. Lit.
- [200] C. Gioia, A. Hauville, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9376–9379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9236–9239.
- [201] Eine anschauliche Arbeit, die sich mit diesen Aspekten in der Totalsynthese natürlicher Indolverbindungen befasst: J. M. Richter, B. W. Whitefield, T. J. Maimone, D. W. Lin, M. P. Castrovirjo, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12857–12869.