

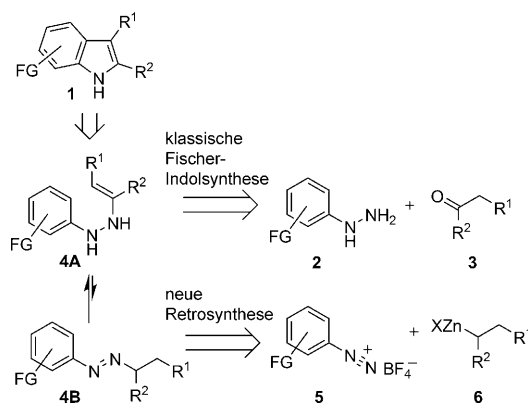
## Indolsynthese

## Fischer-Indolsynthese mit Organozinkreagentien\*\*

Benjamin A. Haag, Zhi-Guang Zhang, Jin-Shan Li und Paul Knochel\*

Indole (**1**) sind eine wichtige Klasse von Stickstoffheterocyclen, die in vielen Naturstoffen und Pharmazeutika vorkommt.<sup>[1]</sup> Ihre Synthese stellt eine große Herausforderung dar, und über eine Reihe von neuen Ansätzen zur Indolsynthese wurde in den letzten Jahren berichtet.<sup>[2]</sup> Metallkatalysierte oder -vermittelte Methoden erwiesen sich als besonders nützlich.<sup>[3]</sup> Die klassische Fischer-Indolsynthese,<sup>[4]</sup> ausgehend von Arylhydrazinen<sup>[5,6]</sup> **2** und Ketonen **3**, wird nach wie vor intensiv genutzt, obwohl diese Methode einige Nachteile birgt.<sup>[7,8]</sup> Die stark sauren Reaktionsbedingungen und die entsprechend mäßige Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen sowie die schlechte Verfügbarkeit der Arylhydrazine **2** schränken diese Methode stark ein. Ferner werden im Fall von unsymmetrischen Ketonen Mischungen der Indol-Regioisomere erhalten.<sup>[7]</sup> Da Organozinkreagentien leicht verfügbar, kostengünstig und kompatibel mit zahlreichen funktionellen Gruppen sind,<sup>[9]</sup> haben wir eine neue Retrosynthese der Fischer-Indolsynthese entworfen, in der die Schlüsselzwischenstufen **4A** und **4B** nicht aus **2** und **3** erhalten werden, sondern aus leicht verfügbaren Aryldiazoniumsalzen **5** und funktionalisierten Alkylzinkreagentien **6** (Schema 1).<sup>[10,11]</sup>

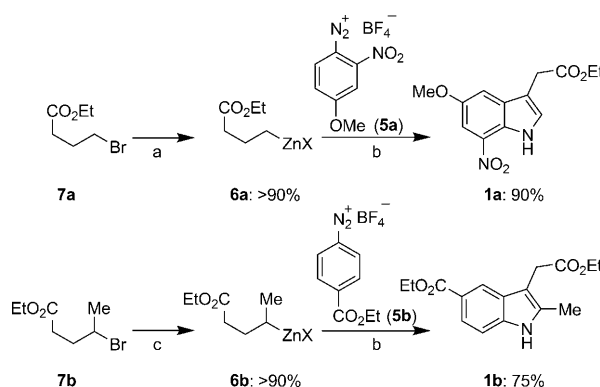
Dieser Ansatz erwies sich als sehr erfolgreich, da viele funktionelle Gruppen, beispielsweise Ester-, Cyan-, Nitro- oder Keto-Gruppen, toleriert werden. Gleichzeitig wird unerwarteterweise das erwähnte Problem der Regioselektivität überwunden. Folglich erzeugt die Reaktion von 4-Brombuttersäureethylester (**7a**, 1.1 Äquiv.) mit Zinkstaub (2 Äquiv.), ZnBr<sub>2</sub> (2 Äquiv.)<sup>[12]</sup> und LiCl (1.1 Äquiv.) in THF das erwartete Alkylzinkhalogenid (**6a**) in 90 % Ausbeute (50 °C, 1 h).<sup>[13]</sup> Die Zugabe einer THF-Lösung von **6a** (1 Äquiv.) zu dem funktionalisierten Aryldiazoniumtetrafluoroborat (**5a**; 1.25 Äquiv., –60 °C bis 25 °C) ergibt eine Azoverbindung des Typs **4B**, die zum ungesättigten Hydrazin



**Scheme 1.** Alternative Retrosynthese zur Fischer-Indolsynthese.

**4A** isomerisiert. Hinzufügen von Me<sub>3</sub>SiCl (1 Äquiv.), gefolgt von Erhitzen der Reaktionsmischung durch Mikrowellenstrahlung (125 °C, 90 min), erzeugt nach Standardaufarbeitung das mehrfach funktionalisierte Indol **1a** (in 90 % Ausbeute isoliert).<sup>[14]</sup> In ähnlicher Weise wurde das sekundäre Alkylzinkhalogenid **6b** (90 % Ausbeute) ausgehend vom entsprechenden sekundären Alkylbromid **7b** (1.1 Äquiv.; Zn, LiCl, ZnBr<sub>2</sub>, 50 °C, 12 h) hergestellt. Die Zugabe zum Ester-substituierten Diazoniumsalz **5b**<sup>[10a,12]</sup> bei –60 °C bis 25 °C, gefolgt von Zugabe von Me<sub>3</sub>SiCl und Mikrowellenbestrahlung (125 °C, 90 min), führt regioselektiv zu dem trisubstituierten Indol **1b** (75 % Ausbeute, Schema 2).

Das Alkylzinkreagens **6b** reagiert ebenfalls mit verschiedenartig substituierten Aryldiazoniumsalzen (**5a,c,d**) zu den funktionalisierten Indolderivaten (**1c–e**) in 65–73 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 1–3). Durch Anwendung derselben Methode auf sBuZnBr<sup>[12]</sup> (**6c**) und auf einige funktionalisierte



**Scheme 2.** Synthese der funktionalisierten Indole **1a** und **1b**. a) Zn (2 Äquiv.), LiCl (1.1 Äquiv.), ZnBr<sub>2</sub> (2 Äquiv.), THF, 50 °C, 1 h; b) –60 °C bis 25 °C; dann Me<sub>3</sub>SiCl (1 Äquiv.), 125 °C, 90 min, Mikrowellenbestrahlung; c) Zn (2 Äquiv.), LiCl (1.1 Äquiv.), ZnBr<sub>2</sub> (2 Äquiv.), THF, 50 °C, 12 h.

[\*] B. A. Haag, Prof. Dr. P. Knochel  
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität  
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2180-77680  
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de  
Homepage: <http://www.knochel.cup.uni-muenchen.de/>  
Z.-G. Zhang, Prof. Dr. J.-S. Li  
State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry  
Nankai University, Tianjin 300071 (China)

[\*\*] Wir danken dem Europäischen Forschungsrat (ERC) für finanzielle Unterstützung im Zuge des Siebten Rahmenprogramms der Europäischen Union (FP7/2007-2013, ERC-Fördernummer 227763). Z.-G.Z. dankt insbesondere dem Chinese Scholarship Program für finanzielle Unterstützung. Wir danken ebenfalls der BASF AG (Ludwigshafen), W. C. Heraeus GmbH (Hanau) und Chemetall GmbH (Frankfurt) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201005319> zu finden.

Aryldiazoniumtetrafluoroborate (**5a–g**)<sup>[10a,12,15]</sup> wurden die funktionalisierten 2,3-Dimethylindole (**1f–l**) regioselektiv in 78–85% Ausbeute erzeugt (Tabelle 1, Nr. 4–10). Keines der regioisomeren 3-Ethylindole wurde beobachtet. Das Benzylzinkreagens **6d**<sup>[16]</sup> reagierte mit 4-Methoxybenzoldiazoniumtetrafluoroborat (**5e**) und lieferte nach Mikrowellenbestrahlung (125 °C, 90 min) das erwartete 2-Phenylindolderivat **1m** in 46% Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 11). Sekundäre Cycloalkylzinkhalogenide wie **6e–g**<sup>[12,13]</sup> addieren an funktionalisierte Aryldiazoniumsalze (**5a–g**) und ergeben nach Mikro-

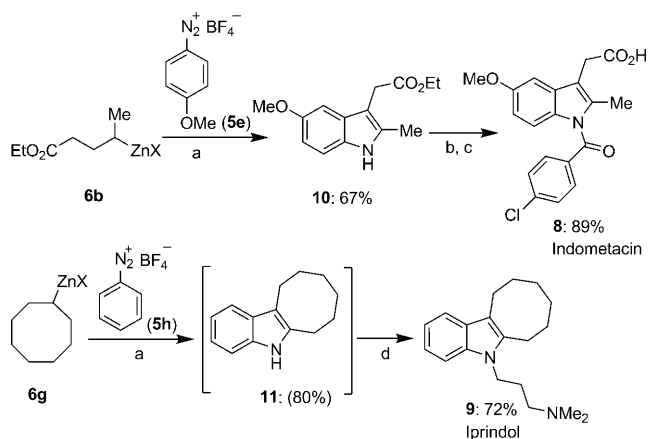
**Tabelle 1:** Synthese funktionalisierter Indole **1** durch Umsetzung von Aryldiazoniumtetrafluoroboraten **5** mit Alkylzinkreagentien **6**.

Nr.	Zinkreagens	Aryldiazoniumsalz	Produkt <sup>[a]</sup>
1	<b>6b</b>	<b>5a:</b> R <sup>1</sup> =OMe, R <sup>2</sup> =NO <sub>2</sub>	<b>1c:</b> 69%
2	<b>6b</b>	<b>5c:</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =H	<b>1d:</b> 73%
3	<b>6b</b>	<b>5d:</b> R <sup>1</sup> =OPiv, R <sup>2</sup> =H	<b>1e:</b> 65%
4	<b>6c</b>	<b>5a:</b> R <sup>1</sup> =OMe, R <sup>2</sup> =NO <sub>2</sub>	<b>1f:</b> 81% <sup>[b]</sup>
5	<b>6c</b>	<b>5b:</b> R <sup>1</sup> =CO <sub>2</sub> Et, R <sup>2</sup> =H	<b>1g:</b> 75%
6	<b>6c</b>	<b>5d:</b> R <sup>1</sup> =OPiv, R <sup>2</sup> =H	<b>1h:</b> 78% <sup>[b]</sup>
7	<b>6c</b>	<b>5e:</b> R <sup>1</sup> =OMe, R <sup>2</sup> =H	<b>1i:</b> 84% <sup>[b]</sup>
8	<b>6c</b>	<b>5c:</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =H	<b>1j:</b> 81%
9	<b>6c</b>	<b>5f:</b> R <sup>1</sup> =I, R <sup>2</sup> =H	<b>1k:</b> 85%
10	<b>6c</b>	<b>5g:</b> R <sup>1</sup> =CN, R <sup>2</sup> =H	<b>1l:</b> 78%
11	<b>6d</b>	<b>5e</b>	<b>1m:</b> 46%
12	<b>6e</b>	<b>5a:</b> R <sup>1</sup> =OMe, R <sup>2</sup> =NO <sub>2</sub>	<b>1n:</b> 68%
13	<b>6e</b>	<b>5b:</b> R <sup>1</sup> =CO <sub>2</sub> Et, R <sup>2</sup> =H	<b>1o:</b> 78%
14	<b>6f</b>	<b>5a:</b> R <sup>1</sup> =OMe, R <sup>2</sup> =NO <sub>2</sub>	<b>1p:</b> 89% <sup>[b]</sup>
15	<b>6f</b>	<b>5b:</b> R <sup>1</sup> =CO <sub>2</sub> Et, R <sup>2</sup> =H	<b>1q:</b> 81%
16	<b>6f</b>	<b>5g:</b> R <sup>1</sup> =CN, R <sup>2</sup> =H	<b>1r:</b> 81%
17	<b>6f</b>	<b>5c:</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =H	<b>1s:</b> 88%
18	<b>6g</b>	<b>5a:</b> R <sup>1</sup> =OMe, R <sup>2</sup> =NO <sub>2</sub>	<b>1t:</b> 86% <sup>[b]</sup>
19	<b>6g</b>	<b>5b:</b> R <sup>1</sup> =CO <sub>2</sub> Et, R <sup>2</sup> =H	<b>1u:</b> 89%
20	<b>6g</b>	<b>5g:</b> R <sup>1</sup> =CN, R <sup>2</sup> =H	<b>1v:</b> 92%

[a] Ausbeuten an isoliertem, analytisch reinem Produkt; überprüft durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. [b] Ohne Me<sub>3</sub>SiCl-Zugabe. Piv = Pivaloyl.

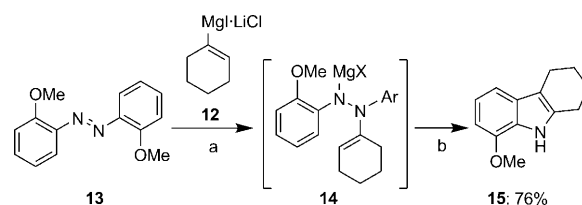
wellenbestrahlung (125 °C, 0.5–2 h) die mehrfach substituierten Indolderivate **1n–v** in 68–92% Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 12–20). Anstelle der Mikrowellenbestrahlung führte im Fall von elektronenreichen Substraten auch konventionelles Erhitzen zum Erfolg, dies erforderte jedoch längere Reaktionszeiten für die Cyclisierung zu den Indolderivaten.

Diese metallorganische Variante der Fischer-Indolsynthese verwendeten wir zur Herstellung des schmerzstillenden Pharmakons Indometacin<sup>[3q,17]</sup> (**8**) und des Antidepressivums Iprindol<sup>[18]</sup> (**9**). Dabei ergab die Reaktion des Zinkreagens **6b** mit dem Aryldiazoniumsalz **5e** unter Standardbedingungen das Indol **10**, das in zwei Schritten in Indometacin (**8**) überführt wurde (Schema 3). In ähnlicher Weise addierte Cyclooctylzinkbromid (**6h**) an PhN<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> (**5h**), und nach Mikrowellenbestrahlung wurde das Indol **11** erhalten, dessen N-Alkylierung dann Iprindol (**9**) ergab (Schema 3).



**Schema 3.** Synthese von Indometacin (**8**) und Iprindol (**9**). a) –60 °C bis 25 °C; dann Me<sub>3</sub>SiCl (1 Äquiv.), 125 °C, 30 min, Mikrowellenbestrahlung; b) KO<sup>t</sup>Bu (1.2 Äquiv.), 0 °C, 20 min; dann *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCl (1.2 Äquiv.), 25 °C, 10 h; c) LiOH (10 Äquiv.), H<sub>2</sub>O, THF, 25 °C, 6 h; d) KO<sup>t</sup>Bu (1.2 Äquiv.), 0 °C, 20 min; dann Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub> (1.2 Äquiv.), 125 °C, 3 h, Mikrowellenbestrahlung.

Im Verlauf unserer Studie fanden wir, dass das Hydrazin-Schlüsselintermediat **4A** auch auf anderem Wege zugänglich ist. Die Zugabe eines Alkenylmagnesiumreagens wie Cyclohexenylmagnesiumiodid<sup>[19]</sup> (**12**) zu dem Methoxy-substituierten Azobenzol **13** ergab das magnesierte Hydrazin **14**, das nach Hinzufügen von Me<sub>3</sub>SiCl und Mikrowellenbestrahlung in das Carbazol **15** überging (Schema 4).



**Schema 4.** Synthese des substituierten Tetrahydrocarbazols **15** durch Addition von Alkenylmagnesiumreagens **12** an Azobenzol **13**. a) THF, –78 °C bis 25 °C; b) Me<sub>3</sub>SiCl (1 Äquiv.), NMP (20 Vol%), 125 °C, 30 min, Mikrowellenbestrahlung. NMP = *N*-Methylpyrrolidinon.

Zusammenfassend haben wir eine neue metallorganische Variante der Fischer-Indolsynthese beschrieben, die die Herstellung verschiedener funktionalisierter Indole aus leicht erhältlichen Aryldiazoniumtetrafluorboraten und funktionalisierten Alkylzinkhalogeniden ermöglicht. Bei der Ringbildung wird eine hohe Regioselektivität beobachtet. Diese Variante erweitert die Möglichkeiten der ursprünglichen Fischer-Indol-Synthese durch eine breitgefächerte Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und zeichnet sich insbesondere durch eine bemerkenswerte Regioselektivität aus. Anwendungsmöglichkeiten dieser Methode in der Synthese von Naturstoffen, die Indolsysteme enthalten, werden gegenwärtig in unseren Laboratorien untersucht.

## Experimentelles

Typische Arbeitsvorschrift: **1a**: In einem trockenen und mit Argon befüllten Schlenk-Kolben wurde **6a** (2.0 mmol, 2.7 mL, 0.74 M in THF) tropfenweise zu einer Lösung von ZnBr<sub>2</sub> (4.0 mmol, 4 mL, 1 M in THF) gegeben. Nach zehnmütigem Rühren bei 25 °C wurde das Organozinkreagens langsam in eine Lösung von **5a** (2.5 mmol, 667 mg) in THF (6 mL) bei –60 °C transferiert. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf 25 °C erwärmt. Nachfolgend wurde das Lösungsmittelvolumen auf die Hälfte reduziert, Me<sub>3</sub>SiCl (2.0 mmol, 217 mg) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung durch Mikrowellenbestrahlung 30 min auf 125 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde die Mischung mit Et<sub>2</sub>O (5 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Aluminiumoxid, Aktivität II–III; Pentan/EtOAc/MeOH 95:5:1) ergab **1a** als roten Feststoff (526 mg, 90 %).

Eingegangen am 25. August 2010

Online veröffentlicht am 26. Oktober 2010

**Stichwörter:** Anellierungen · Diazoverbindungen · Indole · Stickstoffheterocyclen · Zink

- [1] a) R. J. Sundberg in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Band 2 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rens, E. F. V. Scriven, C. W. Bird), Pergamon Press, Oxford, **1996**, S. 119; b) „Indole and its Derivatives“: A. Joule in *Science of Synthesis: Methods of Molecular Transformations (Houben-Weyl)*, Kat. 2, Band 10 (Hrsg.: E. J. Thomas), George Thieme, Stuttgart, **2000**, Kap. 10.13; c) T. Eicher, S. Hauptmann in *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [2] a) N. Okamoto, Y. Miwa, H. Minami, K. Takeda, R. Yanada, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9873–9876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9693–9696; b) D. Solé, O. Serrano, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2476–2479; c) P. S. Baran, C. A. Guerrero, N. B. Ambhaikar, B. D. Hafenstein, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 612–615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 606–609; d) M. P. Kumar, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4951–4955; e) K. Alex, A. Tillack, N. Schwarz, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2337–2340; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2304–2307; f) T. Pei, C.-y. Chen, P. G. Dormer, I. W. Davies, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4231–4233; g) Z. Shi, C. Zhang, S. Li, D. Pan, S. Ding, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4642–4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4572–4576; h) J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, F. Aznar, C. Valdés, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4031–4041; i) S. Rakshit, F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9585–9587; j) M. Nazaré, C. Schneider, A. Lindenschmidt, D. W. Will, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4626–4629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4526–4528; k) P. Kothandaraman, W. Rao, S. J. Foo, P. W. H. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4619–4623.
- [3] a) S. Kirchberg, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4299–4302; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4235–4238; b) H. Tokuyama, Y. Kaburagi, X. Chen, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791–3792; c) S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621–6622; d) L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2674–2676; e) G. Bartoli, R. Leardini, A. Medici, D. Rosini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 692–696; f) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689–6690; g) C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071–4078; h) M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1037–1040; i) P. G. Gassman, T. J. van Bergen, D. P. Gilbert, B. W. Cue, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5495–5508; j) A. D. Batcho, W. Leimgruber, US Patent 3732245, **1973**; k) D. Zhang, L. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2594–2595; l) H. Hemetsberger, D. Knittel, *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 194–204; m) D. Taber, W. Tian, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1058–1059; n) A. Reissert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1030; o) T. Sugawara, M. Adachi, K. Sasakura, A. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 578–586; p) J. Dunetz, R. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5776–5777; q) K. Campos, J. Woo, S. Lee, R. Tillyer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 79–82.
- [4] a) E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241–2245; b) B. Robinson, in *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1982**.
- [5] Zur Synthese funktionalisierter Arylhydrazine: R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Angew. Chem.* **2010**, DOI: ange.201003764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, DOI: anie.201003764.
- [6] R. J. Lundgren, B. D. Peters, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4165–4168; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4071–4074.
- [7] Aktuelle Übersichten: a) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9786–9824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608–9644; b) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911; c) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285–2309; d) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873–2920; e) T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2491–2515; f) G. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045–1075.
- [8] Eine Übersicht zur Japp-Klingemann-Reaktion: R. R. Phillips, *Org. React.* **1959**, *10*, 143–178.
- [9] a) P. Knochel in *Handbook of Functionalized Organometallics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, P. Knochel, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 265–273.
- [10] Zur Reaktion von Arylzinkreagentien mit Diazoniumsalzen: a) B. A. Haag, Z. Peng, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4270–4273; b) D. Curtin, J. Tveteen, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1764–1768.
- [11] E. Yasui, M. Wada, N. Takamura, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 461–468.
- [12] Der Zusatz von ZnBr<sub>2</sub> (2.0 Äquiv.) erwies sich als essenziell für die selektive Umsetzung mit Diazoniumsalzen im nächsten Reaktionsschritt. Ohne ZnBr<sub>2</sub> wurden Doppeladditionsprodukte an Diazoniumsalze detektiert.
- [13] a) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186–6190; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040–6044; b) F. M. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6907–6911; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802–6806; c) F. M. Piller, A. Metzger, M. A. Schade, B. A. Haag, A. Gavryushin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192–7202.

- [14] Die Zugabe von  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (1 Äquiv.) begründet sich durch eine Beschleunigung der Cyclisierung.
- [15] I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 915–918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 897–900.
- [16] A. Metzger, C. Argyo, P. Knochel, *Synthesis* **2010**, 882–891.
- [17] a) K.-J. Hwang, S.-J. Lee, B.-T. Kim, S. Raucher, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 933–935; b) T. Y. Shen, T. B. Windholz, A. Rosegay, B. E. Witzel, A. N. Wilson, J. D. Willett, W. J. Holtz, R. L. Ellis, A. R. Matzuk, S. Lucas, C. H. Stammer, F. W. Holly, L. H. Sarett, E. A. Risley, G. W. Nuss, C. A. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 488–489; c) C. Mukai, Y. Takahashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5793–5796; d) I. V. Magedov, S. A. Maklakov, Yu. I. Smushkevich, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 449–451.
- [18] a) L. M. Rice, E. Hertz, M. E. Freed, *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 313–319; b) B. L. Baxter, M. I. Gluckman, *Nature* **1969**, *223*, 750–752.
- [19] H. E. Ramsden, J. R. Leebrick, S. D. Rosenberg, E. H. Miller, J. J. Walburn, A. E. Balint, R. Cserr, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1602–1605.
-