

Rhodium-katalysierte oxidative Olefinierung von C-H-Bindungen in Acetophenonen und Benzamiden**

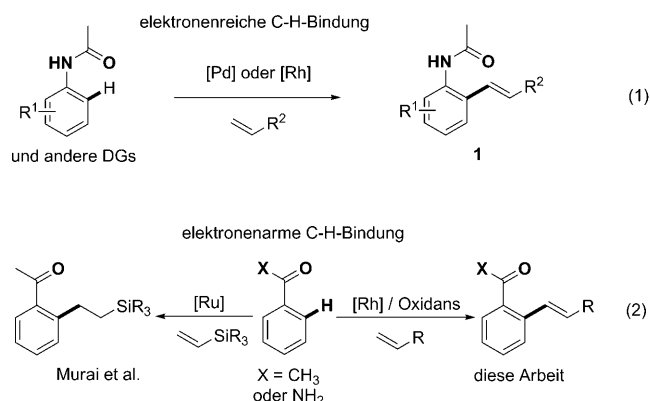
Frederic W. Patureau, Tatiana Besset und Frank Glorius*

In memoriam Keith Fagnou

Oxidative Heck-Reaktionen auf Grundlage der wegweisenden Arbeiten von Fujiwara und Moritani^[1] sind vielversprechend für die Kupplung von Olefinen an Arene, da die vorherige Aktivierung des jeweiligen Reaktionspartners, anders als bei der traditionellen Heck-Reaktion,^[2] entfällt. Palladium hat sich als Katalysator für diese Umsetzung etabliert,^[3–5] z. B. bei der von van Leeuwen et al. beschriebenen, oxidativen Olefinierung von Acetaniliden mit Acrylaten^[4] oder bei der Verwendung von Carbonsäuren als effizienten dirigierenden Gruppen nach Yu et al.^[5] Miura, Satoh et al.,^[6] wir^[7] und andere konzentrierten uns hingegen auf weitere Übergangsmetalle, besonders auf Rhodium, da dessen Verwendung häufig geringere Katalysatorbeladungen, höhere Selektivitäten sowie die Verwendung eines breiteren Spektrums an Olefinen ermöglicht.

Kürzlich berichteten wir über eine Rhodium-katalysierte Kupplung nichtaktivierter Acetanilide (elektronenreicher Arene) mit Styrolen oder Ethylen [Gl. (1); fettgedruckte Atome sind Teil der dirigierenden Gruppe, die fettgedruckte Bindung kennzeichnet den Ort der Kupplung].^[7a] C-H-Aktivierungsprozesse von schwer zu aktivierenden elektronenarmen Substraten, wie einfachen carbonylierten Arenen, sind dagegen weniger üblich.^[8] Murai et al. berichteten beispielsweise über eine Ruthenium-katalysierte *ortho*-C-H-Aktivierung von Acetophenonen; allerdings ist das Substratspektrum der Reaktion auf sehr elektronenreiche, meist silylierte Olefine begrenzt [Gl. (2)].^[8d] Darüber hinaus ist dieser Prozess nicht oxidativ, was die Herstellung von Stilben-Derivaten unmöglich macht. Hier berichten wir über die erste oxidative Olefinierung von Acetophenonen und elektronisch verwandten Benzamiden^[9] mit einer Vielzahl an Olefinen.

Das Verständnis der Eigenschaften von häufig vorkommenden dirigierenden Gruppen (DGs) und ihre Verwendung,

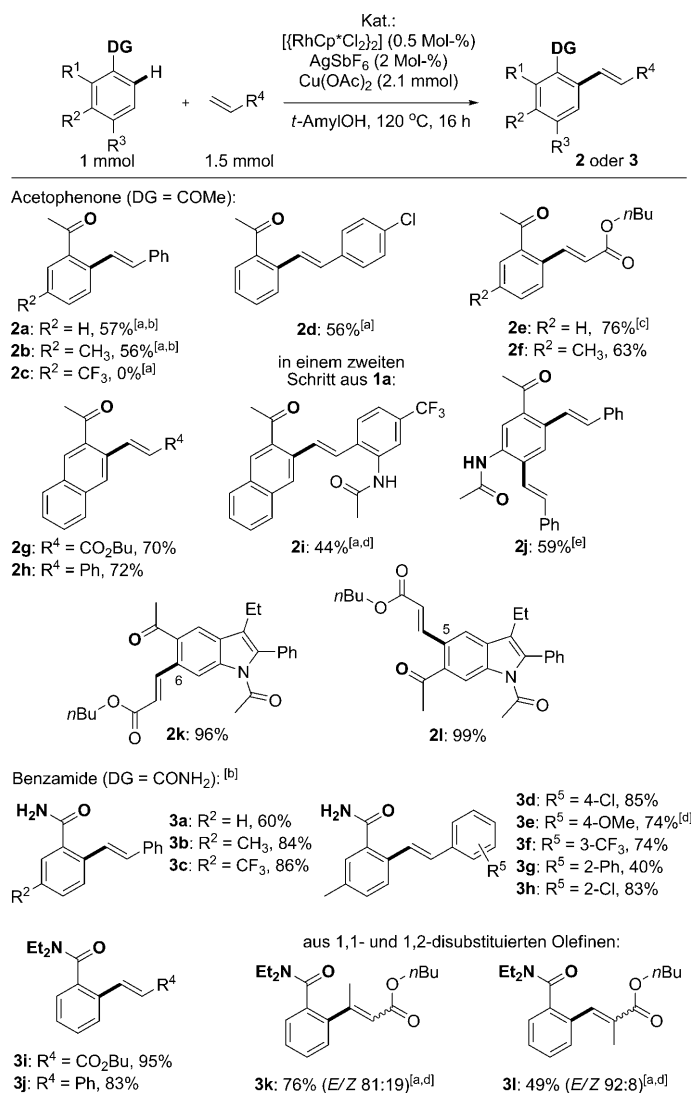


sei es allein oder im Zusammenspiel mit anderen, ist von großer Bedeutung für die organische Synthesechemie. Unsere bisherige Annahme, dass der Elektronenreichtum C-H-aktivierter Arene entscheidend ist, um hohe Umsätze bei der Rhodium-katalysierten oxidativen Olefinierung zu erreichen,^[10] resultierte aus der Beobachtung, dass für die elektronenreichsten Acetanilide bei der Reaktion mit elektronisch neutralen Styrolen die höchsten Ausbeuten an isolierten Produkten erhalten werden konnten.^[7a] Wir waren daher überrascht, dass auch die deutlich weniger nucleophile Keto-Gruppe von Acetophenonen eine geeignete dirigierende Gruppe für die Rhodium-katalysierte oxidative Heck-Reaktion ist.^[11] Das unsubstituierte Acetophenon konnte selektiv mit Styrol in einer Ausbeute von 57 % an isoliertem Produkt zum Stilben **2a** umgesetzt werden (Schema 1).^[12] Anders als bei Acetaniliden und Benzamiden (siehe unten) wurde bei der Reaktion des besonders elektronenarmen 3-Trifluormethylacetophenons jedoch kein Produkt erhalten. Die Verwendung des aktivierten *n*-Butylacrylats ergab die entsprechenden Produkte substituiertes und unsubstituiertes Acetophenon (**2e** und **2f**; Schema 1) bei geringerer Katalysatorbeladung (0.5 Mol-% des Rh-Dimers) in besseren Ausbeuten. Auch die Umsetzung des polycyclischen 2-Acetophenon-Derivats mit Styrol lieferte das entsprechende Kupplungsprodukt **2h** in einer verbesserten Ausbeute von 72 %, wobei auch hier nur 0.5 Mol-% der Katalysatorvorstufe verwendet wurden. Hinsichtlich der Effizienz der C-H-Funktionalisierung scheint sich der polycyclische Charakter des Substrats daher günstig auszuwirken, ein Effekt, der möglicherweise durch die ausgeweitete aromatische Konjugation im Substrat hervorgerufen wird. Es gelang daher sogar, das anspruchsvolle 2-Vinyl-5-trifluormethylacetanilid **1a**, hergestellt in 65 % Ausbeute aus Ethylen und dem entspre-

[*] Dr. F. W. Patureau, Dr. T. Besset, Prof. Dr. F. Glorius
Organisch-Chemisches Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-33202
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/en/>

[**] Wir danken Christoph Grohmann und Nadine Kuhl für ihre Beiträge und zudem der Alexander von Humboldt-Stiftung (F.W.P.) sowie der DFG (SFB 858) für großzügige finanzielle Unterstützung. Die Forschung von F.G. wird unterstützt durch den Alfred Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer der Alfred Krupp von Bohnen und Halbach-Stiftung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201006222> zu finden.



Schema 1. Rhodium-katalysierte C-H-oxidative Heck-Reaktion von Benzamiden und Acetophenonen: Bedingungen und Ausbeuten an isoliertem Produkt. [a] 2.5 Mol-% $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$. [b] Reaktion in 1,4-Dioxan. [c] Schwierige Trennung, 76 % Ausbeute gemäß NMR-Spektroskopie. [d] Reaktion bei 140 °C. [e] 4.2 Äquiv. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 3 Äquiv. Styrol und 2.5 Mol-% $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$. $\text{Cp}^* = \eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$.

chenden Acetanilid unter den Standardbedingungen der Rhodiumkatalyse; Gl. (1))^[13] zwar in moderater Ausbeute und unter harscheren Bedingungen (2.5 Mol-% Rhodiumvorstufe, 140 °C, Produkt **2i** (44 %); Schema 1), aber mit sehr hoher Selektivität mit einem polycyclischen 2-Acetophenon-Derivat umzusetzen. Dieser Trend bestätigte sich auch bei der Reaktion der Acetylindol-Derivate, die mit ausgezeichneter Selektivität zum jeweiligen Heck-Produkt reagierten (**2k**: 96 %, **2l**: 99 %).^[14] In diesen Fällen wird der Heterocyclus Indol nicht nur toleriert, sondern erleichtert sogar die C-H-Funktionalisierung. Indole gehören zu den wichtigsten Strukturelementen in der Natur. Sie haben bis zu sechs verschiedene aromatische C-H-Bindungen (2-H bis 7-H), deren selektive Funktionalisierung durch C-H-Bindungsaktivierung zweifellos eine schwierige Aufgabe ist. Die Funktionalisierung der Positionen 2-H und 3-H ist dabei recht einfach, da

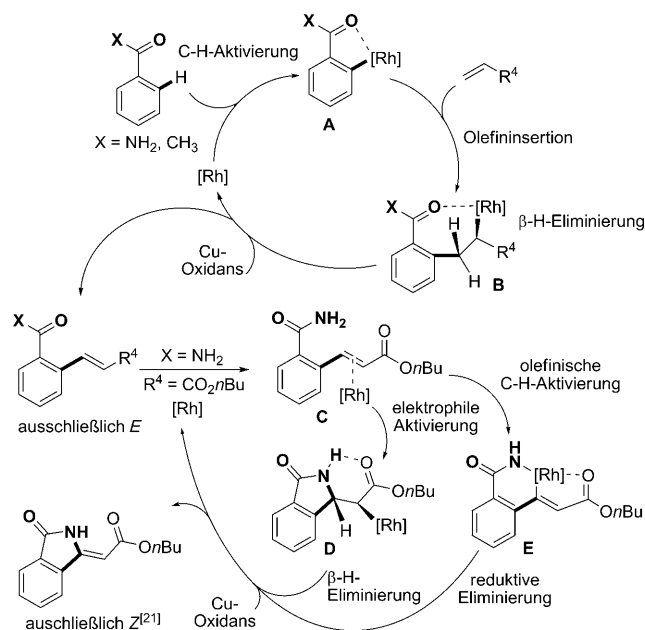
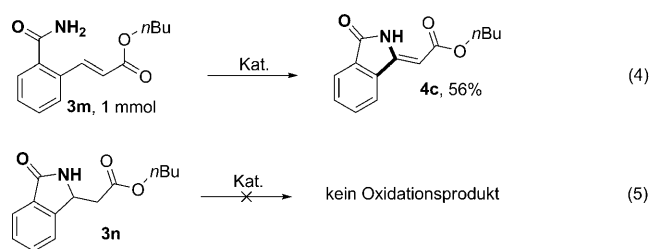
sich diese Stellen in ihrer Reaktivität deutlich von den anderen C-H-Positionen unterscheiden.^[15,16] Durch die schrittweise Kombination von Fagnous Rhodium-katalysierter Indolsynthese, einer C-H-Aktivierung von Acetaniliden, gefolgt von einer Kupplung mit Alkinen^[10a,17,18] und unserer oxidativen Olefinierung, gelang es, selektiv die Positionen 5-H (**2l**), 6-H (**2k**) und 7-H (**1b,c**) zu funktionalisieren.^[16–18]

Trotz ihres eher elektronenziehenden Charakters sind auch Benzamide hervorragende Substrate für die oxidative Heck-Reaktion (Schema 1),^[19] wobei in diesem Fall weder elektronenziehende ($\text{R}^2 = \text{CF}_3$) noch elektronenschiebende Substituenten ($\text{R}^2 = \text{CH}_3$) die Reaktivität der Benzamide nachteilig beeinflussen. Die entsprechenden Kupplungsprodukte aus der Reaktion mit Styrol wurden in vergleichbaren Ausbeuten isoliert (vgl. **3b** (84 %) und **3c** (86 %); Schema 1). Zudem werden sowohl elektronenreiche (**3e**: 74 %) als auch elektronenarme Styrole (**3f**: 74 %) unter den Reaktionsbedingungen toleriert (Schema 1). Für halogenierte Styrol-Derivate (z.B. **3d** und **3h**: 85 bzw. 83 %) konnten zudem weder Proto-Dehalogenierung noch die Bildung von Kreuzkupplungsprodukten beobachtet werden, ein deutlicher Vorteil gegenüber der analogen Palladium-katalysierten oxidativen Heck-Reaktion.

Überraschenderweise reagierte auch ein tertiäres Benzamid (*N,N*-Diethylbenzamid) mit aktiviertem *n*-Butylacrylat in ausgezeichneter Ausbeute zum gewünschten Produkt der oxidativen Heck-Reaktion (**3i**: 95 %; Schema 1). Auch die Reaktion von *N,N*-Diethylbenzamid mit Styrol führte selektiv zum einfach funktionalisierten Produkt der oxidativen Heck-Kupplung. Dieses Produkt konnte sogar in einer signifikant höheren Ausbeute erhalten werden als das analoge Produkt aus der Reaktion mit dem primären Benzamid (vgl. **3a** (60 %) und **3j** (83 %); Schema 1). *N,N*-Diethylbenzamid als dirigierende Gruppe ist dabei so effizient, dass sogar vermeintlich problematische 1,1- und 1,2-disubstituierte Olefine (Butylmetacrylat und (*E*)-Butylbut-2-enoat) mit moderaten bis guten Diastereoselektivitäten zu den entsprechenden trisubstituierten Olefinen **3l** und **3k** umgesetzt werden können. Zum Vergleich: Eine erst kürzlich beschriebene Palladium-katalysierte oxidative Olefinierung mit ähnlichen 1,2-disubstituierten Olefinen lieferte das Produkt nur in einer Ausbeute von 16 %.^[5a]

Im Unterschied zu den bisher beschriebenen Fällen wurden bei der oxidativen Kupplung des aktivierten *n*-Butylacrylats mit primären Benzamiden *exo*-cyclisierte γ -Butyrolactame als Hauptprodukte isoliert^[20] [Produkte **4a–c**; Gl. (3),(4)]. Die *Z*-Konfiguration der exocyclischen C=C-Bindung konnte dabei eindeutig durch spektroskopische Methoden nachgewiesen werden.^[13] Einsatz des Substrats **3m** unter den Standardbedingungen der Reaktion führte zum intramolekular cyclisierten Produkt **4c** (56 % Ausbeute an isoliertem Produkt), was die intermediäre Bildung des Produktes der oxidativen Heck-Reaktion bei dieser Transformation vermuten lässt.^[21] Die Kontrollreaktion mit Substrat **3n** [das entsprechende gesättigte Lactam; Gl. (5)] lieferte unter Standardreaktionsbedingungen hingegen nicht das

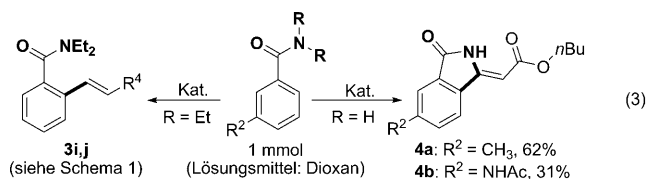
oxidierte Produkt **4c**, weshalb die Hydroaminierung als möglicher Reaktionsschritt ausgeschlossen werden kann. Stattdessen ist der Verlauf über eine direkte intramolekulare oxidative Aminierung der Doppelbindung wahrscheinlich. Basierend auf diesen Beobachtungen vermuten wir, dass die oxidative Cyclisierung über eine elektrophile Aktivierung des Olefins (siehe auch den von Yu et al. vorgeschlagenen Cyclisierungsmechanismus;^[20] Intermediat **C**, Schema 2), gefolgt



Schema 2. Plausibler Mechanismus zur Beschreibung der oxidativen Heck-Reaktion und der intramolekularen oxidativen Aminierung.

von einer C-N-Bindungsbildung (Intermediat **D**) und anschließender β -Hydrid-Eliminierung, verläuft. Intermediat **D** wird durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisiert,^[21] deren sechsgliedriger Ring die optimale Orientierung der Bindungen zur β -Hydrid-Eliminierung ermöglicht und somit zur selektiven Bildung des Z-konfigurierten Produktes führt. Ein anderer denkbarer Reaktionspfad wäre die Rhodium-katalysierte olefinische C-H-Aktivierung, die simultan durch die Benzamid- und die Ester-Einheit dirigiert wird (Intermediat **E**). Für diese Variante spricht, dass die cyclisierten Produkte ausschließlich mit Butylacrylat erhalten werden können und die Ester-Funktion eine zentrale dirigierende Funktion bei dieser Umsetzung erfüllen muss.

Acetophenone und Benzamide, beides wichtige Struktur motive in der Natur und im Chemielabor, konnten als geeignete Substrate für die selektive Rhodium(III)-katalysierte oxidative *ortho*-Olefinierung identifiziert werden. Unter den optimalen Reaktionsbedingungen wurden elek-



tronenarme und elektronenreiche Styrole und viele funktionelle Gruppen (z.B. Halogenide) toleriert. Insbesondere die Benzamide haben sich als reaktive Substrate erwiesen; sie konnten sogar mit problematischen 1,1- und 1,2-disubstituierten Olefinen mit hohen Selektivitäten und Ausbeuten umgesetzt werden. Aber auch Acetophenone lieferten akzeptable Ausbeuten bei dieser Transformation (Produkt **2i**: 99%), wobei generell 0.5 Mol-% des Katalysators ausreichten. Zudem wurde festgestellt, dass die Art des Arens ein entscheidender Faktor ist, um hohe Ausbeuten und gute Selektivitäten zu erreichen, besonders wenn das Substrat mehr als eine DG enthält (**2j**, **2k**, **2l**). Anhand der biologisch äußerst wichtigen Indol-Einheit wurden die Relevanz und die Allgemeingültigkeit unserer Methode demonstriert, da es gelungen ist, drei C-H-Bindungen des Indols mit hervorragender Selektivität und Reaktivität zu funktionalisieren. Wir erwarten daher, dass diese Methode Anwendung bei der Synthese komplexer Moleküle finden wird, z.B. der selektiven Funktionalisierung von zentralen aromatischen und heterocyclischen Strukturelementen.

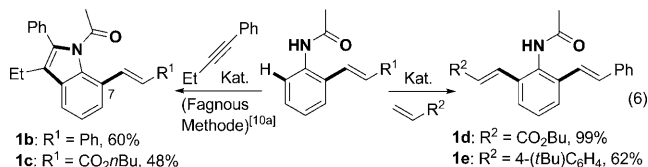
Eingegangen am 4. Oktober 2010

Online veröffentlicht am 22. Dezember 2010

Stichwörter: Olefinierungen · Aminierungen · Heck-Reaktionen · Rhodium · Stilbene

- [1] a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1119; b) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, 287, 1992; c) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 633.
- [2] Aktuelle Übersichtsartikel: a) *The Mizoroki-Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Chichester, **2009**; b) S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, New York, **2004**, S. 217.
- [3] Intermolekulare oxidative Heck-Kupplungen: a) M. Dams, D. E. De Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3512; b) T. Yokota, M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1476; c) N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3125; d) G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7666; e) S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, J. Yang, *Chem. Soc.* **2008**, 130, 9254; f) A. García-Rubia, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6511; g) J. Wu, X. Cui, L. Chen, G. Jiang, Y. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13888; h) T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1972; intramolekulare oxidative Heck-Kupplung: i) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9578; j) H. Zhang, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew.*

- Chem.* **2004**, *116*, 6270; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6144; k) S. Würzt, S. Rakshit, J. J. Neumann, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7340; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7230.
- [4] a) M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586; b) J.-R. Wang, C.-T. Yang, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5449.
- [5] a) D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, *327*, 315; b) M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680; c) Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072; d) B.-F. Shi, Y.-H. Zhang, J. K. Lam, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 460; e) J.-J. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6452; f) K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6305; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6169.
- [6] a) N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7094; siehe auch: b) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-
Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211; c) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407; d) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362; e) K. Morimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2068.
- [7] a) F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9982; b) S. Rakshit, F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9585.
- [8] Beispiele mit Acetophenonen als dirigierender Gruppe in Rhodium-katalysierten C-H-Aktivierungen: a) C. P. Lenges, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6616; b) K. Tanaka, Y. Otake, A. Wada, K. Noguchi, M. Hirano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2203; c) K. Tsuchikama, Y. Kuwata, Y.-k. Tahara, Y. Yoshinami, T. Shibata, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3097; Ruthenium-Katalysatoren: d) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529; e) F. Kakiuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698; f) R. Martinez, R. Chevalier, S. Darses, J.-P. Genet, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8412; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8232; g) M.-O. Simon, J.-P. Genet, S. Darses, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3038; h) A. J. A. Watson, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3856; Eisen-katalysierte *ortho*-C-H-Arylierung geschützter Acetophenone: i) N. Yoshikai, A. Matsumoto, J. Norinder, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925; Palladium-katalysierte *ortho*-C-H-Arylierung von Acetophenonen: j) P. Gandeepan, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8569.
- [9] Aktuelle Beispiele mit Benzamiden als dirigierender Gruppe in Rhodium-katalysierten C-H-Aktivierungen: a) N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908; b) S. Mochida, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 744; c) T. K. Hyster, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565.
- [10] Beispiele effizienter C-H-Aktivierungsmethoden mit Acetaniliden: a) D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474; b) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *323*, 1593; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; d) V. G. Zaitsev, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4156; e) X. Wan, Z. Ma, B. Li, K. Zhang, S. Cao, S. Zhang, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7416; f) Z. Shi, B. Li, X. Wan, J. Cheng, Z. Fang, B. Cao, C. Qin, Y. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5554; g) S. Yang, B. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6066; h) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35; i) T. Nishikata, A. R. Abela, S. Huang, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4978.
- [11] Benzaldehyde hingegen reagierten nicht unter diesen Bedingungen.
- [12] Außer kleinen Mengen des zweifach olefinierten Produktes liegen vor allem noch signifikante Mengen nicht umgesetzten Startmaterials vor.
- [13] Siehe Hintergrundinformationen.
- [14] Acetylintole zur Herstellung von **2k** und **2l** wurden aus *N*-(4-Acetylphenyl)acetamid und *N*-(3-Acetylphenyl)acetamid anhand der von Fagnou et al. beschriebenen Rhodium-katalysierten Indolsynthese hergestellt.^[10a,13]
- [15] Aktuelles Beispiel der selektiven Aktivierung von Indolen in 2-H-Position durch Palladium-katalysierte oxidative Heck-Reaktion: a) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9676. Allgemeine Reaktivität von Indolen: b) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4. Aufl., Blackwell, Oxford, **2000**, Kap. 16 und 17.
- [16] Unter diesen Reaktionsbedingungen reagierte *N*-Methylindol nicht mit Styrol, was die Kompatibilität der C-H²- und C-H³-Positionen des Indols mit dieser Methode zeigt.
- [17] Die Anwendbarkeit der Rhodium-katalysierten Funktionalisierung von Acetaniliden kann durch Gleichung (6) veranschaulicht werden.



- [18] Die Rhodium-katalysierte Synthese von Indolen aus Acetaniliden und internen Alkinen in Gegenwart von 2.5 Mol-% Rhodium-Katalysator wurde ursprünglich von Fagnou et al. beschrieben.^[10a] Zur Herstellung der Indole **1b** und **1c** wurden von uns jedoch nur 0.5 Mol-% Rhodiumvorstufe verwendet.
- [19] Dagegen sind Benzoesäureester weniger für diese Transformation geeignet. Die Reaktion von Benzoesäureethylester mit Styrol ergab lediglich einen Umsatz von 33 % zum gewünschten Produkt (bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie; Reaktionsbedingungen: 2.5 Mol-% [[RhCp*Cl₂]₂], Dioxan, 140 °C, 16 h).
- [20] Für eine verwandte *exo*-Cyclisierung in einer Palladium-katalysierten oxidativen Heck-Reaktion: Y. Lu, D.-H. Wang, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5916.
- [21] Die Verwendung eines sekundären Amids *N*-Me-**3m** unter Standardbedingungen ergab die Bildung des entsprechenden Produktes *N*-Me-**4c** in 38 % Ausbeute und einem umgekehrten *E/Z*-Verhältnis von 7:1.