

Synthese von funktionalisierten Indolen und Azaindolen durch intramolekulare Kupfer-vermittelte Carbomagnesierung von Inamiden**

Annette Frischmuth und Paul Knochel*

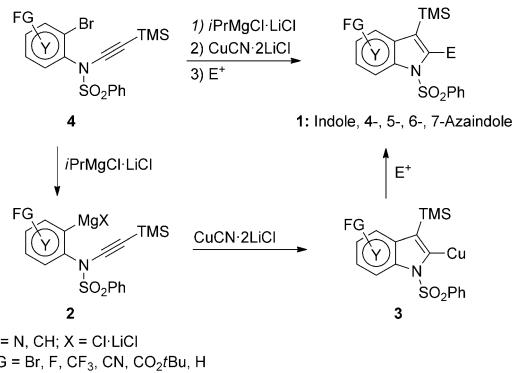
Professor Wolfgang Steglich zum 80. Geburtstag gewidmet

Indole gehören zu den wichtigsten Heterocyclen und sind ein Schlüsselmotiv für zahlreiche biologisch aktive Substanzen (Pharmazeutika und Agrochemikalien).^[1] Diese vielseitige Verwendung von Indolen hat die Entwicklung einer Vielzahl an Methoden zu deren Synthese angeregt.^[2] Zudem haben die strukturell verwandten Azaindole, aufgrund ihrer potenziellen biologischen Aktivität, kürzlich große Beachtung erhalten.^[3] Eine etablierte Methode zur Azaindolsynthese geht von einem substituierten Pyridin aus und baut dann den Pyrrolring auf. Aufgrund der elektronenarmen Natur des Pyridinringes laufen viele klassische Indolsynthesen nicht oder nur mit geringen Ausbeuten ab.^[4] Daher wäre eine Strategie wünschenswert, mit der sowohl Indole als auch Azaindole (4-, 5-, 6- oder 7-Azaindole) hergestellt werden können.

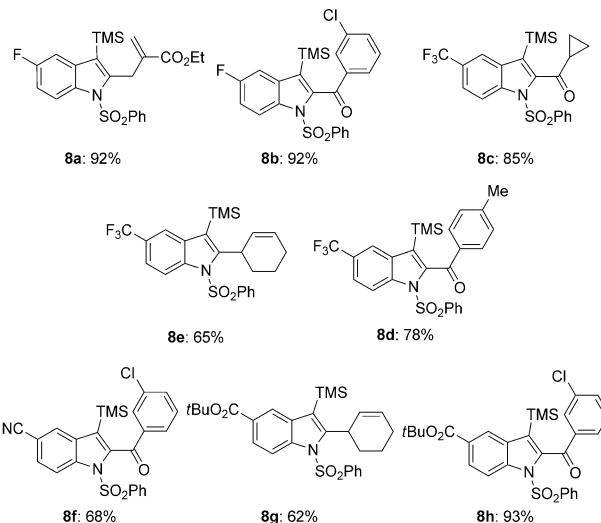
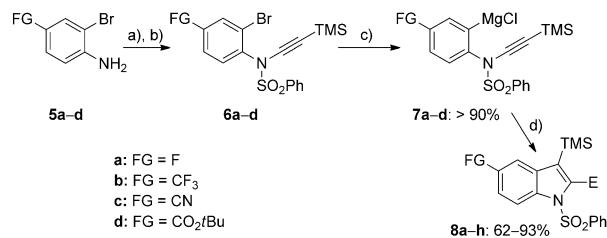
Kürzlich haben wir ein allgemeines Syntheseverfahren für funktionalisierte Benzo[*b*]thiophene und Benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]thiophene durch intramolekulare katalytische Carbocuprierung^[5] entwickelt.^[6] Bei Carbocuprierungen handelt es sich um sehr effektive Additionsreaktionen zum Aufbau komplexer stereodefinierter organischer Verbindungen,^[7] ihre intramolekulare Version wird häufig zum Aufbau heterocyclischer metallorganischer Spezies verwendet.^[8]

Wir berichten hier über eine milde und generelle Ein-topfreaktion zur Herstellung von Indolen und Azaindolen (**1**) durch eine neue Kupfer-vermittelte, intramolekulare 5-*endo*-dig^[9]-Carbometallierung der magnesierten Spezies **2**, die zu dem heterocyclischen Intermediat **3** führt, welches nach Reaktion mit verschiedenen Elektrophilen die funktionalisierten N-Heterocyclen **1** liefert (Schema 1). Die Synthese des magnesierten Intermediates ist ausgehend von dem entsprechenden Brominamid^[10] **4** über einen Br-Mg-Austausch möglich.

Zunächst wurde die intramolekulare Carbocuprierung zur Herstellung hochfunktionalisierter Indole verwendet. Die entsprechenden Brominamide **4** sind über 2 einfache Stufen



Schema 1. Herstellung von Indolen sowie 4-, 5-, 6- und 7-Azaindolen durch Kupfer-vermittelte Carbomagnesierung von Inamiden **4**.



Schema 2. Herstellung der funktionalisierten Indole **8** durch Kupfer-vermittelte Carbomagnesierung von Inamid **6**. Reagenzien und Bedingungen: a) PhSO₂Cl (1.2 Äquiv.), Pyridin (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 46–95%; b) KHMDS (1.0 Äquiv.), Toluol, 0 °C, 1 h; anschließend Phenyl[(trimethylsilyl)ethinyl]jodoniumtriflat (1.2 Äquiv.), 25 °C, 16 h, 45–79%; c) iPrMgCl-LiCl (1.1 Äquiv.), THF, –20 °C → 0 °C, 0.25 → 1.0 h; d) CuCN·2LiCl (30–100 Mol-%), E⁺ (0.9 Äquiv.), 62–93%.

[*] M. Sc. A. Frischmuth, Prof. Dr. P. Knochel

Ludwig-Maximilians-Universität München, Department Chemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und dem DFG für den Zuschuss im Rahmen der Deutsch-Israelischen Projektkooperation (DIP). Wir danken auch BASF SE (Ludwigshafen) und Rockwood Lithium GmbH (Frankfurt) für die großzügige Bereitstellung von Chemikalien.

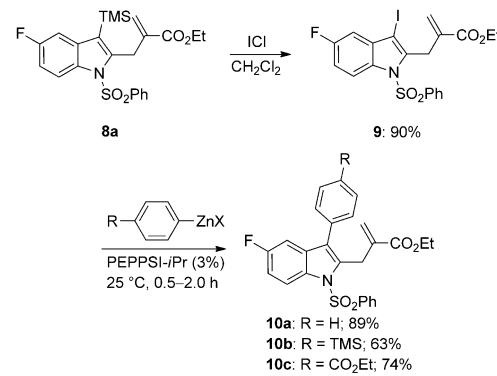
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201304380> zu finden.

ausgehend von den entsprechenden 2-Bromanilinen möglich (**5a–d**; Schema 2). Nach N-Sulfonylierung der Aniline **5a–d** und N-Ethinylierung mithilfe von Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) und Phenyl[(trimethylsilyl)ethinyl]iodoniumtriflat^[11] können die entsprechenden Inamide **6a–d** in 45–79 % Ausbeute erhalten werden.^[12] Anschließende Behandlung des Inamides **6a** mit *iPrMgCl-LiCl*^[13] führt zu dem entsprechenden Magnesiumreagens **7a** (0.5 h, –10 °C) in über 90 % Ausbeute.^[14] In Gegenwart katalytischer Mengen CuCN·2LiCl^[15] (30 Mol-%) wird eine Cyclisierung zur magnesierten Indolverbindung beobachtet (25 °C, 24 h)^[16] (Typ **3**; Schema 1). Eine nachfolgende Allylierung mit Ethyl(2-brommethyl)acrylat^[17] (0.9 Äquiv.) ergibt das hochfunktionalisierte Indol **8a** in 92 % Ausbeute (Schema 2).^[18] In ähnlicher Weise kann durch Acylierung mit 3-Chlorbenzoylchlorid das substituierte Indol **8b** in 92 % Ausbeute hergestellt werden. Das CF₃-substituierte Inamid **6b** reagiert mit *iPrMgCl-LiCl* (–20 °C, 15 min) zu der entsprechenden Magnesiumverbindung **7b**. In diesem Fall ist die Zugabe stöchiometrischer Mengen CuCN·2LiCl notwendig, um eine vollständige Cyclisierung zu erzielen (25 °C, 8 h). Alternativ kann eine Mikrowellenbestrahlung^[19] der Reaktionsmischung (50 °C, max. 100 W) durchgeführt werden, um die Cyclisierung innerhalb von 1.5 h zu ermöglichen. Das daraus resultierende metallierte Indol reagiert mit verschiedenen Elektrophilen in guten Ausbeuten. So können durch Acylierung mit Cyclopropancarbonylchlorid oder 4-Methylbenzoylchlorid die gewünschten Indole **8c** oder **8d** in 85 bzw. 78 % Ausbeute erhalten werden. In ähnlicher Weise ergibt die Allylierung mit 3-Bromcyclohexen das funktionalierte Indol **8e** in 65 % Ausbeute.

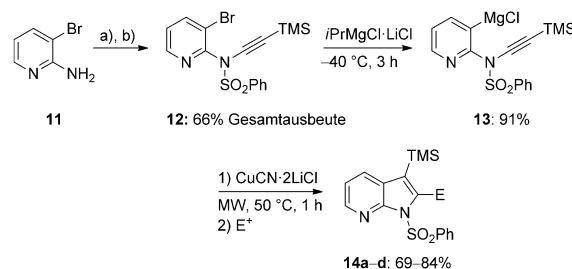
Im Fall des cyansubstituierten Inamids **6c** wurde der Br–Mg-Austausch mit *iPrMgCl-LiCl* bei –5 °C (0.5 h) durchgeführt. Bei dem empfindlicheren estersubstituierten Inamid **6d** fand dieser Austausch bei –20 °C (1 h) statt. Die Verwendung stöchiometrischer Mengen CuCN·2LiCl vermeidet in beiden Fällen Nebenreaktionen. Wieder ermöglicht eine Mikrowellenbestrahlung (50 °C, max. 100 W) die vollständige Cyclisierung innerhalb 0.75–1 h (anstelle von 25 °C, 16 h). Eine anschließende Acylierung des entsprechenden cyansubstituierten metallierten Heterocyclus ergibt das Indol **8f** in 68 % Ausbeute. In analoger Weise ergibt eine Allylierung oder Acylierung des Reagenzes **7d** die Indole **8g** bzw. **8h** in 62 bzw. 93 % Ausbeute (Schema 2).

Die TMS-substituierten Indole **8** können für eine weitere Funktionalisierung in Position 3 genutzt werden. So wird das TMS-substituierte Indol **8a** in das Iodid **9** überführt (ICl (1.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 5 min, 90%;^[20] Schema 3). Das Iodindol **9** reagiert in Negishi-Kreuzkupplungen^[21] mit verschiedenen Nukleophilen^[22] in Gegenwart von 3 % PEPPSI-*iPr*^[23] zu den entsprechenden 2,3-disubstituierten Indolen **10a–c** in 63–89 % Ausbeute (Schema 3).

Erstaunlicherweise konnte die Indolsynthese auf die Herstellung von 4-, 5-, 6- und 7-Azaindolen erweitert werden. Zur Synthese der 7-Azaindole wird kommerziell erhältliches 2-Amino-3-brompyridin (**11**) als Startmaterial verwendet. Die Herstellung des entsprechenden Inamides **12** wird über 2 Stufen erreicht (66 % Gesamtausbeute). Die Behandlung des Inamides **12** mit *iPrMgCl-LiCl* (1.1 Äquiv., –45 °C, 1 h) ergibt



Schema 3. Umwandlung der TMS-substituierten Indole **8a** zu 3-Iodindol **9** und anschließende Negishi-Kreuzkupplungen.



Schema 4. Herstellung der funktionalisierten 7-Azaindole **14** durch Kupfer-vermittelte Carbomagnesierung von Inamid **12**. Reagentien und Bedingungen: a) PhSO₂Cl (1.2 Äquiv.), Pyridin (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 72 h, 80%; b) KHMDS (1.0 Äquiv.), Toluol, 0 °C, 1 h; anschließend Phenyl[(trimethylsilyl)ethinyl]iodoniumtriflat (1.2 Äquiv.), 25 °C, 16 h, 82%.

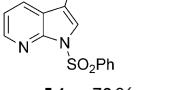
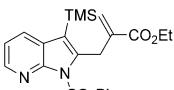
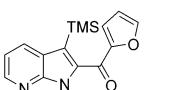
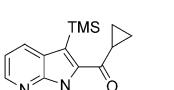
das Heteroaryl-magnesiumreagens **13** in ca. 91 % Ausbeute. Eine darauf folgende Mikrowellenbestrahlung unter Verwendung von CuCN·2LiCl (1.0 Äquiv.) bei 50 °C ermöglicht die vollständige Cyclisierung innerhalb von 1 h (Schema 4).

Nach wässriger Aufarbeitung kann das entsprechende 7-Azaindol **14a** in 79 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 1, Nr. 1). Wahlweise kann entweder eine Allylierung oder eine Acylierung mit Ethyl(2-brommethyl)acrylat, Furoylchlorid oder Cyclopropancarbonylchlorid durchgeführt werden, um die gewünschten 7-Azaindole **14b–d** in 69–84 % Ausbeute zu erhalten (Nr. 2–4).

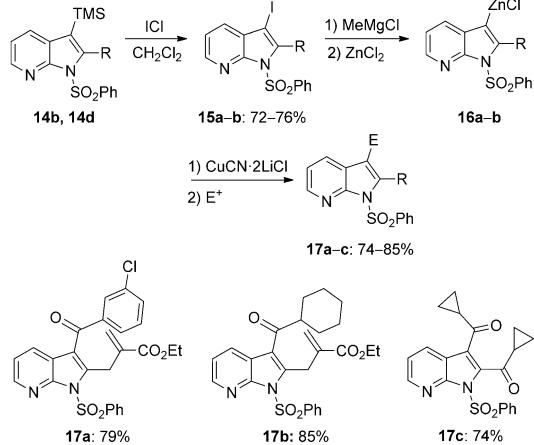
Eine weitere Funktionalisierung der 7-Azaindole **14b** und **14d** kann über eine Umwandlung der TMS-Gruppe zu den entsprechenden Iodiden **15a** und **15b** mit ICl (1.1 Äquiv.) (CH₂Cl₂, 0 °C, 5 min, 64–72 %) erzielt werden. Eine anschließende I–Mg-Austauschreaktion mit MeMgCl (1.1 Äquiv., –78 °C, 0.5 h)^[24] gefolgt von einer Transmetallierung mit ZnCl₂ (1.1 Äquiv.) ergibt das funktionalierte Zn-Reagens **16a,b**, welches problemlos mit 3-Chlorbenzoylchlorid, Cyclohexancarbonylchlorid oder Cyclopropancarbonylchlorid zu den 2,3-disubstituierten Azaindolen **17a–c** in 74–85 % Ausbeute reagiert (Schema 5).

Auch 4- und 6-Azaindole sind über diese neue Methode zugänglich. Die übliche 2-Stufen-Synthese ausgehend von kommerziellem 3-Amin-2-brompyridin (**18**) liefert das gewünschte Inamid **19** in 56 % Gesamtausbeute. Diese Vorstufe

Tabelle 1: Funktionalisierte 7-Azaindole **14** durch Kupfer-vermittelte Carbomagnesierung von Inamid **12** und anschließende Reaktion mit Elektrophilen.

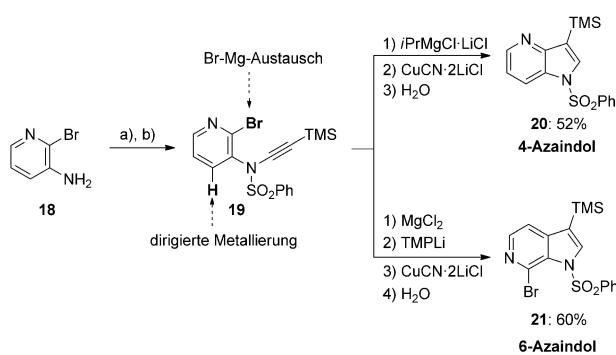
Nr.	Substrat	Elektrophil ^[a]	Produkt ^[b]
1	12	H ₂ O	 14a: 79%
2	12		 14b: 84%
3	12		 14c: 69%
4	12		 14d: 84%

[a] 0.9 Äquiv. Elektrophil wurden verwendet. [b] Ausbeuten der isolierten, analytisch reinen Produkte.



Scheme 5. 2,3-Disubstituierte 7-Azaindole **17** durch Umwandlung der TMS-substituierten 7-Azaindole **14b** und **14d**.

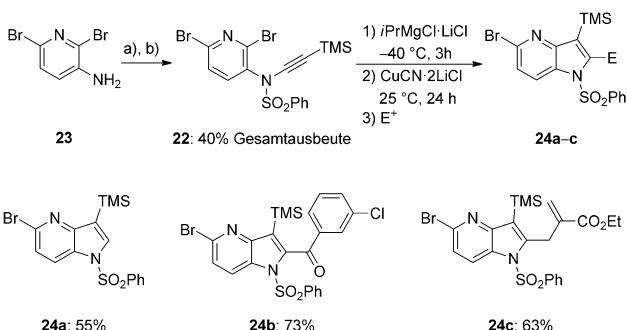
19 geht eine Br-Mg-Austauschreaktion mit *iPrMgCl-LiCl* (1.5 Äquiv., –40 °C, 24 h) an Position 2 ein, und entsprechend ergibt die Kupfer-vermittelte Cyclisierung das 4-Azaindol **20** in 52 % Ausbeute (Schema 6).^[25] Erstaunlicherweise kann die vorliegende Methode ausgehend von demselben Inamid **19**, auch auf die Herstellung von 6-Azaindolen angewendet werden, indem eine selektive C-H-Aktivierung mithilfe von TMPLi^[26] durchgeführt wird. So wird das 2,3-disubstituierte Pyridin **19** mit TMPLi (1.1 Äquiv.) in Gegenwart von MgCl₂ (1.2 Äquiv.) bei –78 °C innerhalb 0.5 h an Position 4 metalliert.



Scheme 6. Reaktionswege ausgehend von Inamid **19** zu 4-Azaindol **20** oder 6-Azaindol **21**. Reagenzien und Bedingungen: a) PhSO₂Cl (1.2 Äquiv.), Pyridin (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 1 h, 76%; b) KHMDS (1.0 Äquiv.), Toluol, 0 °C, 1 h; anschließend Phenyl[(trimethylsilyl)ethynyl]iodoniumtriflat (1.2 Äquiv.), 25 °C, 16 h, 74%.

liert. Eine anschließende Kupfer-vermittelte Cyclisierung (25 °C, 48 h) ergibt das 6-Azaindol **21** in 60 % Ausbeute.

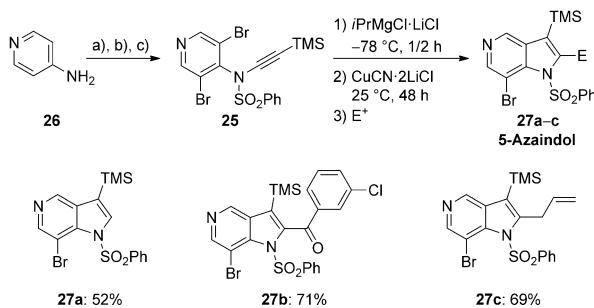
Die Methode ermöglicht zudem einen Zugang zu höher funktionalisierten 4-Azaindolen. Das erforderliche Inamid **22** ist über 2 einfache Stufen beginnend bei 3-Amin-2,6-di-brompyridin^[27] (**23**) zugänglich (40 % Gesamtausbeute, Schema 7). Ein Br-Mg-Austausch, durchgeführt an Inamid **22**



Scheme 7. Herstellung der 4-Azaindole **24** durch Kupfer-vermittelte Carbomagnesierung des Inamides **22**. Reagenzien und Bedingungen: a) PhSO₂Cl (1.2 Äquiv.), Pyridin (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0–25 °C, 12 h, 65%; b) KHMDS (1.0 Äquiv.), Toluol, 0 °C, 1 h; anschließend Phenyl[(trimethylsilyl)ethynyl]iodoniumtriflat (1.2 Äquiv.), 25 °C, 16 h, 62 %.

mit *iPrMgCl-LiCl* bei –40 °C in 3 h, ergibt nach Kupfer-vermitteltem Ringschluss (25 °C, 24 h) und anschließender Hydrolyse, Acylierung mit 3-Chlorbenzoylchlorid oder Allylierung mit Ethyl(2-brommethyl)acrylat die hochfunktionalisierten 4-Azaindole **24a–c** in 55–73 % Ausbeute (Schema 7). Zudem bietet der Bromsubstituent an Position 5 einen günstigen Ansatzpunkt für eine weitere Funktionalisierung.

Zuletzt wurde die vorliegende Methode auf die Synthese von 5-Azaindole erweitert. Dazu geht das Inamid **25**, das über den üblichen Weg ausgehend von kommerziell erhältlichem 4-Aminopyridin (**26**) in 3 Stufen synthetisiert wird, eine Br-Mg-Austauschreaktion mit *iPrMgCl-LiCl* bei –78 °C in 0.5 h ein. Eine durch CuCN·2LiCl vermittelte Cyclisierung (1.0 Äquiv., 25 °C, 48 h) führt nach wässriger Aufarbeitung zu dem 5-



Schema 8. Herstellung von funktionalisierten 5-Azaindolen **27** durch Kupfer-vermittelte Carbomagnesierung des Inamides **25**. Reagentien und Bedingungen: a) NBS (2.0 Äquiv.), CCl_4 , 24 h 25 °C, 70%; b) NaH (2.0 Äquiv.), PhSO_2Cl (1.0 Äquiv.), THF, 0–25 °C, 12 h, 51%; c) KHMDS (1.0 Äquiv.), Toluol, 0 °C, 1 h; anschließend Phenyl[(trime-thylsilyl)ethinyl]iodoniumtriflat (1.2 Äquiv.), 25 °C, 16 h, 39%.

Azaindol **27a** in 52 % Ausbeute (Schema 8). Eine Allylierung mit Allylbromid und eine Acylierung mit 3-Chlorbenzoylchlorid ergeben die neuen Azaindole **27b** bzw. **27c** in 71 bzw. 69 % Ausbeute.

Zusammenfassend haben wir eine milde und allgemeine intramolekulare Kupfer-vermittelte Carbomagnesierung zur Synthese von funktionalisierten Indolen sowie 4-, 5-, 6- und 7-Azaindolen vorgestellt, ausgehend von leicht zugänglichen Inamiden. Eine weitere Funktionalisierung dieser N-Heterocyclen mit verschiedenen Elektrophilen bietet Zugang zu hochfunktionalisierten N-Heterocyclen in guten Ausbeuten. Die Erzeugung des Schlüsselintermediates für diesen Cyclisierungsprozess durch Umsetzung mit $i\text{PrMgCl-LiCl}$ ist verträglich mit zahlreichen funktionellen Gruppen. Eine Erweiterung dieser Methode auf andere Heterocyclen ist derzeit in unseren Laboren in Bearbeitung.

Eingegangen am 21. Mai 2013
Online veröffentlicht am 9. August 2013

Stichwörter: Cyclisierungen · Inamide · Kupfer · Metallorganische Verbindungen · Stickstoffheterocyclen

- [1] a) M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29; b) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73; c) P. S. Baran, A. C. Guerrero, B. D. Hafenstein, N. B. Ambhaikar, *Angew. Chem. 2005*, *117*, 3960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3892; d) T. Yamashita, N. Kawai, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15038; e) C. F. Nising, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 591.
[2] Übersichtsartikel zu Indolsynthesen: a) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; b) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875; c) M. Platon, R. Amaradeil, L. Djakovitch, J.-C. Hierso, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3929; d) D. Liu, G. Zhao, L. Xiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3975; e) B. Witulski, C. Alayrac, L. Tevzadze-Saeftel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4392; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4257; f) C. Bressy, D. Alberico, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13148; g) P. Thansandote, D. G. Hulcoop, M. Langer, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1673; h) L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 439; i) S. Barfüßer, H. K. Potukuchi, L. Ackermann, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1064; j) „Five-Membered Heterocycles: Indole and

Related Systems“: J. Barluenga, C. Valdés in *Modern Heterocyclic Chemistry* (Hrsg.: J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.

- [3] a) J. J. Song, J. T. Reeves, F. Gallou, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1120; b) L. Xu, I. R. Lewis, S. K. Davidson, J. B. Summers, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5159; c) M. Nazaré, C. Schneider, A. Lindenschmidt, D. W. Will, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4526; d) V. Kumar, J. A. Dority, E. R. Bacon, B. Singh, G. Y. Lesher, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6995; e) J. A. Turner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3401; f) D. Wensbo, A. Eriksson, T. Jeschke, U. Annby, S. Gronowitz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2823; g) S. S. Park, J.-K. Choi, E. K. Yum, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 627; h) M. Amjad, D. W. Knight, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539; i) S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 510; j) C. Harcken, Y. Ward, D. Thomson, D. Riether, *Synlett* **2005**, 3121; k) M. Layek, Y. S. Kumar, A. Islam, R. Karavarapu, A. Sengupta, D. Halder, K. Mukkanti, M. Pal, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 478; l) S. Zhang, W.-X. Zhang, Z. Xi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8419; m) D. Thomae, M. Jeanty, J. Coste, G. Guillaumet, F. Suzenet, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *16*, 3328; n) F. Popowycz, S. Routier, B. Joseph, J.-Y. Mérour, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1031; o) F. Popowycz, J.-Y. Mérour, B. Joseph, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8689; p) J.-Y. Mérour, S. Routier, F. Suzenet, B. Joseph, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4767; q) F. Saab, V. Beneteau, F. Schöngarten, J.-Y. Mérour, S. Routier, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 102; r) C. Schneider, E. David, A. A. Toutov, V. Snieckus, *Angew. Chem. 2012*, *124*, 2776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2722.
[4] F. Popowycz, S. Routier, B. Joseph, J.-Y. Mérour, *Tetrahedron* **2006**, *63*, 1031.
[5] a) J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128; b) A. Abramovitch, I. Marek, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4924; c) Y. Minko, M. Pasco, H. Chechik, I. Marek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 526; Übersichtsartikel zu Carbocupierung: d) J. F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* **1981**, 841; e) A. Basheer, I. Marek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 77; f) N. Chinkov, D. Tene, I. Marek in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, A. de Meijere), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; g) N. Krause in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
[6] T. Kunz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1994; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1958.
[7] a) C. Germon, A. Alexakis, J. F. Normant, *Synthesis* **1984**, 40; b) E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750; c) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pämies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796; d) Y. Minko, M. Pasco, L. Lercher, I. Marek, *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 749; e) L. Ackermann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3842; f) R. Jeyachandran, H. K. Potukuchi, L. Ackermann, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1771; g) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954; h) G. Lefèvre, G. Franc, A. Tili, C. Adamo, M. Taillefer, I. Ciofini, A. Jutand, *Organometallics* **2012**, *31*, 7694; A. Tili, F. Monnier, M. Taillefer, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6408; i) G. Danoun, A. Tili, F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12987; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12815.
[8] a) Z. Shen, X. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3107; b) V. Kavala, D. Janreddy, M. J. Raihan, C.-W. Kuo, C. Ramesh, C.-F. Yao, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2229.
[9] a) I. L. Kruse, J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734; b) R. C. Thomas, I. L. Kruse, L. Silberman, E. J. Baldwin, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846.
[10] Übersichtsartikel: a) G. Evans, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840; b) K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhan, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064; c) A. Coste, G.

- Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381; d) K. Jouvin, J. Heimburger, G. Evano, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756; e) J. Y. Kim, S. H. Kim, S. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1745; f) F. Nissen, V. Richard, C. Alayrac, B. Witulski, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6656; g) S. Balieu, K. Toutah, L. Carro, L.-M. Chamoreau, H. Rousselière, C. Courillon, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2876; h) H. Chechick-Lankin, S. Livshin, I. Marek, *Synlett* **2005**, 2098; i) A. S. K. Hashmi, R. Salathé, W. Frey, *Synlett* **2007**, 1763; j) F. M. Istrate, A. K. Buzas, I. D. Jurberg, Y. Odabachian, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 925; k) Y. Fukudome, H. Naito, T. Hata, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1820.
- [11] a) T. Kitamura, J. Matsuyuki, H. Taniguchi, *Synthesis* **1994**, 147; b) T. Kitamura, M. Kotani, Y. Fujiwara, *Synthesis* **1998**, 1416.
- [12] a) P. Murch, B. L. Williamson, P. J. Stang, *Synthesis* **1994**, 1255; b) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489; c) K. Tanaka, K. Takeishi, *Synthesis* **2007**, 2920.
- [13] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333; b) A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 159.
- [14] Die Ausbeute wurde durch Iodolyse in THF bestimmt.
- [15] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.
- [16] Ohne Kupfersalz wurde keine Cyclisierung beobachtet.
- [17] a) M. Rambaud, J. Villiéras, *Synthesis* **1984**, 406; b) J. Villiéras, M. Rambaud, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 220.
- [18] Zur Entschützung von Indolen und ähnlichen Systemen siehe: J. S. Bajwa, G.-P. Chen, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6425.
- [19] C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.
- [20] Z. Bo, A. D. Schlüter, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5327.
- [21] a) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298; b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- [22] a) F. M. Piller, P. Appukuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802; b) F. M. Piller, A. Metzger, M. A. Schade, B. A. Haag, A. Gavryushin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192; c) C. Sämann, B. Haag, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16145.
- [23] a) C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743–4748; b) M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovsky, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749–4755.
- [24] Die I-Mg-Austauschreaktion mit *iPrMgCl*-*LiCl* führt selbst bei -90°C zu einer schnellen Zersetzung der Organometallspezies.
- [25] Alternativ wurde eine Mg-Insertion versucht (Zersetzung wurde beobachtet), ein Br-Li-Austausch (*nBuLi* (1.1 Äquiv.), -78°C , 5 min) gefolgt von einer Transmetallierung mit MgCl_2 (1.2 Äquiv.) oder ZnCl_2 (1.2 Äquiv.) war jedoch erfolgreich.
- [26] a) H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 106; b) G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73*, 1197; c) T. K. Macklin, J. Panteleev, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2097.
- [27] V. Cañibano, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, M. C. Carreño, G. González, J. L. García-Ruano, *Synthesis* **2001**, 2175.