

Synthese von Indolen durch ein modifiziertes Koser-Reagens**

Laura Fra, Alba Millán, José A. Souto und Kilian Muñoz*

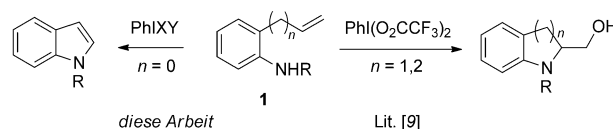
Abstract: Eine neue Methode unter metallfreien Bedingungen zur schnellen und produktiven Synthese von Indolen wurde entwickelt. Dieser Prozess beruht auf einer voluminösen Iod-Verbindung der Familie der Koser-Reagentien, wobei die Kombination aus Iodosobenzol und 2,4,5-Tris(isopropyl)benzolsulfonsäure die höchsten Ausbeuten und kürzesten Reaktionszeiten gewährleistet. Dieses Reagens vermittelt die chemoselektive oxidative Cyclisierung von 2-Vinylanilinen zu Indolen in hohen Ausbeuten und unter milden Reaktionsbedingungen.

Indole sind bevorzugte Strukturen in einer Serie von Naturstoffen sowie in der präparativen, medizinischen und biologischen Chemie.^[1] Ausgehend von der klassischen Synthese nach Fischer und Jourdan^[2] haben Synthesezugänge zu dieser Substanzklasse seit über 130 Jahren größte Aufmerksamkeit erfahren, und zahlreiche Synthesewege sind nunmehr erschlossen.^[1,3] Wichtige Beiträge jüngerer Zeit beruhen auf innovativen Übergangsmetallkatalysen.^[4,5] Eine besonders brauchbare Reaktion, die die lange Vormachtstellung der Palladiumkatalyse auf diesem Gebiet verdeutlicht, ist die oxidative Cyclisierung von 2-Vinylanilinen zu Indolen.^[6]

Die Entwicklung einer entsprechenden metallfreien Oxidationsreaktion wäre angesichts der besonderen Reinheitsanforderungen im Bereich der biologischen und medizinischen Chemie eine wichtige Ergänzung auf dem Gebiet der Indolsynthese. Da eine derartige Umsetzung bemerkenswerterweise bislang nicht beschrieben ist, haben wir eine mögliche Realisierung auf Grundlage von hypervalenten Iodverbindungen als alleinigem Oxidationsmittel untersucht.^[7] So sind z. B. zwar die entsprechenden intramolekularen Cyclisierungen von 2-Aminobiphenylen zu den entsprechenden Carbazolen bekannt,^[8] der Wechsel von einer aromatischen Aminierung bei derartigen Synthesen hin zur erforderlichen Aminierung von Alkenen ist allerdings, auch wenn diese konzeptionell verwandt ist, äußerst anspruchsvoll.

Wichtige intramolekulare Aminierungsreaktionen von Alkenen wurden von Domínguez et al. entwickelt. Diese Reaktionen haben die Verwendung von Iodosobenzolbistri-

fluoracetat [$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$, PIFA] als effizientem Oxidationsmittel gemein (Schema 1).^[9] Es wurde vorgeschlagen, dass die Wechselwirkung zwischen einer Amingruppierung



Schema 1. Intramolekulare Aminierung von Alkenen mit hypervalenten Iod(III)-Reagentien.

und diesem Reagens zu Beginn der Reaktion ein kationisches Stickstoffatom generiert, das in der Folge vom Alken unter Initiierung der intramolekularen Aminierung angegriffen wird. Dieses Konzept hat sich bei der intramolekularen Synthese einer großen Zahl von Stickstoffheterocyclen als äußerst tragfähig erwiesen,^[10,11] allerdings ist die wichtige Klasse der Indole von diesem konzeptionellen Ansatz bislang überraschenderweise ausgenommen worden. Wir präsentieren hier die Realisierung eines solchen Ansatzes zur Indolsynthese mithilfe einer von einem hypervalenten Iodreagens vermittelten Oxidation von 2-Vinylanilinen.^[12]

Die Reaktion wurde ausgehend von einer ausführlichen Untersuchung des Reaktionsvermögens unterschiedlicher hypervalenter Iodverbindungen für die oxidative Cyclisierung verschiedener 2-Vinylaniline entwickelt. Um einen Standardsubstituenten am Stickstoffatom zu gewährleisten, wurde das *N*-Cbz-geschützte 2-Vinylanilin **1a** als Standardausgangsverbindung verwendet (Tabelle 1). **1a** ermöglichte die Bildung des gewünschten Indols **2a** in Gegenwart von mehreren hypervalenten Iodverbindungen. Beispiele dieser einleitenden Evaluierung umfassen Iodosobenzoldiacetat (Tabelle 1, Nr. 1) und PIFA (Tabelle 1, Nr. 2) sowie die Kombination von Iodosobenzoldiacetat mit Brønsted-Säuren (Tabelle 1, Nr. 3 und 4). Während diese Reaktionen nur geringe Ausbeuten an dem gewünschten Produkt **2a** lieferten, gelang dessen Bildung mit dem Koser-Reagens ([[(Hydroxy)-(tosyloxy)iodo]benzol; Tabelle 1, Nr. 5]^[13] in 55 % Ausbeute, zusammen mit einigen nicht identifizierten Nebenprodukten. Die Ausbeute konnte in Chloroform als Solvens weiter gesteigert werden (Tabelle 1, Nr. 6). Eine In-situ-Bildung^[13a] des aktiven Reagens aus Iodosobenzol und 4-Toluolsulfonsäure ergab das gleiche Resultat (Tabelle 1, Nr. 7). Die Bildung von verwandten Koser-Reagentien mit unterschiedlicher sterischer Ausrichtung am Aren der Sulfonsäure, wie im Fall von 2,4,6-Tris(isopropyl)benzolsulfonsäure (**A**) und 2,4,5-Tris(isopropyl)benzolsulfonsäure (TIPBSA, **B**), führte zur Ermittlung von **B** als effizienter Reagenskomponente (Tabelle 1, Nr. 8 bzw. 9). Für diese beste Kombination aus PhIO

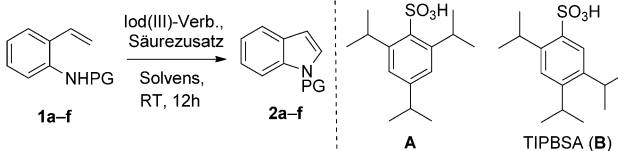
[*] L. Fra, Dr. A. Millán, Dr. J. A. Souto, Prof. Dr. K. Muñoz
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)
Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spanien)
E-Mail: kmuniz@icq.es

Prof. Dr. K. Muñoz
Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA)
Pg. Lluís Companys 23, 08010 Barcelona (Spanien)

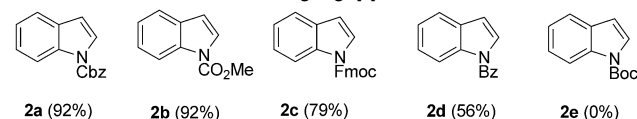
[**] Wir danken der Fundación ICIQ und dem Spanischen Ministerium für Wirtschaft (CTQ2011-25027) für finanzielle Unterstützung. L.F. und A.M. danken dem Ministerium für Wirtschaft bzw. der Universität Granada für Stipendien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201402661> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]

						
Nr.	Schutzgruppe	Iod(III)-Verbindung	Säurezusatz	Solvens	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1	Cbz (1a)	PhI(OAc) ₂	–	CH ₂ Cl ₂	2a	22
2	Cbz (1a)	PIFA	–	CH ₂ Cl ₂	2a	14
3	Cbz (1a)	PhI(OAc) ₂	TsOH	CH ₂ Cl ₂	2a	31
4	Cbz (1a)	PhI(OAc) ₂	TfOH	CH ₂ Cl ₂	2a	13
5	Cbz (1a)	PhI(OH)(OTs)	–	CH ₂ Cl ₂	2a	55
6	Cbz (1a)	PhI(OH)(OTs)	–	CHCl ₃	2a	64
7	Cbz (1a)	PhIO	TsOH	CHCl ₃	2a	64
8	Cbz (1a)	PhIO	A	CHCl ₃	2a	65
9	Cbz (1a)	PhIO	B	CHCl ₃	2a	92
10 ^[c]	Cbz (1a)	PhIO	B	CHCl ₃	2a	92
11 ^[c]	CO ₂ Me (1b)	PhIO	B	CHCl ₃	2b	92
12 ^[c]	Fmoc (1c)	PhIO	B	CHCl ₃	2c	79
13 ^[c]	Bz (1d)	PhIO	B	CHCl ₃	2d	56
14	Boc (1e)	PhIO	B	CHCl ₃	2e	–
15	H (1f)	PhIO	B	CHCl ₃	2f	–

[a] Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Bz = Benzoyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl, Fmoc = Fluorenylmethoxycarbonyl, PG = Schutzgruppe, TfOH = Trifluormethansulfonsäure, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Aufreinigung. [c] Reaktionszeit von 1 h.



und **B** konnte die Reaktionszeit ohne Ausbeuteverlust auf 1 h gesenkt werden (Tabelle 1, Nr. 10).

Diese Reagenzkomination ermöglicht zudem die Indolcyclisierung verwandter *N*-Carbamoyl-substituierter Vorstufen wie des Methylcarbamats **1b** und des Fmoc-Derivats **1c**; in einem gewissen Ausmaß wird auch eine Benzoylgruppe toleriert (Tabelle 1, Nr. 11–13). Wegen des aciden Reaktionsmilieus liegt die Boc-Gruppe jenseits der Möglichkeiten der gegenwärtigen Umsetzung (Tabelle 1, Nr. 14), da sie einen schnellen Abbau zum freien Anilin erfährt. Letzteres geht keine Indolbildung ein (Tabelle 1, Nr. 15), sondern durchläuft einen unspezifischen oxidativen Abbau.^[14]

Eine wichtige Beobachtung war, dass unter den optimierten Bedingungen die oxidative Cyclisierung von **1a** mit der PhIO/TIPBSA-Kombination von einer vergleichsweise hohen Reaktionsgeschwindigkeit profitiert. Abbildung 1 zeigt das Ergebnis einer NMR-spektroskopischen Studie, aus der hervorgeht, dass für die Grundverbindung **1a** die Oxidation zum Indol **2a** bereits nach zehn Minuten bei Raumtemperatur beendet ist.

Eine Reihe von unterschiedlichen Ausgangsverbindungen **1** konnte unter den optimierten Bedingungen aus Tabelle 1 zu den entsprechenden Indolen **2** cyclisiert werden. Eine Gesamtanzahl von 21 unterschiedlichen Produkten ist in Schema 2 aufgeführt. Beispiele umfassen die Synthese von zahlreichen 5-substituierten Indolen **2g–k** mit Alkyl- und

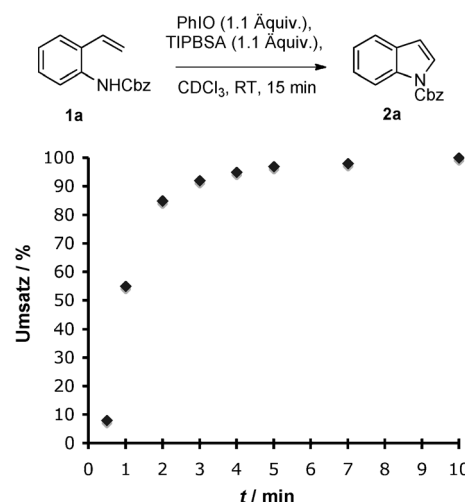
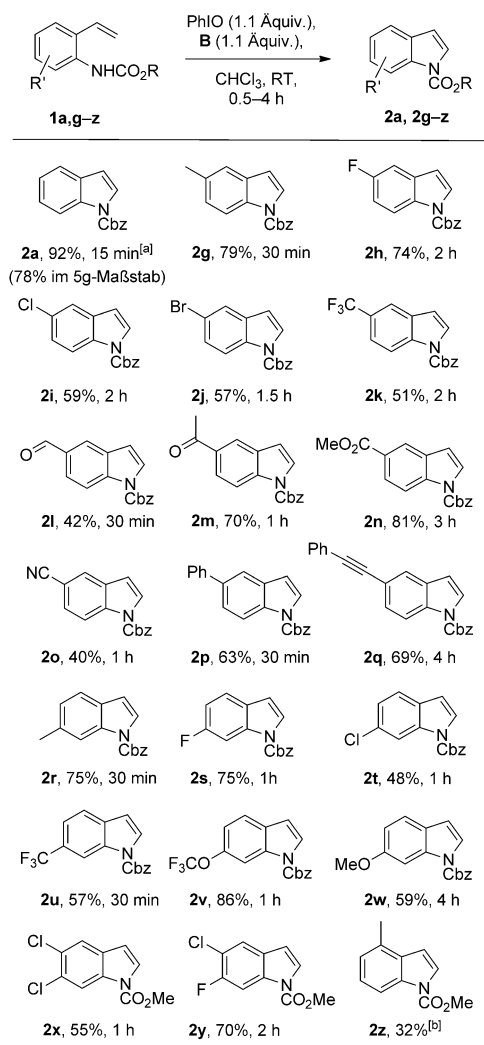


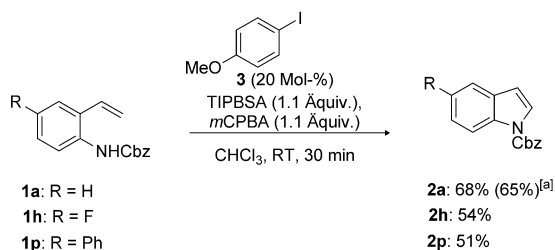
Abbildung 1. Kinetisches Profil für die Bildung von Indol **2a** aus **1a**.



Schema 2. Substratbandbreite für die metallfreie Indolsynthese mit PhIO/**B** (Ausbeute an isoliertem Produkt nach Aufreinigung). [a] Reaktionszeit bis zum vollständigen Umsatz des Startmaterials (Dünnschichtkontrolle). [b] PIFA (1.1 Äquiv.), CHCl₃, 0 °C, 24 h.

Halogensubstituenten sowie die verwandten 5-Carbonylsubstituierten Produkte **2l–o** inklusive einer Formylgruppe (**2l**), die hinreichende Stabilität unter den relativ starken Oxidationsbedingungen zeigt. Weitere Kohlenstoffsubstituenten wie eine Phenyl- und Phenylacetylenylgruppe waren ebenfalls kompatibel mit den Reaktionsbedingungen (**2p,q**). Vergleichbare Substituenten wurden auch in der Synthese der 6-funktionalisierten Indole **2r–w**, die Alkyl-, Alkoxy- und Halogensubstituenten aufweisen, toleriert. Die Standardreaktionsbedingungen waren zudem auch für die 5,6-disubstituierten Derivate **2x** und **2y** anwendbar. Diese Befunde illustrieren die schnelle und produktive Reaktion einer großen Substratbandbreite, die derjenigen der metallvermittelten Prozesse überlegen ist. Für **1a** konnte die Reaktion zudem im 5-g-Maßstab ausgeführt werden (78% Ausbeute). Eine gewisse Limitierung wurde für die Synthese des 4-Methylindols **2z** gefunden. Wohl wegen sterischer Hinderung verlief die Cyclisierung mit der PhIO/TIPBSA-Reagenskombination nur langsam. Eine schnellere Umsetzung wurde in diesem Fall mit dem reaktiveren PIFA als hypervalentem Iodreagens erzielt.

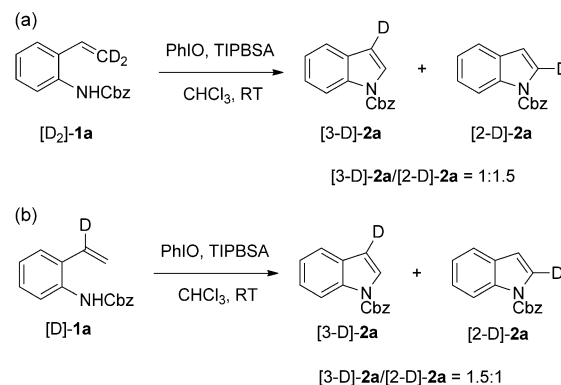
Die oxidative Indolcyclisierung konnte zudem unter Einsatz lediglich katalytischer Mengen eines Aryliodid-Katalysators zusammen mit einer stöchiometrischen Menge der Sulfonsäure TIPBSA und in Gegenwart von *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) als terminalem Oxidationsmittel realisiert werden (Schema 3).^[15,16] Bei einer ausführlichen



Schema 3. Indolbildung in Gegenwart katalytischer Mengen an Iodaren **3**. [a] Reaktionszeit von 6 h mit 0.3 Äquivalenten an TIPBSA.

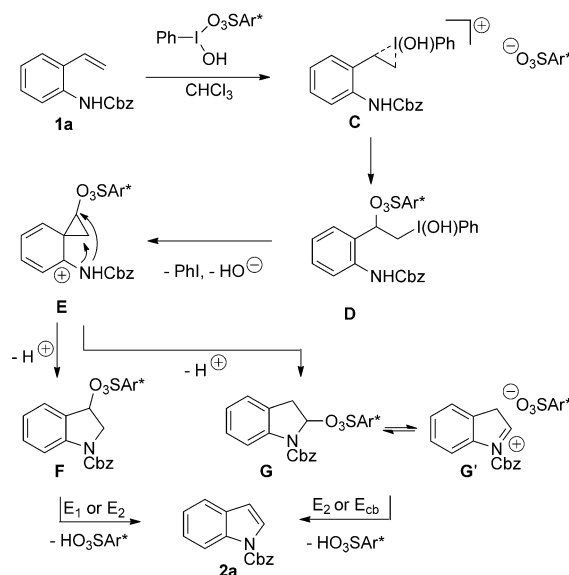
Evaluierung wurden die besten Ergebnisse für das elektronenreichere 4-Methoxyiodobenzol erhalten.^[14] Unter optimierten Bedingungen katalysierte dieses die Oxidation von **1a** zum Indol **2a** innerhalb von 30 min und in einer Ausbeute von 68% an isoliertem Produkt. Die Reaktion verlief ähnlich gut in Gegenwart von nur 30 Mol-% TIPBSA; in diesem Fall war jedoch eine längere Reaktionszeit von 6 h erforderlich (65% Ausbeute an isoliertem **2a**). Verwandte Reaktionen mit **1h** und **1p** ergaben ähnliche Ausbeuten von 54 bzw. 51%. Gegenüber der äußerst produktiven stöchiometrischen Reaktion aus Schema 2 ist die katalytische Variante jedoch etwas weniger effizient.^[17]

Der Mechanismus dieser Reaktion ist wesentlich komplexer als erwartet. Kontrolllexperimente mit den selektiv deuterierten Verbindungen **[D₂]-1a** und **[D]-1a** führen während der Indolbildung zu einer teilweisen Wanderung der Deuteriummarkierung (Schema 4).^[18] Ein derartiges Ergebnis macht eine durch das hypervalente Iodreagens vermittelte



Schema 4. Kontrolllexperimente mit selektiv deuterierten Derivaten von **1a**.

Oxidation des Carbamatstickstoffatoms^[10] höchst unwahrscheinlich. Auf der Basis von elektronischen Studien^[14] und von Literaturdaten schlagen wir stattdessen den folgenden Mechanismus vor (Schema 5): Die Reaktion wird durch eine



Schema 5. Mechanismsvorschlag zur Bildung von **2a** aus **1a**.

Wechselwirkung zwischen dem modifizierten Koser-Reagens und dem Alken aus **1a** unter Bildung eines Alken-Iod(III)-Addukts **C** eingeleitet, aus dem das 1,2-iodoxygenierte Intermediat **D** hervorgeht. Eine derartige Abfolge ist für die Styroldioxygenierung mit vergleichbaren Koser-Reagentien dokumentiert.^[19] Der gleiche Ablauf wurde für entsprechende intramolekulare Oxidationsreaktionen von Alkenen mit Methylcarbamaten angenommen, wobei diese Umwandlungen lediglich in einem Übersichtsartikel^[13c] diskutiert wurden. 1,2-Iodoxygenierte Produkte aus der Styroloxygenierung können durch eine benachbarte Phenylgruppe unter Bildung eines Cyclopropyl-Phenoniumions stabilisiert werden. Für derartige Phenonium-Intermediate gibt es im Zusammenhang mit der Oxidation von Styrolen mit hypervalenten Iodreagentien

zahlreiche Literaturbeispiele.^[20] Im vorliegenden Fall erfährt das Phenoniumion **E** eine Stabilisierung durch die Aminogruppierung des Arens. Die nachfolgende Öffnung des Spirocyclopropylrings in **E** sollte an zwei Positionen möglich sein: Ein Angriff an der Methylenposition ergibt das 3-oxygenierte Indolin **F**, das eine schnelle Aromatisierung zum Indolprodukt **2a** eingehen sollte. Eine andere Möglichkeit besteht in der Ringöffnung am oxygenierten Kohlenstoffatom, die zum 2-oxygenierten Indolin **G** und/oder dem entsprechenden Iminiumderivat **G'** führt, aus denen wiederum durch Eliminierung der Arylsulfonsäure letztlich das Indolderivat **2a** entsteht. Dieser Mechanismus erklärt die beobachtete Deuteriumverschiebung als das Ergebnis der beiden unterschiedlichen Reaktionspfade auf der Stufe des Intermediats **E**. Das beobachtete 1.5:1-Verhältnis des Deuteriummarkierungsexperiments lässt (möglicherweise aus sterischen Gründen) auf eine Bevorzugung des erstgenannten Weges über **F** schließen.^[21]

Angesichts der schnellen Cyclisierung zum Indolgerüst haben wir die Möglichkeit einer sequenziellen Oxidation unter Kombination zweier unterschiedlicher Iod(III)-Oxidationsmittel untersucht. Wenn Substrat **1a** in Gegenwart von äquimolaren Mengen des Iodosobenzol/TIPBSA-Reagens und unseres kürzlich beschriebenen Aminierungsreagens $\text{PhI}(\text{NTs}_2)_2$ ^[22] umgesetzt wird, findet in der Tat eine saubere doppelte oxidative Aminierung statt.^[14] Anscheinend erfährt das modifizierte Koser-Reagens eine kinetische Präferenz gegenüber dem potenziell konkurrierenden zweiten hypervalenten Iodreagens, das wiederum nachfolgend eine positionselektive 3-Aminierung am cyclisierten Indol zum letztlichen Produkt **4** durchführt, das somit aus zwei unabhängigen

metallfreien Aminierungsreaktionen in 48 % Ausbeute hervorgeht (Schema 6).^[23,24] Die Reaktion konnte auch mit Iodosobenzol als alleinigem Oxidationsmittel durch Zugabe von TIPBSA und Bistosylimid für die jeweiligen individuellen Aminierungsreaktionen realisiert werden (52 % Ausbeute). Diese Beobachtung demonstriert die Robustheit der einleitenden Indolcyclisierung und verdeutlicht die reizvollen Synthesemöglichkeiten, die aus der Kombination mit anderen Oxidationsprozessen resultieren können.

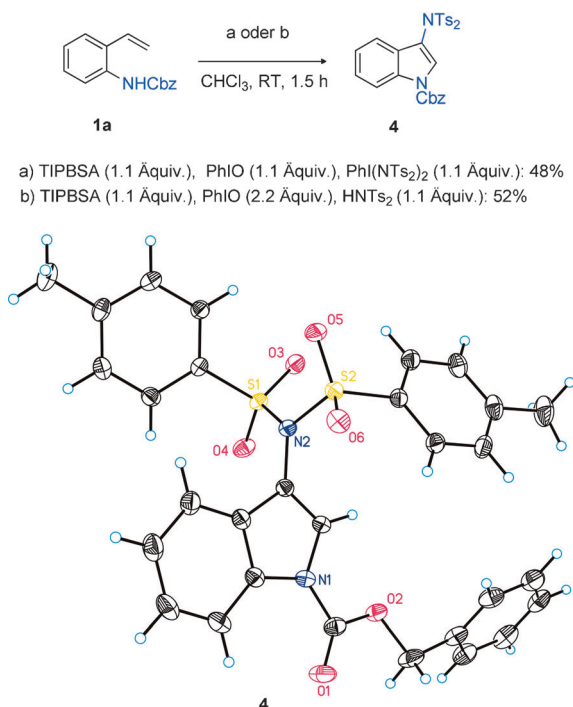
Zusammenfassend haben wir die Gruppe der Iod(III)-vermittelten intramolekularen Aminierungsreaktionen von Alkenen um die entsprechende Synthese von Indolen aus 2-Vinylanilinen erweitert. Die Reaktion nutzt ein modifiziertes Koser-Reagens, das aus der voluminösen 2,4,5-Tris(isopropyl)benzolsulfonsäure und einem Iodosoaren, entweder in stöchiometrischer Menge oder als Katalysator in Gegenwart von *m*CPBA als terminalem Oxidationsmittel, gebildet wird. Diese Reaktion ergänzt verwandte Übergangsmetallkatalysen und erweitert das Synthesepotenzial der metallfreien Aminierungsmethodik.

Experimentelles

Iodosobenzol (61 mg, 0.275 mmol) und 2,4,5-Tris(isopropyl)benzolsulfonsäure (78 mg, 0.275 mmol) wurden unter Rühren zu einer Lösung von 2-Vinylanilin **1a** (63 mg, 0.25 mmol) in CHCl_3 (3 mL) gegeben. Nach 15 min wurde die Reaktion durch Versetzen mit Pyridin (22 μL , 0.275 mmol) beendet, und alle leichtflüchtigen Verbindungen wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mithilfe von Säulenchromatographie (neutrales Alox, *n*-Hexan/Ethyllessigester 98:2 (v/v)) gereinigt, wodurch man das Cbz-geschützte Indol **2a** in reiner Form erhielt (58 mg, 0.23 mmol, 92 %).

Eingegangen am 24. Februar 2014,
veränderte Fassung am 21. März 2014
Online veröffentlicht am 28. Mai 2014

Stichwörter: Aminierung · Hypervalente Iodverbindungen · Indole · Katalyse · Oxidationen



Schema 6. Sequenzielle metallfreie Aminierungen unter Einsatz definierter Iod(III)-Reagentien. Struktur von **4** im Kristall: Schwingungsellipsoide bei 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

- [1] R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**.
- [2] a) E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241; b) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373.
- [3] a) D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195; b) M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29; c) S. A. Patil, R. Patil, D. D. Miller, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 615; d) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
- [4] Ausgewählte Übersichten: a) Z. Shi, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9220; b) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR215; c) R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6469; S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiani, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 641; d) J. Barluenga, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1036.
- [5] Ausgewählte Beispiele: a) M. Peña-López, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1818; b) L. Zheng, R. Hua, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2352; c) D. Zhao, Z. Shi, F. Glorius, *Angew.*

- Chem.* **2013**, 125, 12652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12426; d) C. Wang, Y. Huang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5294; e) S. Maity, N. Zheng, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9700; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9562; f) Y. Wei, I. Deb, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9098; g) A. Varela-Fernández, J. A. Varela, C. Saá, *Synthesis* **2012**, 3285; h) T. W. Liwosz, S. R. Chemler, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 12771; i) S. G. Newman, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11416; j) D. Tselikhovsky, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14048; k) Z. Shi, C. Zhang, S. Li, D. Pan, S. Ding, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4572; l) R. Bernini, G. Fabrizi, A. Sferrazza, S. Cacchi, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8222; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8078; m) Z.-H. Guan, Z.-Y. Yan, Z.-H. Ren, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2823; n) G. Shore, S. Morin, D. Mallik, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1351; o) M. Shen, B. S. Leslie, T. G. Driver, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5056; p) B. J. Stokes, H. Dong, B. E. Leslie, A. L. Pumphrey, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7500; q) J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1551; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1529; r) J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2276; s) A. Arcadi, G. Bianchi, F. Marinelli, *Synthesis* **2004**, 610.
- [6] a) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5800; b) L. S. Hegedus, P. M. Winton, S. Varaprath, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2215; c) P. J. Harrington, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2657; d) A. Kasahara, T. Izumi, H. Yanai, S. Murakami, A. Yusa, H. Kon, T. Kikuchi, S. Tsuda, N. Kudo, M. Takatori, T. Nikaido, *Bull. Yamagata Univ.* **1986**, 19, 39; e) P. J. Harrington, L. S. Hegedus, K. F. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4335; R. C. Larock, T. R. Hightower, L. A. Hasvold, K. P. Peterson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3584; siehe auch: T. Izumi, Y. Nishimoto, K. Kohei, A. Kasahara, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1419.
- [7] a) V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, Chichester, **2013**; b) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123; c) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523; d) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299.
- [8] a) A. P. Antonchick, R. Samanta, K. Kulikov, J. Lategahn, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8605; b) S. H. Cho, J. Yoo, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5996.
- [9] A. Correa, I. Tellitu, E. Domínguez, R. SanMartin, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8316.
- [10] I. Tellitu, E. Domínguez, *Trends Heterocycl. Chem.* **2011**, 15, 23.
- [11] Anwendung dieses Konzepts in der Indolsynthese ausgehend 3-Arylenaminen: a) Y. Du, R. Liu, G. Linn, K. Zhao, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5919; b) W. Yu, Y. Du, K. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2417; c) X. Li, Y. Du, Z. Liang, X. Li, Y. Pan, K. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2643.
- [12] Alternative prominente Indolsynthesen ausgehend von Anilinen unter metallfreien Bedingungen: a) A. Bischler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, 25, 2860; b) R. Möhlau, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 171; c) P. G. Gassman, T. J. van Bergen, G. Gruetzmacher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6508; d) P. G. Gassman, T. J. van Bergen, D. P. Gilbert, B. W. Cue, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5495; e) T. Sugawara, M. Adachi, K. Sasakura, A. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 578; f) ausgehend von Nitroarenen: G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2129.
- [13] a) G. F. Koser, R. H. Wettach, J. M. Troup, B. A. Frenz, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3609; b) M. S. Yusubov, T. Wirth, *Org. Lett.* **2005**, 7, 519; c) R. M. Moriarty, R. K. Vaid, G. F. Koser, *Synlett* **1990**, 365.
- [14] Details sind in den Hintergrundinformationen aufgeführt.
- [15] a) R. D. Richardson, T. Wirth, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4402; b) M. Ochiai, K. Miyamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4229; c) M. Ochiai, *Chem. Rec.* **2007**, 7, 12; d) T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2009**, 2073; e) M. Uyanik, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2009**, 2086.
- [16] a) E. A. Merritt, V. M. T. Carneiro, L. F. Silva, Jr., B. Olofsson, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7416; b) Y. Yamamoto, H. Togo, *Synlett* **2006**, 798; c) A. Tanaka, K. Moriyama, H. Togo, *Synlett* **2011**, 1853.
- [17] Es ergibt zudem keinen ökologischen Vorteil, da die stöchiometrische Menge an Iodbenzol aus der stöchiometrischen Reaktion durch eine ebensolche Menge an *meta*-Chlorbenzoesäure in der katalytischen Variante ersetzt wird.
- [18] Während diese Verschiebung eines Alkensäuren bislang den Einsatz von höhersubstituierten Alkenen verhindert, ist der gegenwärtige Ansatz zur Herstellung 2,3-unsubstituierter Indole präparativ bemerkenswert. Alternative Methoden^[12] liefern zumeist 2- oder 3-substituierte Indole, aus denen das freie Indolgerüst zumeist nicht mehr zugänglich ist.
- [19] a) G. F. Koser, L. Rebrovic, R. H. Wettach, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4324; b) N. S. Zefirov, V. V. Zhdankin, Y. V. Dan'kov, V. D. Sorokin, V. N. Semerikov, A. S. Kožmin, R. Caple, B. A. Berglund, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3971; c) U. H. Hirt, B. Spingler, T. Wirth, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7674; d) T. Wirth, U. H. Hirt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 23; e) U. H. Hirt, M. F. H. Schuster, A. N. French, O. G. Wiest, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569; f) A. C. Boye, D. Meyer, C. K. Ingison, A. N. French, T. Wirth, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2157; g) Y.-B. Kang, L. H. Gade, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3658; h) G. F. Koser, *Top. Curr. Chem.* **2003**, 208, 137.
- [20] Siehe Lit. [19e] und a) Übersicht: F. V. Singh, T. Wirth, *Synthesis* **2013**, 2499; b) U. Farid, F. Malmedy, R. Claveau, L. Albers, T. Wirth, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 7156; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7018; c) A. Citterio, M. Gandolfi, C. Giordano, G. Castaldi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1665; siehe auch: d) I. Tellitu, E. Domínguez, *Tetrahedron* **2008**, 64, 2465; e) A. Ahmad, P. Scarassati, N. Jalalian, B. Olofsson, L. F. Silva, Jr., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5818.
- [21] Eine sterisch weniger anspruchsvolle Arylsulfonsäure führte zu einer 1:1-Produktmischung.^[14]
- [22] a) J. A. Souto, C. Martínez, I. Velilla, K. Muñoz, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1324; b) C. Röben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskiy, K. Muñoz, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9478; c) C. Röben, J. A. Souto, E. C. Escudero-Adán, K. Muñoz, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1008.
- [23] CCDC 987831 (4) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [24] Einzige weitere direkte Synthese von 3-aminierten Indolen mit *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSI) unter basischen Bedingungen: H.-H. Liu, Y. Wang, G. Deng, L. Yang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3369.