

11 of 11

## Palladium-katalysierte Synthese von 2-Aminoindolen durch Heteroanellierung\*\*

*Bernhard Witulski,\* Carole Alayrac und Lali Tevzadze-Saeftel*

Die strukturelle Vielfalt auf Indol basierender Bausteine in natürlich vorkommenden Alkaloiden und deren biologische und pharmakologische Bedeutung haben ein anhaltendes Interesse an neuen Strategien für die Synthese funktionalisierter Indole zur Folge.<sup>[1]</sup> Unter den bereits etablierten

[\*] Priv.-Doz. Dr. B. Witulski, Dr. C. Alayrac, Dr. L. Tevzadze-Saeftle  
Fachbereich Chemie  
Universität Kaiserslautern  
Erwin-Schrödinger-Straße, 67663 Kaiserslautern (Deutschland)  
Fax: (+ 49) 631-205-3921  
E-mail: witulski@rhk.uni-kl.de

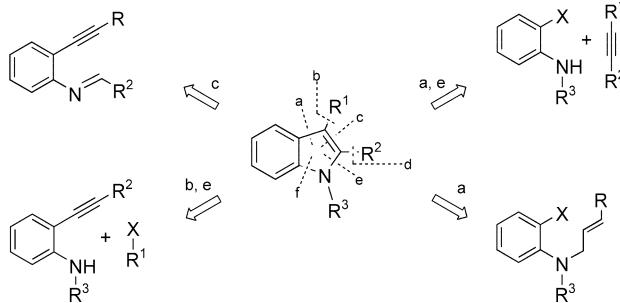
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. C.A. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Forschungsstipendium.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Indolsynthesen haben Palladium-katalysierte Heteroanellierungen einen hohen Stellenwert, denn sie erwiesen sich als außerordentlich leistungsstark und finden zunehmend Anwendung in ziel- oder diversitätsorientierten Synthesen.<sup>[2]</sup>

Die bisher bekannten Palladium-katalysierten Indolsynthesen unter Gerüstaufbau sind in Schema 1 zusammengefasst.



**Schema 1.** Retrosynthetische Darstellung Palladium-katalysierter Indolsynthesen.

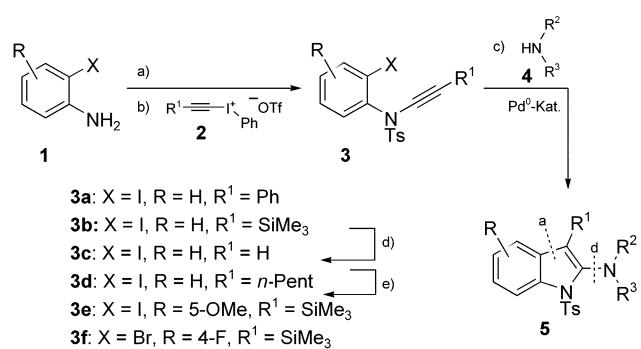
fasst: Sowohl Palladium-induzierte Cycloadditionen von 2-Halogenanilinen an terminale oder innere Alkine (Retrosynthesewege a,e)<sup>[3]</sup> als auch intra- und intermolekulare Reaktionen von 2-Alkinylaniliden (Wege b,e) ergeben 2-mono- oder 2,3-disubstituierte Indole.<sup>[4]</sup> Andere Strategien setzen auf Cyclisierungen des Heck-Typs (Weg a),<sup>[5]</sup> auf intramolekulare Reaktionen von Alkinen mit Iminen (Weg c),<sup>[6]</sup> oder auf Heteroanellierungssequenzen unter Beteiligung Palladium-katalysierter Arylaminierungsreaktionen (Bindungsbruch, Weg f).<sup>[7]</sup>

Wir berichten hier über eine Palladium-katalysierte Heteroanellierung, die zu 2,3-disubstituierten Indolen führt und durch folgende Merkmale charakterisiert ist: 1) Der Indolringaufbau erfolgt über eine beispiellose Verknüpfung entlang der Bindungsbrüche a,d; 2) das Schlüsselintermediat der Katalyse enthält ein  $\sigma,\pi$ -chelatgebundenes Palladiumzentrum, was eine Diversitätstolerante Synthese funktionalisierter Indole nahelegt.

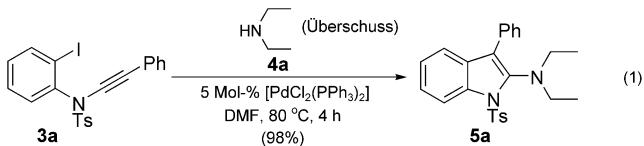
Der von uns verfolgte Zugang zu einer Serie von 2-Aminoindolen ( $(1H$ -Indol-2-yl)aminen) **5** basiert auf der Palladium-katalysierten Reaktion von *N*-Alkinyl-2-halogenaniliden **3** mit primären oder sekundären Aminen **4** (Schema 2). Für den Aufbau des Strukturmotivs von 2-Aminoindolen stehen bisher nur wenige Methoden zur Verfügung,<sup>[8]</sup> obwohl dieses Motiv in natürlich vorkommenden Alkaloiden wiederzufinden ist.<sup>[9]</sup>

Zur Synthese der Alkinylhalogenanilide **3** wurden die gut verfügbaren 2-Iod- oder 2-Bromaniline **1** tosyliert und mit den Alkinyliodoniumsalzen **2** ( $R^1 = \text{Ph}$  oder  $\text{SiMe}_3$ ) *N*-ethyliert, wobei Ausbeuten von 80–90 % erzielt wurden.<sup>[10]</sup> Weitere Modifikationen der Inamideinheit waren durch Kombination von Desilylierung (**3b** → **3c**) und Alkylierung des so erhaltenen terminalen Alkins möglich (**3c** → **3d**).

In einer ersten Studie beobachteten wir, dass **3a** in Gegenwart von 5 Mol-%  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  und dem Diethylamin **4a** in großem Überschuss das 2-Aminoindol **5a** ergab [Gl. (1)]. Obwohl 2-Aminoindole recht hydrolyseempfindlich



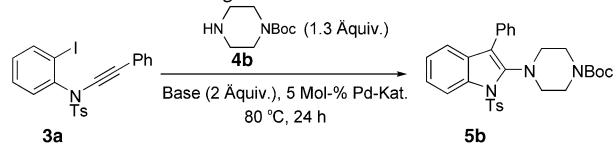
**Schema 2.** a)  $\text{TsCl}$ , Pyridin, THF, Raumtemperatur, 85–90%; b) KHMDS, Toluol,  $0^\circ\text{C}$ , danach Zugabe von **2** (1.3 Äquiv.), Raumtemperatur, 80–98%; c) siehe Tabellen 2 und 3; d) TBAF, THF,  $0^\circ\text{C}$ , 93%; e) LiHMDS, *n*-Pentylbromid, THF,  $-50$  bis Raumtemperatur, 50%. Ts = *p*-Tolylsulfonyl, MHMDS = Metallhexamethyldisilazid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.



sind, überstand **5a** mit der Tosylgruppe am Indol-Stickstoffatom die wässrige Aufarbeitung und ließ sich nach Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Diethylether) in einer Ausbeute von 98 % isolieren. Mit dem Ziel, die Menge der Aminkomponente **4** herabzusetzen und ein allgemeingültiges Katalyseprotokoll zu erstellen, wurde der Einfluss von zugesetzten Basen, Lösungsmitteln und Katalysatorvorstufen auf  $[\text{Pd}^{II}]$ - und  $[\text{Pd}^0]$ -Basis untersucht (Tabelle 1).

Unter den getesteten Basen erwiesen sich  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  als sehr effizient. Mit ihnen in zweifachem Überschuss genügten für die Umsetzung zum 2-Aminoindol **5b** 1.3 Äquiv. der Aminkomponente **4b**.<sup>[11]</sup> Als Lösungsmittel war THF geeigneter als DMF (Dimethylformamid) oder Toluol. Etwas besser waren die Ausbeuten mit  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  als mit

**Tabelle 1:** Einfluss der Base, der Katalysatorvorstufe und des Lösungsmittels auf die Umsetzung von **3a** mit **4b** zum 2-Aminoindol **5b**.



Nr.	Base	Solvans	Katalysatorvorstufe	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	DABCO <sup>[b]</sup>	DMF	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	23
2	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	DMF	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	64
3	$\text{K}_2\text{CO}_3$	DMF	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	76
4	KOH	DMF	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	75
5	<i>t</i> BuOK	DMF	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	8
6	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	Toluol	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	64
7	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	THF	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	98
8	$\text{K}_2\text{CO}_3$	THF	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	95
9	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	THF	$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$	79
10	$\text{K}_2\text{CO}_3$	THF	$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$	69

[a] Ausbeuten nach Chromatographie an Kieselgel. [b] DABCO = Diaza-bicyclo[2.2.2]octan.

[Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (Einträge 7–10). Diese Befunde legen nahe, dass es sich beim eigentlichen Katalysator um eine Palladium(0)-Spezies handelt, die *in situ* aus [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] erzeugt wird – ein Prozess nicht ohne Präzedenz bei vielen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen.<sup>[12]</sup> Die geringeren Ausbeuten mit der Katalysatorvorstufe [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] werden ihrem höheren Phosphananteil und der damit verbundenen Abnahme der Aktivität der eigentlich katalytisch aktiven Pd<sup>0</sup>-Spezies zugeschrieben.

Der Anwendungsbereich dieser 2-Aminoindolsynthese beschränkt sich nicht auf einfache Amine, wie Tabelle 2 belegt. Neben sekundären Aminen (**4a–c**) wurden auch primäre Amine – wie Allylamin (**4d**) oder Cyclopropylamin (**4e**) – als Kupplungskomponente toleriert (Einträge 2 und 3).<sup>[11]</sup> Überdies gelang eine Kupplung mit dem weitaus weniger basischen Anilin **4f** zum Indol **5f** in einer Ausbeute von 77 % (Eintrag 4).

Durch den Einsatz der Anilide **3b** und **3d–f** mit einem Alkylalkinyl- oder (Trimethylsilyl)alkinyl-Substituenten konnte die Komplexität der Produkte gesteigert und eine Serie von unterschiedlich substituierten 2-Aminooindolen in sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 3). Die Verwendung silylierter Inamide (**3b, e** und **f**) eröffnete hierbei weitere Optionen zur Diversifizierung. Zum Beispiel gelang eine vollständige Desilylierung von **5h** und **5j** bei Raumtemperatur mit TBAF in wässrigem THF, die die 2-Aminooindole **5i** bzw. **5k** in einer Ausbeute von 84 bzw. 91 % lieferte (Einträge 2 und 3). Auch der Austausch der Silylgruppe gegen ein Iodatom war möglich: Beim Behandeln von **5j** mit NIS/KF (NIS = N-Iodsuccinimid) entstand das 3-Iodindol **5l** (Eintrag 3), sodass sich hier weitere Chancen der Funktionalisierung durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen eröffnen. Doch nicht nur *ortho*-Iodanilide ließen sich gewinnbringend einsetzen: Die Effizienz der Katalyse blieb für das Anilid **3f** mit einem *ortho*-Bromsubstituenten unverändert: Das 2-Aminoindol **5p** konnte nach Desilylierung des Katalyseprodukts in einer Gesamtausbeute von 99 % isoliert werden (Eintrag 7).

Ein Vorschlag für den Mechanismus der neuen 2-Aminoindolsynthese ist in Schema 3 skizziert. Insertion des *in situ* erzeugten Pd<sup>0</sup>-Katalysators in die Aryl-Halogen-Bindung von **3** führt zum  $\sigma, \pi$ -gebundenen Palladiumzentrum von **A**. Addition der Aminkomponente **4** an die aktivierte Inamid-Dreifachbindung ergibt das  $\sigma$ -Vinylpalladiumintermediat **B**, das nach baseninduzierter (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oder überschüssiges Amin) Deprotonierung (**B** → **C**) die Produktbildung durch reduktive Eliminierung (**C** → **5**) und die Regeneration der katalytisch aktiven Pd<sup>0</sup>-Spezies einleitet.

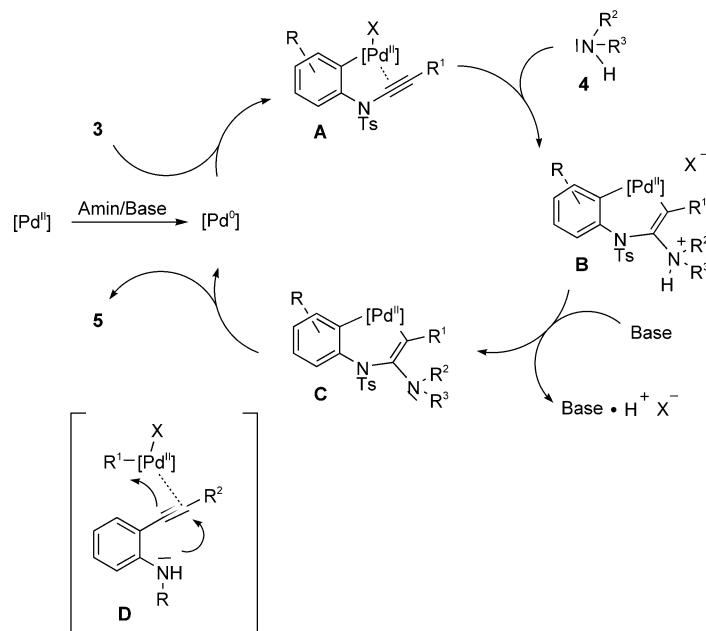
Schlüsselschritt der Katalysereaktion ist die Bildung der  $\sigma, \pi$ -chelatgebundenen Palladiumspezies **A**, die eine Alkinaktivierung bedingt und somit erst die Addition der externen Aminkupplungskomponente an die C–C-Dreifachbindung ermöglicht. Die komplementäre Version einer solche Heteroanellierung – Bildung des *extern* gebundenen  $\sigma, \pi$ -Palladiumkomplexes **D** und *endo-dig*-Cyclisierung zu 2,3-disubstituierten Indolen – findet sich in der gut untersuchten Indolsynthese entlang des Retrosynthesewegs b, e wieder (Schema 1).<sup>[4]</sup>

**Tabelle 2:** Palladium-katalysierte Reaktion von **3a** mit den primären und sekundären Aminen **4c–f**.<sup>[a]</sup>

Nr.	Amin (Äquiv.)	Indol	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>4c</b> (100) <sup>[c]</sup>	<b>5c</b>	94
2	<b>4d</b> (5)	<b>5d</b>	98
3	<b>4e</b> (10)	<b>5e</b>	94
4	<b>4f</b> (2)	<b>5f</b>	77

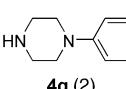
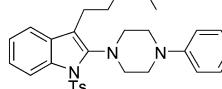
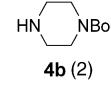
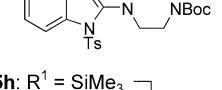
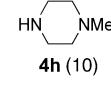
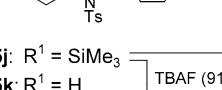
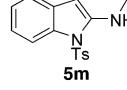
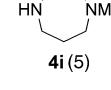
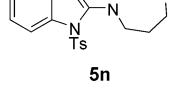
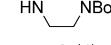
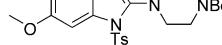
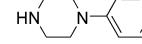
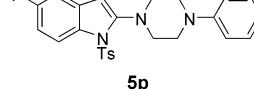
[a] Reaktionsbedingungen: 5 Mol-% [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], THF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 Äquiv.), 80 °C, 2–24 h. [b] Ausbeuten nach Chromatographie an Kieselgel (**5c–e**) oder neutralem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (**5f**). [c] Kein Zusatz von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, da die Aminkomponente im hohen Überschuss eingesetzt wurde.

Dennoch, die hier beobachtete  $\sigma, \pi$ -chelatkontrollierte Alkinaktivierung als Teil einer gerüstaufbauenden Indolsynthese ist beispiellos. Sie sollte Optionen für den Einbau anderer Nucleophile – wie Enolate, Thiole oder Alkohole – in die 2-Position des Indolrings eröffnen.



**Schema 3:** Vorschlag für den Mechanismus der Palladium-katalysierten Bildung von 2-Aminoindolen 5 (X = Br, I). **D** = postulierte Intermediat der Pd-katalysierten Indolsynthese aus dem Retrosyntheseweg b, e in Schema 1.

Tabelle 3: Palladium-katalysierte Synthese der 2-Aminoindole 5 g–p.<sup>[a]</sup>

Nr.	3	Amin (Äquiv.)	Indol	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
1	3d	HN 		97 <sup>[c]</sup>
2	3b	HN 	 5i: R <sup>1</sup> = H TBAF (84%)	83
3	3b	HN 	 5k: R <sup>1</sup> = SiMe <sub>3</sub> TBAF (91%) 5l: R <sup>1</sup> = I NIS, KF (65%)	95
4	3b	H <sub>2</sub> N 		66 <sup>[c,d]</sup>
5	3b	HN 		75 <sup>[d]</sup>
6	3e	HN 		89 <sup>[d]</sup>
7	3f	HN 		99 <sup>[d]</sup>

[a] Reaktionsbedingungen: 5 Mol-% [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], THF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 Äquiv.), 80°C, 5–24 h. [b] Ausbeuten nach Chromatographie an Kieselgel oder neutralem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. [c] 10 Mol-% [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. [d] Ausbeute über beide Stufen nach Desilylierung mit TBAF in THF bei Raumtemperatur.

Wir haben hier eine effiziente und diversitätstolerante Synthese von 2-Aminoindolen 5 vorgestellt, die auf einer neuartigen Palladium-katalysierten Heteroanellierung durch Kreuzkupplung von *N*-Alkinyl-2-halogenaniliden 3 mit primären oder sekundären Aminen 4 basiert. Weitere Studien zur Anwendung dieser Reaktion in der Synthese sowie zu ihrem Mechanismus sind Gegenstand laufender Arbeiten.

### Experimentelles

Repräsentative Versuchsdurchführung: Ein trockenes Schlenk-Gefäß mit Schraubdeckelverschluss wird unter Argon mit Amin 4b (26 mg, 0.14 mmol), Alkinylanilid 3a (50 mg, 0.11 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (4 mg, 5 Mol-%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29 mg, 0.21 mmol) und THF (1.5 mL) beladen. Die resultierende Reaktionslösung wird bis zum vollständigen Unsatzen von 3a bei 80°C gerührt (20 h, DC-Analyse). Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgt durch Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und gesättigter Kochsalzlösung, Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Extraktion mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknung mit MgSO<sub>4</sub> und Filtration.

Nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Petrolether:Diethylether = 75:25 (v/v)) wird reines Indol 5b (54 mg, 95 % Ausbeute) erhalten.

Weitere experimentelle Einzelheiten sowie spektroskopische und analytische Daten zu den 2-Aminoindolen 5a–p sind den Hintergrundinformationen zu entnehmen.

Eingegangen am 26. Mai 2003 [Z51977]

**Stichwörter:** Homogene Katalyse · Inamide · Indole · Palladium · Stickstoffheterocyclen

- [1] a) H. Döpp, D. Döpp, U. Langer, B. Gerding, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E6b1, **1994**, S. 145–172; b) R. J. Sundberg in *Indoles*, Academic Press, London, **1996**; c) J. A. Joule in *Science of Synthesis*, Vol. 10 (Hrsg.: E. J. Thomas), Thieme, Stuttgart, **2000**, S. 261–652; d) G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045.
- [2] a) L. S. Hegedus, *Angew. Chem. 1988*, **100**, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, **27**, 1113; b) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamamoto, *Heterocycles* **1988**, **27**, 2225; c) Palladium in *Heterocyclic Chemistry* (Hrsg.: J. J. Li, G. W. Gribble), Pergamon, Oxford, **2000**.
- [3] a) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, **113**, 6689; b) R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, **63**, 7652; c) K. R. Roesch, R. C. Larock, *Org. Lett.* **1999**, **1**, 1551; d) H.-C. Zhang, K. K. Brumfield, B. E. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.* **1997**, **38**, 2439; e) H.-C. Zhang, H. Ye, A. F. Moretto, K. K. Brumfield, B. E. Maryanoff, *Org. Lett.* **2000**, **2**, 89; f) X. Liu, J. R. Deschamp, J. A. Cook, *Org. Lett.* **2002**, **4**, 3339; g) N. Gathergood, P. J. Scammells, *Org. Lett.* **2003**, **5**, 921.

- [4] Pd-induzierte *endo-dig*-Cyclisierungen: a) K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, **29**, 1799; b) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1992**, **33**, 3915; c) S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. Moro, P. Pace, *Synlett* **1997**, 1363; d) S. Cacchi, G. Fabrizi, P. Pace, *J. Org. Chem.* **1998**, **63**, 1001; e) A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Synlett* **2000**, 394; f) S. Cacchi, G. Fabrizi, D. Lamba, F. Marinelli, L. M. Parisi, *Synthesis* **2003**, 728; g) S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi, *Heterocycles* **2002**, **58**, 667; h) G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671; für eine verwandte Cyclisierung unter Einbeziehen von (2-Alkinyl)phenylisocyanaten siehe: i) S. Kamijo, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2002**, **114**, 3364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, **41**, 3230; für rein Basen-induzierte 5-*endo-dig*-Cyclisierungen siehe: j) A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, **112**, 2607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, **39**, 2488; vor kurzem wurde über eine Synthese von 3-Iodindolen auf IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>-Basis berichtet.

- tet: k) J. Barluenga, M. Trincado, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406.
- [5] a) L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2674; b) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800; c) M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1037; d) R. C. Larock, S. Babu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5291; für eine verwandte Strategie unter Beteiligung von *N*-Vinyl-2-halogenanilinen siehe: e) A. Kasahara, T. Izumi, S. Murakami, H. Yanai, M. Takatori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 927; f) T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1990**, 215.
- [6] A. Takeda, S. Kamijo, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5662.
- [7] a) A. J. Peat, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1028; b) S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251; c) M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2501; d) J. A. Brown, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1623.
- [8] a) T. Hino, M. Nakagawa, S. Akaboshi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 656; b) A. Deberly, J. Bourdais, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3049; c) T. Hino, M. Nakagawa, T. Hashizume, N. Yamaji, Y. Miwa, K. Tsuneoka, S. Akaboshi, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 775; d) K. Ishizumi, S. Inaba, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2581; e) G. M. Coppola, G. E. Hardtmann, *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 1117; f) E. Foresti, P. Spagnolo, P. Zanirato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1354.
- [9] Siehe z. B.: „Asperlicin, Flustramine, Fumiquinazoline, Physostigmin und Roquefortine“: *RÖMPP-Lexikon Naturstoffe* (Hrsg.: B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, W. Steglich), Thieme, Stuttgart, **1997**.
- [10] a) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489; b) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2521; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426; c) B. Witulski, M. Gößmann, *Chem. Commun.* **1999**, 1879; d) B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473; e) B. Witulski, M. Gößmann, *Synlett* **2000**, 1793; f) B. Witulski, C. Alayrac, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281; g) B. Witulski, J. Lumtscher, U. Bergsträßer, *Synlett* **2003**, 708; für weitere Beiträge zur Chemie der Alkinylamide siehe: h) R. W. Hoffmann, D. Brückner, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 369; i) J. D. Rainier, J. E. Imbruglio, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7272; j) J. A. Mulder, R. P. Hsung, M. O. Frederick, M. R. Tracey, C. A. Zifcsak, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1383; k) L.-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zifcsak, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459; l) N. Saito, Y. Sato, M. Mori, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 803; m) R. Tanaka, S. Hirano, H. Urabe, F. Sato, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 67; n) M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368.
- [11] Bei leichtflüchtigen Aminen wie **4d** und **4e** erwies es sich als sinnvoll, 5–10 Äquiv. einzusetzen, insbesondere wenn die Reaktion in kleinem Maßstab durchgeführt wurde. In diesen Fällen wurde auf eine Optimierung hinsichtlich der minimal benötigten Menge an Aminkomponente verzichtet.
- [12] *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.