

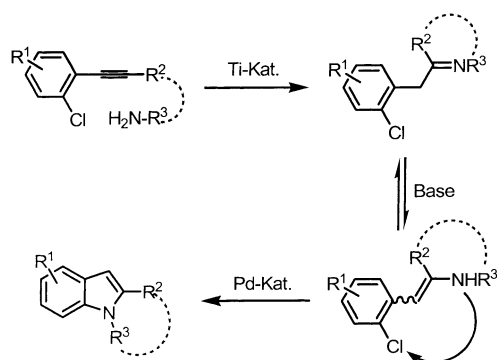
# Katalytische Indolsynthese

## Ein flexibles katalytisches Eintopfverfahren zur Synthese von Indolen\*\*

Holger Siebeneicher, Igor Bytschkov und Sven Doye\*

Im Zuge verbesserter Screening-Methoden entstand in den letzten Jahren ein stetig zunehmender Bedarf an flexiblen Synthesestrategien, mit deren Hilfe viele unterschiedliche Derivate einer Substanzklasse einfach zugänglich sind. In der Vergangenheit konnten wir bereits mehrfach demonstrieren, wie die von uns entwickelte Ti-katalysierte Hydroaminierung von Alkinen<sup>[1]</sup> für hoch flexible Synthesen von biologisch interessanten Verbindungen genutzt werden kann.<sup>[2]</sup> In einer Erweiterung dieser Studien stellen wir nun ein neues, flexibles und katalytisches Eintopfverfahren zur Synthese von Indolen<sup>[3]</sup> ausgehend von *ortho*-Chlor-substituierten 1-Phenyl-2-alkylalkinen und Phenyl(aminoalkyl)alkinen vor.

Das allgemeine Prinzip des Eintopfverfahrens ist in Schema 1 gezeigt. Die entscheidende Erwartung ist, dass die bei der Hydroaminierung in Gegenwart des Ti-Katalysators

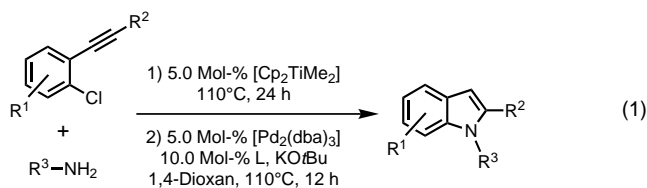


**Schema 1.** Prinzip des flexiblen und katalytischen Eintopfverfahrens zur Synthese von Indolen.

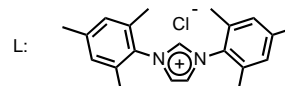
[Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>]<sup>[4]</sup> zunächst regioselektiv entstehenden Imine unter basischen Bedingungen mit den entsprechenden Enaminen im Gleichgewicht stehen. Mit einem *ortho*-Chlor-Substituenten am Benzolring müsste demnach die Möglichkeit bestehen, die Enamine durch eine Pd-katalysierte

cyclisierende N-Arylierung (Buchwald-Hartwig-Reaktion)<sup>[5]</sup> aus dem Gleichgewicht zu entfernen und somit die intermediär gebildeten Imine komplett in die Indole zu überführen. Soweit uns bekannt ist, sind entsprechende N-Arylierungen von N-substituierten Iminen unter basischen Bedingungen in Gegenwart von Pd-Katalysatoren bislang nicht beschrieben.<sup>[6]</sup>

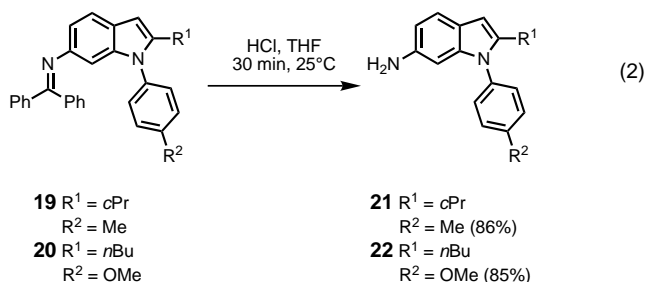
Um die vorgeschlagene Synthesestrategie, bei der gleich zwei neue Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen geknüpft werden, auf ihre Ausführbarkeit hin zu überprüfen, synthetisierten wir zunächst eine Reihe von *ortho*-Chlor-substituierten 1-Phenyl-2-alkylalkinen (**1–10**, Tabelle 1) durch Sonogashira-Kupplungen<sup>[7]</sup> ausgehend von einfachen 1-Chlor-2-iodbenzolen und terminalen Alkinen.<sup>[2c]</sup> Die in hohen Ausbeuten erhältlichen Alkine **1–10** wurden dann im eigentlichen Eintopfverfahren umgesetzt. Dazu wurden sie jeweils zunächst mit einem primären Amin in Gegenwart von 5 Mol-% [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>] hydroaminiert. Anschließend wurden 5 Mol-% [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], 10 Mol-% 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium-chlorid und KO<sup>t</sup>Bu direkt zu der erhaltenen Mischung gegeben. Nach Erwärmen auf 110°C bildeten sich die 1,2-, 1,2,5- und 1,2,6-substituierten Indole **11–20**, die in zumeist guten Ausbeuten isoliert werden konnten [Gl. (1), Tabelle 1]. Lediglich die Umsetzung von **4** mit *tert*-Butylamin zu **14** verlief mit mäßiger Ausbeute (39%). Ausschlaggebend hierfür ist vermutlich die bereits früher beobachtete Tatsache,<sup>[2b]</sup> dass die Regioselektivität der [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>]-katalysierten Hydroaminierung von 1-Phenyl-2-alkenylalkinen deutlich geringer ist als bei sonst verwendeten 1-Phenyl-2-alkylalkinen.



R<sup>3</sup> = *t*Bu, *p*-Tol, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *rac*-CH(Ph)Me



Als funktionelle Gruppen werden unter den Reaktionsbedingungen Methyl- und Benzylether (Nr. 2, 5–7, 10), CF<sub>3</sub>-Gruppen (Nr. 8) und Diphenylimin-Gruppen (Einträge 9, 10) toleriert, wobei die Umsetzungen der Imin-funktionalisierten Alkine **9** und **10** zu den Indolen **19** und **20** sicher am interessantesten sind, da sich diese Produkte unter sauren Bedingungen<sup>[6]</sup> leicht zu den 6-Aminoindolen **21** und **22** spalten lassen [Gl. (2)].

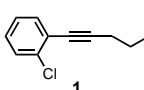
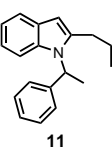
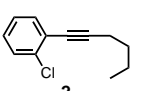
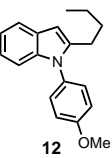
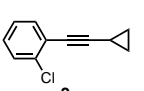
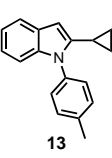
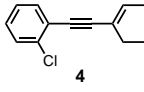
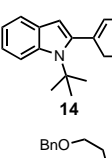
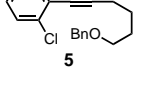
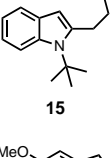
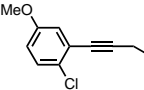
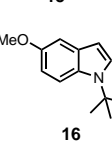
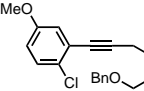
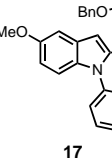
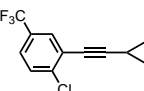
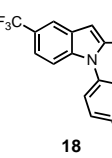
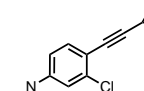
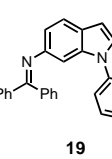
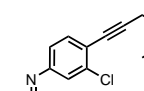
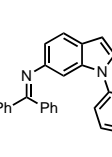


[\*] Priv.-Doz. Dr. S. Doye, Dipl.-Chem. H. Siebeneicher, Dr. I. Bytschkov  
Institut für Organische Chemie  
Universität Hannover  
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)  
Fax: (+49) 511-762-3011  
E-mail: sven.doye@oci.uni-hannover.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Dr.-Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung, Darmstadt, unterstützt. Wir danken Professor E. Winterfeldt sehr herzlich für seine großzügige Unterstützung unserer Forschungsarbeiten.

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

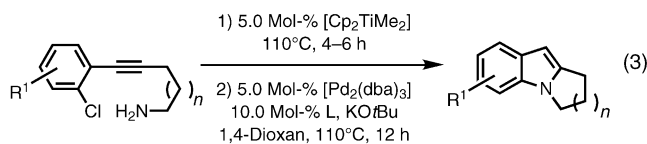
**Tabelle 1:** Eintopfverfahren zur Synthese von Indolen aus *ortho*-Chlor-substituierten 1-Phenyl-2-alkylalkinen und primären Aminen.

Nr.	Alkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1			65 <sup>[b]</sup>
2			78
3			77
4			39
5			70
6			65
7			81
8			68
9			75
10			64

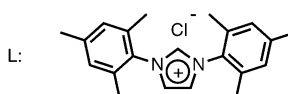
[a] Reaktionsbedingungen: 1) Alkin (2 mmol), Amin (2 mmol),  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  ( $0.48 \text{ mol L}^{-1}$  in Toluol, 0.1 mmol, 5 Mol-%),  $110^\circ\text{C}$ , 24 h; 2)  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  (0.1 mmol, 5 Mol-%), 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid (0.2 mmol, 10 Mol-%),  $\text{KOtBu}$  (3 mmol), 1,4-Dioxan,  $110^\circ\text{C}$ , 12 h. [b] (10 Mol-%),  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  (3 mmol) Amin.

Ebenfalls Beachtung verdient die Tatsache, dass die Produkte **11**, **12**, **17** und **20** potenziell abstrahierbare Substituenten am Indol-N-Atom tragen. Die O-Funktionalitäten in den Seitenketten von **15** und **17** eröffnen darüber hinaus vielfältige Möglichkeiten für Folgereaktionen (z. B. Cyclisierungen unter Bildung des Carbazol-Grundgerüsts).

Zur Ergänzung der Ergebnisse wurden unter Anwendung von Sonogashira-Kupplungen einige *ortho*-Chlor-substituierte 1-Phenyl-2-(aminoalkyl)alkine, **23–30**, synthetisiert.<sup>[8]</sup> Die entsprechenden Substrate **23–30** wurden dann unter den bereits beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt [Gl. (3), Tabelle 2]. Die Hydroaminierungen der Substrate **23** und **25–30** verliefen innerhalb von 4–6 h vollständig,



$n = 1, 2$



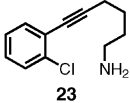
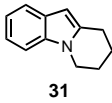
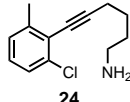
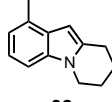
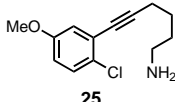
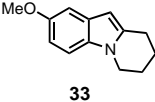
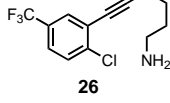
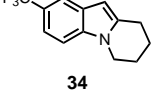
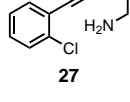
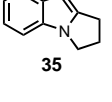
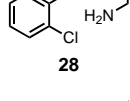
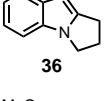
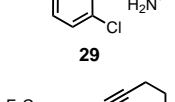
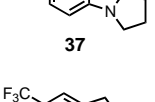
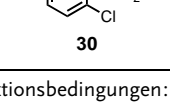
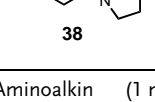
während das sterisch gehinderte  $\delta$ -Aminoalkin **24** 48 h Reaktionszeit zum vollständigen Umsatz erforderte. Nach dem Pd-katalysierten zweiten Teil des Eintopfverfahrens konnten allerdings nur die Sechsring-Derivate **31–34** mit akzeptablen Ausbeuten (53–77%) isoliert werden. Von den vier eingesetzten  $\gamma$ -Aminoalkinen **27–30** konnte ausschließlich **28** zum entsprechenden Indol, **36**, umgesetzt werden (53% Ausbeute). Offenbar ist die Cyclisierung zum Fünfring-Fünfring-System wegen der erhöhten Ringspannung erheblich erschwert. Dass mit der Methode auch 4-substituierte Indole (**32**, **36**) zugänglich sind, belegen die Reaktionen der Substrate **24** und **28**.

Die geschickte Kombination einer  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ -katalysierten Hydroaminierung von Alkinen mit einer bislang unbekannten Pd-katalysierten N-Arylierung von Iminen resultierte in einer neuen Methode zur Synthese von Indolen, bei der gleich zwei Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen in einem Eintopfverfahren geknüpft werden. Da die Edukte aus 1-Chlor-2-iodbenzolen und terminalen Alkinen über Sonogashira-Kupplungen leicht zugänglich sind, weist das entwickelte Verfahren eine hohe Syntheseflexibilität auf.

## Experimentelles

Ein Gemisch aus Amin (2 mmol), Alkin (2 mmol) und  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  (0.21 mL,  $0.48 \text{ M}$  in Toluol, 0.1 mmol, 5 Mol-%) wurde in einem mit Teflon-Hahn verschlossenen Schlenk-Rohr unter Argon 24 h auf  $110^\circ\text{C}$  erwärmt (DC-Kontrolle). Anschließend wurden zur abgekühlten braunen Mischung  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  (92 mg, 0.1 mmol, 5 Mol-%), 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid (68 mg, 0.2 mmol, 10 Mol-%),  $\text{KOtBu}$  (337 mg, 3 mmol) und 1,4-Dioxan (5 mL) gegeben. Die Mischung wurde dann 12 h auf  $110^\circ\text{C}$  erwärmt (DC-Kontrolle) und abschließend über  $\text{SiO}_2$  filtriert. Nach Waschen des  $\text{SiO}_2$  mit Dichlormethan und Einengen der vereinigten organischen

**Tabelle 2:** Eintopfverfahren zur Synthese von Indolen aus *ortho*-Chlor-substituierten 1-Phenyl-2-(aminoalkyl)alkinen.

Nr.	Aminoalkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1			68
2			53 <sup>[b]</sup>
3			75
4			77
5			— <sup>[c]</sup>
6			53
7			— <sup>[c]</sup>
8			— <sup>[c]</sup>

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Aminoalkin (1 mmol), [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>] (0.48 mol L<sup>-1</sup> in Toluol, 0.05 mmol, 5 Mol-%), 110 °C, 4–6 h; 2) [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (0.05 mmol, 5 Mol-%), 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazoliumchlorid (0.1 mmol, 10 Mol-%), KO<sup>t</sup>Bu (1.5 mmol), 1,4-Dioxan, 110 °C, 12 h. [b] Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 48 h. [c] Nach erfolgreicher Hydroaminierung konnte kein Cyclisierungsprodukt isoliert werden.

Phasen wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an SiO<sub>2</sub> gereinigt.

Eingegangen am 6. März 2003 [Z51345]

**Stichwörter:** Alkine · Homogene Katalyse · Hydroaminierungen · Palladium · Titan

- Übersichten: a) F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104–114; b) I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 935–946.
- a) E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 457–463; b) H. Siebeneicher, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1213–1220; c) I. Bytschkov, H. Siebeneicher, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, im Druck.
- Eine aktuelle Übersicht über die Synthese von Indolen, aus der weitere Literaturstellen entnommen werden können: a) T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2491–2515; zu einer neuartigen Synthese von hoch substituierten Indolen: b) J. L. Rutherford, M. P. Rainka, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15168–15169, zit. Lit.
- a) N. A. Petasis in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 470–473; b) H. Siebeneicher, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 102–106.
- Übersichten: a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805–818; b) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125–146; c) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131–209; d) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329–340; e) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046–2067.
- Pd-katalysierte N-Arylierung von Benzophenonimin: a) J. P. Wolfe, J. Åhman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6367–6370; Pd-katalysierte N-Arylierung von N,N-disubstituierten Hydrazonen: b) M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2620–2623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2501–2504.
- a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470; b) K. Sonogashira in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. A. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 521–549.
- a) M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 275–294; b) I. Bytschkov, S. Doye, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3715–3718; c) I. Bytschkov, Dissertation, Universität Hannover, **2002**.