

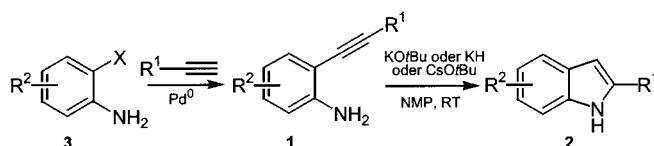
- [6] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Dimare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.
[7] J.-L. Couturier, K. Tanaka, M. Leconte, J.-M. Bassat, J. Ollivier, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 99–102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 112–114.
[8] P. R. Hanson, D. S. Stoianova, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3939–3942; M. Bujard, V. Gouverneur, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2119–2123; P. R. Hanson, D. S. Stoianova, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3297–3301; M. Trevitt, V. Gouverneur, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7333–7336; L. Hetherington, B. Greedy, V. Gouverneur, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2053–2060.
[9] M. Leconte, I. Jourdan, S. Pagano, F. Lefebvre, J.-M. Bassat, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 857–858; M. Leconte, S. Pagano, A. Mutch, F. Lefebvre, J.-M. Bassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 1069–1071.
[10] S. Jugé, M. Stephan, J. A. Laffitte, J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *44*, 6357–6360; K. M. Pietrusiewicz, M. Zablocka, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375–1411, zit. Lit.
[11] R. Taube, S. Maiwald, J. Sieler, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *513*, 37–49.

Viereitige Indolsynthese durch eine Kalium- oder Caesiumbasen-vermittelte 5-*endo*-dig-Cyclisierung**

Alain Louis Rodriguez, Christopher Koradin,
Wolfgang Dohle und Paul Knochel*

Die Addition von Heteroatom-Nucleophilen an Dreifachbindungen ist eine wichtige Reaktion mit oft hoher Aktivierungsenergie.^[1] Intramolekulare Additionen laufen leichter ab und eine neue Hydroaminierung von *o*-Chlorstyrolen, gefolgt von einer Cyclisierung eröffnet einen eleganten Zugang zu Indolinen.^[2] Die palladiumkatalysierte Synthese von Indolen ausgehend entweder von 2-Alkinylanilinen vom Typ **1**^[3] oder häufiger den entsprechenden Trifluoracetamiden sind gut untersucht.^[4] Von einer Molybdän(0)-katalysierten Cyclisierung der Verbindungen **1** zu den Indolen **2** wurde berichtet.^[5] Kürzlich^[6] haben wir über die hohe katalytische Aktivität von CsOH·H₂O^[7] bei der Addition von Anilinen oder Alkoholen an Alkine oder Styrole berichtet. Im Folgenden beschreiben wir eine neue milde Synthese von 2-substituierten Indolen des Typ **2** mit Kalium- oder Caesium-Basen in *N*-Methylpyrrolidinon (NMP; Schema 1).

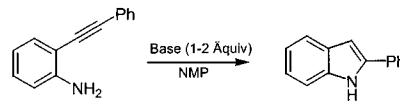
Die Reaktion ist vielfältig anwendbar und die meisten dieser Ringschlussreaktionen sind bei Raumtemperatur in-



Schema 1. Basenvermittelte Indolsynthese.

nerhalb weniger Stunden abgeschlossen. Erste Studien zeigten, dass die starke Base CsOH·H₂O eine effektive Base für die Cyclisierung von 2-(2-phenylethylnyl)anilin **1a** ist, jedoch war für den vollständigen Ablauf der Reaktion eine Temperatur von 90 °C nötig (Tabelle 1). Auch mit fein verteilttem

Tabelle 1. Cyclisierungen mit Na-, K- und Cs-Basen.



Base	T [°C]	t [h]	Ausb. [%] ^[a]
NaH	60	8	<5
NaOEt	80	15	66
KOtBu	25	4	79
KH	25	5	72
CsOH	90	5	68
CsOtBu	25	5	71

[a] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem **2a**.

KOH oder NaOEt^[8] verläuft die Reaktion unterhalb von 80 °C träge. Dagegen führen lösliche Kalium- oder Caesium-alkoxide wie KOtBu^[9] oder CsOtBu^[10] ebenso wie KH^[11] in NMP bei Raumtemperatur zu schnellen Reaktionen (3–12 h). Diese milden Reaktionsbedingungen ermöglichen das Vorliegen verschiedener Funktionalitäten an den eingesetzten 2-Alkinylanilinen **1** und so die Herstellung einer Reihe von verschiedenartig substituierten Indolen (Tabelle 2).

Die Ausgangsverbindungen **1** wurden durch Sonogashira-Kreuzkupplung^[12] der korrespondierenden 2-Iod- oder 2-Brom-aniline **3** mit 1-Alkinen in zufriedenstellender bis exzellenter Ausbeute hergestellt. Die Synthese verschiedener 2-substituierter Indole gelang unter Verwendung von KH (1.3–2.1 Äquiv.; Methode A) oder KOtBu (1.3–1.7 Äquiv.; Methode B).^[13] Bei diesen Cyclisierungen ist ein Überschuss an Base notwendig, da das Endprodukt jeweils ein unreaktives Kaliumsalz eines Indols **2** ist. Es ist nicht basisch genug, um eine weitere Molekül der Ausgangsverbindung **1** zu deprotonieren. Diverse funktionelle Gruppen werden toleriert, wie z.B. eine Hydroxy- (Nr. 5), eine Acetal- (Nr. 6), eine weitere Amino- (Nr. 10), eine Alkinyl- (Nr. 11) oder eine Nitrogruppe (Nr. 12). Wenn die Dreifachbindung einen 3-Chlorpropyl-Substituenten trägt (Nr. 9) erhält man nach Cyclisierung und anschließender Cyclopropanierung 2-Cyclopropylindol **2i** in 75% Ausbeute. Bemerkenswert ist, dass die Cyclisierung auch mit diversen Heterocyclen wie den Aminopyridinen **1m** und **1n** (Nr. 15 und 16) als Ausgangsverbindung abläuft. In allen Fällen tritt eine glatte Cyclisierung unter ähnlichen Reaktionsbedingungen (Methode A oder B) ein und liefert

[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dr. A. L. Rodriguez, Dipl.-Chem. C. Koradin, Dipl.-Chem. W. Dohle
Department Chemie, Universität München
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-7680
E-mail: Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de

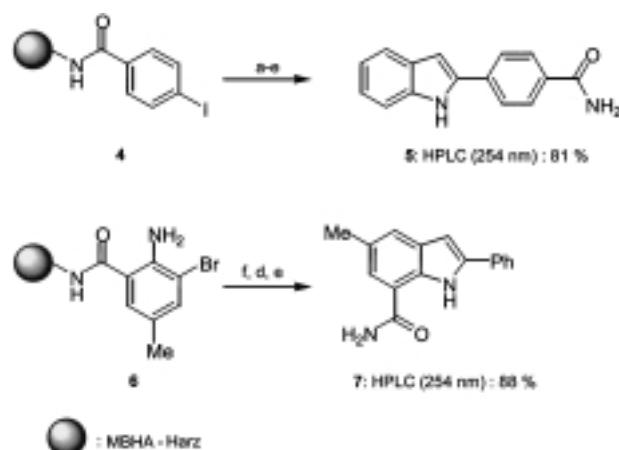
[**] Diese Arbeit wurde von der DFG (Leibniz-Programm) und vom Fonds der chemischen Industrie gefördert. A.L.R. und C.K. danken der Humboldt-Stiftung bzw. der BASF AG für ein Stipendium. W.D. wurde durch das BMBF-Programm (03D00562) unterstützt. Wir danken Dr. J. Henkelmann (BASF AG) für wertvolle Diskussionen sowie der BASF AG für die großzügige Überlassung von Chemikalien.

Tabelle 2. Funktionalisierte Indole **2a–r** durch Cyclisierung der Anilinderivate **1a–r** in Gegenwart von KH (Methode A) oder KOtBu (Methode B) bei Raumtemperatur.

Nr.	Anilin 1	Indol 2	Methode ^[a]	Ausb. [%] ^[b]
1	1a: R = Ph	2a: R = Ph	A (B)	72 (79)
2	1b: R = Bu	2b: R = Bu	A (B)	76 (78)
3	1c: R = 1-Cyclohexenyl	2c: R = 1-Cyclohexenyl	A	67
4	1d: R = H	2d: R = H	B	62
5	1e: R = $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	2e: R = $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	A	61
6	1f: R = $\text{CH}(\text{OEt})_2$	2f: R = $\text{CH}(\text{OEt})_2$	B	81
7	1g: R = 2-Thienyl	2g: R = 2-Thienyl	A	70
8	1h: R = 2-Thiazolyl	2h: R = 2-Thiazolyl	A	61
9	1i: R = 3-Chlorpropyl	2i: R = Cyclopropyl	A	75
10	1j: R = 2-Aminophenyl	2j: R = 2-Aminophenyl	A	82
11	1k: F ₃ C-Substituted	2k: F ₃ C-Substituted	A	80
12	1l: NO ₂ -Substituted	2l: NO ₂ -Substituted	B	77
13	1m: Me-Substituted	2m: Me-Substituted	A	72
14	1n: Ph-Substituted	2n: Ph-Substituted	A	74
15	1o: Cl-Substituted	2o: Cl-Substituted	B	78
16	1p: Me-Substituted	2p: Me-Substituted	B	61 ^[c]
17	1q: NH ₂ -Substituted	2q: NH ₂ -Substituted	B	80 ^[d]
18	1r: Me-Substituted	2r: Me-Substituted	B	90 ^[d]

[a] Methode A: KH (1.3–1.7 Äquiv), NMP, RT, 3–12 h; Methode B: KOtBu (1.3–2.1 Äquiv), NMP, RT, 3–12 h. [b] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [c] T = 60 °C, t = 5 h. [d] T = 80 °C, t = 6 h.

neuartige Heterocyclen, die für pharmazeutische Anwendungen interessant sind. Der Ringschluss konnte auch an der festen Phase durchgeführt werden. Dabei geht an ein Rink-MBHA-Harz gebundenes 4-Iodbenzamid, **4**, eine milde Sonogashira-Reaktion^[14] mit Trimethylsilylacetylen ein. Nach der Desilylierung wird durch eine zweite Kreuzkupplung mit 2-Iodanilin die gewünschte Ausgangsverbindung für die Cyclisierung erhalten. Deren Umsetzung mit KOtBu (15 Äquiv.) in NMP (25 °C, 24 h) liefert das Indol **5** mit 81 % Reinheit nach der Abspaltung vom Harz (Schema 2). Ganz ähnlich wurde an Rink-MBHA-Harz gebundenes 2-Bromanilin, **6**, in das 2-Phenyl-substituierte Indol **7** überführt (88 % Reinheit nach der Abspaltung vom Harz; Schema 2).



Schema 2. Indolsynthese an fester Phase.

Fazit: Die Kombination von KOtBu, KH oder CsOtBu mit dem polaren Lösungsmittel NMP ermöglicht eine glatte Herstellung diverser Indole und Azaindole durch eine 5-endo-dig-Cyclisierung.^[15]

Experimentelles

Methode A: Zu einer gerührten Lösung von Kaliumhydrid (42 mg, 1.05 mmol) in NMP (4 mL) wurde bei Raumtemperatur und unter Argon (2-Phenylethynyl)anilin **1a** (97 mg, 0.50 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 5 h heftig gerührt. Wasser (1 mL) und Dichlormethan (50 mL) wurden zugegeben, und die resultierende Lösung wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Pentan (7/3) als Eluent lieferte 2-Phenylindol **2a** (73 mg, 0.36 mmol, 72 % Ausbeute; Schmp. 171–175 °C).

Methode B: Die Reaktion wurde wie oben beschrieben durchgeführt, wobei Kalium-*tert*-butoxid (73 mg, 0.65 mmol) anstatt Kaliumhydrid verwendet wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Nach gleicher Aufarbeitung wie bei Methode A betrug die Ausbeute an **2a** (76 mg, 0.39 mmol) 79 %.

Eingegangen am 23. Dezember 1999 [Z 14460]

[1] a) T. E. Müller, M. Beller, *Chem Rev.* **1998**, 98, 675; b) M. Beller, T. H. Riermeier in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, **1998**; c) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanais, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415; d) B. F. Kukharev, V. K. Stankevich, G. R. Klimenko, *Russ. J. Org. Chem.* **1993**, 29, 2005.

- [2] a) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3571; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3389; b) siehe auch: M. Beller, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2225; c) M. Beller, O. R. Thiel, H. Trauthwein, *Synlett* **1999**, 243.
- [3] a) K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799. Zu anderen neueren Indolsynthesen siehe auch: b) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2521; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426; c) M. T. Baumgartner, M. A. Nazareno, M. C. Murguia, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *Synthesis* **1999**, 2053; d) Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6507.
- [4] a) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3915; b) S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. Moro, P. Pace, *Synlett* **1997**, 1363; c) A. Arcadi, S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 437.
- [5] a) F. E. McDonald, A. K. Chatterjee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7687; b) F. E. McDonald, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3103.
- [6] a) D. Tzalis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1463; b) D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6193.
- [7] a) E. E. Dueno, F. Chu, S.-I. Kim, K. W. Jung, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1843; b) F. Chu, E. E. Dueno, K. W. Jung, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1847; c) J. Busch-Peterson, Y. Bo, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2065.
- [8] Die Umsetzung von **1a** mit NaOEt in siedendem Ethanol führt nicht zum entsprechenden Indol (**2a**), was zeigt, dass NMP für die direkte Cyclisierung von **1a** zu **2a** entscheidend ist; siehe auch: T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1986**, *24*, 31.
- [9] KOtBu hat außergewöhnliche basische Eigenschaften: a) M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627; b) M. Schlosser, J. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4674; c) M. Schlosser, G. Rauchschwalbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3258.
- [10] Caesium-*tert*-butoxid wird gewöhnlich durch Zugabe von *t*BuOH zu einer Suspension von Caesium in Toluol bei 0 °C hergestellt (15 min).
- [11] In der Suspension von KH in NMP kann im Gleichgewicht das lösliche Kaliumenolat von *N*-Methylpyrrolidon vorliegen. Aus diesem Enolat entstandene Verbindungen wurden in verwandten Cyclisierungen isoliert.
- [12] a) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627; b) T. Sakamoto, M. Shiraiwa, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1983**, 312; c) A. F. Little, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2411.
- [13] M. D. Collini, J. W. Ellingboe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7963.
- [14] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 738.
- [15] Ein Patent wurde zusammen mit der BASF AG eingereicht.

Selektive und quantitative Calcium-katalysierte Umwandlung von CH₄ und CO zu Essigsäure**

Mohammad Asadullah, Tsugio Kitamura und Yuzo Fujiwara*

Methan und Ethan haben aufgrund ihres natürlichen Vorkommens in großen Mengen weltweit tief greifende wirtschaftliche, aber auch soziologische Auswirkungen.^[1]

[*] Prof. Y. Fujiwara, M. Asadullah, T. Kitamura
Department of Chemistry and Biochemistry
Graduate School of Engineering, Kyushu University
Hakozaki, Fukuoka 812-8581 (Japan)
Fax: (+81) 092-642-3548
E-mail: yfujitcf@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur (Monbusho) gefördert. M.A. dankt dem Monbusho für finanzielle Unterstützung.

Dem Einsatz von Methan für die direkte Synthese funktionalisierter Produkte sind jedoch durch die geringe Reaktivität von Methan und die geringe Produktselektivität Grenzen gesetzt.^[2] Die Suche nach neuen Wegen zur Umsetzung von Methan war ein bedeutendes Forschungsgebiet während der letzten beiden Jahrzehnte.^[3] Die Carboxylierung von Methan mit CO zu Essigsäure ist ein wichtiges Funktionalisierungsverfahren, das industriell aber noch nicht durchführbar ist.

1992 berichteten wir über die Pd-katalysierte Carboxylierung von Methan mit CO in Anwesenheit von K₂S₂O₈ und CF₃COOH (TFA).^[4] Kürzlich entdeckten wir, dass Systeme aus einem Yb(OAc)₃/Mn(OAc)₂/NaClO/H₂O-Katalysator^[5] und einem Mg/K₂S₂O₈/TFA-Aktivator^[6] die Carboxylierung von Methan zu Essigsäure bewirken. Auch Supersäure-induzierte^[7] und RhCl₃-katalysierte^[8] Reaktionen von Methan mit CO wurden entwickelt. Diese Prozesse haben jedoch in der Praxis mehrere Nachteile: geringe Ausbeute, hohe Kosten für den Katalysator, schlechte Produktselektivität. Hier berichten wir über die nahezu quantitative Carboxylierung von Methan mit CO zu Essigsäure **1** mit einer der billigsten Chemikalien als Katalysator, nämlich CaCl₂.

Die von uns beschriebene Reaktion gesättigter Kohlenwasserstoffe mit CO und Mg-Pulver als Aktivator^[6] veranlasste uns, Erdalkalimetallverbindungen als Katalysatoren für die Reaktion von Methan mit CO zu untersuchen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Einfluss von Calciumverbindungen auf die Carboxylierung von Methan mit CO.^[a]

Nr.	Calcium-verbindung	Ausbeute [mmol] ^[b]	[%] ^[c]	TON ^[d]
1	keine	Spuren	–	–
2	CaCl ₂ · 2 H ₂ O	1.05	7.1	2.1
3	CaO	0.07	0.5	0.14
4	CaCO ₃	0.04	0.3	0.08
5	Ca(OAc) ₂ · 2 H ₂ O	0.04	0.3	0.08
6	[Ca(acac) ₂] · 2 H ₂ O ^[e]	0.03	0.2	0.06
7	Ca(OH) ₂	0.01	0.1	0.02
8	CaSO ₄ · 2 H ₂ O	Spuren	–	–

[a] 25-mL-Autoklav, Methan (20 atm, 15 mmol), CO (30 atm), Calciumverbindung (0.5 mmol), K₂S₂O₈ (5 mmol) und TFA (5 mL), 80 °C, 15 h.

[b] Bestimmt durch GC. [c] Bezogen auf Methan. [d] TON = Wechselzahl des Katalysators. Bezogen auf die Menge an Ca. [e] acac = Acetylacetonat.

Bei Abwesenheit eines Katalysators wurde laut GC-Analyse des Reaktionsgemisches keine Essigsäure **1** erhalten (Nr. 1). Die Wand des Autoklaven trug folglich bei der Reaktion von Methan mit CO nicht zur Produktbildung bei. Die Zugabe einer katalytischen Menge von CaCl₂ lieferte **1** (Nr. 2). Die anderen Ca-Verbindungen (Nr. 3–7) erbrachten sehr geringe Ausbeuten an **1**.

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Versuche wurden durchgeführt, um die Einflüsse zu ermitteln, die die Bildung von **1** aus Methan und CO begünstigen. Methan reagierte schon bei Temperaturen ab 60 °C mit mäßiger Ausbeute (Nr. 1). Eine Erhöhung der Temperatur steigerte die Ausbeute an **1**; bei 85 °C war sie am höchsten (Nr. 2). Temperaturen über 85 °C führten zu niedrigen Ausbeuten. In Abwesenheit von CO