

Indol-Synthesen

Eine flexible, palladiumkatalysierte Indol- und Azaindolsynthese durch direkte Anellierung von Chloranilinen und Chloraminopyridinen mit Ketonen

Marc Nazaré,* Claudia Schneider, Andreas Lindenschmidt und David William Will

Indole spielen eine herausragende Rolle als privilegierte Strukturen in biologischen Systemen.^[1] Eine Vielzahl biologisch aktiver Natur- und Wirkstoffe leitet sich vom Indolgrundkörper ab und interagiert mit einer Fülle biologischer Targets.^[2] Daher ist die Entwicklung einer einfachen, generellen und insbesondere regioselektiven Synthese dieses Grundkörpers von fortwährendem Interesse.^[3] Palladiumkatalysierte Verfahren zum Aufbau solcher Indolgerüste unter Beteiligung von *ortho*-Alkinylanilin-Intermediaten^[4] oder N-acylierten *ortho*-Alkinylanilinen sind gut untersucht,^[5] ebenso die Reaktion von *ortho*-Halogenanilinen mit internen Alkinen.^[6] Berichtet wurde über die direkte palladiumkatalysierte Anellierung von *ortho*-Iodanilinen mit Ketenen über eine In-situ-Enaminbildung mit einer nachfolgenden Heck-Reaktion.^[7] Allerdings sind *ortho*-Iodaniline kommerziell nur eingeschränkt verfügbar und häufig nur schwer und kostspielig zu synthetisieren. Die Anellierung von *ortho*-Chloranilinen gelingt unter diesen Bedingungen nicht und ist bisher unseres Wissens auch noch nicht genauer untersucht worden – dasselbe gilt für heterocyclische Derivate (z.B. *ortho*-Chloraminopyridine). Ein Verfahren, mit dem sich auch *ortho*-

[*] Dr. M. Nazaré, C. Schneider, Dr. A. Lindenschmidt, Dr. D. W. Will
Aventis Pharma Deutschland GmbH
Medicinal Chemistry, DI&A Chemistry
Gebäude G878, 65926 Frankfurt am Main (Deutschland)
Fax: (+49) 69-331-399
E-mail: marc.nazare@aventis.com



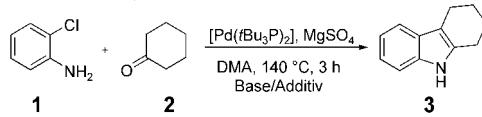
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Chloraniline und *ortho*-Bromaniline mit Ketonen zu Indolen umsetzen lassen, würde die Anwendungsbreite bei der Indolsynthese stark erweitern.

Wir berichten hier über ein sehr allgemeines, mildes, einstufiges palladiumkatalysiertes Anellierungsverfahren zur Synthese von substituierten funktionalisierten Indolen und Azaindolen durch Reaktion von *ortho*-Chloranilinen bzw. *ortho*-Chloraminopyridinen mit einer Vielzahl von Ketonen.

Ein umfangreiches Screening von Palladiumkatalysatoren und Liganden zeigte, dass kommerziell erhältliches $[\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2]$ ^[8] mit Cs_2CO_3 , K_3PO_4 oder KOAc als Base in Dimethylacetamid (DMA) in Gegenwart von 0.5 Äquivalenten MgSO_4 als wasserentziehendem Mittel bei 140°C innerhalb von 3 Stunden die Umsetzung zum gewünschten Indol 3 katalysiert (Tabelle 1). Allerdings führte die Reaktion in

Tabelle 1: Einfluss der Base und des Additivs bei der Umsetzung von *ortho*-Chloranilin mit Cyclohexanon zum Indol.

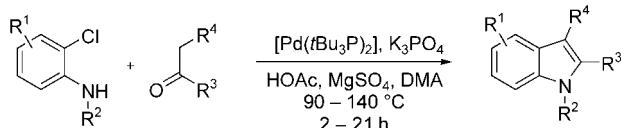


Nr.	Base	Additiv	Umsatz ^[a]
1	Cs_2CO_3	–	63 %
2	KOAc	–	78 %
3	K_3PO_4	–	56 %
4	Cs_2CO_3	1.5 Äquiv. HOAc	83 %
5	KOAc	1.5 Äquiv. HOAc	70 %
6	K_3PO_4	1.5 Äquiv. HOAc	88% ^[b]

[a] Umsatz gemäß HPLC-MS-Analyse. [b] 82 % Ausbeute an isoliertem Produkt mit > 95 % Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ und HPLC).

unterschiedlichem Umfang zur Bildung von Nebenprodukten. Bei der Suche nach milderen, weniger basischen Bedingungen stellten wir überraschenderweise fest, dass ein Zusatz von 1.5 Äquivalenten Essigsäure zum moderat aktiven Basensystem K_3PO_4 besonders effektiv ist: Es wurde ein sehr selektiver und annähernd vollständiger Umsatz zum gewünschten Produkt 3 erreicht. Dieser Effekt ist auch – wenngleich weniger ausgeprägt – bei Cs_2CO_3 , nicht aber bei KOAc zu beobachten.^[9]

Die optimierten Reaktionsbedingungen unter Verwendung von K_3PO_4 /Essigsäure und $[\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2]$ sind sehr allgemein anwendbar und tolerieren eine Vielzahl von Substitutionsmustern und Funktionalitäten (Schema 1, Tabellen 2 und 3). Cyclische Ketone mit unterschiedlichen Ringgrößen und funktionellen Gruppen reagieren mit vergleichbarer Effektivität (Tabelle 2, Nr. 1–3); säurelabile Funktionen wie



Schema 1. Anellierungsreaktion von Ketonen mit *ortho*-Chloranilinen. Diese Methode ist auf cyclische und acyclische Ketonen sowie auf Bromaniline und Chloraminopyridine anwendbar (siehe Tabellen 2 und 3).

Tabelle 2: Anellierungsreaktion mit cyclischen Ketonen.^[a]

Nr.	Amin	Produkt	t [h]/T [°C]	Ausb. [%] ^[b]
1			14/125	62
2			2/140	80
3			2/90	98
4			2/90	96
5			14/140	80
6			14/140	67
7			14/140	73 ^[c]
8			14/140	57
9			14/140	46
10			14/90	70

[a] Reaktionsbedingungen: 1.0 Äquiv. Amin, 3.0 Äquiv. Keton, 1.3 Äquiv. K_3PO_4 , 0.1 Äquiv. $[\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2]$, 1.5 Äquiv. Essigsäure, 0.5 Äquiv. MgSO_4 in DMA. [b] Ausbeute an isolierten Produkten mit > 95 % Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ und HPLC). [c] Liegt nach Isolierung im Gemisch mit dem Oxidationsprodukt 2,3,9-Trimethoxy-11*H*-benzo[*a*]carbazol-8-carbonsäure vor. PMB = *p*-Methoxybenzyl.

ein Dioxolan-Rest bleiben erhalten (Nr. 4). Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme *ortho*-Chloraniline sind effektive Substrate: Diverse funktionelle Gruppen wie freie Säuren, Amide, Methyl- und Methoxygruppen, aber auch am Anilin-Stickstoff N-alkylierte Substrate werden toleriert (Nr. 5–7, 10). Hervorzuheben ist, dass auch *ortho*-Chloraminopyridine glatt zu den pharmakologisch wichtigen Azaindolen^[10] cyclisieren (Nr. 8,9). Die Reaktion ist bemerkenswert selektiv für das in *ortho*-Position zur Aminogruppe befindliche Chloratom: Weitere potenziell reaktive Chloratome reagieren unter diesen Bedingungen nicht und bleiben erhalten (Nr. 8,9). Dieser Befund spricht sehr zugunsten des postulierten Enamin-Heck-Mechanismus^[7] und gegen einen direkten α -Arylierungsprozess eines Ketonenolats mit anschließender Cyclisierung.^[11] Erwartungsgemäß reagieren

ortho-Bromaniline zu Indolen in vergleichbarer Ausbeute (Nr. 10).

Auch Acetophenone können unter den von uns beschriebenen Bedingungen eingesetzt werden und liefern in guter Ausbeute die entsprechenden Indole (Tabelle 3, Nr. 1–4).

Tabelle 3: Anellierungsreaktion mit acyclischen Ketonen.^[a]

Nr.	Amin	Produkt	t [h]/T [°C]	Ausb. [%] ^[b]
1			21/140	60
2			14/140	65
3			2/90	81
4			14/140	78
5			14/125	80
6			14/140	98
7			4/140	97
8			14/140	71
9			14/140	67
10			14/140	65
11			16/140	60

[a] Reaktionsbedingungen: 1.0 Äquiv. Amin, 3.0 Äquiv. Keton, 1.3 Äquiv. K_3PO_4 , 0.1 Äquiv. $[Pd(tBu_3P)_2]$, 1.5 Äquiv. Essigsäure, 0.5 Äquiv. $MgSO_4$ in DMA. [b] Ausbeute an isolierten Produkten mit > 95 % Reinheit (1H -NMR und HPLC).

Bemerkenswert ist, dass auch hier N-alkylierte *ortho*-Chloraniline ähnlich effektiv reagieren wie die unsubstituierten Verbindungen (Nr. 4). Durch Umsetzung mit Acetyltrimethylsilan können in hoher Ausbeute nützliche 2-(Trimethylsilyl)indol-Intermediate^[12,13] erhalten werden (Nr. 5). Weiterhin sind die als Grundgerüst für biologisch aktive Verbindungen sehr wertvollen 2-Carboxyindole direkt durch Reaktion mit Brenztraubensäure oder Brenztraubensäureamiden verfügbar (Nr. 6–11). Diese Derivate sind mit anderen palladiumkatalysierten Anellierungsverfahren nur indirekt aus *ortho*-Halogenanilinen zugänglich.^[14] Unter den gewählten, milden Reaktionsbedingungen wird keine unerwünschte Decarboxylierung der 2-Carboxyindole beobachtet.

Wir haben eine neue, milde und effiziente Methode für die direkte Reaktion substituierter *ortho*-Chloraniline mit cyclischen oder acyclischen Ketonen zu den entsprechenden funktionalisierten Indolen entwickelt. Dieses einfach durchführbare Verfahren ist auch auf *ortho*-Chloraminopyridine anwendbar und ermöglicht eine deutliche Erweiterung des Produktspektrums für regioselektive palladiumkatalysierte Indolisierungen, ausgehend von leicht erhältlichen oder kommerziell verfügbaren Reaktanten. Die hier beschriebene Methode ist somit eine sinnvolle Ergänzung zu bereits etablierten Synthesemethoden für Indole.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Durch ein Gemisch aus einem *ortho*-Chloranilin (4 mmol), einem Keton (12 mmol), Essigsäure (0.3 mL, 6 mmol) und $MgSO_4$ (240 mg, 2 mmol) in 12 mL DMA in einem mit Serumkappe verschraubbaren Reagenzglas wird 10 min Argon geleitet. Dann wird mit K_3PO_4 (1104 mg, 5.2 mmol) und $[Pd(tBu_3P)_2]$ (202 mg, 0.4 mmol) versetzt, weitere 5 min Argon durchgeleitet und schließlich für den angegebenen Zeitraum in einem vorgeheizten Parallelsyntheseblock auf die angegebene Temperatur erwärmt (HPLC-MS-Kontrolle, siehe Tabellen 2 und 3). Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen filtriert, das Filtrat mit 30 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und der Rückstand nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter verminderter Druck durch Flash-Chromatographie an Kieselgel oder Umkristallisieren gereinigt.

Eingegangen am 25. März 2004,
veränderte Fassung am 26. Mai 2004 [Z460122]

Stichwörter: Anellierung · Cyclisierungen · Palladium · Stickstoffheterocyclen

- [1] Übersichtsartikel: a) A. A. Patchett, R. P. Nargund, J. R. Tata, M.-H. Chen, K. J. Barakat, D. B. R. Johnston, K. Cheng, W. Chan, B. Butler, G. Hickey, T. Jacks, K. Schleim, S.-S. Pong, L.-Y. P. Chaung, H. Y. Chen, E. Frazier, K. H. Leung, S.-H. L. Chiu, R. G. Smith, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 7001–7005; b) J. S. Mason, I. Morize, P. R. Menard, D. L. Cheney, C. Hulme, R. F. Labaudiniere, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3251–3264; c) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930.
- [2] a) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 216–242; b) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303–4427; c) U. Pindur, T. Lemster, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1681–1698.
- [3] Übersichtsartikel: a) L. S. Hegedus, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1147–1268; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1113–1226; b) G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045–1075.
- [4] a) K. Iritani, S. Maturbara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799–1802; b) A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2607–2609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2488–2490; c) J. Ezquerra, C. Pedregal, C. Lamas, J. Barluenga, M. Pérez, M. García-Martin, J. Gonzalez, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5805–5812.
- [5] a) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3915–3918; b) A. Arcadi, S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 437–452; c) J. Barluenga, M. Trincado, E. Rubio, J. González, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2508–2511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406–2409.

- [6] R. Larock, E. Yum, M. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7653–7662.
- [7] a) C. Chen, D. Lieberman, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2676–2677; weitere, mehrstufige palladiumkatalysierte Verfahren unter Beteiligung von (2-Iodphenyl)enaminen oder (2-Bromphenyl)enaminen: b) K. Koerber-Pié, G. Massiot, *Synlett* **1994**, 759–760; c) T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1990**, 215–218; d) K. Yamazaki, Y. Nakamura, Y. Kondo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6011–6019.
- [8] Weitere Anwendungen von $[\text{Pd}(t\text{Bu}_3\text{P})_2]$: a) M. Nishiyama, Y. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617–620; b) C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719–2724; c) A. F. Little, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343–6348, zit. Lit.
- [9] Das Kontrollexperiment ohne Basen- und Essigsäurezusatz ergab nur einen vernachlässigbar geringen Umsatz zum Indol **3**.
- [10] J.-Y. Mérour, B. Joseph, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 471–506.
- [11] a) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473–1478; b) J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360–1370.
- [12] a) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689–6690; b) D. M. Ketcha, B. A. Lieurance, D. F. Homan, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4350–4356.
- [13] a) K. Nakagawa, M. Somei, *Heterocycles* **1994**, *39*, 31–34; b) N. F. Masters, N. Mathews, G. Nechvatal, D. A. Widdowson, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5955–5970.
- [14] Indirekte palladiumkatalysierte Reaktionen zu 2-Carboxyindolen: a) K. Hiroya, S. Itoh, M. Ozawa, Y. Kanamori, T. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1277–1280; b) J. A. Brown, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1623–1626.