

Domino-N-H/C-H-Bindungsaktivierung: palladiumkatalysierte Synthese von anellierten Heterocyclen mit Dichlor(hetero)arenen**

Lutz Ackermann* und Andreas Althammer

Methoden zur regioselektiven Knüpfung von C(sp²)-C(sp²)-Bindungen nutzen hauptsächlich übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen von metallorganischen Reagentien mit organischen (Pseudo-)Halogeniden.^[1,2] Die metallorganischen Verbindungen sind allerdings häufig nicht kommerziell erhältlich und führen zu unerwünschten Nebenprodukten. Eine ökonomische und umweltschonende Alternative bietet hier die direkte Arylierung über Kreuzkupplungen von C-H-Bindungen.^[3] Ein wichtiger aktueller Fortschritt war die Entwicklung von Methoden für den allgemeinen Einsatz einfach zugänglicher, aber weniger reaktiver Chlorarene^[4] in intra-^[5-7] und intermolekularen^[8,9] direkten Arylierungen.^[10] Bislang wurde allerdings lediglich ein eleganter, jedoch begrenzter Dominoprozess^[11,12] beschrieben, der auf einer übergangsmetallkatalysierten traditionellen Kupplung eines Bromids und einer direkten Arylierung mit einem Chlorid beruht.^[5,7,13]

Wir berichten hier über eine neue palladiumkatalysierte Dominoreaktion^[14] für die Synthese anellierter Heterocyclen. Diese Dominoreaktion umfasst eine Aminierung und eine direkte Arylierung mit einfach zugänglichen Anilinen und 1,2-Dihalogen(hetero)arenen^[15] und ermöglicht die Umsetzung von Substraten, die lediglich Chlorid als Abgangsgruppe aufweisen (Schema 1). Anders als bei früher beschriebenen Carbazolsynthesen,^[16,17] die direkte Arylierungen nut-

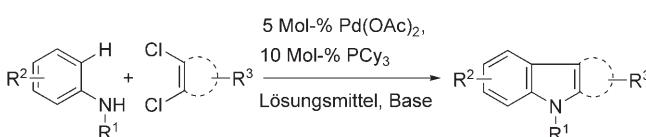
zen,^[5,6a,7,12] sind mit dieser Methode auch Carbazole mit einer N-H-Funktion effizient zugänglich.

Um die geplante Dominoreaktion zu testen, wurden Palladiumkomplexe verschiedener Liganden in Umsetzungen unterschiedlicher 1,2-Dihalogenarene mit Ph₂NH in Toluol als Lösungsmittel untersucht. Optimierungsstudien ergaben, dass der effizienteste Prozess mit PCy₃ (Cy = Cyclohexyl) als Ligand abläuft. Interessanterweise ist unser Ansatz nicht nur auf Bromide (Tabelle 1, Nr. 1–3), sondern auch auf weniger reaktive Chloride (Tabelle 1, Nr. 4) anwendbar. Selbst das preiswerte 1,2-Dichlorbenzol lieferte effizient das gewünschte Carbazol (Tabelle 1, Nr. 5). Da Carboline häufig in biologisch aktiven Verbindungen auftreten, ist es bemerkenswert, dass heterocyclische Halogenarene^[18] mit vergleichbarer Effizienz umgesetzt werden (Tabelle 1, Nr. 6).

Tabelle 1: Dominoreaktion mit direkter Arylierung^[a]

Nr.	Halogenid	Produkt	Ausbeute [%]
1	Br-C ₆ H ₄ -NH-R ¹	3c	96
2	Br-C ₆ H ₄ -NH-R ¹	3c	94 ^[b]
3	Br-C ₆ H ₄ -NH-R ¹	3c	94 ^[c]
4	Cl-C ₆ H ₄ -NH-R ¹	3c	88
5	Cl-C ₆ H ₄ -NH-R ¹	3c	85
6	Cl-C ₆ H ₄ -CF ₃ -NH-R ¹	3b	93
7	Br-C ₆ H ₄ -NH-C ₅ H ₈	3a	77
8	Br-C ₆ H ₄ -NH-C ₅ H ₈	3a	78 ^[c]
9 ^[d]	Cl-C ₆ H ₄ -NH-C ₆ H ₄ -Me	4	94

[a] Außer bei Eintrag 9 wurde immer **1** mit R¹ = Ph, R² = H eingesetzt. Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1** (1.2 mmol), **2** (1.0 mmol), Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), PCy₃ (10 Mol-%), NaOtBu (3.0 mmol), Toluol (10 mL), 105 °C, 18 h; Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] PPh₃ (10 Mol-%) statt PCy₃. [c] N,N'-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid (10 Mol-%) statt PCy₃. [d] R¹ = H, R² = Me.



Schema 1. Synthese von anellierten Heterocyclen durch direkte Arylierung.

[*] Dr. L. Ackermann, Dipl.-Chem. A. Althammer

Department Chemie und Biochemie

Ludwig-Maximilians-Universität München

Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)

Fax: (+49) 89-2180-77425

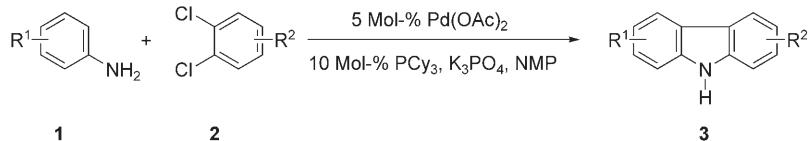
E-Mail: lutz.ackermann@cup.uni-muenchen.de

Homepage: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/ackermann/>

[**] Wir danken der DFG (Emmy Noether-Programm), dem Fonds der Chemischen Industrie, Saltigo GmbH (Leverkusen), Prof. P. Knochel und der Ludwig-Maximilians-Universität für großzügige Unterstützung. Weiterhin danken wir A. Villinger und Dr. P. Mayer für Einkristallröntgenstrukturanalysen sowie C. Dubler und Dr. D. Stephenson für 2D-NMR-Experimente.

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

Tabelle 2: Synthese von Carbazolen mit N-H-Funktionalität.^[a]



Nr.	R ¹	Chlorid	Produkt	Ausb. [%]	Nr.	R ¹	Chlorid	Produkt	Ausb. [%]	
1	H			3d	81	8	2-F		3j	80
2	4-MeO			3e	71	9	2-MeO		3k	80
3	4-Me			3f	77	10	H		3l	62
4	2,4-Me ₂			3g	63	11	4-Me		3m	57
5	3-Me			3h	75	12	H		3n	77
6	2-MeO			3i	64	13	4-Me		3o	76
7	2-MeO			3j	68	14	4-Me		3p	71

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1** (1.2 mmol), **2** (1.0 mmol), Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), PCy₃ (10 Mol-%), K₃PO₄ (2.2–3.0 mmol), NMP (10 mL), 130°C, 18 h; Ausbeute an isoliertem Produkt.

Weiterhin sind Indolderivate durch eine direkte Vinylierung unter Verwendung von 1,2-Dihalogenalkenen zugänglich (Tabelle 1, Nr. 7 und 8).

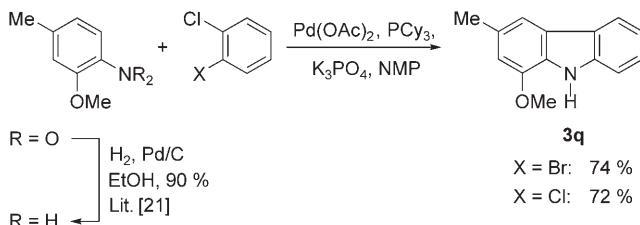
Biologisch aktive Carbazole weisen häufig eine unsubstituierte N-H-Funktion auf.^[16] Bisherige Carbazolsynthesen auf der Basis direkter Arylierungen tolerierten keine primären Amine; folgerichtig erforderten diese auf C-H-Aktivierungen beruhenden Zugänge zu natürlich vorkommenden Carbazolen aufwändige und ineffiziente Schützungs/Entschützungs-Strategien.^[6a,7,12] Auch unter den in Tabelle 1 aufgeföhrten Reaktionsbedingungen wurde mit einem primären Amin keine direkte Arylierung erreicht (Tabelle 1, Nr. 9).

Demzufolge führten wir eine Optimierungsstudie für primäre Amine durch, mit speziellem Augenmerk auf den Einsatz von 1,2-Dichlorarenen. Wir fanden, dass N-Methylpyrrolidon (NMP) als Lösungsmittel, K₃PO₄ als Base^[19] und PCy₃ als Ligand die geplanten Umsetzungen ermöglichten und die Carbazole **3** dabei in guten Ausbeuten lieferten (Tabelle 2). Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten verschiedene regioselektiv substituierte Carbazole **3** ausgehend von den entsprechenden elektronenreichen (Tabelle 2, Nr. 1–7) oder elektronenarmen primären Anilinen **1** (Tabelle 2, Nr. 8) erhalten werden. Hoch regioselektive Reaktionen wurden auch für substituierte 1,2-Dihalogenarene (Tabelle 2,

Nr. 9–14) beobachtet.^[20] Die milden Reaktionsbedingungen ermöglichen darüber hinaus die Synthese funktionalisierter Carbazole (Tabelle 2, Nr. 10–14).

Abschließend nutzten wir unsere Vorschrift für eine effiziente Synthese des Naturstoffes Murrayafolin A^[16] (**3q**; Schema 2). Dabei lieferte das einfach zugängliche 2-Methoxy-4-methylanilin^[21] das gewünschte Produkt **3q** über die palladiumkatalysierte Dominoreaktion in guten Ausbeuten, selbst unter Verwendung von 1,2-Dichlorbenzol.

Wir haben hier über eine neuartige palladiumkatalysierte Dominosynthese von anellierten Heterocyclen berichtet, die auf einer Aminierung und einer direkten Arylierung von einfach zugänglichen 1,2-Dihalogen(hetero)arenen mit Ani-



Schema 2. Synthese von Murrayafolin A (**3q**).

linen basiert. Diese Reaktion ist die erste auf einer direkten Arylierung basierende Dominoreaktion, die auch auf Substrate, die nur Chlorid als Abgangsgruppe enthalten, anwendbar ist. Die Effizienz unserer Vorschrift wurde mit einer ökonomischen Synthese von Murrayafolin A (**3q**) aus 1,2-Dichlorbenzol demonstriert.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift – Synthese von Murrayafolin A (**3q**): Eine Lösung von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11.2 mg, 0.05 mmol, 5 Mol-%), PCy_3 (28.9 mg, 0.1 mmol, 10 Mol-%), fein pulverisiertem K_3PO_4 (467 mg, 2.2 mmol), 2-Methoxy-4-methylanilin^[21] (165 mg, 1.2 mmol) und 1,2-Dichlorbenzol (424 mg, 1.2 mmol) in wasserfreiem NMP (10 mL) wurde 18 h bei 130°C unter N_2 gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionslösung wurde mit Et_2O (25 mL) und H_2O (25 mL) versetzt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit Et_2O (2×75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/ Et_2O 50:1–30:1) lieferte Murrayafolin A (**3q**; 152 mg, 72 %) als leicht bräunlichen Feststoff.

Eingegangen am 18. September 2006
Online veröffentlicht am 19. Januar 2007

Stichwörter: C-C-Kupplungen · C-H-Aktivierung ·
Dominoreaktionen · Heterocyclen · Palladium

- [1] M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [2] A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [3] G. Dyker, *Handbook of C-H Transformations*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [4] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.
- [5] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2002**, 2310–2311.
- [6] a) L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581–590; b) L. Wang, P. B. Shevlin, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3703–3705.
- [7] R. B. Bedford, M. Betham, C. S. J. Cazin in *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, 2005, S. 238–245.
- [8] L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123–3125.
- [9] Zum Einsatz von Tosylaten: L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2681–2685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619–2622.
- [10] Eine Übersicht: L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253–1264, zit. Lit.
- [11] L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
- [12] Eine intramolekulare direkte Arylierung eines Chlorarens wurde kürzlich in einer Tandemreaktion genutzt: J.-P. Leclerc, M. André, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711–1714.
- [13] Repräsentative Beispiele für elegante Dominoreaktionen, die auf direkten Arylierungen mit Iodiden und Bromiden beruhen:
 - a) G. Dyker, J. Körning, P. G. Jones, P. Bubenitschek, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1805–1807; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1733–1735; b) H. A. Wegner, L. T. Scott, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 883–887; c) M. A. Campo, Q. Huang, T. Yao, Q. Tian, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11506–11507; d) F. Faccini, E. Motti, M. Catellani, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 78–79; e) C. Bressy, D. Alberico, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13148–13149; f) C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2347–2350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2289–2292; g) L. F. Tietze, F. Lotz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4676–4684; h) D. J. Cárdenas, B. Martín-Matute, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5033–5040, zit. Lit.
- [14] Eine schrittweise Carbazolsynthese mit 2-Brom-1-iodbenzol:
 - a) T. Iwaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 1505–1510; b) L. C. F. R. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3737–3742, zit. Lit.
- [15] 2-Chlor-1-iodbenzolderivate wurden für eine Indolsynthese verwendet, die auf einer Sonogashira-Kupplung und einer Aminierung basiert: a) L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 439–442; b) L. T. Kaspar, L. Ackermann, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11311–11316.
- [16] H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303–4428.
- [17] Ausgewählte aktuelle palladiumkatalysierte Carbazolsynthesen:
 - a) H.-J. Knölker, J. Knöll, *Chem. Commun.* **2003**, 1170–1171;
 - b) K. Nozaki, K. Takahashi, K. Nakano, T. Hiyama, H.-Z. Tang, M. Fujiki, S. Yamaguchi, K. Tamao, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2097–2099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2051–2053;
 - c) W. C. P. Tsang, N. Zheng, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560–14561; d) M. P. Krah, A. Jäger, T. Krause, H.-J. Knölker, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3125–3219, zit. Lit.
- [18] Unter den in Tabelle 1 aufgeführten Reaktionsbedingungen lieferten 2,3-Dibromthiophen und Ph_2NH 72 % Ausbeute an isoliertem Produkt.
- [19] K_2CO_3 als Base und *N,N*-Dimethylacetamid als Lösungsmittel ergaben bei der Umsetzung in Tabelle 2, Nr. 3, unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen lediglich 6 % Umsatz (GC-Analyse) zum gewünschten Produkt.
- [20] Die Konnektivität der Carbazole **3** wurde durch umfangreiche 2D-NMR-Experimente und Einkristallröntgenstrukturanalysen für **3b**, **3k**, **3m**, **3o** und **3p** bestimmt.
- [21] H.-J. Knölker, M. Bauermeister, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 664–665.