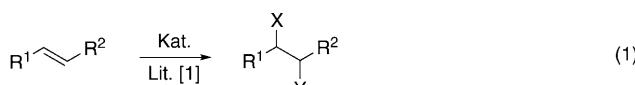


Oxyarylierungen

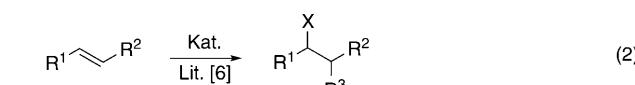
Synthese von 1,2,3-trisubstituierten Indanen durch diastereoselektive Palladium-katalysierte Oxyarylierung von Indenen mit Arylboronsäuren und Nitroxiden**

Sylvia Kirchberg, Roland Fröhlich und Armido Studer*

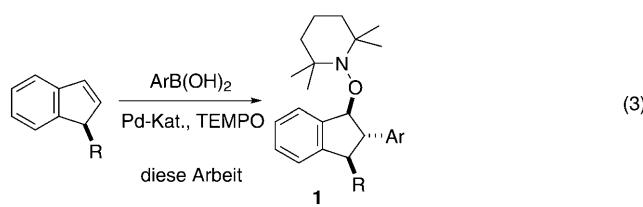
Pd-katalysierte oxidative Difunktionalisierungen von Olefinen sind Gegenstand intensiver Forschung [Gl. (1)].^[1] Methoden für Dioxygenierungen,^[2] Diaminierungen^[3] und Oxyaminierungen^[4] wurden beschrieben. Im Vergleich zu Difunktionalisierungen, bei denen zwei Heteroatom-Gruppen an das Olefin addiert werden, sind intermolekulare metallvermittelte Carbofunktionalisierungen von Olefinen, auch unter Einbeziehung anderer Metalle als Palladium, selten [Gl. (2)].^[5-7] Wir präsentieren hier unsere Ergebnisse zu hoch stereoselektiven intermolekularen Pd-katalysierten Oxyarylierungen von Indenen mit verschiedenen Arylboronsäuren und dem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl-Radikal^[8] (TEMPO) als Oxidationsmittel und Reagens zur Synthese von 1,2,3-trisubstituierten Indanen [Gl. (3)]. Indene^[9] und Indane^[10] haben breite Anwendung in der medizinischen Chemie gefunden. Aus diesem Grund sind neue Synthesemethoden für diese biologisch wichtigen Strukturelemente in hohem Maße interessant.



X, Y = Heteroatom-Gruppe → viele Beispiele

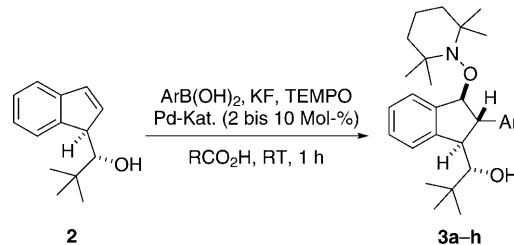


X = Heteroatom-Gruppe und R³ = Alkyl, Aryl, Vinyl → selten



Kürzlich haben wir über die erfolgreiche Anwendung von TEMPO als mildes externes Oxidationsmittel in Rh- und Pd-katalysierten C-C-Verknüpfungen berichtet.^[8b,11] Des Weiteren haben wir gezeigt, dass Indole hoch diastereoselektive Pd-katalysierte TEMPO-vermittelte Carboaminoxylierungen eingehen.^[12] In Folgestudien zu diesem Thema zeigte sich, dass auch die Inden-Doppelbindung unter oxidativer Pd-Katalyse mit Arylboronsäuren hoch regio- und stereoselektiv funktionalisiert werden kann. Inden reagierte in Gegenwart von Pd(OAc)₂ mit TEMPO, PhB(OH)₂ und KF (jeweils 4 Äquiv.) in Propionsäure bei Raumtemperatur diastereoselektiv zu dem Carboaminoxylierungsprodukt **1** [79 % Ausbeute, R = H, Ar = Ph; siehe Gl. (3)].^[13] Aufbauend auf diesem vielversprechenden Ergebnis entschieden wir uns, 3-substituierte Indene für die Synthese von 1,2,3-trisubstituierten Indanen einzusetzen. Dabei galt es nicht nur, die einfache Diastereoselektivität der Carboaminoxylierung, sondern ergänzend auch die durch den Indensubstituenten induzierte Stereoselektivität sowie die Regioselektivität zu steuern.

Wir entschieden uns für das racemische Inden **2** als Testsubstrat, das diastereoselektiv durch Lithiierung von Inden (Et₂O, *n*BuLi, Tetramethylethyldiamin) und anschließende Umsetzung mit Pivaldehyd erhalten wurde.^[14] Dieses Inden **2** setzten wir anschließend unter verschiedenen Bedingungen mit kommerziell erhältlichen Arylboronsäuren unter oxidativer Palladium-Katalyse um (Schema 1, Tabelle 1).



Schema 1. Carboaminoxylierung von Inden **2**.

[*] S. Kirchberg, Dr. R. Fröhlich, Prof. Dr. A. Studer
Organisch-Chemisches Institut, Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149, Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 281-833-6523
E-Mail: studer@uni-muenster.de

[**] Wir danken dem Internationalen Graduiertenkolleg Münster/
Nagoya für die Finanzierung. A.S. dankt der Novartis Pharma AG für
finanzielle Unterstützung (Novartis Young Investigator Award).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201002214> zu finden.

Die Reaktion von **2** mit PhB(OH)₂, KF und TEMPO (jeweils 4 Äquiv.) unter Verwendung von Pd(OAc)₂ (10 Mol-%) als Katalysator in EtCO₂H bei RT ergab binnen 1 h das hochsubstituierte Indan **3a** mit vier aufeinanderfolgenden Stereozentren isomerenrein in 73 % Ausbeute (Nr. 1). Die Zuordnung der relativen Konfiguration erfolgte durch eine Kristallstrukturanalyse von **3a** (Abbildung 1).^[15] Diese Struktur ließ eindeutige Rückschlüsse auf den stereochemischen Verlauf sowohl der Hydroxyalkylierung von Inden als

Tabelle 1: Arylcarboaminoxylierung von **2** mit verschiedenen Arylboronsäuren (jeweils 4 Äquiv. ArB(OH)₂, TEMPO und KF).

Nr	Lösungs-mittel	Katalysator (10 Mol-%)	Ar	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1	EtCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	C ₆ H ₅	3a	73
2	MeCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	C ₆ H ₅	3a	30
3	nPrCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	C ₆ H ₅	3a	54
4	EtCO ₂ H	Pd(O ₂ CCF ₃) ₂	C ₆ H ₅	3a	72
5	EtCO ₂ H	[Pd(acac) ₂]	C ₆ H ₅	3a	53
6 ^[b]	EtCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	C ₆ H ₅	3a	45
7 ^[c]	EtCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	C ₆ H ₅	3a	25
8	EtCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3b	66
9	EtCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	4-FC ₆ H ₄	3c	69
10	EtCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	4-BrC ₆ H ₄	3d	43
11	EtCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	3e	45
12	EtCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	3-CH ₃ C ₆ H ₄	3f	73
13	EtCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	3-ClC ₆ H ₄	3g	57
14	EtCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	2-CH ₃ C ₆ H ₄	3h	20

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Mit 5 Mol-% Pd(OAc)₂. [c] Mit 2 Mol-% Pd(OAc)₂.

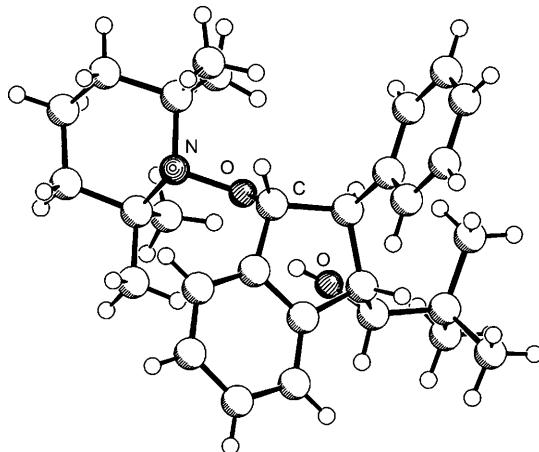
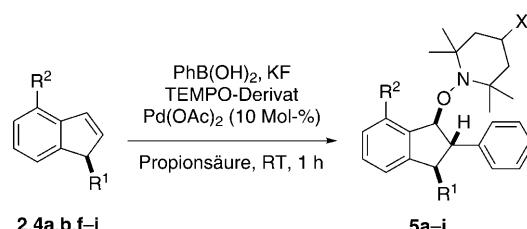


Abbildung 1. Struktur von **3a** im Festkörper.

auch der nachfolgenden Carboaminoxylierung zu. Die relative Konfiguration wurde für alle weiteren Produkte in Analogie zugeordnet. Essig- und Buttersäure als Lösungsmittel führten zu niedrigeren Ausbeuten (Nr. 2,3). Verwendung von Pd(O₂CCF₃)₂ anstelle von Pd(OAc)₂ übte keinen Effekt auf die Ausbeute aus, während [Pd(acac)₂] zu einem signifikant schlechteren Ergebnis unter sonst gleichen Bedingungen führte (Nr. 4,5). Die Verringerung der Katalysatormenge auf 5 und 2 Mol-% führte ebenfalls zu niedrigeren Ausbeuten (Nr. 6 bzw. 7).

Weitere Arylboronsäuren wurden unter den optimierten Bedingungen getestet. Ein starker elektronischer Einfluss des 4-Substituenten der Arylboronsäure war dabei nicht zu erkennen. Gute Ausbeuten erzielten wir mit 4-Methyl- und 4-Fluorphenylboronsäure, während die Umsetzungen mit 4-Methoxy- und 4-Bromphenylboronsäure etwas schlechtere Resultate ergaben (Nr. 8–11). Substituenten in *meta*-Position wurden toleriert (Nr. 12,13), *ortho*-Methylphenylboronsäure führte vermutlich aus sterischen Gründen allerdings zu einer niedrigen Ausbeute (Nr. 14).

Wir variierten anschließend den Substituent R am Inden. (Details zur Synthese der Indene **4a,b,f–i** sind in den Hintergrundinformationen zu finden.) Die Indane **5a–i** wurden durch Pd-katalysierte Carboaminoxylierungen unter optimierten Bedingungen und Verwendung von Phenylboronsäure erhalten (Schema 2).



Schema 2. Carboaminoxylierung der Indene **2** und **4a,b,f–j**.

Die Umsetzung von Inden **4a** mit TEMPO als Oxidationsmittel/Reagens lieferte **5a** diastereoselektiv (isoliert in 65% Ausbeute; Tabelle 2, Nr. 1). Eine etwas niedrigere

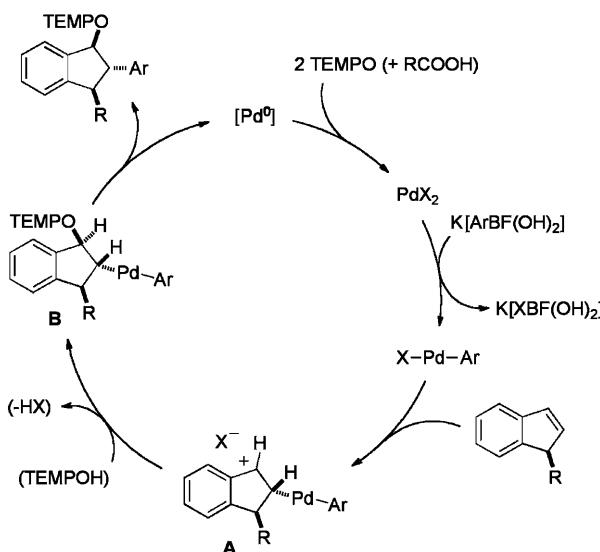
Tabelle 2: Phenylcarboaminoxylierung der 3-substituierten Indene **2** und **4a,b,f–j** (jeweils 4 Äquiv. PhB(OH)₂, X-TEMPO und KF).

Nr.	R ¹	R ²	X	Produkt	Ausb. [%]
1	CH(OH)Ph	H	H	5a	65
2 ^[a]	COH(CH ₃) ₂	H	H	5b	58
3	CH(OH)C(CH ₃) ₃	H	OH	5c	50
4	CH(OH)C(CH ₃) ₃	H	NHAc	5d	54
5	CH(OH)C(CH ₃) ₃	H	NH-Ala-Boc	5e	80
6	Me	H	NHAc	5f	76
7	iPr	H	NHAc	5g	65
8	Cyclohexyl	H	NHAc	5h	70
9	Benzyl	H	NHAc	5i	68
10	CH(OH)C(CH ₃) ₃	Br	H	5j	34

[a] Das 2,3-diphenylierte Inden wurde als Nebenprodukt erhalten (siehe die Hintergrundinformationen).

Ausbeute (58%) stellten wir für die Reaktion mit **4b**, dem Aceton-Addukt von Inden, fest (Nr. 2). Als Nebenreaktion wurde die Bildung des 2,3-diphenylierten Indens beobachtet. TEMPO ließ sich auch durch die billigeren Derivate HO-TEMPO (**5c**, Nr. 3) und AcNH-TEMPO (**5d**, Nr. 4) ersetzen. Das Nitroxid konnte zudem auch zur erfolgreichen Einführung interessanter Funktionalitäten an der 1-Position des Indens genutzt werden. Dies zeigt die Reaktion von **2** mit einem Aminosäure-Nitroxid-Konjugat (Boc-Ala-NH-TEMPO) zum Carboaminoxylierungsprodukt **5e**, das in sehr guter Ausbeute und perfekter Diastereoselektivität anfiel (Nr. 5). Des Weiteren resultieren exzellente Diastereoselektivitäten für Substrate mit kleinen, nichtverzweigten Substituenten R¹ wie Methyl und Benzyl (Nr. 6,9). Ähnliche Resultate erzielten wir auch mit den Indenen **4g** und **4h**, die einen sekundären Alkylsubstituenten als stereodirigierende Gruppe tragen (Nr. 7,8). Eine Verringerung der Elektronendichte am Aren reduzierte die Reaktivität des Indensubstrats deutlich (siehe **4j**, Nr. 10).

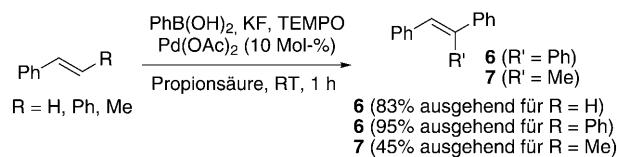
Für unsere hoch diastereoselektive Carboaminoxylierung schlagen wir den in Schema 3 gezeigten Mechanismus vor. Die Reaktion von PdX_2 mit $\text{K}[\text{ArBF}(\text{OH})_2]$ führt über eine Transmetallierung von Bor auf Palladium zu X-Pd-Ar , das in



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus.

trans-Stellung zum dirigierenden Substituenten R elektrophil an die 2-Position des Indens addiert und so das Intermediat A erzeugt. Das Gegenion X^- kann EtCO_2^- oder TEMPO^- sein. Die niedrigere Ausbeute mit dem bromierten Inden 4j stützt die These eines elektrophilen Prozesses. A wird anschließend unter Bildung von B stereoselektiv mit TEMPOH abgefangen. Reduktive Eliminierung ergibt das 1,2,3-trisubstituierte Indan mit einer *anti,anti*-Konfiguration und eine Pd^0 -Spezies. Da wir keine Bildung von elementarem Palladium während der Reaktion feststellten, glauben wir, dass TEMPO oder TEMPOH die vorgeschlagene Pd^0 -Spezies stabilisieren. Die Oxidation der Pd^0 -Spezies mit zwei Äquivalenten TEMPO regeneriert schließlich das Pd^{II} -Salz. Momentan ziehen wir eine regio- und (bezüglich des Substituenten R) *trans*-selektive Reaktion im Sinne einer Heck-Addition von TEMPO-Pd-Aryl an die Doppelbindung des Indens, gefolgt von einer Oxidation der gebildeten Benzyl-Pd-Spezies zur entsprechenden Pd^{IV} -Spezies und anschließender reduktiver Eliminierung weniger in Betracht, da in diesem Fall TEMPO und der Arylrest im Produkt *syn*-orientiert sein müssten.^[1c] Allerdings könnte die Benzyl- Pd^{IV} -Spezies auch als Elektrophil in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Substitution mit TEMPO⁻ zum *anti*-Produkt reagieren.^[1c] Dieser Reaktionsweg kann aufgrund der beobachteten Stereoselektivität nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin testeten wir, ob unsere Carboaminoxylierung auch mit anderen Alkenen funktioniert. *trans*-Stilben reagierte mit PhB(OH)_2 zu Triphenylethen (**6**, 95%). Dasselbe Produkt konnte mit Styrol als Substrat erhalten werden (83%, Schema 4; siehe die Hintergrundinformationen). β -Methylstyrol ergab Methylstilben **7** in 45% Ausbeute. Vermutlich ist für nichtcyclische Systeme die Deprotonierung des

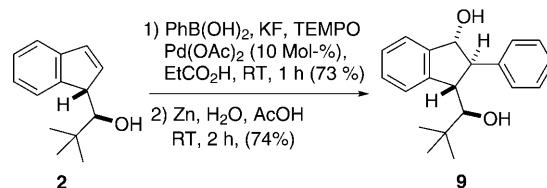


Schema 4. Umsetzung von Styrol, *trans*-Stilben, *trans*- β -Methylstyrol und Benzofuran.

kationischen Intermediats **A** schneller als das Abfangen des Kations zu Strukturen wie **B**. Übereinstimmend mit dieser These gelang uns die Umsetzung von Benzofuran zum Carboaminoxylierungsprodukt **8** (91 % Ausbeute).

Um das Potenzial unserer Methode zur Synthese enantiomerenreiner trisubstituierter Indane aufzuzeigen, musste sichergestellt werden, dass das Stereozentrum des Substrats unter den angewendeten Bedingungen konfigurativ stabil ist. Deshalb synthetisierten wir das enantiomerenangereicherte Inden **2** (65 % ee) über den Hoppe-Ansatz mit (-)-Spartein als Additiv für die Inden-Lithiierung.^[14c] Die Pd-vermittelte Phenylaminoxylierung ergab **3a** mit 65 % ee (siehe die Hintergrundinformationen).

Schließlich synthetisierten wir den Benzylalkohol **9** durch eine Sequenz aus Phenylaminoxylierung von **2** und anschließender reduktiver N-O-Bindungsspaltung mit Zn in AcOH/H₂O (3:1; Schema 5). Der TEMPO-Substituent kann folglich



Schema 5. Carboaminoxylierung und reduktive N-O-Bindungsspaltung.

als geschützte Hydroxygruppe betrachtet werden. Umkristallisation von **9** ergab Kristalle die wir in einer Röntgenstrukturanalyse untersuchten. Die relative Konfiguration aller vier Stereozentren konnte dabei bestätigt werden. Dies zeigt, dass die N-O-Bindungsspaltung im letzten Schritt ebenfalls stereospezifisch verläuft (Abbildung 2).^[15]

Zusammenfassend haben wir eine Pd-katalysierte, hoch diastereoselektive Carboaminoxylierung von einfach zugänglichen 3-substituierten Indenen mit kommerziell erhältlichen Arylboronsäuren und Nitroxiden vorgestellt. Die Umsetzungen führen unter milden Bedingungen (RT) bei kurzer Reaktionszeit (1 h) zu biologisch interessanten 1,2,3-trisubstituierten Indanen. Die Pd-vermittelte Oxyarylierung verläuft stereospezifisch, und die Alkoxyamineinheit kann

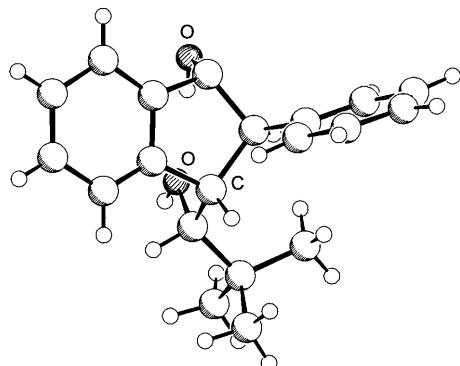


Abbildung 2. Struktur von **9** im Festkörper.

durch reduktive N-O-Bindungsspaltung einfach in den entsprechenden Alkohol überführt werden. Momentan arbeiten wir an der Entwicklung einer generellen Methode für die enantioselektive Synthese von 3-substituierten Indenen.

Eingegangen am 14. April 2010
Online veröffentlicht am 4. August 2010

Stichwörter: Homogene Katalyse · Nitroxide · Palladium · Stereoselektive Reaktionen · Synthesemethoden

- [1] Übersichten: a) K. H. Jensen, M. S. Sigman, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4083; b) S. D. R. Christie, A. D. Warrington, *Synthesis* **2008**, 1325; c) K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412.
- [2] Pd-katalysierte Dioxygenierung: a) Y. Li, D. Song, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2962; b) K. H. Jensen, T. P. Pathak, Y. Zhang, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17074; c) A. Wang, H. Jiang, H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3846; d) W. Wang, F. Wang, M. Shi, *Organometallics* **2010**, *29*, 928.
- [3] Pd-katalysierte Diaminierung: a) J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586; b) H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11688; c) B. Wang, H. Du, Y. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8224.
- [4] Pd-katalysierte Oxyaminierung: a) L. V. Desai, M. S. Sanford, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5737; b) G. Liu, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7179; c) E. J. Alexanian, C. Lee, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690.
- [5] Intramolekulare oxidative Carbofunktionalisierungen von Olefinen sind sehr viel genauer untersucht als die intermolekularen Varianten. Eine Übersicht: J. P. Wolfe, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 571. Einige kürzlich erschienene Arbeiten: a) K.-T. Yip, M. Yang, K.-L. Law, N.-Y. Zhu, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3130; b) J. S. Nakhl, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3279; c) W. Zeng, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12948; d) C. E. Houlden, C. D. Bailey, J. G. Ford, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066; e) C. F. Rosewall, P. A. Sibbald, D. V. Liskin, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9488.
- [6] Intermolekulare oxidative Carbofunktionalisierungen von Olefinen: a) D. Kalyani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2150; b) K. Cheng, L. Huang, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2908.
- [7] Radikalische Carboaminoxylierungen: a) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159; b) A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267; c) A. Studer, T. Schulte, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 27; d) M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 820.
- [8] Übersicht: a) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979; siehe auch: b) T. Vogler, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129; c) J. Guin, S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8727; d) M. S. Maji, T. Pfeifer, A. Studer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9547; e) M. S. Maji, T. Pfeifer, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5872.
- [9] Übersicht: H. Gao, J. A. Katzenellenbogen, R. Garg, C. Hansch, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 723.
- [10] a) H. Hu, S. P. Hollinshead, S. E. Hall, K. Kalter, L. M. Ballas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 973; b) M. F. Gross, S. Beaudoin, G. McNaughton-Smith, G. S. Amato, N. A. Castle, C. Huang, A. Zou, W. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2849; c) S. Hudson, M. Kiankarimi, W. Eccles, Y. S. Mostofi, M. J. Genicot, W. Dwight, B. A. Fleck, K. Gogas, W. S. Wade, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4495; d) S. Ulmschneider, U. Müller-Vieira, C. D. Klein, I. Antes, T. Lengauer, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1563; e) P. Camps, X. Formosa, C. Galdeano, T. Gómez, D. Muñoz-Torralo, M. Scarpellini, E. Viayna, A. Badia, M. V. Clos, A. Camins, M. Pallàs, M. Bartolini, F. Mancini, V. Andrisano, J. Estelrich, M. Lizondo, A. Bidon-Chanal, F. J. Luque, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3588.
- [11] a) S. Kirchberg, T. Vogler, A. Studer, *Synlett* **2008**, *18*, 2841; b) T. Vogler, A. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1963.
- [12] S. Kirchberg, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4235.
- [13] Das Produkt einer doppelten Phenylierungs-Oxidations-Reaktion wurde als Nebenprodukt in 9% Ausbeute erhalten (siehe die Hintergrundinformationen).
- [14] a) L. Cedheim, L. Eberson, *Synthesis* **1973**, 159; b) N. E. Grimmer, N. J. Coville, C. B. de Koning, J. M. Smith, L. M. Cook, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *616*, 112; c) I. Hoppe, D. Hoppe, G. Boche, M. Marsch, K. Harms, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2328; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2158.
- [15] CCDC-771860 (**3a**) und CCDC-771861 (**9**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.