

Ausnutzung der elektrophilen Eigenschaften von Indol-Intermediate: neue Optionen in der Planung asymmetrischer Reaktionen

Charles C. J. Loh und Dieter Enders*

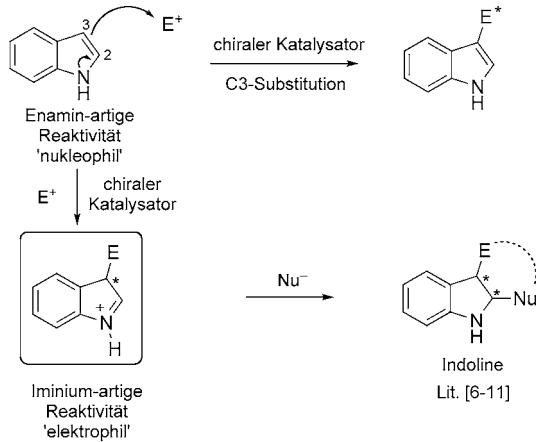
Asymmetrische Katalyse · Domino-Reaktionen · Gold ·
Indole · Organokatalyse

Indol ist einer der am intensivsten erforschten aromatischen Heterocyclen.^[1] Mit der rasant gewachsenen Zahl von Publikationen, insbesondere in den Bereichen der Organo- und Übergangsmetallkatalyse, ist es eine Herausforderung für den organischen Chemiker, in der Syntheseplanung eine Strategie auf der Basis der Substratreaktivität statt eines Herangehens über die Aktivierung funktioneller Gruppen anzuwenden. Während die nukleophile Friedel-Crafts-artige Reaktivität von Indolen in mehreren Übersichtartikeln umfangreich diskutiert wurde,^[1] ist die elektrophile Iminium-artige Reaktivität der entsprechenden Indol-Intermediate nur selten eingesetzt worden (Schema 1). Dieses Highlight gibt einen kurzen kritischen Überblick zu diesem wenig beachteten Poten-

trophilen Substitutionen wie Halogenierungen, Mannich- und Michael-Reaktionen reagieren kann.^[2] Diese nukleophile Eigenschaft ist auf das im Indolcyclus eingebettete Enamin zurückzuführen und begründet den nukleophilen Charakter der C3-Position des Indols (Schema 1). Diese charakteristische Enamin-artige Reaktivität, oft verallgemeinernd als eine Friedel-Crafts-artige Reaktion in der Literatur bezeichnet, wurde in jüngster Zeit zur Entwicklung neuer diastereo- und enantioselektiver Reaktionen eingesetzt, insbesondere in der Organokatalyse^[3] und Gold-Katalyse.^[4] Darüber hinaus ist eine wachsende Tendenz zu beobachten, die Reaktivität des Indol-Stickstoffs in enantioselektiven Cyclisierungen zu verwenden.^[5] Alle diese Reaktionen benötigen eine Syntheseplanung, die auf den nukleophilen Eigenschaften von Indol beruht.

Während die oben genannte Enamin-artige Reaktivität die Grundlage der Nukleophilie am C3-Kohlenstoff ist, entsteht nach einem Enamin-artigen Angriff zunächst ein Iminium-Intermediate, das temporär einen elektrophilen Angriffspunkt am C2-Atom erzeugt. Wenn diese „C2-Elektrophile“ von einem eingebauten Nukleophil abgefangen werden, entstehen unter Dearomatisierung Indoline mit neuen stereogenen Zentren (Schema 1).

Diese Strategie wurde erstmals von MacMillan et al. beim Aufbau von tricyclischen Systemen wie Pyrroloindolinen angewendet.^[6a] Unter Organokatalyse mithilfe eines Imidazolidinons wurde eine enantioselektive Friedel-Crafts-Reaktion eines Tryptamin-Derivats an einen α,β -ungesättigten Aldehyd katalysiert. Anschließend diente eine Aminogruppe am 3-Substituenten als Nukleophil zum Abfangen des intermediären Iminium-Elektrophils mit exzellenten Diastereo- und Enantioselektivitäten [Schema 2, Gl. (1)].^[6a] Kurze Zeit später berichteten Trost et al. über eine enantioselektive Pd-katalysierte C3-Allylierungsstrategie, bei der das Iminium-Kation in situ durch eine Amino- oder Hydroxygruppe des C3-Substituenten mit sehr guten bis exzellenten Enantioselektivitäten abgefangen wird [Schema 2, Gl. (2)].^[6b] Barluenga et al. entwickelten eine enantioselektive Variante der Cyclopenta-Anellierung durch C-C-Bindungsknüpfung am Indol-C2 unter Verwendung eines Wolfram-Fischer-Carbens mithilfe eines chiralen 8-Phenylmenthol-Auxiliars [Schema 2, Gl. (3)].^[6c] Davies et al. berichteten ebenfalls über eine Rh-katalysierte enantioselektive Version einer solchen [3+2]-

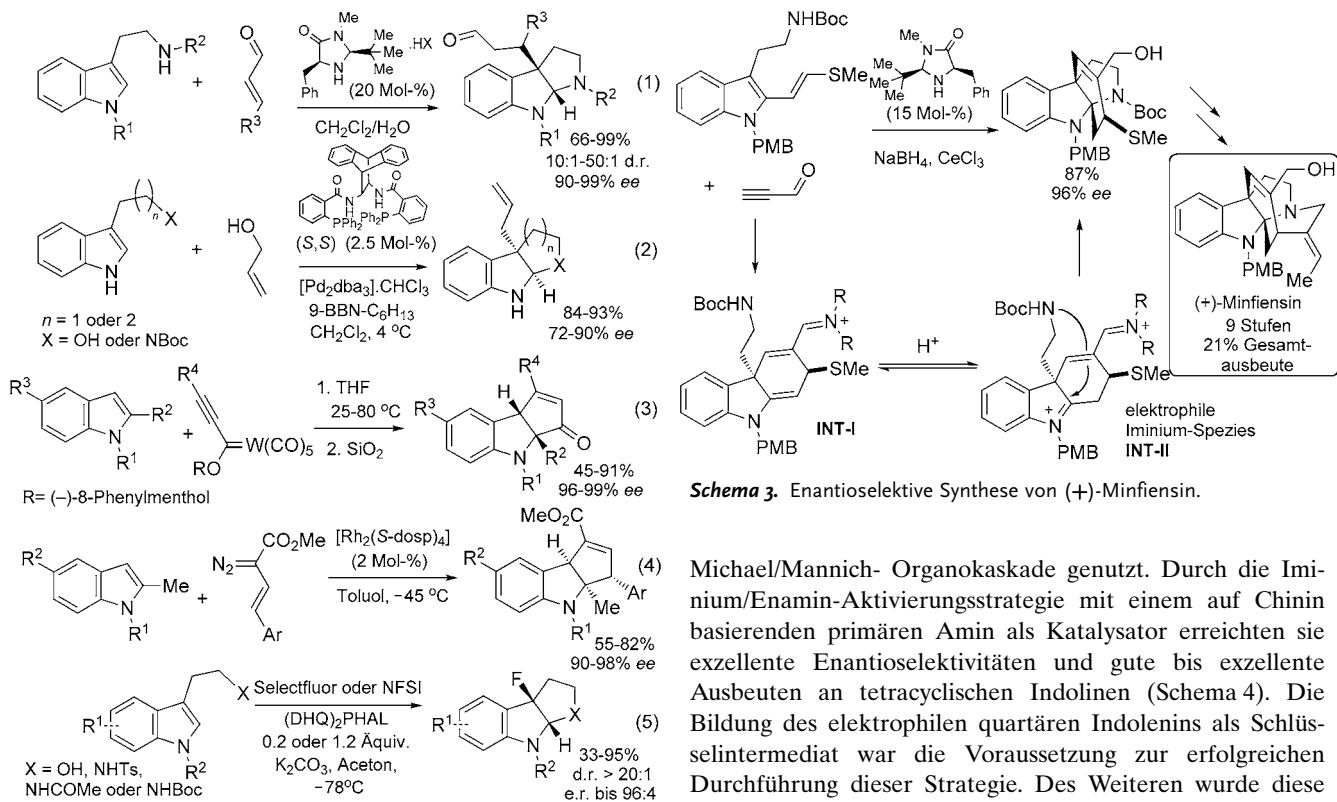


Schema 1. Enamin- und Iminium-artige Reaktivität von Indol.

tial von Indol-Heterocyclen, jedoch auf enantioselektive Anellierungen von 1H-Indolen und aktuelle Forschungsentwicklungen beschränkt.

In der klassischen organischen Chemie wird Indol als ein π -elektronenreicher Heterocyclus klassifiziert, der in elek-

[*] M. Sc. C. C. J. Loh, Prof. Dr. D. Enders
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen University
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: enders@rwth-aachen.de



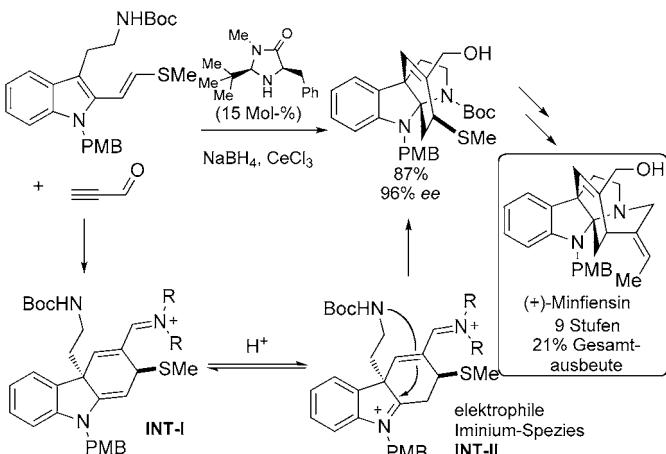
Schema 2. Diastereo- und enantioselektive Indolinsynthesen.
dosp = *N*-(Dodecylbenzolsulfonyl)prolinat, NFSI = *N*-Fluorbenzolsulfonimid.

Indol-Anellierung [Schema 2, Gl. (4)].^[6d] Reisman et al. publizierten jüngst eine durch (*R*)-Binol-SnCl₄ katalysierte Variante der Indol-Anellierung.^[6e] Vor kurzem demonstrierten Gouverneur et al. einen enantioselektiven Zugang zur Synthese solcher tricyclischen Indoline unter Verwendung von Fluor-Elektrophilen. Hierbei wird zunächst ein quartäres Stereozentrum am C3-Kohlenstoff des Indols aufgebaut und anschließend das Iminium-Intermediat an C2 durch ein an C3 verankertes Nukleophil abgefangen [Schema 2, Gl. (5)].^[6f]

Darüber hinaus besteht seit kurzem ein starkes Interesse, diese Abfangstrategie der intermedial gebildeten Iminium-Spezies zur enantioselektiven Synthese von tetracyclischen Indol-Gerüsten zu nutzen.

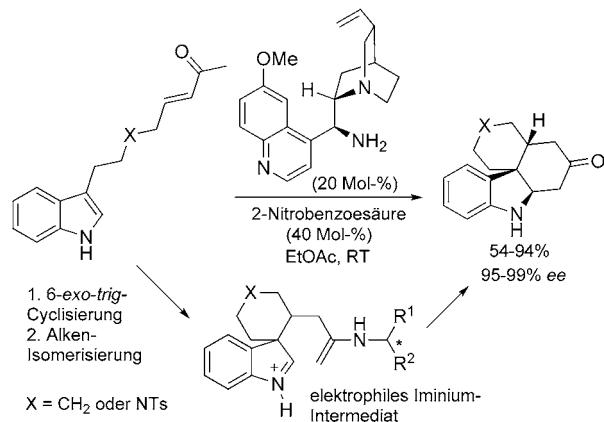
Ein erstes elegantes Beispiel wurde von MacMillan et al. mit der enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Minfiensin demonstriert. Eine Iminium-aktivierte Diels-Alder-Cyclisierung eröffnete den Zugang zur tetracyclischen Struktur unter exzellenter Enantiomeren- und Diastereomerenzkontrolle (Schema 3).^[7] Im Schlüsselschritt erfolgt eine Protonierung von **INT-I**, durch die das elektrophile **INT-II** entsteht, gefolgt vom Abfang durch das nukleophile Amin unter Bildung der Grundstruktur des (+)-Minfiensins mit 96 % ee.

Eine kürzlich entwickelte Methodik von Bandini et al. unter Au^I-Katalyse eröffnet den Zugang zu hoch funktionalierten tetracyclischen Indolinstrukturen mit einem quartären Zentrum in C3-Position mit hohen Diastereo- und Regioselektivitäten.^[8] Ein ähnliches Beispiel wurde fast gleichzeitig von You et al. publiziert,^[9] allerdings wurde hierbei eine



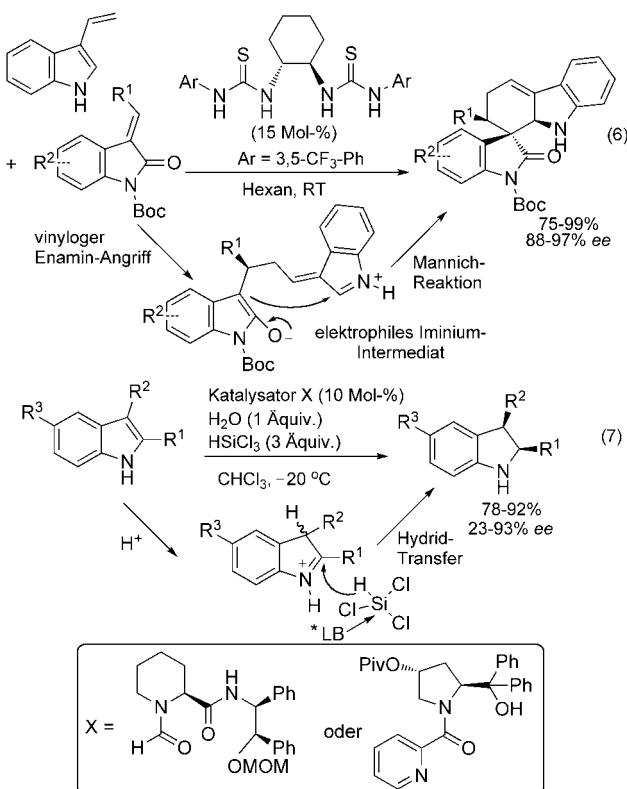
Schema 3. Enantioselektive Synthese von (+)-Minfiensin.

Michael/Mannich-Organokaskade genutzt. Durch die Iminium/Enamin-Aktivierungsstrategie mit einem auf Chinin basierenden primären Amin als Katalysator erreichten sie exzellente Enantioselektivitäten und gute bis exzellente Ausbeuten an tetracyclischen Indolinen (Schema 4). Die Bildung des elektrophilen quartären Indolenins als Schlüsselintermediat war die Voraussetzung zur erfolgreichen Durchführung dieser Strategie. Des Weiteren wurde diese Route zur Synthese eines Analogons des Naturstoffs (+)-Kresiginin verwendet, um die potentielle Anwendung dieser Methodik auf andere biologische Zielstrukturen zu verdeutlichen.



Schema 4. Enantioselektive Synthese von komplex verknüpften Indolinen.

Barbas et al. berichteten über eine enantioselektive Synthese von Carbazolospirooxindol-Derivaten durch eine Diels-Alder-Reaktion mit difunktionellen Thioharnstoffen als Katalysatoren [Schema 5, Gl. (6)].^[10] Obwohl es unklar ist, ob die Reaktion über einen konzertierten oder stufenweisen Mechanismus verläuft, wurde zunächst die Bildung eines vinylogen Enamins postuliert. Dieses wird in einer Mannich-Reaktion abgefangen, wodurch der erwünschte Spirocyclus erhalten wird. Diese Methode wurde auch in einem präpa-



Schema 5. Synthese von Spirocyclen und Hydrosilylierung.

ratischen Gramm-Maßstab durchgeführt, um das „Upscaling“-Potential zu verdeutlichen.

Ein weiteres Beispiel von Chen et al. beschreibt die kooperative Anwendung eines Lewis-Basis-Organokatalysators und eines Brønsted-Säure-Additivs zur asymmetrischen Hydrosilylierung eines C3- und C2-substituierten Indols, bei der enantiomerenreine Indoline erhalten werden [Schema 5, Gl. (7)].^[11] Die Autoren nahmen an, dass die erste Protonierung nicht enantioselektiv verläuft und erklärten die exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten dieser Methode durch eine dynamische kinetische Racematspaltung.

Darüber hinaus sollen zusätzliche Fortschritte von Zhao et al. und Xiao et al. hervorgehoben werden, die Diels-Alder-Reaktionen von C2-substituierten Vinylindolen verwendeten und effektiv die vinyloge Elektrophilie durch Aktivierung der Indolenin-Spezies zur Synthese von hoch enantiomerenreichen Tetrahydrocarbazolen nutzten.^[12]

Zudem zeigen neue Fortschritte in der Au^I-Katalyse durch unabhängige Berichte von Gagosc et al. und Zhang et al. die Möglichkeit einer Umpolung am C3-Atom des Indols durch die Verwendung von elektrophilen Goldcarbenoid-Spezies auf.^[13,14] Obwohl bisher noch keine enantioselektive Variante bekannt ist, stellt dieser Bericht das bisher einzige Beispiel der Nutzung von Alkinylarylaziden zur Synthese von elektrophilen Goldcarbenoiden für nukleophile Abfangstrategien dar. Dieses Konzept eröffnet auch eine Vielzahl neuer Möglichkeiten zur Planung enantioselektiver Reaktionen, insbesondere in der Kombination mit der Organokatalyse.^[15]

Der Fokus der hier zusammengefassten Forschritte der Indolchemie zur enantioselektiven Synthese von neuen Molekülstrukturen liegt bei der Nutzung der in situ generierten elektrophilen Iminium-Spezies nach Friedel-Crafts-Reaktionen von Indolen. Wir sind überzeugt, dass dieser Wechsel vom gut bekannten π -elektronenreichen nukleophilen Indol-Charakter hin zu auch der elektrophilen Reaktivität (Indolenin oder Goldcarbenoid) sich zu einem schnell an Bedeutung gewinnenden Konzept für die Planung asymmetrischer Reaktionen bei Indolsubstraten entwickeln wird. Dies sollte den Aufbau noch komplexerer Strukturen unter hoher Enantiomerenkontrolle ermöglichen.

Eingegangen am 27. Oktober 2011
Online veröffentlicht am 8. Dezember 2011

- [1] Ausgewählte Übersichtsartikel über Friedel-Crafts-Reaktionen von Indol: a) T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903; b) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608; c) S. L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190; d) G. Bartoli, G. Bencivenni, R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4449.
- [2] M. Bandini, A. Umani-Ronchi, *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [3] Ausgewählte Übersichtartikel über Organokatalyse: a) *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413 (Sonderheft, Gastherausgeber B. List); b) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304; c) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42; d) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carbone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; e) K. A. Jørgensen, S. Bertelsen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178; f) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167.
- [4] Ausgewählte Übersichtartikel über Goldkatalyse: a) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; b) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410; c) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395; d) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; e) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208; f) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232; g) M. Bandini, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358.
- [5] a) M. Bandini, A. Eichholzer, M. Tragni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3238; b) Q. Cai, C. Zheng, S. L. You, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8848; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8666; c) D. Enders, C. Wang, G. Raabe, *Synthesis* **2009**, 4119; d) L. Hong, W. Sun, C. Liu, L. Wang, R. Wang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 440.
- [6] a) J. F. Austin, S.-G. Kim, C. J. Sinz, W.-J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482; b) B. M. Trost, J. Quancard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314; c) J. Barluenga, E. Tudela, A. Ballesteros, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2096; d) Y. Lian, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 440; e) L. M. Repka, J. Ni, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14418; f) O. Lozano, G. Bessley, T. Martinez Del Campo, A. L. Thompson, G. T. Giuffredi, M. Bettati, M. Walker, R. Borman, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105.
- [7] S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606.
- [8] G. Cera, P. Crispino, M. Monari, M. Bandini, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7803.
- [9] Q. Cai, C. Zheng, J.-W. Zhang, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8665.

- [10] B. Tan, G. Hernández-Torres, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354.
- [11] Y. C. Xiao, C. Wang, Y. Yao, J. Sun, Y.-C. Chen, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10849; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10661.
- [12] a) C. Zheng, Y. Lu, J. Zhang, X. Chen, Z. Chai, W. Ma, G. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5853; b) Y.-J. Cao, H.-G. Cheng, L.-Q. Lu, J.-J. Zhang, Y. Cheng, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 617.
- [13] A. Wetzel, F. Gagasz, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7492–7496; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7354–7358.
- [14] B. Lu, Y. Luo, L. Liu, L. Ye, Y. Wang, L. Zhang, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8508–8512; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358–8362.
- [15] Für ein jüngstes Beispiel, siehe: C. C. J. Loh, J. Badorrek, G. Raabe, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13409.