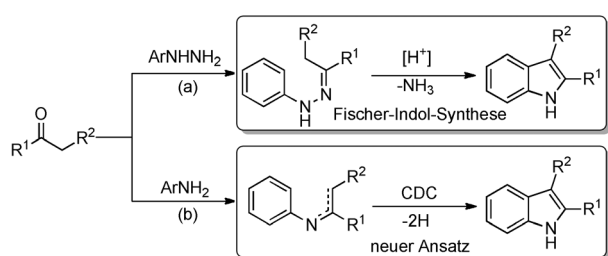


Effiziente und vielseitige Indol-Synthese aus Enaminen und Iminen mithilfe dehydrierender Kreuzkupplung**

Zhuangzhi Shi und Frank Glorius*

C-H-Aktivierung · Enamine · Imine · Indol · Sauerstoff

Indole gehören zu den bedeutendsten und am häufigsten in Naturstoffen und Pharmazeutika vorkommenden Heterocyclen. Die Synthese von Indolen ist seit über 100 Jahren Objekt der Forschung, und eine Reihe von klassischen Methoden ist heutzutage verfügbar. Die berühmte Fischer-Indol-Synthese, entdeckt 1883, bleibt eine der besten und vielseitigsten Methoden zur Indol-Synthese, auch wenn sie einige Nachteile hat.^[1] Eine Vielzahl von synthetischen Modifikationen wurde entwickelt, um die Praktikabilität zu erhöhen und die Umweltbelastung zu verringern, z. B. die Nutzung von milden Basen, wiederverwendbaren Katalysatoren und ionischen Flüssigkeiten.^[2] Die verwendeten Hydrazine sind allerdings krebserregend und oft schwer herzustellen, und zusätzlich sind viele instabil oder weisen nur eine geringere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen in saurem Medium auf (Schema 1 a).

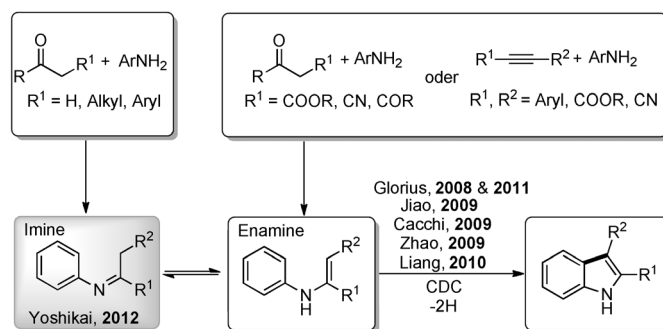


Schema 1. a) Fischer-Indol-Synthese und b) neuer Ansatz zur Indol-Synthese mittels CDC.

Sichere Vorschriften zur Synthese von Indolen, die wenig aufwändig sind und exzellente Ausbeuten liefern, sind begehrt. Die Synthese von Indolen analog zum retrosynthetischen Schnitt der Fischer-Indol-Synthese, aber aus einfach verfügbaren Iminen und Enaminen, herstellbar durch Kon-

densation von Anilinen und Ketonen, mithilfe dehydrierender Kreuzkupplung (cross-dehydrogenative coupling, CDC)^[3] wäre sehr reizvoll. Die Ursprünge dieser Route lassen sich zur Indolchinon- oder Carbazol-Synthese mithilfe elektrophiler aromatischer Palladierung von elektronenreichen Anilinsubstraten unter sauren Bedingungen zurückverfolgen, entwickelt in den Arbeitsgruppen von Åkermark und Knölker.^[4] Die limitierte Substratbreite, der gelegentlich notwendige Einsatz stöchiometrischer Mengen eines Palladiumkomplexes sowie die oft geringen Ausbeuten schränken die Nützlichkeit dieser Methode ein.

In Analogie zur Keto-Enol-Tautomerie stehen Imine im Gleichgewicht mit den entsprechenden Enaminen. Die gegenseitige Umwandlung von Iminen und Enaminen nennt sich Imin-Enamin-Tautomerie, wobei das Gleichgewicht im Regelfall auf der Seite des Imins liegt. Jedoch kann die Enamin-Form durch Konjugation mit einer elektronenziehenden Gruppe stabilisiert werden. 2008 entwickelten Glorius et al. eine Palladium(II)-katalysierte oxidative Cyclisierung solch stabilisierter *N*-Arylenamine. Der Mechanismus beginnt mit einem Angriff des Enamins auf den Pd²⁺-Katalysator (elektrophile Substitution), geht weiter mit einer intramolekularen C-H-Aktivierung des Anilin-Ringes und liefert schließlich das gewünschte Indol.^[5] Leider erfordert diese Methode die Verwendung von stabilisierten Enaminen (R² = elektronenziehende Gruppe (EWG), z. B. Ester; Schema 2) sowie stöchiometrische Mengen Cu(OAc)₂ als Oxidans. Nachfolgend bemühten sich mehrere Gruppen um die Verbesserung dieser Methode. Dabei gelang es Jiao et al., eine Eintopf-Indol-Synthese zu entwickeln, die von einfachen Anilinen, elektronenarmen Alkinen und Sauerstoff als Oxidans ausgeht.^[6] Cacchi et al. bauten ausgehend von *N*-Ary-



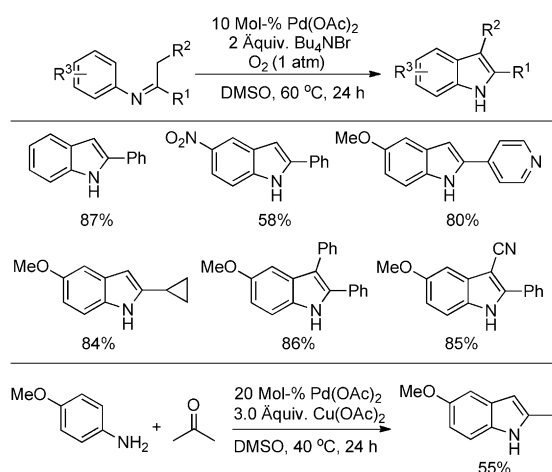
Schema 2. Die Entwicklung des CDC-Ansatzes zur Indol-Synthese.

[*] Dr. Z. Shi, Prof. Dr. F. Glorius
Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/en/index.html>

[**] Großzügige finanzielle Unterstützung wurde gewährt von der Alexander von Humboldt-Stiftung (Z.S.), dem Europäischen Forschungsrat im Zuge des Siebten Rahmenprogrammes der Europäischen Gemeinschaft (FP7 2007-2013)/ERC Fördernummer 25936 sowie der Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung.

lenaminonen kupferkatalysiert mehrfach substituierte Indole auf.^[7] Zhao et al. schilderten eine PIDA-vermittelte (PIDA = $\text{PhI}(\text{OAc})_2$) Indol-Synthese aus *N*-Arylenaminen.^[8] Liang et al. entwickelten eine eisenkatalysierte Synthese ausgehend von *N*-Arylenaminonen.^[9] Dennoch limitieren die speziellen Startmaterialien die möglichen Produkte (Schema 2).

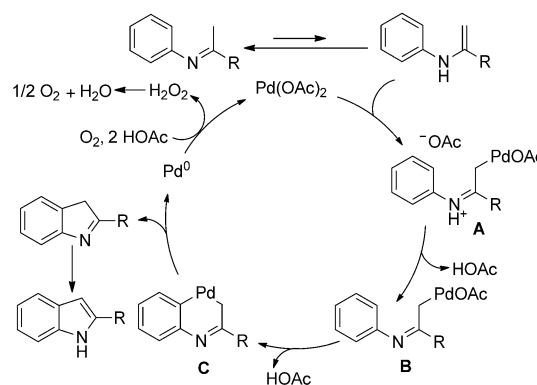
Kürzlich gelang der Gruppe um Yoshikai ein entscheidender Durchbruch bei der Indol-Synthese mithilfe dualer C-H-Bindungsspaltung, ausgehend von gebräuchlichen *N*-Aryliminen, die durch Kondensation aus einfachen Anilinen und Ketonen erhalten werden.^[10] Diese Reaktion gelingt mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator in Verbindung mit zwei Äquivalenten NBu_4Br in DMSO unter Sauerstoff. Im Unterschied zu früheren Arbeiten gelingt dieser Prozess mit einfachen Imin-Substraten, wodurch eine größere Substratbreite zugänglich ist. Eine Reihe von elektronenschiebenden, elektronenziehenden, halogenierten und potenziell empfindlichen Gruppen wurde toleriert, sowohl am Anilin- als auch am Acetophenon-abgeleiteten Teil des Moleküls. Des Weiteren konnte das Verfahren ohne Probleme auf Synthesen im Gramm-Maßstab erweitert werden. Unter Zuhilfenahme eines Kupfer-Oxidans wurde das Indol-Produkt direkt aus den Anilinen und Ketonen durch eine Kondensations-CDC-Kaskade erhalten (Schema 3).



Schema 3. Palladiumkatalysierte aerobe oxidative Cyclisierung von *N*-Aryliminen mit CDC.

Mechanistische Studien offenbarten einen $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^0$ -Redox-Prozess: Zuerst kommt es zu einer elektrophilen Palladierung des nukleophilen Enamines, das in situ durch Tautomerie des Imins entsteht, mit nachfolgender Deprotonierung. Der resultierende Palladium-Komplex **B** eignet sich zur elektrophilen aromatischen Palladierung mithilfe einer konzentrierten Metallierung/Deprotonierung (concerted metalation-deprotonation, CMD). Nachfolgende reduktive Eliminierung liefert ein 3*H*-Indol und nach Tautomerie das Indol-Produkt sowie einen Pd^0 -Komplex, der durch Sauerstoff und HOAc reoxidiert werden kann (Schema 4).

Zusammenfassend hat die Gruppe um Yoshikai eine milde und effiziente Methode zur Synthese von polyfunktionalisierten Indolen mithilfe palladiumkatalysierter aerober



Schema 4. Vorgeschlagener Katalysezyklus der palladiumkatalysierten Indol-Synthese mit CDC.

oxidativer Cyclisierung von *N*-Aryliminen entwickelt. Dieser Ansatz, der sich den gleichen retrosynthetischen Schnitt wie die Fischer-Indol-Synthese zunutze macht, hat zahlreiche Vorteile gegenüber dem klassischen Prozess (Tabelle 1).

Tabelle 1: Vergleich der Fischer-Indol-Synthese und Yoshikais Indol-Synthese.

	Fischer-Indol-Synthese	Yoshikais Indol-Synthese
Startmaterial	Hydrazine + Ketone/Aldehyde	Aniline + Ketone
Ausbeuten	hoch	hoch
System	sauer	neutral
Katalysator	billig	teuer, Schwermetall
skalierbar	ja	ja
Kompatibilität	gut	gut
Atomökonomie	–NH ₃	–H ₂ O
Anwendung	Totalsynthese, Industrie	noch keine

Weitere Studien sollten sich auf das Erreichen höherer Umsatzzahlen fokussieren, um die Synthese noch interessanter für industrielle Prozesse zu gestalten. Zukünftige Untersuchungen dürften neue Anwendungen für die Synthese von komplexen Molekülen erschließen, besonders im Bereich der medizinischen Chemie und Materialwissenschaften.

Eingegangen am 28. Juni 2012
Online veröffentlicht am 17. August 2012

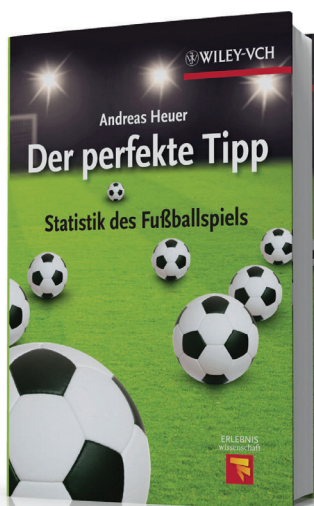
- [1] a) E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241–2245; b) B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1982**; c) W. Gribble, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 145–172.
- [2] G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911.
- [3] Aktuelle Übersichtsartikel über CDC: a) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335–344; b) C. J. Scheuermann, *Chem. Asian J.*

- 2010, 5, 436–451; c) C. Yeung, V. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; d) X. Bugaut, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7618–7620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7479–7481.
- [4] Beispiele: a) B. Åkermark, L. Eberson, E. Jonsson, E. Pettersson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1365–1367; b) H.-J. Knölker, N. O'Sullivan, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10893–10908; c) H. Hagelin, J. D. Oslob, B. Åkermark, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2413–2416; d) H.-J. Knölker, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 8–13.
- [5] a) S. Würtz, S. Rakshit, J. J. Neumann, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7340–7343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7230–7233; b) J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, S. Würtz, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7298–7303.
- [6] Z. Shi, C. Zhang, S. Li, D. Pan, S. Ding, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4642–4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4572–4576.
- [7] R. Bernini, G. Fabrizi, A. Sferrazza, S. Cacchi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8222–8225; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8078–8081.
- [8] W. Yu, Y. Du, K. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2417–2420.
- [9] Z.-H. Guan, Z.-Y. Yan, Z.-H. Ren, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2823–2825.
- [10] Y. Wei, I. Deb, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9098–9101.

Neugierig?



Sachbücher von WILEY-VCH



ANDREAS HEUER

Der perfekte Tipp Statistik des Fußballspiels

ISBN: 978-3-527-33103-1
September 2012 327 S. mit 101 Abb.
Gebunden € 24,90



Gibt es »Angstgegner«? Lässt sich der »Heimvorteil« messen? Welchen Einfluss hat der Trainer? Höchste Zeit, dass ein Spezialist einmal Licht ins Dunkel bringt: Andreas Heuer ist nicht nur Professor für Physikalische Chemie, sondern beschäftigt sich seit Jahren mit Fußballstatistiken und ist Sportfans wegen seines Nebenjobs als Fußballkolumnist auf *Spiegel Online* bekannt.

Sein Buch ist außerordentlich aufschlussreich für jene, die wissen wollen, was dran ist an den Statistiken, die Fußballfans tagtäglich zugemutet werden und es tröstet all diejenigen, die schon immer gewusst haben, dass der »wahre Meister« nicht unbedingt an der Tabellenspitze zu finden sein muss. Kurz: Dieses Buch gibt wissenschaftliche Antworten, wo sonst nur Kommentatoren im Kaffeesatz lesen.



WILEY-VCH

Wiley-VCH • Tel. +49 (0) 62 01-606-400
Fax +49 (0) 62 01-606-184
E-Mail: service@wiley-vch.de

www.wiley-vch.de/sachbuch

Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: August 2012