

Goldkatalysierte C-H-Anellierung von Anthranilen mit Alkinen: flexible, atomökonomische Synthese ungeschützter 7-Acyliindole

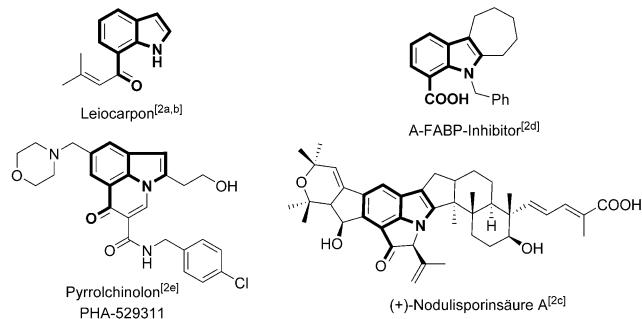
Hongming Jin, Long Huang, Jin Xie, Matthias Rudolph, Frank Rominger und A. Stephen K. Hashmi*

Abstract: Die goldkatalysierte C-H-Anellierung von Anthranilderivaten mit Alkinen eröffnet eine einfache, flexible und atomökonomische einstufige Route zu ungeschützten 7-Acyliindolen. Über eine α -Iminogoldcarben-Zwischenstufe, die in einer intermolekularen Reaktion generiert wird, erfolgt eine ortho-Aryl-C-H-Funktionalisierung zur Zielverbindung. Die Transformation zeichnet sich durch ein breites Substratspektrum und milde Bedingungen aus. Darüber hinaus stellen die erhaltenen Indole eine vielseitige Plattform für den Aufbau verschiedenster Indolyl-Grundgerüste dar.

Das Indol-Grundgerüst hat aufgrund seines häufigen Vorkommens in Naturstoffen, Materialien und Wirkstoffen erhebliche Aufmerksamkeit erfahren.^[1] Dabei dienen die 7-Acyliindole nicht nur als eine Klasse bioaktiver Moleküle (Schema 1), sondern auch als Schlüsselbausteine mit ortho-

lung einer allgemeinen Synthesestrategie zum effizienten Aufbau verschiedener 7-Acyliindolgerüste sehr wünschenswert.

In den letzten Jahren hat die übergangsmetallkatalysierte Synthese funktionalisierter Indole eine beträchtliche Entwicklung durchlaufen.^[1f,4] Insbesondere die Goldkatalyse^[5,6,7e] hatte einen starken Einfluss auf dieses Gebiet der Synthesechemie. Eine auf α -Iminogoldcarbenen als elektrophilen Schlüsselintermediaten beruhende goldkatalysierte intramolekulare Anellierung von 2-Alkinylarylaziden eröffnete z. B. einen effizienten Zugang zu Indolyl-^[6b,d] und Pseudoindoxyl-Grundgerüsten.^[6a,c] Der Zugang zu α -Iminogoldcarbenen über einen intramolekularen Nitrentransfer kann jedoch die allgemeine Anwendbarkeit und die Flexibilität bezüglich der erhaltenen Produkte einschränken. Angesichts dieses Nachteils wäre ein intermolekularer Weg zur Generierung eines Goldnitrens auf dem Weg zu funktionalisierten heterocyclischen Verbindungen eine attraktive Strategie. Im Kontext dieses Prinzips gelang Davies et al. und Ye et al. eine goldkatalysierte intermolekulare Cycloaddition zur Herstellung polysubstituierter Oxazole^[7a,b] und Pyrrole.^[7c] Kürzlich wurden von Ye und Mitarbeitern über die goldkatalysierte intermolekulare Umsetzung von Benzylaziden mit Inamiden berichtet.^[7d] Jedoch waren die durch den intermolekularen Ansatz produzierten α -Iminogoldcarbene bislang auf polarisierte Alkine beschränkt. Inspiriert durch diese Berichte und in Fortsetzung unserer Arbeiten zur Indolchemie,^[8] hofften wir, dass eine goldkatalysierte intermolekulare Umsetzung von Anthranil mit Alkinen α -Iminogoldcarben-Intermediate generieren könnte. Basierend auf der hohen Elektrophilie des α -Iminogoldcarbens ergäbe eine intramolekulare ortho-Aryl-C-H-Insertion dann die gewünschten 7-Formyliindole (Schema 2). Hier berichten wir über unsere Resultate zur neuen goldkatalysierten C-H-Anellierung von Anthranilen



Schema 1. Ausgewählte bioaktive Verbindungen mit 7-Acyliindolmotiv.

gonaler chemischer Reaktivität.^[2] Klassische Methoden,^[3] wie z. B. die Fischer-, die Larock- oder die Bartoli-Synthese, sind jedoch meist wenig tolerant bezüglich funktionellen Gruppen, und die Schwierigkeiten bei der Einführung einer Formyl- oder Acylgruppe machen den Aufbau eines 7-Acyliindols zu einer Herausforderung. Daher wäre die Entwick-

[*] H. Jin, L. Huang, J. Xie, M. Rudolph, F. Rominger,

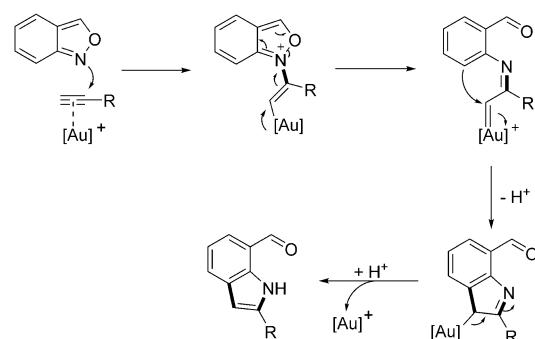
Prof. A. S. K. Hashmi

Institut für Organische Chemie, Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: hashmi@hashmi.de

Prof. A. S. K. Hashmi

Chemistry Department, Faculty of Science, King Abdulaziz University
Jeddah 21589 (Saudi-Arabien)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201508309> zu finden.



Schema 2. Geplante goldkatalysierte Anellierung von Anthranilen mit Alkinen.

mit Alkinen unter milden Bedingungen. Selbst mit Inamiden, nicht-polarisierten Alkinen und internen Alkinen verläuft die Reaktion glatt. Der Prozess erlaubt eine einfache, flexible und atomökonomische Synthese von 7-Acylindolyl-Grundgerüsten.

Zunächst führten wir ein Screening der Reaktionsbedingungen mit dem Inamid **1a** durch, weil solche Substrate aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften normalerweise eine hohe Reaktivität in goldkatalysierten Reaktionen zeigen (Tabelle 1).^[7a–d, 9] Die Umsetzung des Inamides **1a** und des

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]

Eintrag	Katalysator	Lösungs- mittel	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]
1	–	ClCH ₂ CH ₂ Cl	RT	n.d.
2	Ph ₃ PAuCl/AgNTf ₂	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0	36
3	JohnPhosAuCl/AgNTf ₂	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0	49
4	‘BuXPhosAuCl/AgNTf ₂	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0	33
5	(ArO) ₃ PAuCl ^[d] /AgNTf ₂	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0	64
6	AuBr ₃	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0	35
7	IPrAuCl/AgNTf ₂	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0	73
8	IPrAuCl/AgNTf ₂	ClCH ₂ CH ₂ Cl	–20	84
9	IPrAuCl/AgSbF ₆	ClCH ₂ CH ₂ Cl	–20	74
10	IPrAuCl/AgBF ₄	ClCH ₂ CH ₂ Cl	–20	58
11	IPrAuCl/AgOTf	ClCH ₂ CH ₂ Cl	–20	32
12	IPrAuCl/AgNTf ₂	PhCF ₃	–20	90 (85) ^[d]
13	IPrAuCl/AgNTf ₂	PhMe	–20	81
14	IPrAuCl/AgNTf ₂	PhCl	–20	71
15	IPrAuCl/AgNTf ₂	CH ₂ Cl ₂	–20	72
16	IPrAuCl/AgNTf ₂	CH ₃ CN	–20	22
17	IPrAuCl/AgNTf ₂	THF	–20	46
18	IPrAuCl/AgNTf ₂	Et ₂ O	–20	30

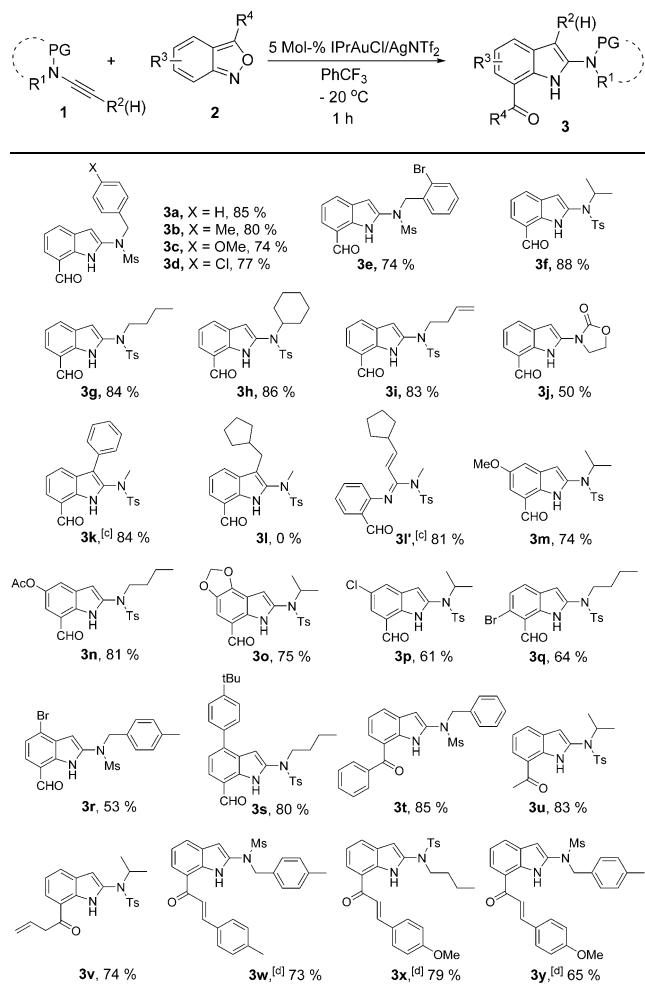
[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.2 mmol); eine Lösung (1 mL) von **1a** wurde in 3 min zu einer Lösung (1 mL) von **2a** und dem Katalysator bei der entsprechenden Temperatur gegeben, Reaktionszeit 1 h. [b] Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit 4-(Dimethylamino)benzaldehyd als internem Standard bestimmt. n.d. = nicht detektiert.

[c] Ar = 2,4-Di-*tert*-butylphenyl. [d] Isolierte Ausbeute.

Anthranils **2a** mit Ph₃PAuCl/AgNTf₂ bei 0°C ergab das erwartete Produkt **3a** in 36% Ausbeute (Eintrag 2). Das Kontrollexperiment ohne Katalysator zeigte selbst bei Raumtemperatur keine Reaktion (Eintrag 1). Unter den getesteten Gold-Katalysatoren zeigte der mit einem NHC-Liganden (Eintrag 7) eine höhere Aktivität als derjenige mit einem Phosphan- oder Phosphitliganden (Einträge 3–5). Auch AuBr₃ erwies sich als weniger effizient (Eintrag 6). Die Ausbeute stieg bei Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf –20°C auf 84% an (Eintrag 8). Durch ein Screening verschiedener Silbersalze (Einträge 9 und 10) und Lösungsmittel (Einträge 11–18) konnte eine weitere Verbesserung erreicht werden. Letztendlich konnten mit 5 Mol-% IPrAuCl/AgNTf₂ als Katalysator in PhCF₃ bei –20°C bis zu 90% Ausbeute an **3a** gewonnen werden (Eintrag 12).

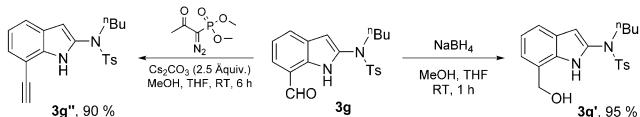
Unter den optimierten Bedingungen wurde die Anwendungsbreite der Reaktion untersucht (Tabelle 2). Die Inami-

Tabelle 2: Anwendungsbreite der Synthese von Anthranilen mit Inamiden.^[a,b]



[a] Reaktionsbedingungen: **1** (0.3 mmol), **2** (0.2 mmol); eine Lösung (1 mL) von **1** wurde in 3 min zu einer Lösung (1 mL) von **2** und 5 Mol-% IPrAuCl/AgNTf₂ bei –20°C gegeben, dann wurde die Mischung für 1 h gerührt. [b] Isolierte Ausbeuten. [c] Reaktionstemperatur: 65°C; 4 Å MS. [d] Eine Mischung von ClCH₂CH₂Cl (0.5 mL) und PhCF₃ (1.5 mL) als Lösungsmittel.

de reagierten in exzellenten bis moderaten Ausbeuten (**3a**–**3j**). Verschiedenste Substituenten am Stickstoffatom des Inamids erwiesen sich als kompatibel. 7-Formylindol **3e**, das aus *N*-(2-Bromophenyl)inamid in guter Ausbeute zugänglich ist, stellt eine mögliche Vorstufe für die Synthese von 1,2-anellierten Indolen nach einer Vorschrift von Perumal et al. dar.^[4g] Unter den getesteten Schutzgruppen am Inamid gingen neben Tosyl- und Mesyl- auch Oxazolidinon-abgeleitete Inamide die Anellierung zum Produkt **3j** in moderaten Ausbeuten ein. Interne Inamide wurden ebenfalls untersucht. Während das Produkt **3k** aus dem phenylsubstituierten Inamid in guter Ausbeute erhalten wurde, ergab das alkylsubstituierte Inamid das ungesättigte Produkt **3l** anstelle von **3k**. Verschiedene substituierte Anthranile wurden zur Synthese von diversen 7-Acylindolen verwendet (**3m**–**3y**). Wegen der milden Reaktionsbedingungen wurden viele funktionelle Gruppen wie Chloride (**3p**), Bromide (**3q**, **3r**),



Schema 5. Anwendung in der Herstellung verschiedener 7-substituierter Indole.

gen von 7-Acyliindolen. Beispielsweise ergab die Reduktion von **3g** das 7-alkylierte Produkt **3g'**, und das ungeschützte 7-Alkinylindol **3g''** konnte bequem in ausgezeichneter Ausbeute über eine Seyerth-Gilbert-Homologisierung erhalten werden (Schema 5).

Zusammenfassend wurde eine neue, kurze und atomökonomische Synthese von 7-Acyliindolen über eine goldkatalysierte C-H-Anellierung von Anthranilen mit Alkinen entwickelt. Die Anwendungsbreite ist bemerkenswert, und die milden Reaktionsbedingungen tolerieren unterschiedlichste funktionelle Gruppen, was die Bedeutung der neuen Methode für die Synthese zusätzlich unterstreicht. Die erhaltenen Indole sind hochinteressante Synthesebausteine, z.B. für die Synthese von 7-substituierten Indolyl- und kondensierten Indolyl-Grundgerüsten. Basierend auf der Verfügbarkeit der Edukte und dem enormen Zugewinn an molekularer Komplexität glauben wir, dass diese Methode ein wichtiges Synthesewerkzeug darstellen wird.

Danksagung

H.J. dankt dem CSC (Chinese Scholarship Council) für ein Promotionsstipendium. L.H. promoviert mit Unterstützung des Heinz Goetze Memorial Fellowship Program der Athenaeum Foundation.

Stichwörter: Alkine · C-H-Funktionalisierung · Goldcarbenoide · Goldkatalyse · Indole

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 794–797
Angew. Chem. **2016**, *128*, 804–808

- [1] a) R. J. Sundberg in *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, **1970**; b) J. E. Saxton, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 559; c) Q. Ye, Y.-H. Li, Y.-M. Song, X.-F. Huang, R.-G. Xiong, Z. Xue, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3618; d) J. Landwehr, S. George, E.-M. Karg, D. Poeckel, D. Steinhilber, R. Troschuetz, O. Werz, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4327; e) W. Zhu, Y. Wu, S. Wang, W. Li, X. Li, J. Chen, Z.-S. Wang, H. Tian, *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 756; f) M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29.
- [2] a) M. P. Moyer, J. F. Shiurba, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5106; b) F. D. Monache, R. D. Benedetto, M. A. De Moraes e Souza, P. Sandor, *Gazz. Chim. Ital.* **1990**, *120*, 387; c) A. B. Smith III, L. Kürti, A. H. Davulcu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2167; d) T. Barf, F. Lahmann, K. Hammer, S. Haile, E. Axen, C. Medina, J. Uppenberg, S. Svensson, L. Rondahl, T. Lundback, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1745; e) J. A. Nieman, S. K. Nair, S. E. Heasley, B. L. Schultz, H. M. Zerth, R. A. Nugent, K. Chen, K. J. Stephanski, T. A. Hopkins, M. L. Knechtel, N. L. Oien, J. L. Wieber, M. W. Wathen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3039.
- [3] a) E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241; b) G. Bartoli, F. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron*

Lett. **1989**, *30*, 2129; c) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689; d) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.

- [4] Übergangsmetallkatalysierte Synthesen von Indolen: a) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; b) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9786; c) D. Shu, W. Song, X. Li, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3237; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3319; d) B. Liu, C. Song, C. Sun, S. Zhou, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16625; e) D. Shan, Y. Gao, Y. Jia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4902; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5002; f) J. S. Alford, J. E. Spangler, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11712; g) C. Wang, H. Sun, Y. Fang, Y. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5795; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5907; h) D. Zhao, Z. Shi, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12426; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12652; i) L. Zheng, R. Hua, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2352; j) G. Zhang, H. Yu, G. Qin, H. Huang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4331; k) S. E. Kiruthika, P. T. Perumal, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 484; l) S. G. Dawande, V. Kanchupalli, J. Kalepu, H. Chennamsetti, B. S. Lad, S. Katukojvala, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4076; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4160; m) C. Jones, Q. Nguyen, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 785; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 804; n) T. Miura, Y. Funakoshi, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2272; o) U. Sharma, R. Kanherla, T. Naveen, S. Agasti, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11895; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 12089; p) N. Jana, F. Zhou, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6738.
- [5] Übersichten zur Goldkatalyse: a) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395; c) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239; d) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266; e) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448; f) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864; g) H.-S. Yeom, S. Shin, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966; h) L. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877.
- [6] Beispiele von goldkatalysierten intramolekularen Nitrentransfers zur Synthese von Indolyl- und Pseudoindoxyl-Grundgerüsten: a) A. Wetzel, F. Gagossz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7354; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7492; b) B. Lu, Y. Luo, L. Liu, L. Ye, Y. Wang, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8508; c) N. Li, T.-Y. Wang, L.-Z. Gong, L. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3585; d) C.-H. Shen, Y. Pan, Y.-F. Yu, Z.-S. Wang, W. He, T. Li, L.-W. Ye, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *795*, 63.
- [7] Goldkatalysierte intermolekulare Synthesen von heterocyclischen Grundgerüsten: a) P. W. Davies, A. Cremonesi, L. Dumitrescu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8931; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9093; b) E. Chatzopoulou, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8617; c) A.-H. Zhou, Q. He, C. Shu, Y.-F. Yu, S. Liu, T. Zhao, W. Zhang, X. Lu, L.-W. Ye, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1265; d) C. Shu, Y.-H. Wang, B. Zhou, X.-L. Li, Y.-F. Ping, X. Lu, L.-W. Ye, J. Am. Chem. Soc. **2015**, *137*, 9567; e) Y. Wang, L. Liu, L. Zhang, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 739.
- [8] a) W. Yang, T. Wang, Y. Yu, S. Shi, T. Zhang, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1523–1528; b) A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6576–6580; c) T. Wang, S. Shi, D. Pflästerer, E. Rettenmeier, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 292.
- [9] a) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2902; b) E. Rettenmeier, A. M. Schuster, M. Rudolph, F. Rominger, C. Gade, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5880; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5993; c) X.-N. Wang, H.-S. Yeom, L.-C. Fang, S. He, Z.-X. Ma, B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560.
- [10] CCDC 1415770 (**3q**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.

- [11] M. Najafi, *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 291.
[12] Siehe Tabelle S1 in den Hintergrundinformationen für Details.
[13] D. S. Black, N. Kumar, P. S. R. Mitchell, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2464.
[14] a) D. S. C. Black, A. J. Ivory, P. A. Keller, N. Kumar, *Synthesis* **1989**, 322; b) M. Adib, M. H. Sayahia, *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 207; c) H. McNab, D. J. Nelson, E. J. Rozgowska, *Synthesis* **2009**, 2171; d) L. Yin, S. Lucas, F. U. Kazmaier, Q. Hu, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6629.

Eingegangen am 5. September 2015
Online veröffentlicht am 26. November 2015
