

Die Eisen-katalysierte intramolekulare C(sp²)-H-Aminierung

Isabel T. Alt und Bernd Plietker*

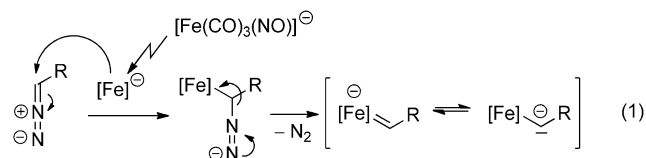
In memoriam Peter Hofmann

Abstract: Der nukleophile Fe-Komplex Bu₄N[Fe(CO)₃(NO)] (TBA[Fe]) katalysiert die direkte intramolekulare C-H-Aminierung von α -Azidobiarylen oder (Azidoaryl)alkenen zu den entsprechenden Carbazolen und Indolen unter milden Reaktionsbedingungen mit geringen Mengen an Katalysator. Dies und die breite Toleranz für funktionelle Gruppen machen dieses Protokoll zu einer attraktiven Alternative zu den etablierten Edelmetall-basierenden Verfahren.

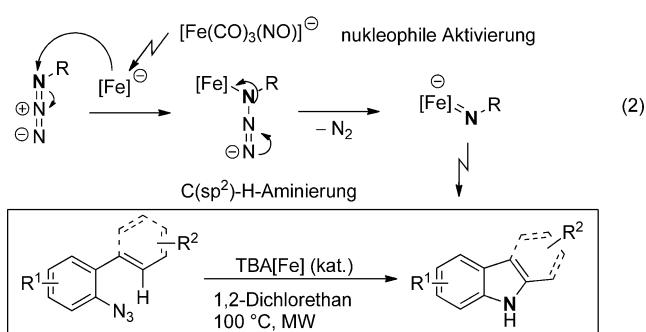
Trotz signifikanter Fortschritte gehört die direkte C-H-Aktivierung zu einem der anspruchsvollsten Forschungsgebiete der metallorganischen Katalyse.^[1] Abgesehen von oxidativen Prozessen ist die Aktivierung von Diazoverbindungen oder auch Aziden eine interessante Alternative. Während im erstgenannten Verfahren üblicherweise stöchiometrische Mengen an Oxidationsmitteln verwendet werden, fällt bei den letztgenannten Verfahren nur N₂ als zusätzliches Produkt an. Eine Vielzahl von metallkatalysierten Verfahren zur Aktivierung von Diazoverbindungen wurde beschrieben;^[2] demgegenüber ist die entsprechende elektrophile Azidaktivierung als Teilreaktion einer C-H-Aminierung bislang hauptsächlich begrenzt auf Edelmetall-basierende Katalysatoren.^[3–5] Hier berichteten kürzlich die Gruppen um Driver^[4] und Betley^[5] erstmalig über elegante Prozesse mit Rh₂(+II)- oder Fe(+I)-Katalysatoren.

Seit einigen Jahren ist unsere Gruppe an Katalysen mit dem nukleophilen Fe-Komplex Bu₄N[Fe(CO)₃(NO)] (TBA[Fe]) interessiert.^[6] Wir konnten zeigen, dass der elektronenreiche Komplex Diazoester für katalytische Carben-Transfer-Reaktionen aktiviert [Gl. (1), Abbildung 1],^[6k] eine Klasse von Reaktionen, die üblicherweise durch oxidierte Metallsalze katalysiert wird.^[2] In diesem Zusammenhang untersuchten wir nun C-H-Aktivierungen unter Verwendung nukleophiler Fe-Komplexe. Mit Blick auf den kürzlich entdeckten Mechanismus der Diazoesteraktivierung fragten wir uns, ob wir diesen Mechanismus auch auf die Aktivierung von Aziden übertragen könnten. Wir präsentieren hier die erfolgreiche Umsetzung dieses Konzepts einer metallkatalysierten nukleophilen Azidaktivierung und berichten über die Anwendung in der katalytischen intramolekularen C(sp²)-H-Aminierung zu unterschiedlich substituierten Carbazolen und Indolen [Gl. (2), Abbildung 1].

Frühere Arbeiten:



Diese Arbeit:

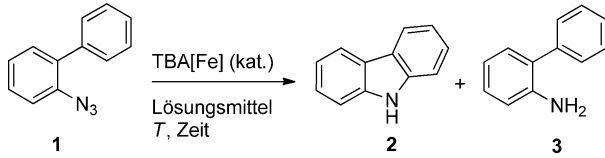
Abbildung 1. TBA[Fe]-katalysierte C(sp²)-H-Aminierung.

In Anlehnung an Drivers Berichte zur Rh-katalysierten Carbazol-^[4c] und Indolsynthese^[4a,b] wählten wir 2-Azidobiphenyl **1** als Substrat zur Entwicklung und – falls erfolgreich – zur Referenzierung unserer katalytischen Transformation. Wir übernahmen die Bedingungen der TBA[Fe]-katalysierten Carben-Transfer-Reaktion^[6k] als Ausgangspunkt für die Umsetzung des Azids **1** (Tabelle 1).

Die ersten Ergebnisse waren eher ernüchternd: Die Reaktion lieferte zwei Hauptprodukte, das gewünschte Carbazol **2** und das Amin **3** (Nr. 1, Tabelle 1). Weiterführende Studien zeigten, dass Lösungsmittel und Liganden die Produktverteilung stark beeinflussten. Während die Zugabe von Liganden zu einem Umsatzeinbruch führte, führten ein Wechsel des Lösungsmittels und die Feinjustierung der Reaktionstemperatur zu einer bevorzugten Bildung des gewünschten Carbazols **2**. Die besten Resultate wurden unter Verwendung von nur 5 Mol-% TBA[Fe] in 1,2-Dichlorethan bei 100 °C nach 68 h erhalten. In Abwesenheit des Fe-Komplexes wurden nur sehr geringe Umsätze beobachtet. An diesem Punkt hofften wir, durch die Verwendung von Mikrowellenstrahlung einen effizienteren Energietransfer zu erreichen. In der Tat zeigte sich, dass nach 1 h unter Mikrowelleneinstrahlung (200 W, 100 °C) mit nur 2.5 Mol-% Katalysator unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen der vollständige Umsatz von **1** unter Bildung des Carbazols **2** (isoliert in 78% Ausbeute) möglich ist. Nebenprodukte dieser Reaktion wie das

[*] M. Sc. I. T. Alt, Prof. Dr. B. Plietker
Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
E-Mail: bernd.plietker@oc.uni-stuttgart.de

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201510045> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der TBA[Fe]-katalysierten C(sp²_{ar})-H-Aminierung.^[a]


Nr.	Kat. (Mol-%)	Lösungsmittel	t [h]	T [°C]	Ums. [%] ^[b] (2/3)
1	10	CH ₂ Cl ₂	16	80	5:5
2	10	CHCl ₃	16	80	5:5
3	10	1,2-Dichlorethan	16	80	28:5
4	10	1,2-Dichlorethan	16	100	47: < 5
5	5	1,2-Dichlorethan	16	100	52: < 5
6	5	1,2-Dichlorethan	68	100	71: < 5
7	5	1,2-Dichlorethan	1 (MW)	100	75:n.d.
8	2.5	1,2-Dichlorethan	1 (MW)	100	79:n.d.
9	1.25	1,2-Dichlorethan	1 (MW)	100	54:n.d.
10	0	1,2-Dichlorethan	1 (MW)	100	< 5:n.d.

[a] Alle Reaktionen wurden im 0.35-mmol-Maßstab in wasserfreien Lösungsmitteln (0.5 m) durchgeführt. [b] Umsätze wurden bestimmt durch analytische HPLC unter Verwendung von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard.

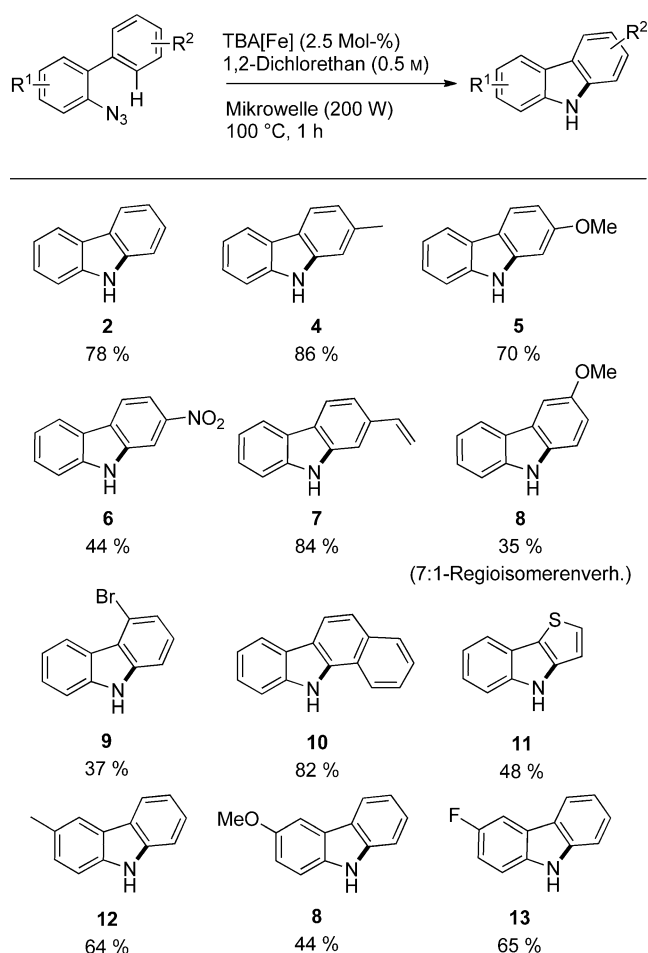
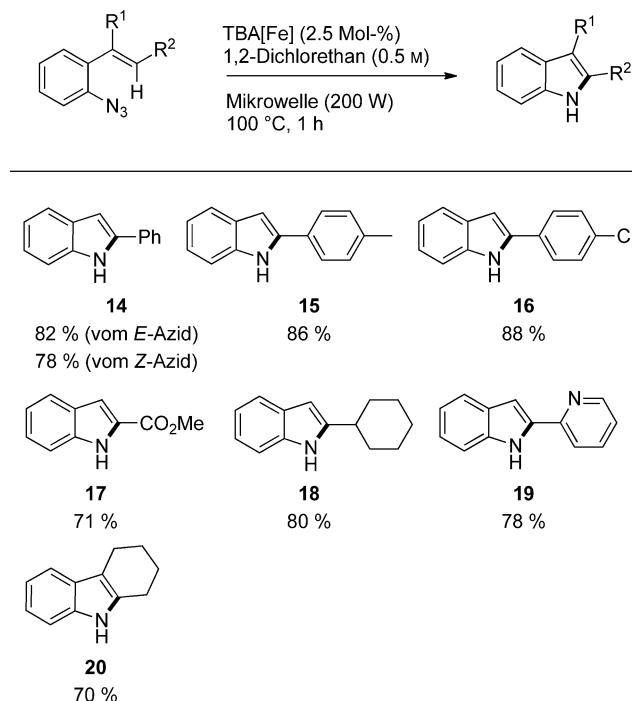
Amin **3** oder das durch Dimerisierung zweier Nitrenliganden gebildete Diazokupplungsprodukt waren nur in Spuren im ¹H-NMR-Spektrum der Reaktionsmischung sichtbar. In Abwesenheit des Katalysators fand auch unter diesen Bedingungen nur in Spuren ein Umsatz zum Produkt statt.

Eine anschließende Evaluierung der Anwendungsbreite dieser TBA[Fe]-katalysierten Nitreninsertion zeigte, dass die Bedingungen auf ein breites Substratspektrum übertragbar sind (Schema 1).

Unterschiedliche substituierte Carbazolderivate wurden in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten. Alkoxy-, Alkyl- und Nitrogruppen ebenso wie Halogenide sind kompatibel. Deutliche Substituenteneinflüsse wurden verzeichnet. Insbesondere die Position des Substituenten im Arylteil hatte einen profunden Effekt auf die Reaktivität. Während das Azid mit einer Methoxygruppe in *para*-Position zur C-C-Bindung zur Bildung des gewünschten Carbazols **5** führte (isoliert in 70 % Ausbeute), reagierte das isomere *meta*-Methoxy-substituierte Arylazid in nur 35 % Ausbeute zum Carbazol **8**. Dieses Produkt wurde als 7:1-Mischung zweier Regioisomere (*para/ortho*) gebildet. Diese Beobachtungen sind analog zu früheren Berichten in Rh-katalysierten Prozessen.^[4b,c]

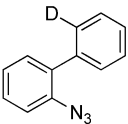
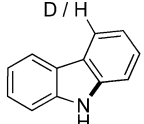
Nach diesen Resultaten wollten wir die Reaktion auf die analoge intramolekulare Aktivierung von C(sp²_{vinyl})-H-Bindungen ausweiten, die entsprechend zu substituierten Indolderivaten führen würde. Auch hier fanden wir, dass diese Reaktion unter quasi identischen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden kann (Schema 2).

Unterschiedliche Indolderivate wurden in einer glatt verlaufenden Cyclisierung erhalten. Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme (Azidoaryl)alkene sind unter den Bedingungen reaktiv und können in guten bis exzellenten Ausbeuten in die entsprechenden Indole überführt werden. *E*- und *Z*-konfigurierte Vinylazide sind ähnlich reaktiv und liefern z. B. das Indol **14** in 82 % bzw. 78 % Ausbeute ausge-

**Schema 1.** TBA[Fe]-katalysierte intramolekulare Carbazolsynthese.**Schema 2.** TBA[Fe]-katalysierte intramolekulare Indolsynthese.

hend vom entsprechenden *E*- bzw. *Z*-konfigurierten (Azidoaryl)alken. Darüber hinaus können sogar trisubstituierte Olefine erfolgreich zur Reaktion gebracht werden.

Die nichtkatalytische Nitren-Insertion in C-H-Bindungen war Gegenstand intensiver mechanistischer Untersuchungen.^[7] In den meisten Fällen wurden 2,6-(Bisphenyl)arylazide umgesetzt und die Regioselektivität der C-N-Bindungsbildung untersucht. Moderate kinetische Isotopeneffekte von 1.9:1 wurden berichtet.^[7c] Für die Rh-katalysierte C-H-Aminierung wurden identische Substrate umgesetzt, und Hammett-Analysen wurden durchgeführt, um einen fundierten Mechanismus zu postulieren.^[4c] In unseren früheren Arbeiten zur TBA[Fe]-katalysierten allylischen Aminierung^[6c] zeigte sich jedoch, dass zusätzliche *ortho*-Substituenten im Anilinderivat – wahrscheinlich aufgrund sterischer Effekte – die Reaktion inhibierten. Aus diesem Grund entschieden wir, in diesem Fall die kinetischen Isotopeneffekte unter Verwendung des monodeuterierten Arylazids **D-1** zu analysieren (Schema 3).

			
D-1		D-2	
Bedingungen	Isotopeneffekt	Ausbeute	
TBA[Fe] (2.5 Mol-%) 1,2-Dichlorethan (0.5 M) Mikrowelle (200 W) 100 °C, 1 h	$k_H/k_D = 1.63$	65 %	(1)
Xylol (0.35 M) 150 °C, 16 h	$k_H/k_D = 1.63$	80 %	(2)
Rh ₂ (O ₂ CC ₃ F ₄) ₄ (5 Mol-%) Toluol (0.5 M) 60 °C, 16 h	$k_H/k_D = 1.70$	62 %	(3)

Schema 3. Kinetische Isotopeneffekte in der TBA[Fe]-katalysierten (1), nichtkatalytischen (2) und Rh-katalysierten (3) Carbazolsynthese.

Ein moderater primärer Isotopeneffekt von 1.63:1 wurde beobachtet. Für den Fall der nichtkatalytischen Reaktion unter thermischen Bedingungen wurde ein identischer Isotopeneffekt gefunden, was darauf hindeutet, dass der TBA[Fe]-katalysierte Prozess einen ähnlichen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt hat, z.B. die Aktivierung oder Wanderung des Wasserstoffatoms im reaktiven Arylteil. Um diese Ergebnisse mit den von Driver veröffentlichten Resultaten vergleichen zu können, wurde das Substrat **D-1** unter Drivers Bedingungen umgesetzt. Wir beobachteten einen Isotopeneffekt von 1.70:1. Basierend auf diesen nahezu identischen Resultaten in der nichtkatalytischen sowie in der Rh- und Fe-katalysierten Aminierung schlagen wir den in Abbildung 2 gezeigten Mechanismus vor.

Das [Fe(CO)₃(NO)]-Anion **I** reagiert demzufolge mit dem Arylazid **II** unter N₂-Extrusion zur Fe-Nitren-Spezies **III**, die – wie durch die zwitterionische mesomere Grenzstruktur **IV** gezeigt – aufgrund der starken π -Akzeptorliganden am

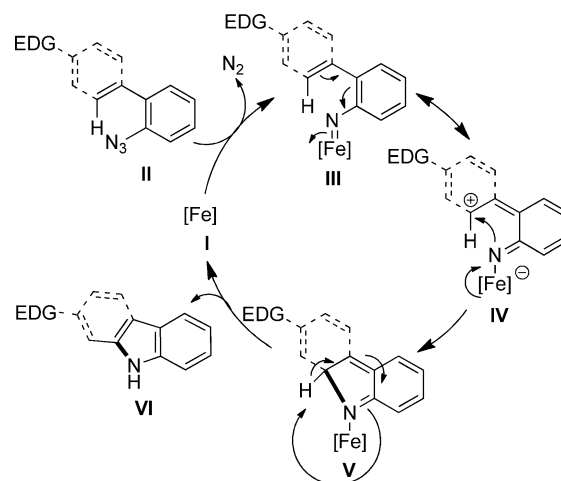


Abbildung 2. Mechanismusvorschlag.

Metallzentrum eine positive Partialladung am *ortho*- (oder homobenzylyischen) Kohlenstoffatom erzeugt. Metall-zu-Ligand-Ladungstransfer bereitet den C-N-Bindungsbildungsschritt zu **V** vor, woraus unter 1,5-H-Verschiebung das entsprechende Carbazol/Indol **VI** gebildet wird.

Wir berichten hier eine präparative einfache Fe-katalysierte intramolekulare C(sp²)-H-Aminierung von Arylaziden zu funktionalisierten Carbazolen und Indolen unter Verwendung von Bu₄N[Fe(CO)₃(NO)] als Katalysator. Gute Toleranz für funktionelle Gruppen und geringe Katalysatormengen sind Charakteristika dieses Verfahrens. Die nukleophile Aktivierung des Azids durch einen elektronenreichen Fe-Komplex ergänzt die bestehenden Verfahren, die im Wesentlichen auf der Verwendung von oxidierten Metallkatalysatoren basieren. Untersuchungen zur Anwendung in der Aminierung von C(sp³)-H- und C(sp³)-N₃-Bindungen werden momentan in unseren Laboren durchgeführt.

Experimentelles

Ein 10-mL-Mikrowellenrohr mit Magnetührstab wird unter einer N₂-Atmosphäre mit TBA[Fe] (0.009 mmol, 3.7 mg) und 1,2-Dichlorethan (0.7 mL) befüllt. Anschließend wird das entsprechende Azid (0.35 mmol) zugegeben. Die Mischung wird für 60 Minuten bei 100 °C mit Mikrowellen (200 W) bestrahlt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Danksagung

Für finanzielle Unterstützung danken wir der Landesgraduiertenstiftung Baden-Württemberg (Doktorandinnenstipendium für I.A.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Stichwörter: Azide · Carbazole · Eisen · Homogene Katalyse · Indole

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1519–1522
Angew. Chem. **2016**, 128, 1542–1545

- [1] a) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879; b) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731; c) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861; d) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174; e) L. Yang, H. Huang, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 3468; f) I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 3170.
- [2] a) M. P. Doyle, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 919; b) M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704; c) D. Gillingham, N. Fei, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4918.
- [3] a) K. Shin, H. Kim, S. Chang, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1040; b) O. Villanueva, N. M. Weldy, S. B. Blakey, C. E. MacBeth, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 6672.
- [4] a) B. J. Stokes, H. Dong, B. E. Leslie, A. L. Pumphrey, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7500; b) M. Shen, B. E. Leslie, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5056; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5134; c) B. J. Stokes, B. Jovanović, H. Dong, K. J. Richert, R. D. Riell, T. G. Driver, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3225; d) B. J. Stokes, K. J. Richert, T. G. Driver, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6442; e) B. J. Stokes, S. Liu, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4702; f) Q. Nguyen, K. Sun, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7262; g) A. L. Pumphrey, H. Dong, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5920; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6022; h) N. Jana, Q. Nguyen, T. G. Driver, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2781; i) C. Jones, Q. Nguyen, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 785; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 804; j) C. Kong, T. G. Driver, *Org. Lett.* **2015**, 17, 802.
- [5] a) E. R. King, T. A. Betley, *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 2361; b) E. R. King, E. T. Hennessy, T. A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4917; c) E. T. Hennessy, T. A. Betley, *Science* **2013**, 340, 591.
- [6] a) B. Plietker, *Iron Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1469; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1497; c) B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6053; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6200; d) B. Plietker, A. Dieskau, K. Möws, A. Jatsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 198; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 204; e) B. Plietker, A. Dieskau, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 775; f) M. Holzwarth, A. Dieskau, M. Tabassam, B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7251; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7387; g) M. S. Holzwarth, W. Frey, B. Plietker, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11113; h) M. Jegelka, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10417; i) A. P. Dieskau, M. S. Holzwarth, B. Plietker, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5048; j) A. P. Dieskau, M. S. Holzwarth, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 2423; k) M. S. Holzwarth, I. Alt, B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5351; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5447; l) J. E. M. N. Klein, B. Miehllich, J. Kästner, B. Plietker, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 7519; m) J. E. M. N. Klein, G. Knizia, B. Miehllich, J. Kästner, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 7254; n) C.-H. Lin, D. Pursley, J. E. M. N. Klein, J. Teske, J. A. Allen, F. Rami, A. Köhn, B. Plietker, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 7034.
- [7] a) C. D. Campbell, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 537; b) P. A. Lehman, R. S. Berry, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8614; c) R. J. Sundberg, D. W. Gillespie, B. A. DeGraff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6193; d) M.-L. Tsao, N. Gritsan, T. R. James, M. S. Platz, D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9343.

Eingegangen am 28. Oktober 2015

Online veröffentlicht am 9. Dezember 2015