

Goldkatalyse

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201606043
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201606043

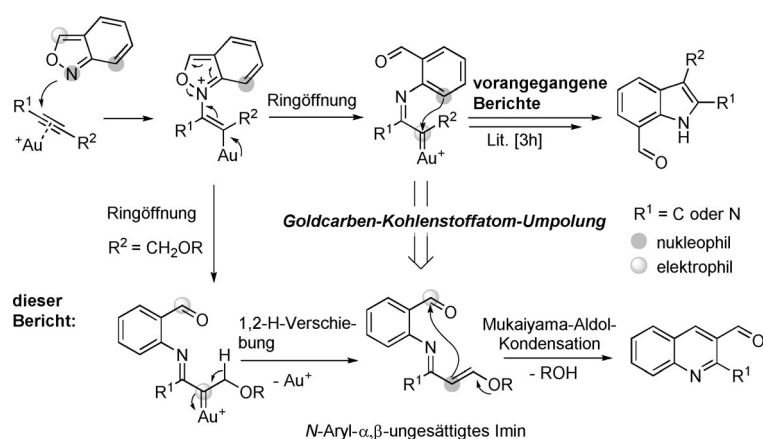
Gold-katalysierte Synthese von Chinolinen aus Propargylsilylethern und Anthranilen über die Umpolung eines Goldcarben-Kohlenstoffatoms

Hongming Jin, Bin Tian, Xinlong Song, Jin Xie,* Matthias Rudolph, Frank Rominger und A. Stephen K. Hashmi*

Abstract: Die Gold-katalysierte Kaskaden-Anellierung propargylischer Silylether mit Anthranilen verläuft sequenziell über eine Ringöffnung/1,2-H-Verschiebung/Protodesaurierung/Mukaiyama-Aldol-Cyclisierung. Dieses Protokoll bietet einen regiospezifischen und modularen Zugang zu 2-Aminochinolinen und anderen Chinolinderivaten unter milden Bedingungen bei guter Kompatibilität mit funktionellen Gruppen. Die Reaktionen gelingen im Gramm-Maßstab, was den präparativen Nutzen der Methode unterstreicht. Die Vielseitigkeit der erhaltenen Molekülgerüste wurde anhand nützlicher Folge-reaktionen demonstriert.

Die jüngsten Entwicklungen bei Gold-katalysierten Tandem-Transformationen^[1] führten zu atom- und stufenökonomischen Synthesemethoden für komplexe heterocyclische Molekülgerüste, die durch klassische Methoden nur schwer zugänglich sind. Diesen Prinzipien folgend, ermöglicht der Gold-katalysierte intramolekulare Nitren-Transfer auf benachbarte Dreifachbindungen einen effizienten Zugang zu Pyrrolen,^[2a,b] Indolen,^[2c-g] Imidazolen,^[2h] Pyridinen,^[2i] Isochinolinen^[2j,k] und Chinolinen.^[2l,m] Gold-katalysierte formale [3+2]-Anellierungen von Nitrenoiden mit Alkinen erlauben außerdem flexiblere Routen zu aza-heterocyclischen Gerüsten.^[3] Beispielsweise liefert die von Davies und Mitarbeitern^[3a] publizierte, Gold-katalysierte intermolekulare Reaktion von Iminopyridiniumylen und Inamiden mit hoher Effizienz polysubstituierte Oxazole. Den Arbeitsgruppen von Ye,^[3c] Liu^[3d] und Huang^[3e,f] gelang jeweils die Gold-katalysierte Synthese von 2-Aminopyrrolen aus Isoxazolen oder 2*H*-Azirinen als Nitren-Vorstufen. Kürzlich berichteten wir über eine Gold-katalysierte C-H-Anellierung von Anthranilen mit Alkinen

für den raschen Aufbau von 7-Acylindolyl-Gerüsten^[3h] durch die Nutzung der Eigenschaft von Anthranil, als potientes Binukleophil zu agieren (Schema 1, oberer Teil). Bemerkenswerterweise beruhen alle oben genannten Studien auf α -Imino-Goldcarbenen als elektrophile Schlüsselintermediate der Route zu den Aza-Heterocyclen.^[1k] Bei internen Alkinen mit benachbarten Methylengruppen reagieren die α -Imino-Goldcarbene für gewöhnlich über eine 1,2-Hydridverschiebung/Desaurierung rasch zu α,β -ungesättigten Iminen.^[3g,h] Soweit wir wissen, und obwohl ein verwandter Umlagerungsprozess von Zhang et al. publiziert wurde,^[4] ist bisher



Schema 1. Oberer Teil: Unsere vorangegangenen Arbeiten zur Gold-assistierten Synthese von 7-Acylindolen über die Generierung von α -Imino-Goldcarbenoiden aus Anthranilen. Unterer Teil: Die neue Reaktion von Anthranilen mit propargylischen Ethern.

kein Gold-katalysierter Aufbau von Aza-Heterocyclen über eine 1,2-H-Verschiebung^[2a] auf ein α -Imino-Goldcarben bekannt.

Das Chinolin-Motiv ist eine wichtige Teilstruktur zahlreicher Naturstoffe,^[5a-c] pharmazeutisch wichtiger Moleküle^[5d] und funktioneller Materialien.^[5e,f] Insbesondere 2-Aminochinolone zeigen verschiedenste biologische Aktivitäten^[6] und wurden als BACE1-Inhibitoren (BACE1 = beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) für die Therapie der Alzheimer-Erkrankung identifiziert.^[7] Im Vergleich zu den vielen Methoden zur Herstellung von Chinolinen^[8] ist ein direkter Zugang zu 2-Aminochinolinen aus leicht zugänglichen Edukten selten.^[9] Die nach wie vor dominierende Route fokussiert sich auf die C2-Aminierung von Chinolinen, die für gewöhnlich sehr harsche Bedingungen und spezifische

[*] M. Sc. H. Jin, M. Sc. B. Tian, M. Sc. X. Song, Dr. J. Xie, Dr. M. Rudolph, Dr. F. Rominger, Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Organisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: xj850626@163.com
hashmi@hashmi.de

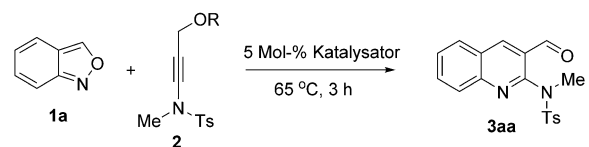
Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Chemistry Department, Faculty of Science
King Abdulaziz University (KAU)
21589 Jeddah (Saudi-Arabien)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201606043> zu finden.

Aminierungsreagentien benötigt.^[10] Daher besteht Bedarf an einem einfachen, allgemeinen und umweltschonenden Zugang zu 2-Aminochinolin. In Fortsetzung unserer vorangehenden Untersuchungen im Bereich der Goldkatalyse^[3b,11] berichten wir hier über eine neue Gold-katalysierte Kaskaden-Anellierung von Anthranilen^[11e] und propargylischen Silylethern, die eine regiospezifische und konvergente Synthese von 2-Aminochinolin und Chinolin-Derivaten unter milden Bedingungen ermöglicht (Schema 1, unterer Teil). Dieses Reaktivitätsmuster nutzt die Nukleophilie der in situ generierten *N*-Aryl- α,β -ungesättigten Imine (dies wird über die Umpolung des im Fall der Indol-Bildung elektrophilen Carben-Kohlenstoffatoms erreicht^[3b]). In Gegenwart eines propargylischen Sauerstoffatoms wird eine Aldol-artige Reaktion des Enols/Enolethers mit dem aus der Ringöffnung des Anthranils stammenden elektrophilen Aldehyd ermöglicht.

Als erstes untersuchten wir den Effekt der Substituenten am propargylischen Sauerstoffatom der Inamide **2** (Tabelle 1). Nur 16 % des Produkts **3aa** wurden aus der Reaktion von **1a** mit **2a**, das einen propargylischen Alkohol enthält, erhalten (5 Mol-% IPrAuCl/AgNTf₂/DCE/65 °C/3 h; Eintrag 1). Mit einem Inamid mit propargylischem Methylether stieg die Ausbeute unter den gleichen Bedingungen signifikant auf 80 % (Eintrag 2). Benzyl- und Phenylether gaben ebenfalls moderate Ausbeuten (Einträge 3 und 4). Um eine Mukaiyama-Aldolreaktion zu initiieren,^[12] wurde Anthranil mit verschiedenen propargylischen Silylethern umgesetzt (Einträge 5 und 6). Mit dem *tert*-Butyldimethylsilyl-Rest stieg die Ausbeute auf 88 % (Eintrag 6). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Umsetzung von Anthranil **1a** und dem Inamidpropargylsilylether **2a** (R = TBS) als Modellreaktion zur Optimierung von Katalysator und Lösungsmittel gewählt

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a,b]



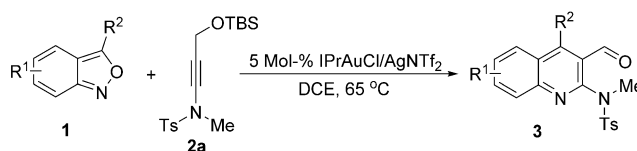
Eintrag	Katalysator	R	Lösungsmittel	Ausbeute [%] ^[b]
1	IPrAuCl/AgNTf ₂	H	ClCH ₂ CH ₂ Cl	16
2	IPrAuCl/AgNTf ₂	Me	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80
3	IPrAuCl/AgNTf ₂	Bn	ClCH ₂ CH ₂ Cl	74
4	IPrAuCl/AgNTf ₂	Ph	ClCH ₂ CH ₂ Cl	40
5	IPrAuCl/AgNTf ₂	TMS ^[c]	ClCH ₂ CH ₂ Cl	86
6	IPrAuCl/AgNTf ₂	TBS ^[d]	ClCH ₂ CH ₂ Cl	88
7	(ArO) ₃ PAuCl/AgNTf ₂	TBS	ClCH ₂ CH ₂ Cl	87
8	Ph ₃ PAuCl/AgNTf ₂	TBS	ClCH ₂ CH ₂ Cl	40
9	JohnPhosAuCl/AgNTf ₂	TBS	ClCH ₂ CH ₂ Cl	61
10	IPrAuCl/AgNTf ₂	TBS	CHCl ₃	73
11	IPrAuCl/AgNTf ₂	TBS	CH ₂ Cl ₂ ^[d]	70
12	IPrAuCl/AgNTf ₂	TBS	PhCF ₃	84
13	IPrAuCl/AgNTf ₂	TBS	PhMe	80
14	None	TBS	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0

[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (0.24 mmol) und **2** (0.2 mmol) wurden in 1 mL Lösungsmittel bei 65 °C für 3 h umgesetzt. [b] Isolierte Ausbeute. [c] TMS = Trimethylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Ar = 2,4-Di-*tert*-butylphenyl. [d] Geschlossenes Gefäß.

(Einträge 7–13). IPrAuCl/AgNTf₂ erwies sich als bestes Katalysatorsystem. Auch (ArO)₃PAuCl/AgNTf₂ (Ar = 2, 4-Di-*tert*-butylphenyl) erwies sich mit einer hervorragenden Ausbeute von 87 % als sehr effizient (Eintrag 7), dagegen führen Phosphan-Liganden nur zu moderaten Ausbeuten. Von den getesteten Lösungsmitteln gab 1,2-DCE das beste Ergebnis. Das Kontrollexperiment ohne Katalysator zeigte keinen Umsatz (Eintrag 14).

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde die Anwendungsbreite der Reaktion in Bezug auf das Anthranil untersucht. Die Transformation verschieden substituierter Anthranile mit dem Inamid **2a** verlief glatt und ergab verschiedene 3-Formyl-2-aminochinolin-Derivate in moderaten bis exzellenten Ausbeuten (Tabelle 2). Ein breites Spektrum funktioneller Gruppen, wie Ether (**3ba**, **3oa**, **3ta**), Ester (**3ca**), Acetal (**3ga**), Amine (**3ka**), Bromide (**3fa**, **3ja**), Fluoride (**3da**), Trifluormethyl (**3la**) und ungesättigte Systeme (**3ua**, **3va**), wurden unter den milden Bedingungen gut toleriert. Im Allgemeinen führen Substituenten mit elektronenschiebenden Eigenschaften am Anthranil zu höheren Ausbeuten, während Anthranile mit elektronenziehendem Gruppen normalerweise moderate Ausbeuten lieferten oder die Reaktion inhibierten (**3sa**). Der simple Zugang, der Substituenten an jeder Position des 2-Aminochinolin-Gerüsts erlaubt, belegt den allgemeinen Charakter und die Flexibilität dieser Methode. Ein anelliertes Chinolin (**3ha**), das als wichtiges Substrat für eine C-H-Funktionalisierung^[13] dienen kann, wurde problemlos in 72 % Ausbeute erhalten. Die Konnektivität wurde zweifelsfrei über eine Einkristall-Rönt-

Tabelle 2: Anwendungsbreite in Bezug auf die Anthranile.^[a,b]



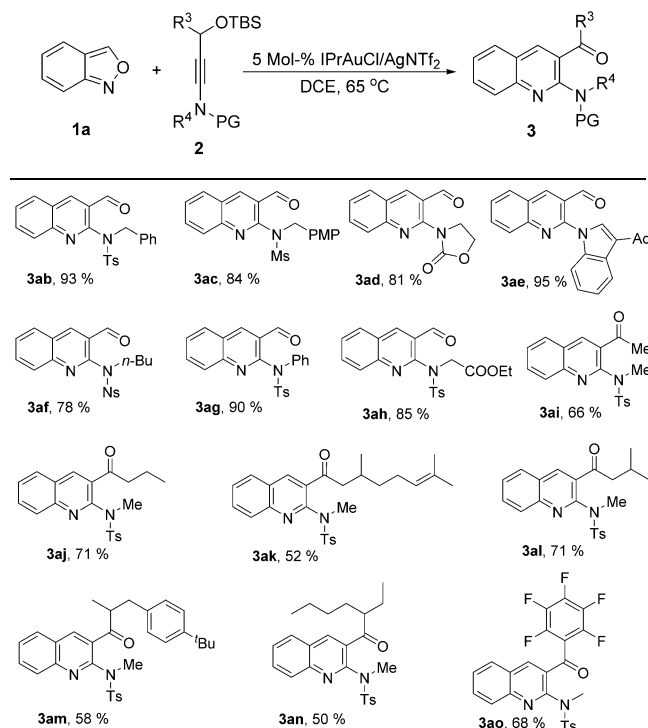
3aa , R = H, 88 %	3ga , 92 %	3ha , 72 %
3ba , R = MeO, 93 %		
3ca , R = AcO, 94 %		
3da , R = F, 77 %		
3ea , R = Cl, 87 %		
3fa , R = Br, 87 %		
3ma , R = Me, 71 %		
3na , R = Cl, 69 %		
3oa , R = MeO, 86 %		
3ia , R = 4- <i>tert</i> -Butylphenyl, 78 %		
3ja , R = Br, 74 %		
3ka , R = N(CH ₃) ₂ , 80 %		
3la , R = CF ₃ , 68 %		
3qa , R = Me, 71 %	3ta , 53 %	
3ra , R = Ph, 66 %		
3sa , R = COOEt, 0 %		
		3ua , R = Me, 58 %
		3va , R = MeO, 53 %

[a] Reaktionsbedingungen: **1** (0.24 mmol), **2a** (0.2 mmol) und 5 Mol-% IPrAuCl/AgNTf₂ bei 65 °C für 3 h in 1 mL wasserfreiem 1,2-DCE. [b] Isolierte Ausbeuten.

genstrukturanalyse von **3aa** bewiesen (siehe Hintergrundinformationen).^[14a] Ein Isoxazol wurde ebenfalls untersucht, aber das entsprechende 2-Aminopyridin wurde nicht gebildet, was an der Zersetzung der instabilen *N*-Alkenyl- α,β -ungesättigten Imin-Zwischenstufen liegen könnte.^[15]

Dann setzten wir eine Serie Inamidpropargylether **2** in der Reaktion mit Anthranil **1a** ein (Tabelle 3). Mesyl- (**3ac**),

Tabelle 3: Anwendungsbreite bezüglich der Inamide.^[a,b]



[a] Reaktionsbedingungen: **1** (0.24 mmol), **2a** (0.2 mmol) und 5 Mol-% IPrAuCl/AgNTf₂ bei 65 °C für 3 h in 1 mL wasserfreiem 1,2-DCE. [b] Isolierte Ausbeuten.

armer, perfluorierter Arylsubstituent gab 68% Ausbeute (**3ao**). Eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von **3aj** wurde als Strukturbeweis durchgeführt (siehe Hintergrundinformationen).^[14b]

Die Synthese anderer C2-substituierter Chinolinen gelang ebenfalls. Die weniger polarisierten Alkine **4a** ($R^5 = n$ -Propyl) und Anthranil **1a** ergaben **5a**, allerdings nur in 40% Ausbeute. Ein Screening von Katalysatoren und Lösungsmitteln wurde durchgeführt (Tabelle 4), und 70% Ausbeute an **5a** konnten in TFE/1,2-DCE (1:1) mit 5 Mol-% (ArO)₃PAuCl/AgNTf₂ (Ar = 2,4-Di-*tert*-butylphenyl) erreicht werden. Alkyl-, Aryl- und Alkenylgruppen waren mit den angepassten Bedingungen kompatibel (**5a–5d**). Die Reaktionen verliefen hoch regioselektiv, was mit dem induktiven Effekt des Ether-Sauerstoffatoms erklärt wird, der die Reaktion des distalen Kohlenstoffatoms der Dreifachbindung

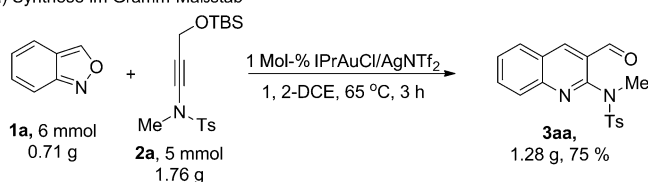
Tabelle 4: Verwendung weniger polarisierter Alkine.^[a,b,c]

Eintrag	Abweichung von den Standardbedingungen	Ausbeute an 5a
1	ohne TFE	40 %
2	ohne 1,2-DCE	20 %
3	IPrAuCl als Gold-Katalysator	58 %

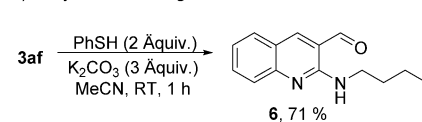
[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (0.4 mmol), **4** (0.2 mmol), 5 mol-% (ArO)₃PAuCl/AgNTf₂ (Ar = 2,4-Di-*tert*-butylphenyl) in 1 mL TFE/1,2-DCE (1:1) bei 65 °C für 12 h. [b] Isolierte Ausbeute. [c] TFE = CF₃CH₂OH; 1,2-DCE = ClCH₂CH₂Cl.

Nosyl- (**3af**) und Oxazolidinon-Substituenten (**3ad**) am Inamid-Stickstoffatom wurden gut toleriert. Verschiedene Substituenten an der Sulfonamid-Gruppe, wie eine *p*-Methoxybenzylgruppe (**3ac**) und ein Ester (**3ah**) erwiesen sich als kompatibel und gaben gute bis ausgezeichnete Ausbeuten. Ein *N*-Alkynylindol ergab 2-(Indol-1-yl)chinolin (**3ae**) in 95% Ausbeute. Silylether mit einem sekundären Kohlenstoffatom in Propargylposition lieferten die verschieden funktionalisierten Ketone (**3ai–3an**). Inamid-Substrate mit einer primären oder sekundären Alkylsubstitution führten immer noch zu moderaten Ausbeuten. Einige von Naturstoffen abgeleitete Substituenten wie Citronellal (**3ak**) und Lilial® (**3am**) wurden mit dieser Methode erfolgreich eingebaut. Ein elektronen-

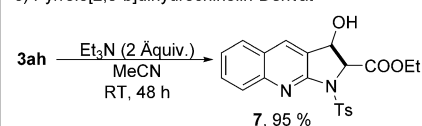
a) Synthese im Gramm-Maßstab



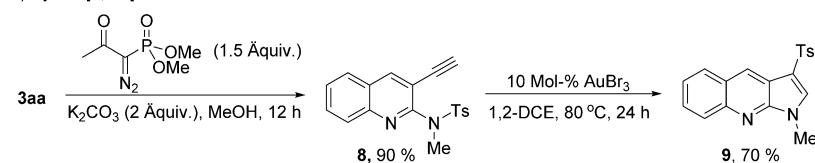
b) Nosyl-Entschützung



c) Pyrrolo[2,3-b]dihydrochinolin-Derivat



d) Pyrrolo[2,3-b]chinolin-Derivat



Schema 2. Umsetzung im Gramm-Maßstab und weitere Umsetzungen der Produkte.

mit dem Sauerstoffatom induziert.^[16] Diese hochselektive Synthese von 2,3-disubstituierten Chinolinen ergänzt die klassische Friedländer-Synthese^[8a] gut.

Die Reaktion von **1a** und **2a** konnte im 5-mmol-Maßstab mit einer niedrigeren Katalysatormenge durchgeführt werden (Schema 2a). **3aa** wurde in 75 % Ausbeute isoliert.

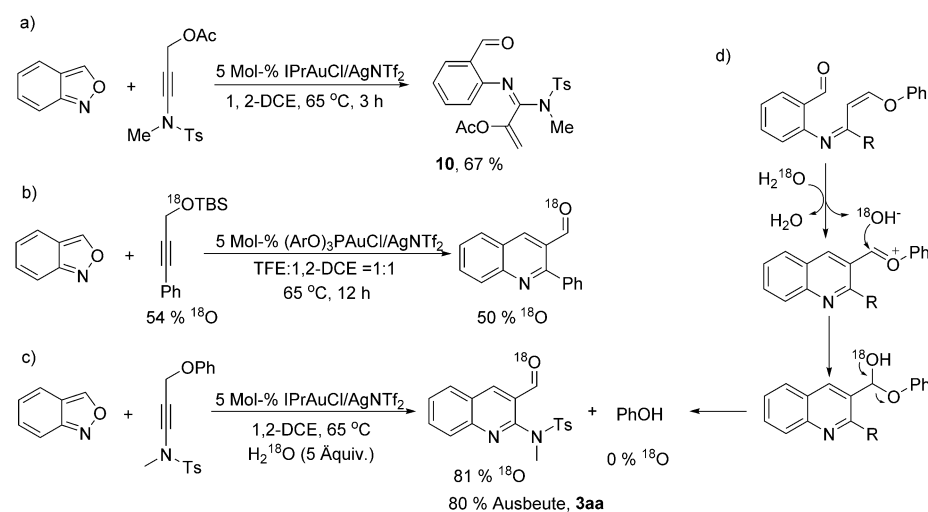
Das Anwendungspotential der erhaltenen 3-Formyl-2-aminochinoline für weitere Transformationen wurde durch die Entschützung der Nosylgruppe von **3af** zum sekundären Amin **6** (Schema 2b), die intramolekulare Aldolcyclisierung von **3ah**, die zu einem Pyrrolo[2,3-b]dihydrochinolin-Gerüst führt, das entzündungshemmende, krampflösende und blutdrucksenkende Eigenschaften^[17] aufweist (Schema 2c), und durch die Herstellung des Pyrrolo[2,3-b]chinolin-Derivats **9** aus **3aa** in nur zwei Schritten^[18] demonstriert (Schema 2d).

Erste mechanistische Studien wurden ebenfalls durchgeführt. Die Reaktion von Anthranil mit einem propargylischen Ester ergab das Produkt einer 1,2-Acyloxy-Wanderung,^[19] was auf eine Goldcarben-Zwischenstufe, die über die Ringöffnung des Anthranils gebildet und dann durch die benachbarte Acetoxygruppe abgefangen wird, hinweist (Schema 3a). Dem Cyclisierungsprozess des Silylpropargylethers folgt ein Mukaiyama-Prozess, was mittels ¹⁸O-Isotopenmarkierung nachgewiesen wurde (Schema 3b). Im Gegensatz dazu lieferte die Reaktion eines Phenylpropargylethers mit isotopenmarkiertem Wasser zu 81 % ¹⁸O-Inkorporation im Produkt **3aa** (Schema 3c); dies zeigt, dass in diesem Fall die C-O-Bindung anstelle der O-Si-Bindung im oberen Fall gespalten wird (Schema 3d).

Die neue Reaktion erlaubt sehr interessante Ringexpansionen, für die – im Gegensatz zu vielen Reaktionen von Anthranilen – nicht nur Inamide genutzt werden können. Dies stellt bezüglich der einsetzbaren Substrate einen wichtigen Fortschritt dar.


Stichwörter: Alkine · Carbenoide · Chinoline · Goldkatalyse · Umpolung

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12688–12692
Angew. Chem. **2016**, *128*, 12880–12884



Schema 3. Mechanistische Untersuchung.

- [1] a) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; b) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239; c) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266; d) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994; e) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448; f) H.-S. Yeom, S. Shin, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966; g) L. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877; h) D.-H. Zhang, X.-Y. Tang, M. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 913; i) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028; j) D. Qian, J. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 677; k) P. W. Davies, M. Garzón, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 694.
- [2] a) D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260; b) Z.-Y. Yan, Y. Xiao, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8752; c) A. Wetzol, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7354; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7492; d) B. Lu, Y. Luo, L. Liu, L. Ye, Y. Wang, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8508; e) N. Li, T.-Y. Wang, L.-Z. Gong, L. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3585; f) C.-H. Shen, Y. Pan, Y.-F. Yu, Z.-S. Wang, W. He, T. Li, L.-W. Ye, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *795*, 63; g) C. Gronnier, G. Boissonnat, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4234; h) Y. Xiao, L. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4662; i) A. Prechter, G. Henrion, P. Faudot dit Bel, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4959; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5059; j) Z. Huo, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3651; k) Y. Pan, G.-W. Chen, C.-H. Shen, W. He, L.-W. Ye, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 491; l) S. Zhu, L. Wu, X. Huang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9120.
- [3] a) P. W. Davies, A. Cremonesi, L. Dumitrescu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8931; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9093; b) M. Garzón, P. W. Davies, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4850; 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) S. K. Pawar, R. L. Sahani, R.-S. Liu, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10843; e) L. Zhu, Y. Yu, Z. Mao, X. Huang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 30; f) Y. Wu, L. Zhu, Y. Yu, X. Luo, X. Huang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11407; g) 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; h) H. Jin, L. Huang, J. Xie, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 794; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 804; i) M. Chen, N. Sun, H. Chen, Y. Liu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6324.
- [4] C. Li, L. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1738.
- [5] a) K. El Sayed, M. S. Al-Said, F. S. El-Ferali, S. A. Ross, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 995; b) S. Cretton, L. Breant, L. Pourrez, C. Ambuehl, L. Marcourt, S. N. Ebrahimi, M. Hamburger, R. Perazzo, S. Karimou, M. Kaiser, M. Cuendet, P. Christen, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2304; c) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166; d) V. R. Solomon, H. Lee, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1488; e) J. E. Kwon, S. Y. Park, *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 3615; f) D. J. Dibble, Y. S. Park, A. Mazaheripour, M. J. Umerani, J. W. Ziller, A. A. Gorodetsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5883; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5981.
- [6] a) D. G. Markees, V. C. Dewey, G. W. Kidder, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 324; b) A. A. Alhaidar, M. A. Abdelkader, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1394; c) S. F. Campbell, J. D. Hardstone, M. J. Palmer, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1031; d) J. R. Pfister, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*,

- 969; e) S. R. Inglis, C. Stojkoski, K. M. Branson, J. F. Cawthray, D. Fritz, E. Wiadrowski, S. M. Pyke, G. W. Booker, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5405; f) H. P. Kokatla, D. Sil, S. S. Malladi, R. Balakrishna, A. R. Hermanson, L. M. Fox, X. Wang, A. Dixit, S. A. David, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6871.
- [7] a) E. W. Baxter, K. A. Conway, L. Kennis, F. Bischoff, M. H. Mercken, H. L. DeWinter, C. H. Reynolds, B. A. Tounge, C. Luo, M. K. Scott, Y. Huang, M. Braeken, S. M. A. Pieters, D. J. C. Berthelot, S. Masure, W. D. Bruinzeel, A. D. Jordan, M. H. Parker, R. E. Boyd, J. Qu, R. S. Alexander, D. E. Brennenman, A. B. Reitz, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4261; b) R. Silvestri, *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 295; c) Y. Cheng, T. C. Judd, M. D. Bartberger, J. Brown, K. Chen, R. T. Freneau, Jr., D. Hickman, S. A. Hitchcock, B. Jordan, V. Li, P. Lopez, S. W. Louie, Y. Luo, K. Michelsen, T. Nixey, T. S. Powers, C. Rattan, E. A. Sickmier, D. J. St. Jean, Jr., R. C. Wahl, P. H. Wen, S. Wood, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5836.
- [8] a) J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. d. C. Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652; b) T. P. Wilumstad, P. D. Boudreau, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11794; c) L. Kong, Y. Zhou, H. Huang, Y. Yang, Y. Liu, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1275; d) M. Rehan, G. Hazra, P. Ghorai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1668; e) X.-D. An, S. Yu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2692; f) G. Liu, M. Yi, L. Liu, J. Wang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2911.
- [9] a) T. Tomioka, Y. Takahashi, T. Maejima, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5113; b) B. Liu, H. Gao, Y. Yu, W. Wu, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10319; c) L. Zhang, L. Zheng, B. Guo, R. Hua, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11541.
- [10] a) G. Nydia, F. W. Luthy, H. S. M. Bergstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1109; b) J. Gurnos, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinolines, Vol. I*, Wiley, New York, **1977**; c) J. Yin, B. Xiang, M. A. Huffman, C. E. Raab, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554; d) G. Li, C. Q. Jia, K. Sun, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5198; e) X. Chen, X. Li, Z. Qu, D. Ke, L. Qu, L. Duan, W. Mai, J. Yuan, J. Chen, Y. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1979; f) K. Sun, X. Wang, L. Liu, J. Sun, X. Liu, Z. Li, Z. Zhang, G. Zhang, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 7194.
- [11] a) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864; b) T. Wang, S. Shi, D. Pflästerer, E. Rettenmeier, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 292; c) J. Bucher, T. Stöber, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1666; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1686; d) J. Xie, S. Shi, T. Zhang, N. Mehrkens, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6046; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6144; e) für richtungsweisende Arbeiten über Anthranile: C. G. Hartung, A. Fecher, B. Chapell, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1899–1902; f) Anthranile konnten bequem aus 2-Nitrobenzaldehyden hergestellt werden, siehe Hintergrundinformationen für Details.
- [12] a) M. Wadamoto, N. Ozasa, A. Yanagisawa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593; b) M. Langner, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5984; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6110.
- [13] a) B. Li, Z.-H. Wu, Y.-F. Gu, C.-L. Sun, B.-Q. Wang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1109; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1141; b) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879.
- [14] CCDC 1481674 (**3aa**), und 1481675 (**3aj**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.
- [15] 
- [16] K. Ji, B. D'Souza, J. Nelson, L. Zhang, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *770*, 142.
- [17] a) A. G. Cordell, *Introduction to Alkaloids: A Biogenetic Approach*, Wiley, New York, **1981**, S. 243; b) M. A. Kan, J. F. Da Rocha, *Heterocycles* **1977**, *6*, 1229; c) M. Chen, L. Gan, S. Lin, X. Wang, L. Li, Y. Li, C. Zhu, Y. Wang, B. Jiang, J. Jiang, Y. Yang, J. Shi, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1167.
- [18] a) I. Nakamura, U. Yamagishi, D. Song, S. Konta, Y. Yamamoto, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 285; b) I. Nakamura, U. Yamagishi, D. Song, S. Konta, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2284; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2334.
- [19] K. Ji, J. Nelson, L. Zhang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1925.

Eingegangen am 21. Juni 2016

Online veröffentlicht am 15. September 2015