

# Pyrrolsynthese durch Mehrkomponenten-Kupplungen

Geneviève Balme\*

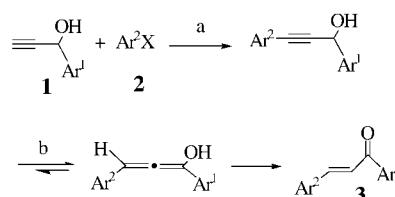
### Stichwörter:

Cyclisierungen · Mehrkomponentenreaktionen ·  
Pyrrole · Stickstoffheterocyclen · Synthesemethoden

**P**yrrole repräsentieren eine wichtige Klasse heterocyclischer Verbindungen mit bemerkenswerten pharmakologischen Wirkungen (antibakteriell, antiviral, entzündungshemmend, tumor- und oxidationsunterdrückend).<sup>[1]</sup> Darüber hinaus sind sie nützliche Zwischenstufen in Synthesen von Naturstoffen und Heterocyclen<sup>[2]</sup> und finden breite Anwendung in den Materialwissenschaften.<sup>[3]</sup> Folglich sind bereits vielfältige Synthesewege zum Aufbau der Pyrrolstruktur bekannt.<sup>[4]</sup> Am häufigsten angewendet werden das klassische Verfahren nach Hantzsch,<sup>[5]</sup> die Cyclokondensation von primären Aminen mit einer 1,4-Dicarbonylkomponente (Paal-Knorr-Synthese)<sup>[6]</sup> und andere Cycloadditionsmethoden.<sup>[7]</sup> Diese Verfahren haben sich zur Gewinnung von Pyrrolderivaten zwar sehr gut bewährt, umfassen aber im Allgemeinen mehrstufige Synthesenoperationen, was ihren Anwendungsbereich einschränkt. Mehrkomponentenstrategien, die zum Aufbau komplexer Moleküle mehrere Reaktionsschritte in einer Reaktionskaskade kombinieren, weisen deutliche Vorteile gegenüber konventionellen linearen Syntheseplänen auf. Sie gehen von leicht zugänglichen, einfachen Vorstufen aus, und eine Isolierung der jeweiligen Intermediate ist nicht notwendig.<sup>[8]</sup> Derartige Reaktionen sind wirtschaftlich attraktiv und haben sich zu einem wichtigen Forschungsgebiet innerhalb der Organischen Chemie entwickelt.

[\*] Dr. G. Balme  
Laboratoire de Chimie Organique 1  
CNRS UMR 5622  
Université Claude Bernard, Lyon 1, CPE  
43, Bd. du 11 Novembre 1918, 69622  
Villeurbanne (Frankreich)  
Fax: (+33) 472-431-214  
E-mail: balme@univ-lyon1.fr

In diesem Zusammenhang berichten Müller und Mitarbeiter über eine elegante Vierkomponentenreaktion zur Synthese substituierter Pyrrole.<sup>[9]</sup> Diese neuartige Anwendung der Mehrkomponentenstrategie basierte auf der vorherigen Beobachtung, dass die Sonogashira-Kupplung von 1-Arylprop-2-in-1-olenen **1** mit elektronenarmen Aryl- oder Heteroarylhalogeniden **2** unter anschließender basekatalysierter Isomerisierung der Reaktionsprodukte die entsprechenden Chalkone **3** liefert (Schema 1).<sup>[10]</sup> Aufbauend auf diesen wegwei-

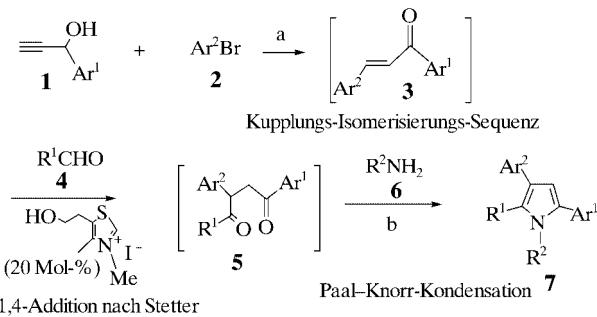


**Schema 1.** Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz zur Bildung von Chalkonen:  
a)  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (2 Mol-%),  $\text{CuI}$  (1 Mol-%),  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, Rückfluss; b)  $\text{Et}_3\text{N}$ .

senden Studien entwickelten die Autoren eine auf die Reaktivität der entstehenden Enone abgestimmte Pyrrolsynthese. Diese Methode kombiniert die Pd-katalysierte Enon-synthese mit einer Stetter-Reaktion<sup>[11]</sup> zur Bildung von 1,4-Diketonintermediaten, die anschließend mit primären Aminen in einer Paal-Knorr-Cyclokondensation reagieren. Diese drei Reaktionen werden effizient als Eintopf-

Dominoreaktion geführt und liefern hoch substituierte Pyrrole in relativ guten Ausbeuten (Schema 2). Zunächst reagieren 1-Arylprop-2-in-1-ole **1** mit elektronenarmen Arylbromiden **2** unter Bedingungen der Sonogashira-Kupplung mit anschließender Isomerisierung in siedendem Triethylamin. Die entstehenden Enone **3** werden mit einem Aldehyd **4** und katalytischen Mengen eines Thiazoliumsalzes versetzt. Nach vollständigem Umsatz zum Diketon **5** erhält man nach Zugabe von primärem Amin **6** und Essigsäure das erwartete drei- oder vierfach substituierte Pyrrol **7**. Drei der eingeführten Funktionalitäten stammen jeweils von den Reaktanten **1**, **2** und **4**; eine mögliche vierte Funktionalität stammt von **6** (für  $\text{R}^2 \neq \text{H}$ ).

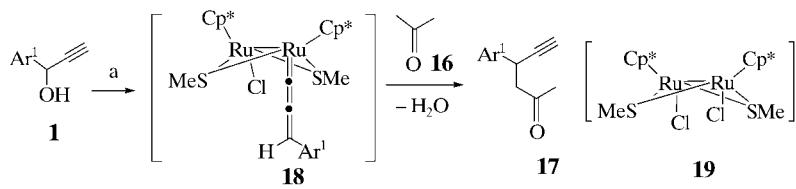
Eine der Einschränkungen der Paal-Knorr-Reaktion zum Aufbau des Pyrrol-Ringes ergibt sich bei der Erzeugung der 1,4-Diketonvorstufe **5**. Ähnlich wie im vorangegangenen Beispiel wird meist die klassische Stetter-Addition verwendet, bei der allerdings neben der Kondensation häufig auch eine Selbstkondensation (Benzoinkondensation) der Aldehyde auftritt. Scheidt und Mitar-



**Schema 2.** Palladium-katalysiertes Vierkomponentensystem zur Pyrrolsynthese, ausgehend von 1-Arylprop-2-in-1-olen:  
a)  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (2 Mol-%),  $\text{CuI}$  (1 Mol-%),  $\text{Et}_3\text{N}$ , Rückfluss;  
b)  $\text{AcOH}$ ,  $\Delta$ .  $\text{R}^1 = \text{Aryl, Heteroaryl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H, Bn (Benzyl), } (\text{CH}_2)_2\text{OH, CH}_2\text{C(O)NH}_2$ .

beiter konnten kürzlich eine vielversprechende Alternative zur klassischen Stetter-Addition aufzeigen. Die Methode umfasst die Umsetzung von Acylsilanen **8** mit ungesättigten konjugierten Acceptor **9** in Gegenwart eines katalytisch wirkenden Thiazoliumsalzes **10** und DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en) (Schema 3).<sup>[12]</sup> Vermutlich beginnt die Reaktion mit der Addition des katalytischen Carbenkomplexes **11** an **8** mit anschließender 1,2-Verschiebung der Silylgruppe (Brook-Verschiebung) zum silylierten Zwischenprodukt **12**. Der Alkohol (in diesem Fall Isopropylalkohol) erzeugt das nucleophile Acylsilanion **13**, das selektiv an den konjugierten Acceptor **9** addiert. Schließlich führt die Eliminierung des heterocyclischen Katalysators zum entsprechenden Diketon **14**. Da die Acylsilane **8** schwächer elektrophil sind als die Aldehyde, werden keine Benzoine gebildet.

Aufbauend auf diesem Konzept entwickelte dieselbe Arbeitsgruppe eine Dreikomponentensynthese von Pyrrol-derivaten durch Kombination dieser neuen Stetter-Variante mit einer Paal-Knorr-Kondensation.<sup>[13]</sup> Zunächst wurde ein Aryl- oder Alkylacylsilan in Gegenwart von katalytisch aktivem Thi-



Schema 5. Ruthenium-katalysierte Alkylierung von 1-Arylprop-2-in-1-olen durch Ketone: a) **19** (10%),  $\text{NH}_4\text{BF}_4$  (20%).  $\text{Cp}^* = \text{Pentamethylcyclopentadienyl}$ .

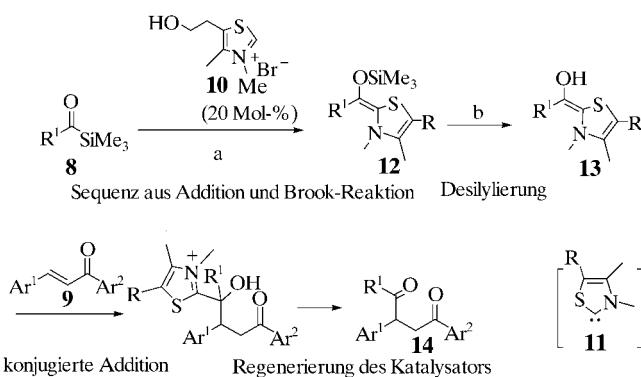
azoliumsalz mit einem Chalkon umgesetzt, wobei der vollständige Ablauf der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie (DC) überwacht wurde. Anschließende Umsetzung des gebildeten 1,4-Diketons in situ mit einem primären Amin in Gegenwart von *p*-Toluolsulfinsäure und Molekularsieb ergab das entsprechende dreifach substituierte Pyrrolderivat **15** (Schema 4). Bemerkenswerterweise kann das ungesättigte Keton an beiden Molekülenden verschiedene elektronenschiebende oder elektronenziehende Arylsubstituenten tragen.

Einen weiteren Ansatz zur Herstellung von Pyrrolderivaten entwickelten Uemura, Hidai und Mitarbeiter.<sup>[14]</sup> In vorherigen Untersuchungen hatte die gleiche Arbeitsgruppe über eine Ruthenium-katalysierte Substitution einer

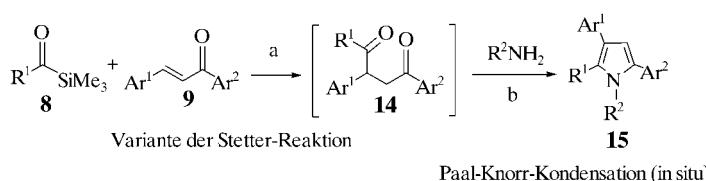
Propargylgruppe in einem 1-Aryl-substituierten Propargylalkohol des Typs **1** durch ein Dialkylketon wie Aceton (**16**) berichtet. Die Reaktion verlief in Gegenwart von  $\text{NH}_4\text{BF}_4$  unter Bildung des entsprechenden  $\gamma$ -Ketoacetylen **17** (Schema 5).<sup>[15]</sup> Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der Bildung des Allenylenkomplexes **18** aus dem Propargylalkohol **1** und dem thiolatverbrückten Dirutheniumkomplex **19**. Dann folgt der nucleophile Angriff des Enolat-Kohlenstoffatoms des Ketons auf das elektrophile  $\gamma$ -Kohlenstoffatom des reaktiven Intermediats **18**. Die hierbei auftretende Freisetzung von Wasser nutzten Uemura, Hadai und Mitarbeiter zur Entwicklung einer ausgeklügelten Strategie zur Eintopfsynthese des substituierten Furans **21** (Schema 6). Hierzu wurde die bereits bekannte Ru-katalysierte Reaktion mit der durch einen zweiten Katalysator initiierten Hydrolyse der Alkinfunktion von **17** kombiniert. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen führt die intramolekulare Ringschlussreaktion der neu gebildeten 1,4-Diketone **20** zu den gewünschten Furans. Der Erfolg dieser Dominoreaktion hängt stark davon ab, dass die beiden Katalysatoren die drei spezifischen Reaktionsstufen *nacheinander* katalysieren; der Rutheniumkatalysator **19** und  $\text{PtCl}_2$  erzielen die besten Ergebnisse.

Die neuartige Ruthenium/Platin-katalysierte Mehrkomponentenreaktion wurde zur Eintopfsynthese von Pyrrolen **24** weiterentwickelt, wobei Anilinderivate **22** eingesetzt wurden (Schema 6). Vermutlich verläuft die Reaktion über einen Pt-katalysierten nucleophilen Angriff des Anilin-Derivats auf die C-C-Dreifachbindung der  $\gamma$ -Ketoalkinzwischenstufe **17** mit anschließender intramolekularer Ringschlussreaktion des gebildeten **23** zum Pyrrol **24**.<sup>[16]</sup>

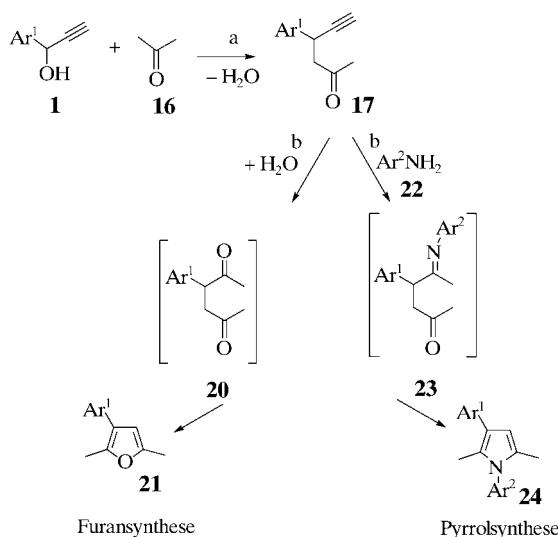
Erst kürzlich gelang Dhawan und Arndtsen der Aufbau substituierter Pyrrole durch eine Vierkomponentensyn-



Schema 3. Bildung von 1,4-Dicarbonylverbindungen durch Thiazolium-katalysierte Addition von Acylsilanen an ungesättigte carbonylfunktionalisierte Elektrophile: a) DBU, THF; b) *i*PrOH.  $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$ .



Schema 4. Dreikomponentenreaktion zur Bildung von Pyrrolderivaten (Sila-Stetter/Paal-Knorr-Strategie): a) **10** (10 Mol-%), DBU (30 Mol-%), THF, *i*PrOH (4 Äquiv.), 70 °C; b)  $\text{TsOH}$ , Molekularsieb (4 Å), 70 °C.  $\text{Ts} = p$ -Toluolsulfonyl;  $\text{R}^1 = \text{Aryl, Alkyl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H, Aryl, Alkyl}$ .



**Schema 6.** Der Aufbau von Furanen und Pyrrolen durch eine Ruthenium/Platin-katalysierte Dreikomponentenreaktion ausgehend von 1-Arylprop-2-in-1-olen: a) **19** (10 Mol-%),  $\text{NH}_4\text{BF}_4$  (20 Mol-%); b)  $\text{PtCl}_2$  (20 Mol-%).

these.<sup>[17]</sup> Ihre Strategie beruht auf der Eigenschaft von Münchnonen (1,3-Oxazolium-5-oxiden), mit acetylenischen Dipolarophilen zu bicyclischen Zwischenstufen zu reagieren, die unter Cycloreversion zu Pyrrolen umlagern.<sup>[18]</sup> In einer früheren Arbeit<sup>[19]</sup> hatten die Autoren erstmalig über die katalytische Synthese von Münchnonen durch Palladium-katalysierte Dreikomponentenkupplung eines Imins mit einem Carbonsäurechlorid und Kohlenmonoxid berichtet (Schema 7). Daraus ergab sich ein neuartiger Zugang zu zweifach geschützten  $\alpha$ -Aminosäurederivaten **30** durch Zugabe von Methanol zur Reaktionsmischung und Afbangen der Intermediate. Der Mechanismus beginnt mit der oxidativen Addition von Imin **25** und Säurechlorid **26** an die  $\text{Pd}^0$ -Komponente zum  $\text{Pd}$ -Amid-Chelatkomplex **27**, der Kohlenmonoxid in die  $\text{Pd}$ -C-Bindung einschiebt. Über den Metallketenkomplex **28** folgt eine  $\beta$ -Wasserstoff-Eliminierung zum metallfreien Münchnon **29**.

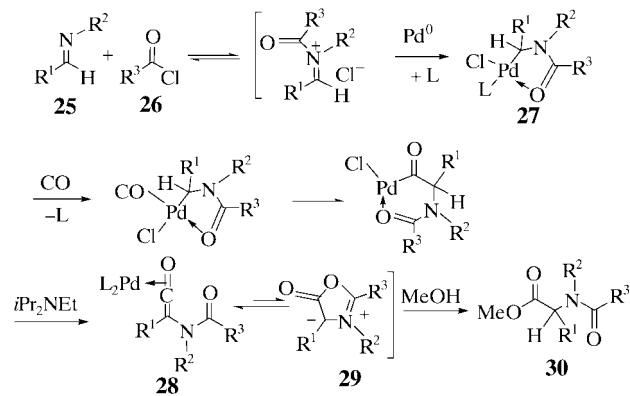
Ein Zusatz von acetylenischen Dipolarophilen **31** zur Reaktionsmischung verknüpft die Dreikomponentensynthese für Münchnone **29** mit einem Cycloadditionsschritt (Schema 8), woraus eine bemerkenswert zielstrebige und effiziente Synthese von Pyrrolerivaten resultiert. Es wurde festgestellt, dass der Erfolg dieser Methode von der Natur

%) in Acetonitril/THF unter 4 atm CO bei 65°C 16 h gerührt. Unter diesen

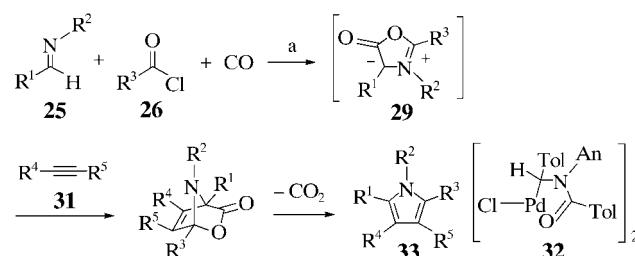
des  $\text{Pd}$ -Phosphan-Komplexes abhängt. Starke Ligan- den wie Triphenylphos- phan waren unwirksam in der Synthese der Münchnone. Schwächere Ligan- den wie das sperrige Tri- (*o*-Tolyl)phosphan bewirken dagegen eine ausrei- chende Stabilisierung der Zwischenstufe **27** und las- sen die anschließenden ka- talytischen Reak- tions- schritte zu (Schema 5). In einem typischen Ex- periment wird eine Mischung von Imin **25**, Säurechlorid **26**, Alkin **31**,  $\text{EtNiPr}_2$ ,  $\text{P}(\text{o-Tolyl})_3$  (15 Mol-%) und Palladiumkatalysator **32** (gebildet durch Einwir- kung des Imins und des Säurechlorids auf  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , 5 Mol-

optimierten Bedingungen erhält man substituierte Pyrrolerivate **33** in guten Ausbeuten. Der Ansatz toleriert viele funktionelle Gruppen. Die meisten Kombinationen aus aliphatischen/aro- matischen Iminen, Säurechloriden und elektronenreichen oder elektronenar- men Alkinen führen unter den milden Reaktionsbedingungen zum Erfolg und ermöglichen so den Zugang zu einer Reihe hochsubstituierter Pyrrole. Inter- essanterweise verläuft die Reaktion mit unsymmetrischen Alkinen vollständig regioselektiv, und sogar Acetylen kann effizient umgesetzt werden.

Die in diesem Highlight diskutierten metallkatalysierten Mehrkomponenten- Eintopfsynthesen demonstrieren ein- drucksvoll die Stärke der Mehrkompo- nentenreaktionen in Hinblick auf Effi- zienz, Wirtschaftlichkeit und Umwelt- verträglichkeit. Zweifelsohne wird die- ses aufregende Forschungsgebiet auch zukünftig noch viele innovative Synthe- sestrategien für den Aufbau der wichti- gen Pyrrolstruktur hervorbringen.



**Schema 7.** Vorgeschlagener Mechanismus der Palladium-katalysierten Dreikomponentensynthe- se von Münchnonen **29** und Synthese von  $\alpha$ -Aminosäurederivaten.



**Schema 8.** Das Vierkomponentensystem zum Aufbau von Pyrrolen durch eine intermolekulare 1,3-Cycloaddition von Münchnonen an Alkine: a) **32** (5 Mol-%),  $\text{P}(\text{o-Tolyl})_3$  (15 Mol-%),  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$ . Tol = *p*-Tolyl; An = *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = Aryl, Alkyl; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = H, Aryl, elektronen- ziehende Substituenten.

- [1] a) P. A. Jacobi, L. D. Coults, J. S. Guo, S. I. Leung, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 205–213; b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3706–3728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3528–3603.
- [2] D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labrili, C. A. Sehon, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54–62.
- [3] a) L. Groenendaal, E.-W. Meijer, J. A. J. M. Vekemans in *Electronic Materials: The Oligomer Approach* (Hrsg.: K. Müllen, G. Wegner), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**; b) V. M. Domingo, C. Aleman, E. Brillas, L. Julia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4058–4061.
- [4] Eine Übersicht zu Pyrrolsynthesen: R. J. Sundberg in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 119–206; V. F. Ferreira, M. C. B. V. De Souza, A. C. Cunha, L. O. R. Pereira, M. L. G. Ferreira, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411–454.
- [5] Neuere Beispiele von Hantzsch-Synthesen: a) F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos, J. Vicario, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1961–1972; b) A. W. Trautwein, R. D. Süßmuth, G. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2381–2384.
- [6] Neuere Beispiele von Paal-Knorr-Synthesen: a) B. M. Trost, G. A. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801–3810; b) B. Quiclet-Sire, L. Quintero, G. Sanchez-Jimenez, S. Z. Zard, *Synlett* **2003**, 75–78; c) M. R. Tracey, R. P. Hsung, R. H. Lambeth, *Synthesis* **2004**, 918–922.
- [7] a) A. R. Katritzky, S. Zhang, M. Wang, H. C. Kolb, P. J. Steel, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 759–765; b) J. L. Bullington, R. R. Wolff, P. F. Jackson, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9439–9442; c) K.-I. Washizuka, S. Minakata, I. Ryu, M. Komatsu, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12969.
- [8] Neuere Übersichten hierzu: a) G. Balme, E. Bossarth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101–4111; b) C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51–80; c) R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, 1471–1499; d) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144; e) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321–3329; f) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; g) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322; h) L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366–374; i) S. L. Dax, J. J. McNally, M. A. Youngman, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 255–270.
- [9] R. Braun, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3297–3300.
- [10] T. J. J. Müller, M. Ansorge, D. Aktah, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1323–1326; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1253–1256.
- [11] J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1348–1350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1326–1328.
- [12] A. E. Mattson, A. R. Bharadwaj, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2314–2315.
- [13] A. R. Bharadwaj, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2465–2468.
- [14] Y. Nishibayashi, M. Yoshikawa, Y. Inada, M. D. Milton, M. Hidai, S. Uemura, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2785–2788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2681–2684.
- [15] Y. Nishibayashi, I. Wakiji, Y. Ishii, S. Uemura, M. Hidai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3393–3394.
- [16] Diese Reaktion kann formal auch als Paal-Knorr-Reaktion angesehen werden. Tatsächlich wird ein alternativer Mechanismus diskutiert, nach dem sich zuerst das Imin durch Reaktion des Anilins mit der Carbonylfunktion des Intermediats **17** unter Freisetzung von Wasser bildet. Hierauf folgt die Hydratisierung der Dreifachbindung zum entsprechenden Ketoimin, das mit dem Intermediat **23** verwandt ist.
- [17] R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 468–469.
- [18] B. Santiago, C. R. Dalton, E. W. Huber, J. M. Kane, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4947–4950.
- [19] R. D. Dghaym, R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3328–3330; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3228–3230.