

Pyrrolsynthese durch Mehrkomponenten-Kupplungen

Geneviève Balme*

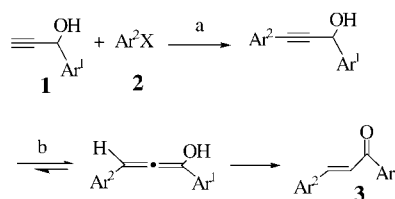
Stichwörter:

Cyclisierungen · Mehrkomponentenreaktionen · Pyrrole · Stickstoffheterocyclen · Synthesemethoden

Pyrrole repräsentieren eine wichtige Klasse heterocyclischer Verbindungen mit bemerkenswerten pharmakologischen Wirkungen (antibakteriell, antiviral, entzündungshemmend, tumor- und oxidationsunterdrückend).^[1] Darüber hinaus sind sie nützliche Zwischenstufen in Synthesen von Naturstoffen und Heterocyclen^[2] und finden breite Anwendung in den Materialwissenschaften.^[3] Folglich sind bereits vielfältige Synthesewege zum Aufbau der Pyrrolstruktur bekannt.^[4] Am häufigsten angewendet werden das klassische Verfahren nach Hantzsch,^[5] die Cyclokondensation von primären Aminen mit einer 1,4-Dicarbonylkomponente (Paal-Knorr-Synthese)^[6] und andere Cycloadditionsmethoden.^[7] Diese Verfahren haben sich zur Gewinnung von Pyrrolderivaten zwar sehr gut bewährt, umfassen aber im Allgemeinen mehrstufige Synthesepoperationen, was ihren Anwendungsbereich einschränkt. Mehrkomponentenstrategien, die zum Aufbau komplexer Moleküle mehrere Reaktionsschritte in einer Reaktionskaskade kombinieren, weisen deutliche Vorteile gegenüber konventionellen linearen Synthesepänen auf. Sie gehen von leicht zugänglichen, einfachen Vorstufen aus, und eine Isolierung der jeweiligen Intermediate ist nicht notwendig.^[8] 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 berichteten Müller und Mitarbeiter über eine elegante Vierkomponentenreaktion zur Synthese substituierter Pyrrole.^[9] Diese neuartige Anwendung der Mehrkomponentenstrategie basierte auf der vorherigen Beobachtung, dass die Sonogashira-Kupplung von 1-Arylprop-2-in-1-olen **1** mit elektronenarmen Aryl- oder Heteroarylhalogeniden **2** unter anschließender basekatalysierter Isomerisierung der Reaktionsprodukte die entsprechenden Chalkone **3** liefert (Schema 1).^[10] Aufbauend auf diesen wegwei-

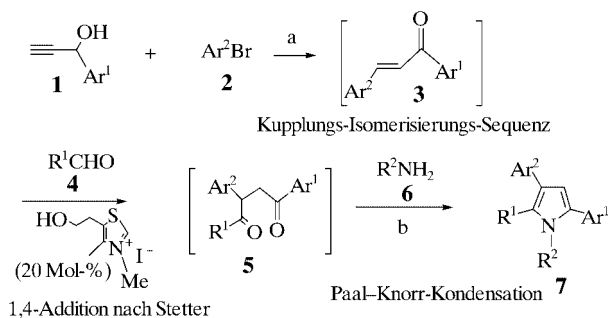


Schema 1. Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz zur Bildung von Chalkonen:
a) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (2 Mol-%), CuI (1 Mol-%), Et_3N , THF, Rückfluss; b) Et_3N .

senden Studien entwickelten die Autoren eine auf die Reaktivität der entstehenden Enone abgestimmte Pyrrolsynthese. Diese Methode kombiniert die Pd-katalysierte Enonsynthese mit einer Stetter-Reaktion^[11] 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 Thiazoliums Salzes 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 $\text{R}^2 \neq \text{H}$).

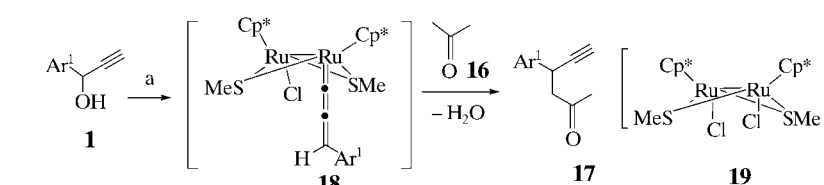
Eine der Einschränkungen der Paal-Knorr-Reaktion zum Aufbau des Pyrrol-Ringes ergibt sich bei der Erzeugung der 1,4-Diketonvorstufe **5**. Ähnlich wie im vorangegangenen Beispiel wird meist die klassische Stetter-Addition verwendet, bei der allerdings neben der Kondensation häufig auch eine Selbstkondensation (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-%), CuI (1 Mol-%), Et_3N , Rückfluss;
b) AcOH , Δ . $\text{R}^1 = \text{Aryl}$, Heteroaryl; $\text{R}^2 = \text{H}$, Bn (Benzyl), $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})\text{NH}_2$.

beiter konnten kürzlich eine vielversprechende Alternative zur klassischen Stetter-Addition aufzeigen. Die Methode umfasst die Umsetzung von Acylsilanen **8** mit ungesättigten konjugierten Acceptoren **9** in Gegenwart eines katalytisch wirkenden Thiazoliumsals **10** und DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en) (Schema 3).^[12] 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 Acylanion **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 Benzoinne gebildet.

Aufbauend auf diesem Konzept entwickelte dieselbe Arbeitsgruppe eine Dreikomponentensynthese von Pyrrol-derivaten durch Kombination dieser neuen Stetter-Variante mit einer Paal-Knorr-Kondensation.^[13] 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%), NH_4BF_4 (20%). Cp^* = Pentamethylcyclopentadienyl.

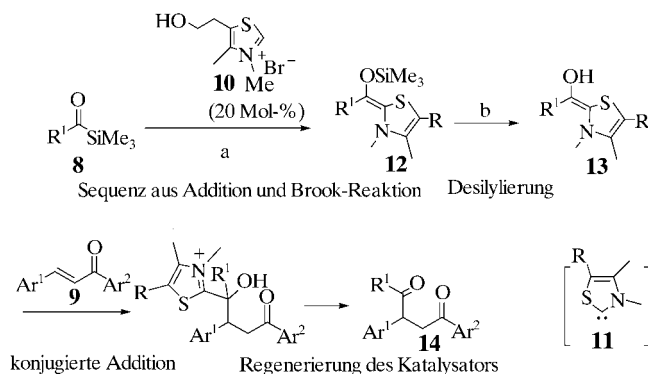
azoliumsals mit einem Chalkon umgesetzt, wobei der vollständige Ablauf der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie (DC) überwacht wurde. Anschließende Umsetzung des gebildeten 1,4-Diketons in situ mit einem primären Amin in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure und Molekularsieb ergab das entsprechende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

Einen weiteren Ansatz zur Herstellung von Pyrrol-derivaten entwickelten Uemura, Hidai und Mitarbeiter.^[14] In vorherigen Untersuchungen hatte die gleiche Arbeitsgruppe über eine Ruthenium-katalysierte Substitution einer

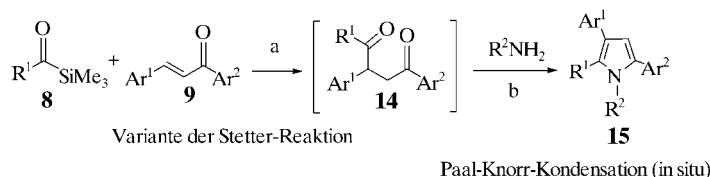
Propargylgruppe in einem 1-Aryl-substituierten Propargylalkohol des Typs **1** durch ein Dialkylketon wie Aceton (**16**) berichtet. Die Reaktion verlief in Gegenwart von NH_4BF_4 unter Bildung des entsprechenden γ -Ketoacetyls **17** (Schema 5).^[15] Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der Bildung des Allenylidenkomplexes **18** aus dem Propargylalkohol **1** und dem thiolatverbrückten Dirutheniumkomplex **19**. Dann folgt der nucleophile Angriff des Enolat-Kohlenstoffatoms des Ketons auf das elektrophile γ -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 Furanen. Der Erfolg dieser Dominoreaktion hängt stark davon ab, dass die beiden Katalysatoren die drei spezifischen Reaktionsstufen *nacheinander* katalysieren; der Rutheniumkatalysator **19** und 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 γ -Ketoalkinzwischenstufe **17** mit anschließender intramolekularer Ringschlussreaktion des gebildeten **23** zum Pyrrol **24**.^[16]

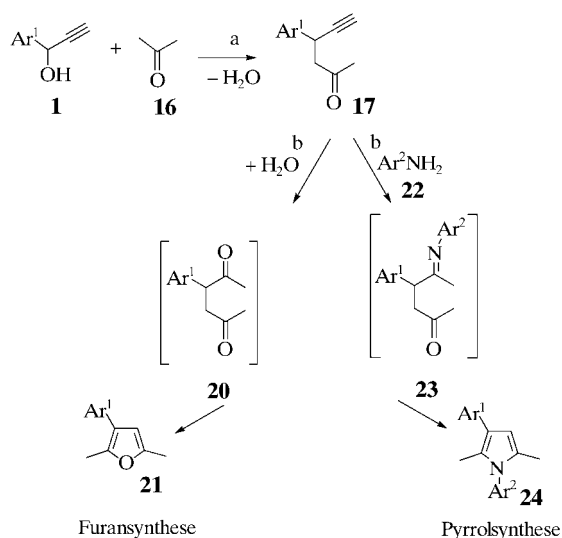
Erst kürzlich gelang Dhawan und Arndtsen der Aufbau substituierte Pyrrole durch eine Vierkomponentensyn-



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 Pyrrol-derivaten (Sila-Stetter/Paal-Knorr-Strategie): a) **10** (10 Mol-%), DBU (30 Mol-%), THF, *i*PrOH (4 Äquiv.), 70 °C; b) TsOH, Molekularsieb (4 Å), 70 °C. Ts = *p*-Toluolsulfonyl; R^1 = Aryl, Alkyl; R^2 = H, Aryl, Alkyl.



Scheme 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-%), NH_4BF_4 (20 Mol-%); b) PtCl_2 (20 Mol-%).

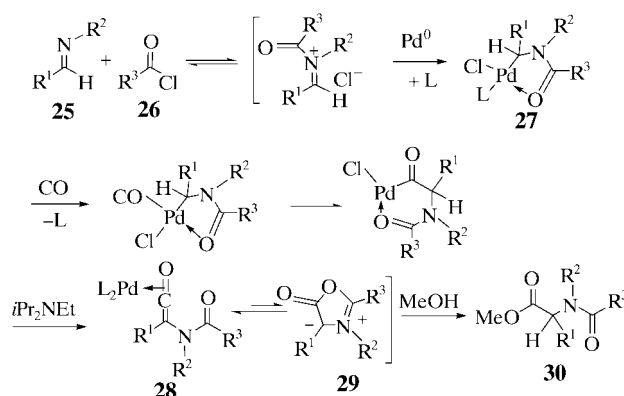
these.^[17] Ihre Strategie beruht auf der Eigenschaft von Münchnonen (1,3-Oxazolium-5-oxiden), mit acetylenischen Dipolarophilen zu bicyclischen Zwischenstufen zu reagieren, die unter Cycloreversion zu Pyrrolen umlagern.^[18] In einer früheren Arbeit^[19] hatten die Autoren erstmalig über die katalytische 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 α -Aminosäurederivaten **30** durch Zugabe von Methanol zur Reaktionsmischung und Abfangen der Intermediate. Der Mechanismus beginnt mit der oxidativen Addition von Imin **25** und Säurechlorid **26** an die Pd^0 -Komponente zum Pd-Amid-Chelatkomplex **27**, der Kohlenmonoxid in die Pd-C-Bindung einschleibt. Über den Metallketenkomplex **28** folgt eine β -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 Pyrrolderivaten resultiert. Es wurde festgestellt, dass der Erfolg dieser Methode von der Natur

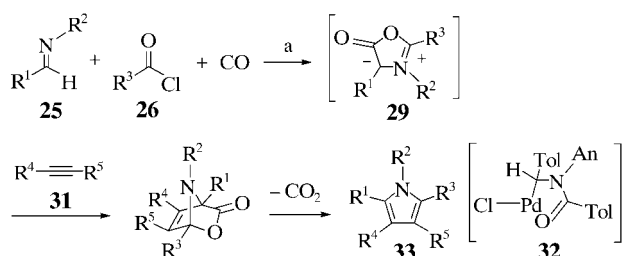
des Pd-Phosphan-Komplexes abhängt. Starke Liganden wie Triphenylphosphan waren unwirksam in der Synthese der Münchnone. Schwächere Liganden wie das sperrige Tri-(*o*-tolyl)phosphan bewirken dagegen eine ausreichende Stabilisierung der Zwischenstufe **27** und lassen die anschließenden katalytischen Reaktionsschritte zu (Schema 5). In einem typischen Experiment wird eine Mischung von Imin **25**, Säurechlorid **26**, Alkin **31**, EtNiPr_2 , $\text{P}(o\text{-Tolyl})_3$ (15 Mol-%) und Palladiumkatalysator **32** (gebildet durch Einwirkung des Imins und des Säurechlorids auf $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 5 Mol-%) in Acetonitril/THF unter 4 atm CO bei 65°C 16 h gerührt. Unter diesen

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

Die in diesem Highlight diskutierten metallkatalysierten Mehrkomponenten-Eintopfsynthesen demonstrieren eindrucksvoll die Stärke der Mehrkomponentenreaktionen in Hinblick auf Effizienz, Wirtschaftlichkeit und Umweltverträglichkeit. Zweifelsohne wird dieses aufregende Forschungsgebiet auch zukünftig noch viele innovative Synthesestrategien für den Aufbau der wichtigen Pyrrolstruktur hervorbringen.



Scheme 7. Vorgeschlagener Mechanismus der Palladium-katalysierten Dreikomponentensynthese von Münchnonen **29** und Synthese von α -Aminosäurederivaten.



Scheme 8. Das Vierkomponentensystem zum Aufbau von Pyrrolen durch eine intermolekulare 1,3-Cycloaddition von Münchnonen an Alkine: a) **32** (5 Mol-%), $\text{P}(o\text{-Tolyl})_3$ (15 Mol-%), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$. Tol = *p*-Tolyl; An = *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$; $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ = Aryl, Alkyl; R^4, R^5 = H, Aryl, elektronenziehende Substituenten.

- [1] a) P. A. Jacobi, L. D. Coult, 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. Schon, 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. Aparico, 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. Bossharth, 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. Zeitter, 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.