

Heterocyclensynthese

DOI: 10.1002/ange.200502140

Vielseitige direkte Synthese von oligosubstituierten Pyrrolen durch Cycloaddition von α -metallierten Isocyaniden an Acetylene**

*Oleg V. Larionov und Armin de Meijere**

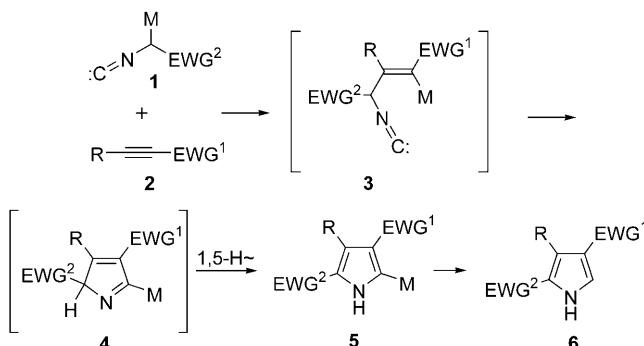
Professor Rolf Huisgen zum 85. Geburtstag gewidmet

Unter den fünfgliedrigen Heterocyclen spielen oligofunktionalisierte Pyrrole eine zentrale Rolle als Grundbestandteile zahlreicher Naturstoffe,^[1] wichtiger Pharmaka^[2] sowie molekularer Sensoren und Maschinen.^[3] Wir sahen die Möglichkeit, dass die formale Cycloaddition eines α -metallierten Isocyanids **1** an die C-C-Dreifachbindung eines Elektronen-acceptor-substituierten Acetylen **2** ein intermediäres 2*H*-

[*] Dipl.-Chem. O. V. Larionov, Prof. Dr. A. de Meijere
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-399-475
E-mail: Armin.deMeijere@chemie.uni-goettingen.de

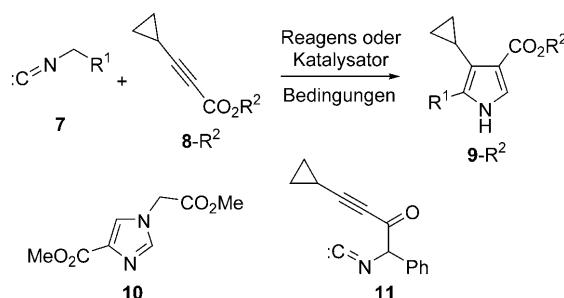
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 416, Projekt A 3) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. O.V.L. ist der Degussa-Hermann-Schlosser-Stiftung für ein Promotionsstipendium zu Dank verpflichtet. Die Autoren danken den Firmen BASF AG, Bayer AG, Chemetall GmbH und Degussa AG für großzügige Chemikalienspenden sowie Herrn Dr. B. Knieriem, Göttingen, für sein sorgfältiges Korrekturlesen des endgültigen Manuskripts.

Pyrrol **4** ergeben könnte (Schema 1), das durch eine anschließende 1,5-Wasserstoffverschiebung und Protonierung ein 2,3,4-trisubstituiertes Pyrrol **6** liefern sollte. Obwohl eine Reihe von Pyrrolsynthesen^[4] aus Alkenen und Isocyaniden über Pyrroline mit einer für eine Eliminierung geeigneten Abgangsgruppe beschrieben worden ist,^[5] erschien ein direkter Zugang zu Pyrrolen aus Acetylenen bisher unerreichbar.^[6]



Schema 1. Grundzüge der vorgestellten Pyrrolsynthese.

Für eine Testreaktion wurden Methylisocyanacetat (**7a**) und Methylcyclopropylpropiolat (**8-Me**) ausgewählt, weil die erwarteten Pyrrolprodukte bekannte Cyclopropyl-substituierte Heterocyclen mit Relevanz für die pharmazeutische Industrie^[7] ergänzen (Schema 2). Die Prüfung verschiedener Reaktionsbedingungen zeigte, dass die meisten früher erfolgreich für Cycloadditionen von Isocyaniden an Doppelbindungen angewendeten Protokolle^[8] für Umsetzungen mit Acetylenen ungeeignet waren (Tabelle 1). So gaben Silberacetat sowie Gold(I)- oder Kupfer(I)-chlorid das Isocyanid-Dimer **10** als einziges Produkt in über 80% Ausbeute,^[9] während in Gegenwart von Zinkhalogeniden oder Scandium(III)-triflat keine Reaktion beobachtet wurde. Andererseits wurde in Gegenwart einer äquimolaren Menge von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zwar das erwartete Pyrrol **9a**-Me erhalten, allerdings nur in schlechter Ausbeute



Schema 2. Formale Cycloaddition von acceptorsubstituierten Methylisocyaniden **7** an Cyclopropylpropiolate **8-R²**. (Details siehe Tabelle 1.)

von 17%. Schließlich konnte man durch Verwendung von Kupferpulver (10 Mol-%) in DMF bei 70°C die Ausbeute an gewünschtem Produkt **9a**-Me auf 51% steigern. Diese vielversprechenden Ergebnisse bildeten den Ausgangspunkt für weitere Optimierungen.

Unter der Annahme, dass die niedrige Ausbeute an **9a**-Me auf die nicht ausreichende Basizität von DBU zurückzuführen sein könnte, wurde Kalium-*tert*-butylalkoholat eingesetzt. Die Reaktion verlief innerhalb 2 h bei Raumtemperatur vollständig und sauber, und **9a**-Me wurde in 96% Ausbeute isoliert (Tabelle 1, Eintrag 3). Mit *p*-Toluolsulfonylmethylisocyanid (TOSMIC, **7b**) war die Reaktion unter diesen Bedingungen ebenfalls erfolgreich: 2-Tosylpyrrol **9b**-Me wurde in 93% Ausbeute isoliert.

Benzylisocyanid (**7c**) lieferte dagegen das 2-Phenylpyrrol **9c**-Me nur in Spuren zusammen mit dem unerwarteten Isocyanbenzylketon **11** als Hauptprodukt, das offensichtlich durch Addition des Isocyanbenzylanions an die Carbonylgruppe des Propiolats **8-Me** und anschließende Eliminierung von Methanolat entstanden war. Dieser Reaktionsweg wurde mit den von Methylisocyanacetat (**7a**) und TOSMIC (**7b**) abgeleiteten Carbanionen nicht beobachtet, und das muss mit deren relativer Weichheit als Nucleophile zu tun haben. Der ungewünschte Reaktionsmodus konnte mit einem Wechsel zu dem sterisch stärker befrachteten *tert*-Butylester **8-tBu** nicht

Tabelle 1: Formale Cycloaddition von acceptorsubstituierten Methylisocyaniden **7** an Cyclopropylpropiolate **8-R²** (siehe Schema 2).^{[10][a]}

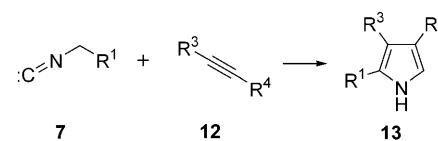
Nr.	Isocyanid R ¹	Acetylen 8-R ²	Reagens oder Katalysator (Äquiv.)	Lösungsmittel	t [h]	T [°C]	Produkt(e)	Ausbeute [%] (Verhältnis)	
1	7a	CO ₂ Me	8-Me	DBU (1.0)	THF	24	60	9a -Me	17
2	7a	CO ₂ Me	8-Me	Cu ⁰ (0.1)	DMF	6	70	9a -Me	51
3	7a	CO ₂ Me	8-Me	KOtBu (1.1)	THF	2	20	9a -Me	96 ^[b,c]
4	7b	SO ₂ Tol	8-Me	KOtBu (1.1)	THF	2	20	9b -Me	93 ^[b]
5	7c	Ph	8-Me	KOtBu (1.1)	THF	2	20	9c -Me/ 11	96 (5:95)
6	7c	Ph	8-tBu	KOtBu (1.1)	THF	2	20	9c -tBu/ 11	96 (51:49)
7	7c	Ph	8-tBu	KHMDS (1.1)	THF	2	20	9c -tBu/ 11	93 (47:53)
8	7c	Ph	8-tBu	KHMDS (1.1)	THF	2	-78	9c -tBu/ 11	86 (44:56)
9	7c	Ph	8-tBu	NaHMDS (1.1)	THF	2	-78	9c -tBu/ 11	98 (6:94)
10	7c	Ph	8-tBu	LiHMDS (1.1)	THF	2	-78	9c -tBu/ 11	98 (2:98)
11	7c	Ph	8-tBu	CsOtBu (1.1)	THF	2	20	9c -tBu/ 11	91 (96:4)
12	7a	CO ₂ Me	8-Me	CuSPh (0.05)	DMF	12	85	9a -Me	93
13	7a	CO ₂ Me	8-Me	Cu ⁰ -NP ^[d] (0.05)	DMF	16	70	9a -Me	92
14	7a	CO ₂ Me	8-Me	Cu ₂ O (0.05)	DMF	12	85	9a -Me	78

[a] Die Reaktionen wurden im 0.5-mmol-Maßstab durchgeführt. Die Ausbeuten wurden durch Integration der Signale in den ¹H-NMR-Spektren mit Hexamethylbenzol als internem Standard bestimmt, wenn nicht anderweitig angegeben. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] 91% Ausbeute im 5-mmol-Maßstab. [d] Präaktiviertes Kupfernanoartikel-Pulver wurde verwendet.^[11]

vollständig unterdrückt werden. Im besten Fall lieferte **8-tBu** in Gegenwart von Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) bei -78°C eine Mischung von **9c-tBu** und **11** im Verhältnis 56:44 (Tabelle 1). Beim Übergang von Kalium- zu Natrium- und Lithiumhexamethyldisilazid beobachtete man wieder die weit überwiegende Bildung des formalen Substitutionsprodukts **11** (92 bzw. 96%), selbst aus dem *tert*-Butylester **8-tBu** bei -78°C . Diese Abhängigkeit des Verhältnisses **9c-tBu/11** vom Alkalimetallkation ist in Einklang mit dem Prinzip der harten und weichen Säuren und Basen (HSAB).^[12] Daher wurde schließlich Caesium-*tert*-butylalkoholat eingesetzt, und tatsächlich stieg das Verhältnis **9c-tBu/11** auf 96:4, sodass das 2-Phenylpyrrol **9c-tBu** in 91 % Ausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 1, Eintrag 11).

Nach dieser erfolgreichen basenvermittelten Cycloaddition von acceptorsubstituierten Methylisocyaniden an Acetylene wurde auch die Kupfer-katalysierte Variante weiter untersucht (Tabelle 1, Eintrag 2), weil sie Vorteile in Bezug auf Kosteneffizienz und Kompatibilität mit basenempfindlichen Substraten haben könnte. Bei der Prüfung verschiedener Kupferkatalysatoren erwiesen sich Kupfer(i)-benzolthiolat und präaktiviertes Kupfernanoartikel-Pulver in Dimethylformamid bei 85°C als gleichermaßen effizient; sie ergaben das Pyrrol **9a-Me** in 93 bzw. 92 % Ausbeute (Tabelle 1, Einträge 12 bzw. 13). Mit Kupfer(i)-oxid^[13] als Katalysator wurde **9a-Me** in etwas geringerer Ausbeute (78 %) erhalten, während andere Kupferverbindungen schlechtere Ergebnisse lieferten (z.B. Kupfer(i)-n-hexanthiolat (52 %), -benzolsele-nolat (45 %) und -diphenylphosphid (39 %)). Benzolthiolate von Gold(i) und Silber(i) sowie Kupfer(i)-cyanid und -halogenide ergaben komplexe Produktmischungen.

Die Anwendungsbreite der neuen Pyrrolsynthesen, sowohl der basenvermittelten als auch der Kupfer-katalysierten Methode, wurde mit verschiedenen Acetylenen und acceptorsubstituierten Methylisocyaniden getestet. (Tabelle 2, Schema 3). Offensichtlich kann eine Reihe 2,3,4-trisubstituierter Pyrrole, unter anderem mit Sulfonyl-, Dialkoxy-phosphoryl-, Trifluormethyl-, Cyan- und sekundären Amino-



Schema 3. Synthese von 2,3,4-trisubstituierten Pyrrolen **13** durch formale Cycloaddition von acceptorsubstituierten Methylisocyaniden an Acetylene. (Details siehe Tabelle 2.)

gruppen, leicht in einem Schritt aus gut zugänglichen Acetylenen und kommerziell erhältlichen acceptorsubstituierten Methylisocyaniden hergestellt werden. Einige der so erhaltenen Pyrrole sind Intermediate in der Synthese biologisch aktiver Verbindungen. Viele Produkte können außerdem durch etablierte Protokolle leicht in Pyrrole mit höherer oder geringerer Anzahl von Substituenten umgewandelt werden.^[14,15]

Experimentelles

9a-Me nach Methode A durch basenvermittelte Synthese: Zu einer Lösung von **8-Me** (620 mg, 5.0 mmol) und **7a** (545 mg, 5.5 mmol) in THF (60 mL) tropfte man bei 20°C innerhalb 1 h eine Lösung von KO*t*Bu (616 mg, 5.5 mmol) in THF (35 mL). Die Mischung wurde 1 h bei 20°C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Essigsäure (1 mL) beendet und die Mischung unter verminderter Druck konzentriert wurde. Der Rückstand wurde mit CH₂Cl₂ (3 \times 30 mL) bei 20°C trituriert, um das Rohprodukt zu extrahieren; dieses wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat (4:1)) gereinigt. 1.02 g (91 %) **9a-Me**, farbloser Feststoff, Schmp. 123°C . ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.83–0.96 (m, 4 H), 2.17–2.27 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 7.43 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 9.78 ppm (br. s, 1 H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 7.3 (CH), 8.2 (CH₂), 51.0 (CH₃), 51.45 (CH₃), 116.9 (C), 121.3 (C), 127.5 (CH), 135.4 (C), 161.4 (C), 164.5 ppm (C); IR (KBr): ν = 3235, 3146, 3010, 2951, 1719, 1696, 1541, 1437, 1276, 1199, 1059, 785 cm⁻¹; LRMS (EI): *m/z*: 223.1 [M⁺]; HRMS (ESI): ber. für C₁₁H₁₄NO₄ [M+H⁺]: 224.0923, gef.: 224.0917.

Die formale Cycloaddition von Benzylisocyanid (**7c**) an *tert*-Butylcyclopropylpropiolat (**8-tBu**) zum Produkt **9c-tBu** gelingt nach

Tabelle 2: Synthese von 2,3,4-trisubstituierten Pyrrolen **9** und **13** durch formale Cycloaddition von acceptorsubstituierten Methylisocyaniden **7** an Acetylene **8** bzw. **12** (siehe Schema 2 und 3).

Nr.	Isocyanid		Acetylen		Produkt	Ausbeute [%]	
	R ¹		R ³	R ⁴		Methode A ^[a] (Base)	Methode B ^[b] (Kat., [Mol-%])
1	7a	CO ₂ Me	8-tBu	<i>c</i> Pr	CO ₂ <i>t</i> Bu	9a-tBu	97 (KO <i>t</i> Bu)
2	7b	SO ₂ Tol	8-tBu	<i>c</i> Pr	CO ₂ <i>t</i> Bu	9b-tBu	93 (KO <i>t</i> Bu)
3	7d	CO ₂ <i>t</i> Bu	12a	Me	CO ₂ Me	13a	76 ^[c] (KO <i>t</i> Bu)
4	7e	CN	8-tBu	<i>c</i> Pr	CO ₂ <i>t</i> Bu	13b	83 (KHMDS)
5	7a	CO ₂ Me	12b	MeOCH ₂	P(O)(OEt) ₂	13c	53 (KO <i>t</i> Bu)
6	7b	SO ₂ Tol	12c	CF ₃	CO ₂ Et	13d	76 (KHMDS)
7	7d	CO ₂ <i>t</i> Bu	12d		CO ₂ Me	13c	45 (KO <i>t</i> Bu)
8	7d	CO ₂ <i>t</i> Bu	12e	Ph	CO ₂ Et	13f	–
9	7a	CO ₂ Me	12f		CO ₂ Me	13g	87 ^[g] (KO <i>t</i> Bu)

[a] Methode A: Zugabe von Base (1.2 Äquiv.) über 1 h, 1 h bei 20°C , THF. [b] Methode B: Kupfer-Katalysator (Cu⁰-NP steht für präaktiviertes Kupfernanoartikel-Pulver), DMF, 85°C , 12 h. [c] Intermediat in der Synthese eines Inhibitors der DNA-Gyrase^[2a] und Antagonist von CHO-Zellen, die den metabotropen Glutamatrezeptor 1a exprimieren.^[2b] [d] Nicht durchgeführt wegen der Instabilität des Acetylen und/oder disubstituierten Isocyanids. [e] Mögliches Intermediat für die Synthese eines potenteren Inhibitors der HMG-CoA-Reduktase.^[2b] [f] Die Reaktion wurde bei 120°C durchgeführt. [g] Nur das Monoadditonsprodukt wurde erhalten.

derselben Vorschrift mit Caesium- anstelle von Kalium-*tert*-butylal-koholat.

13g nach Methode B durch Kupfer-katalysierte formale Cyclo-addition (Tabelle 2, Eintrag 9): Der Kupfer-Katalysator (vorzugsweise präaktiviertes Kupfernano-partikel-Pulver (3 mg, 0.05 mmol, 5 Mol-%) oder Kupfer(I)-benzolthiolat (9 mg, 0.05 mmol, 5 Mol-%)) wurde zu einer Lösung von **7a** (109 mg, 1.1 mmol) und **12f** (206 mg, 1.0 mmol) in DMF (2 mL) gegeben, und die Mischung wurde 16 h bei 70°C (mit Kupfernano-partikel-Pulver) oder 85°C (mit CuSPh) intensiv gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (0.05 mbar) entfernt, und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (siehe Methode A). 277 mg (91%) **13g**, gelblicher Feststoff, Schmp. 141°C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 2H), 1.64 (dd, *J* = 5.1, 7.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.40 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 9.73 ppm (br. s, 1H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 7.6 (C), 21.2 (CH₂), 51.2 (CH₃), 51.8 (CH₃), 52.3 (CH₃), 67.2 (C), 94.9 (C), 117.2 (C), 122.5 (C), 127.0 (CH), 129.4 (C), 154.6 (C), 160.4 (C), 163.6 ppm (C); IR (KBr): ν = 3298, 3014, 2954, 2229, 1707, 1559, 1437, 1271, 1196, 1023, 749 cm⁻¹; LRMS (EI): *m/z*: 305.1 [M⁺]; HRMS (ESI): ber. für C₁₅H₁₆NO₆ [M+H⁺]: 306.0978, gef.: 306.0981.

Eingegangen am 20. Juni 2005

Stichwörter: Caesium · Heterocyclen · Homogene Katalyse · Isocyanide · Kupfer

[1] D. E. N. Jacquot, M. Zöllinger, T. Lindel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2336–2338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2295–2298; H. Garrido-Hernandez, M. Nakadai, M. Vimolratana, Q. Li, T. Doudoulakis, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 775–779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 765–769; H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753–1783; D. Seidel, V. Lynch, J. L. Sessler, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1480–1483; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1422–1425; J. A. Johnson, N. Li, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6900–6903; G. Dannhardt, W. Kiefer, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *334*, 183–188; T. Lindel, M. Hochgürtel, M. Assmann, M. Köck, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1566–1569; M. Adamczyk, D. D. Johnson, R. E. Reddy, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3751–3753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3537–3539; S. Depraetere, M. Smet, W. Dehaen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3556–3558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3359–3361; J. M. Gottesfeld, L. Neely, J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Nature* **1997**, *387*, 202–205.

[2] K. Yamaji, M. Masubuchi, F. Kawahara, Y. Nakamura, A. Nishio, S. Matsukuma, M. Fujimori, N. Nakada, J. Watanabe, T. Kamiyama, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 402–411; B. Fournier, D. C. Hooper, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 121–128; D. Perrin, B. van Hille, J.-M. Barret, A. Kruczynski, C. Etievant, T. Imbert, B. T. Hill, *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 807–819; F. Micheli, R. Di Fabio, R. Benedetti, A. M. Capelli, P. Cavallini, P. Cavanni, S. Davalli, D. Donati, A. Feriani, S. Gehanne, M. Hamdan, M. Maffeis, F. M. Sabbatini, M. E. Tranquillini, M. V. A. Viziano, *Farmaco* **2004**, 175–183; B. D. Roth, C. J. Blankley, A. W. Chucholowski, E. Ferguson, M. L. Hoefle, D. F. Ortwine, R. S. Newton, C. S. Sekerke, D. R. Slikovic, C. D. Stratton, M. W. Wilson, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 357–366.

[3] D. W. Yoon, H. Hwang, C.-H. Lee, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1835–1837; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1757–1759; J. O. Jeppesen, J. Becher, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3245–3266; H. Miyaji, W. Sato, J. L. Sessler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1847–1850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1777–1780; F.-P. Montforts, O. Kutzki, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 612–614; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 599–601.

[4] Neuere Pyrrolsynthesen: D. Tejedor, D. González-Cruz, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, M. L. Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8390–8391; B. Ramanathan, A. J. Keith, D. Armstrong, A. L. Odom, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2957–2960; 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; J. T. Kim, A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 102–105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 98–101; M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099–5101; N. D. Smith, D. Huang, N. D. P. Cosford, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3537–3539; A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074–2075; H. Kagoshima, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11741–11742; C.-F. Lee, L.-M. Yang, T.-Y. Hwu, A.-S. Feng, J.-C. Tseng, T.-Y. Luh, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4992–4993.

[5] A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5337–5340; D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587–7598; D. van Leusen, E. van Echten, A. M. van Leusen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2245–2249; H. Uno, K. Sakamoto, T. Tominaga, N. Ono, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1441–1448; A. R. Katritzky, L. Zhu, H. Y. Lang, O. Denisko, Z. Q. Wang, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13271–13276; M. Adamczyk, R. E. Reddy, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14689–14700; J. Boëlle, R. Schneider, P. Gérardin, B. Loubinoux, *Synthesis* **1997**, 1451–1456; R. Di Santo, R. Costi, S. Massa, M. Artico, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1801–1816; H. P. Dijkstra, R. ten Have, A. M. van Leusen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5332–5338, zit. Lit.; J. O. Brower, D. A. Lightner, A. F. McDonaugh, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7813–7827.

[6] In einem einzigen Bericht wurden Reaktionen von Dimethyl-acetylenedicarboxylat und Methylpropiolat mit *p*-Tosylmethyl-isocyanid in Gegenwart von DBU beschrieben; die substituierten Pyrrole wurden dabei in 7 bzw. 12% Ausbeute isoliert: H. Saikachi, T. Kitagawa, H. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 2857–2861.

[7] V. Costantino, E. Fatorusso, M. Menna, O. Tagliatella-Safari, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1671–1692; P. A. Seymour, A. W. Schmidt, D. W. Schulz, *CNS Drug Rev.* **2003**, *9*, 57–96; J. J. Starling, R. L. Shepard, J. Cao, K. L. Law, B. H. Norman, J. S. Kroin, W. J. Ehlhardt, T. M. Baughman, M. A. Winter, M. G. Bell, C. Shih, J. Gruber, W. F. Elmquist, A. H. Dantzig, *Adv. Enzyme Regul.* **1997**, *37*, 335–347.

[8] Beiträge zu Cycloadditionen von Isocyaniden an Doppelbindungen. Lewis-Säure-Katalyse: a) T. Saegusa, Y. Ito, H. Kinoshita, S. Tomita, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3316–3323; b) Y. Ito, T. Matsuura, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5781–5784; c) R. Grigg, M. I. Lansdell, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025–2044; basenvermittelte formale Cycloadditionen: d) D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 778–793; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 789–804; siehe auch Lit. [4].

[9] Das Isocyanid-Dimer bildet sich auch in Gegenwart einer äquimolaren Menge an Silberacetat (siehe Lit. [8c]). Die hier beobachtete rasche Dimerisierung könnte auf den starken Einfluss der Acetylen-Komponente auf die katalytische Aktivität von Ag^I zurückzuführen sein.

[10] CuOTf, Cu(OTf)₂, AgOTf, Yb(OTf)₃, PdO, Ag₂O, GaCl₃, BF₃·OEt₂, MgBr₂ und CoCl₂ erwiesen sich in Testreaktionen als ineffizient.

[11] Kommerziell erhältliches Kupfernano-partikel-Pulver (Aldrich) wurde durch Erhitzen im Vakuum (0.05 mbar) auf 150°C über Nacht präaktiviert und unter Argon aufbewahrt. Die Aktivität des so vorbereiteten Katalysators verminderte sich innerhalb von zwei Wochen nicht.

[12] R. G. Pearson, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 403–425; T. L. Ho, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1–20; J. Seyden-Penne, *Bull. Soc. Chim. France* **1968**, 3871–3878.

[13] T. Saegusa, I. Murase, Y. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 830–833.

[14] Einige aktuelle Beiträge zu Transformationen von Pyrrolen. Direkte C-Arylierung von Pyrrolen mit freier NH-Gruppe: a) X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996–4997; b) R. D. Rieth, N. P. Mankad, E. Calimano, J. P. Sadighi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3981–3983; Addition von Pyrrolen an nichtfunktionalisierte Endiine: c) A. Odedra, C.-J. Wu, T. B. Pratap, C.-W. Huang, Y.-F. Ran, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3406–3412; oxidative Cyanierung von Pyrrolen: d) T. Dohi, K. Morimoto, Y. Kiyono, H. Tohma, Y. Kita, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 537–540.

[15] Nach dem Einreichen dieses Manuskripts wurden wir aufmerksam auf eine gerade erschienene Publikation von Yamamoto et al., die unabhängig von uns eine formale Cycloaddition von Isocyaniden an Acetylene beobachteten: S. Kamijo, C. Kanazawa, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9260–9266.