

Triethylphosphit-vermittelte Dominoreaktion: direkte Umwandlung von ω -Nitroalkenen in Stickstoffheterocyclen

Elena Merișor, Jürgen Conrad, Iris Klaiber, Sabine Mika und Uwe Beifuss*

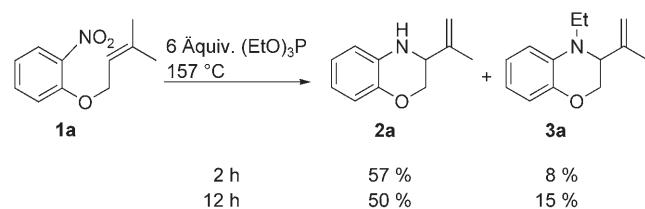
Professor Lutz F. Tietze zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Entwicklung neuer Synthesemethoden für Stickstoffheterocyclen ist wegen ihres möglichen Einsatzes als Pharmazeutika ein wichtiges Thema der organischen Synthese.^[1] Reduktive Cyclisierungen von Nitroverbindungen^[2] sind bislang vor allem zum Aufbau von Indolen und verwandten N-Heteroaromaten genutzt worden. Zu den bekanntesten Methoden zählen die Indolsynthesen nach Leimgruber-Batcho,^[3,4] Bartoli^[3,5] und Reissert,^[3] die übergangsmetallkatalysierte reduktive N-Heteroanellierung von *o*-Nitrostyrolen^[6] und die Cadogan-Cyclisierung.^[7] Ihre Anwendung auf die Synthese gesättigter Stickstoffheterocyclen ist bislang kaum bekannt. Eine andere Methode zur Cyclisierung von Nitroaromaten ist die Umwandlung von ω -Nitroketonen unter reduzierenden Bedingungen.^[8] Auch das Potenzial der Nitroso-En-Reaktion zum Aufbau von C-N-Bindungen ist bislang nur ansatzweise ausgeschöpft.^[9] Hier mangelt es vor allem an Methoden zur einstufigen Erzeugung der Nitroso-gruppe aus leicht zugänglichen Vorstufen. Ferner entsteht als Primärprodukt der Nitroso-En-Reaktion ein Hydroxylamin und nicht das meist viel interessantere Amin.

Unser Ziel war es, die Nitroso-En-Reaktion mit zwei Reduktionen zu einer neuartigen Dominoreaktion^[10] zu verknüpfen. Dazu muss die Nitrogruppe eines ω -Nitroalkens zuerst zur Nitrosogruppe reduziert werden, diese sollte dann als Enophil in einer intramolekularen En-Reaktion mit dem Alken zum entsprechenden Hydroxylamin cyclisieren. Die abschließende Reduktion der NOH-Gruppe würde dann das cyclische Amin liefern.

Wir beschreiben hier die einstufige reduktive Cyclisierung von ω -Nitroalkenen zu gesättigten Stickstoffheterocyclen. Als Beispiel wurde die Transformation von Allyl-2-nitrophenylethern **1** zu substituierten 3,4-Dihydro-2*H*-1,4-benzoxazinen **2** gewählt, da dieses Strukturelement in zahlreichen biologisch aktiven Verbindungen vorkommt.^[11] Allyl-2-nitrophenylether haben zudem den Vorteil, dass sie mit sehr hohen Ausbeuten in nur einer Stufe aus einfachsten Vorstufen zugänglich sind. Nach orientierenden Vorversuchen, u. a. mit Pd-katalysierten Reaktionen mit CO, fanden wir, dass sich

der neuartige Dominoprozess am besten durch Phosphite verwirklichen lässt. Erhitzte man beispielsweise 3,3-Dimethylallyl-2-nitrophenylether (**1a**) mit Triethylphosphit ($(EtO)_3P$) 2 h unter Rückfluss, so isolierte man als Hauptprodukt 3-Isopropenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin (**2a**) in 57 % Ausbeute (Schema 1). Als Nebenprodukt wurde das N-



Schema 1. Dominoreaktion von **1a** mit $(EtO)_3P$ unter thermischen Bedingungen.

Ethyl-Derivat von **2a**, das 4-Ethyl-3-isopropenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin (**3a**), in 8 % Ausbeute gebildet. Bei langerer Reaktionszeit (12 h) verringerte sich die Ausbeute von **2a** auf 50 %, während der Anteil von **3a** auf 15 % stieg.

Wir gehen davon aus, dass **3a** durch N-Ethylierung von **2a** mit dem bei der Reaktion als Oxidationsprodukt gebildeten Triethylphosphat ($(EtO)_3PO$) entsteht. Dafür spricht, dass **2a** nach Erhitzen in $(EtO)_3P$ (Rückfluss, 8 h) unverändert zurückgewonnen werden kann, während bei der Reaktion von **2a** mit $(EtO)_3PO$ (Rückfluss, 6 h) zu 70 % **3a** entsteht. Die Bildung N-alkylierter Nebenprodukte wurde auch mit anderen Phosphiten wie Trimethylphosphit und Triisopropylphosphit beobachtet.

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die neue Transformation auch mit im Arenkern substituierten Allyl-2-nitrophenylethern durchführen lässt. Dazu wurden die Cyclisierungsvorstufen **1b–k** durch Umsetzung der entsprechend substituierten *o*-Nitrophenole mit Prenylbromid unter Standardbedingungen (K_2CO_3 , Aceton, Rückfluss) mit Ausbeuten von 85–96 % hergestellt (Tabelle 1).

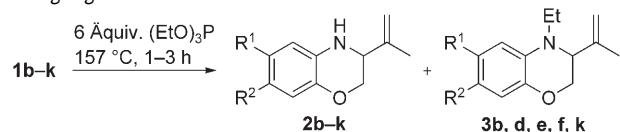
Bei der Cyclisierung von **1b–k** mit $(EtO)_3P$ unter Rückfluss isolierten wir nach 1–3 h als Hauptprodukte die substituierten 3-Isopropenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine **2b–k** in Ausbeuten von 52–64 % (Tabelle 1). Als Nebenreaktion beobachteten wir in etwa der Hälfte der Cyclisierungen wieder die N-Ethylierung, die zur Bildung der substituierten 4-Ethyl-3-isopropenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine **3b,d,e,f,k** führte (Ausbeuten 1–6 %).

Wegen der bekannten Vorteile von Mikrowellen (MW) zur Beschleunigung von Reaktionen^[12] wurde die Cyclisie-

[*] Dipl.-Chem. E. Merișor, Dr. J. Conrad, I. Klaiber, S. Mika, Prof. Dr. U. Beifuss
Institut für Chemie, Universität Hohenheim
Garbenstraße 30, 70599 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-459-22951
E-Mail: ueifuss@uni-hohenheim.de

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Dominoreaktion von **1b–k** mit $(EtO)_3P$ unter thermischen Bedingungen.

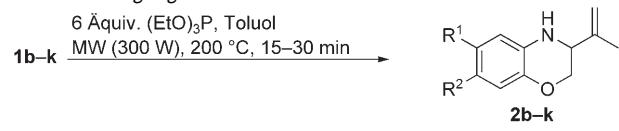


Nr.	1	R ¹	R ²	t [h]	Produkt 2 (Ausb. [%]) ^[a]	Produkt 3 (Ausb. [%]) ^[a]
1	b	Me	H	3	63	5
2	c	OMe	H	1	60	—
3	d	F	H	1	52	6
4	e	Cl	H	1	64	3
5	f	Br	H	1	55	2
6	g	CO ₂ Me	H	2	58	—
7	h	H	Me	1	57	—
8	i	H	F	2	58	—
9	j	H	CO ₂ Me	1.5	60	—
10	k	Cl	Me	1	60	1

[a] Die Ausbeute bezieht sich auf isoliertes, analytisch reines Produkt.

rung von **1a** unter Mikrowellenbedingungen (300 W, 200 °C) wiederholt. Zwar ließ sich so die Reaktionszeit von 2 h auf 30 min reduzieren, doch war es nicht möglich, die Bildung von **3a** zu unterdrücken, das neben 47% **2a** zu 13% isoliert wurde. Schließlich wurde der Einfluss von Lösungsmitteln auf den Reaktionsverlauf untersucht. Dazu wurde **1a** mit $(EtO)_3P$ in Toluol sowohl unter thermischen (geschlossenes Gefäß, 200 °C, 3 h) als auch Mikrowellenbedingungen (geschlossenes Gefäß, 300 W, 200 °C, 30 min) umgesetzt. Überraschenderweise wurde jetzt in beiden Fällen ausschließlich **2a** mit 45 bzw. 55% gebildet. Ähnliches beobachteten wir in Lösungsmitteln wie Cumol und *o*-Dichlorbenzol. Aufgrund der Unterdrückung des Nebenprodukts **3a**, gepaart mit der höheren Ausbeute an **2a** und der kürzeren Reaktionszeit, wurden die reduktiven Cyclisierungen von **1b–k** unter Mikrowellenbedingungen in Toluol als Lösungsmittel wiederholt (Tabelle 2). Dabei verliefen alle Cyclisierungen innerhalb von 15–30 min vollständig selektiv unter Bildung von

Tabelle 2: Dominoreaktion von **1b–k** mit $(EtO)_3P$ in Toluol unter Mikrowellenbedingungen.

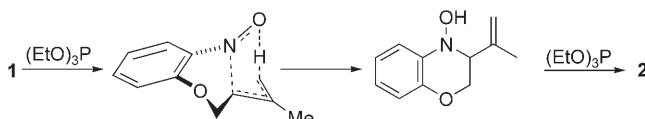


Nr.	1	R ¹	R ²	t [min]	Produkt 2 (Ausb. [%]) ^[a]
1	b	Me	H	20	57
2	c	OMe	H	30	58
3	d	F	H	15	60
4	e	Cl	H	20	63
5	f	Br	H	20	64
6	g	CO ₂ Me	H	20	60
7	h	H	Me	25	58
8	i	H	F	25	61
9	j	H	CO ₂ Me	25	60
10	k	Cl	Me	20	65

[a] Die Ausbeute bezieht sich auf isoliertes, analytisch reines Produkt.

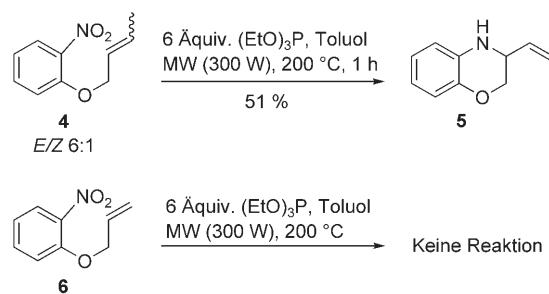
2b–k in Ausbeuten von 57–65%. Die Ergebnisse belegen, dass Halogen- und Esterfunktionen bei diesen Transformationen gut toleriert werden.

Als Reaktionsmechanismus kommt sowohl eine intramolekulare Nitroso-En-Reaktion^[9] als auch die Reaktion eines Nitrens^[13] in Frage. Bei einer Nitroso-En-Reaktion ist davon auszugehen, dass die Nitro- zur Nitrosogruppe reduziert wird, die dann als Enophil intramolekular mit der 2-Methylpropenyl-Gruppe reagiert. Abschließend wird das Hydroxylamin zum Amin **2** reduziert (Schema 2).



Schema 2. Möglicher Reaktionsmechanismus.

Der Befund, dass der 3-Methylallylether **4** mit 51% zu **5** cyclisiert, während der Allylether **6** ohne terminale Methylgruppe überhaupt nicht reagiert (Schema 3), stützt beide

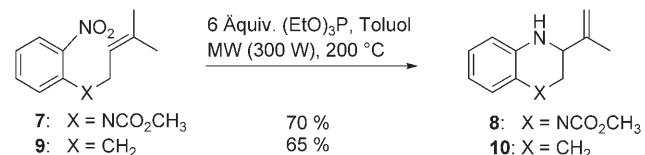


Schema 3. Experimente zum Reaktionsmechanismus.

Mechanismen. Auch wenn ein abschließendes Urteil ist noch nicht möglich ist, gehen wir jedoch aufgrund der hohen Ausbeuten an Cyclisierungsprodukten **2** sowie des Fehlens von Produkten, die man beim Auftreten von Nitrenen erwartet, von einem Nitroso-En-Mechanismus aus.

Bemerkenswert ist, dass die neue reduktive Cyclisierung nicht nur zum Aufbau des 3,4-Dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-Gerüsts geeignet ist, sondern auch auf die einstufige Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalinen **8** und 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinen **10** ausgeweitet werden kann (Schema 4).

Wir haben hier die erste Dominoreaktion vorgestellt, mit der sich ω -Nitroalkene in gesättigte Stickstoffheterocyclen umwandeln lassen. Mit der Triethylphosphit-vermittelten reduktiven Cyclisierung sind sowohl substituierte 3,4-Dihydro-



Schema 4. Einstufige Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalin **8** und 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin **10**.

2H-1,4-benzoxazine als auch 1,2,3,4-Tetrahydrochinoline und 1,2,3,4-Tetrahydrochinoline zugänglich. Derzeit laufen Untersuchungen zur Anwendungsbreite und zum Mechanismus der Reaktion.

Experimentelles

Cyclisierung von **1** unter Mikrowellenbedingungen: 1 mmol **1**, 6 mmol $(\text{EtO})_3\text{P}$ und 3 mL Toluol wurden in einem mit einem Septum verschlossenen 10-mL-Reaktionsgefäß mit Mikrowellen bestrahlt (Discover der Fa. CEM; 2450 MHz, 300 W, 200 °C, 15–30 min). Nach Abdestillieren von $(\text{EtO})_3\text{P}$ und $(\text{EtO})_3\text{PO}$ (0.1 mbar) wurde der Rückstand in 25 mL EtOAc aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lösung (3×20 mL) gewaschen. Der nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen im Vakuum erhaltene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1) gereinigt.

Eingegangen am 31. Dezember 2006
Online veröffentlicht am 20. März 2007

Stichwörter: Benzoxazine · Cyclisierungen · Dominoreaktionen · En-Reaktionen · Mikrowellen

-
- [1] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
 - [2] N. Ohno, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, 2001.
 - [3] Übersicht: R. J. Sundberg in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: A. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, New York, 1996, S. 119–206.
 - [4] R. D. Clark, D. B. Repke, *Heterocycles* **1984**, 22, 195–221.
 - [5] A. Ricci, M. Fochi, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1482–1484; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1444–1446.
 - [6] a) B. C. Söderberg, J. A. Shriver, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5838–5845; b) M. Akazome, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3375–3380.
 - [7] J. I. G. Cadogan, *Synthesis* **1969**, 11–17.
 - [8] R. Stoermer, M. Franke, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 752–759.
 - [9] W. Adam, O. Krebs, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4131–4146.
 - [10] L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
 - [11] B. Achari, S. B. Mandal, P. K. Dutta, C. Chowdhury, *Synlett* **2004**, 2449–2467.
 - [12] C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408–6443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250–6284.
 - [13] B. C. G. Söderberg, *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 727–764.