

Metall-freie Cyclotrimerisierung zur De-novo-Synthese von Pyridinen**

Karolin Kral und Marko Hapke*

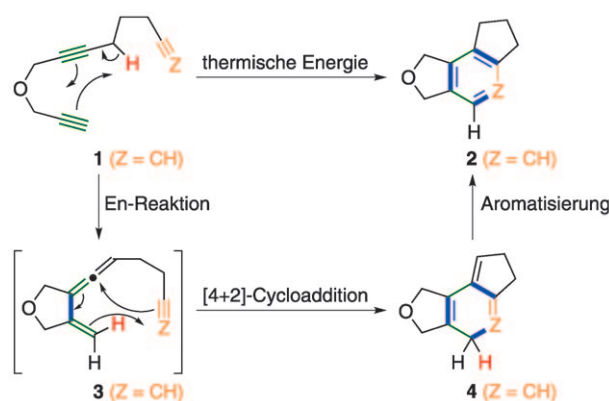
Cycloadditionen · En-Reaktionen ·
Kaskadenreaktionen · Nitrile · Pyridine

In memoriam Keith Fagnou

Die De-novo-Synthese von Pyridinen, als einem der wichtigsten aromatischen heterocyclischen Ringsysteme mit Bedeutung für viele Bereiche der organischen Chemie, aus kleineren Vorstufenmolekülen hat seit jeher großes Interesse gefunden. Viele Reaktionen beruhen dabei auf Kondensationsreaktionen, wie es etwa bei der bekannten Kröhnke- oder Hantzsch-Synthese der Fall ist. In den letzten Jahrzehnten traten übergangsmetallkatalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen als ernstzunehmende Konkurrenz auf, und die Möglichkeiten der Herstellung auch komplexer, pyridinhaltiger Moleküle aus verhältnismäßig einfach aufgebauten Alkinen und Nitrilen demonstrierten die Leistungsfähigkeit dieser Methode.^[1] Die Kreuzcyclotrimerisierung zu Pyridinen kann durch eine ganze Reihe von frühen bis späten Übergangsmetallen katalysiert werden, wobei manchmal allerdings zwei Metalle notwendig sind, um die Cyclisierung zu vervollständigen.^[2] Der formale Mechanismus der übergangsmetallkatalysierten Reaktion umfasst zuerst die oxidative Cyclisierung von zwei Alkinen oder einem Diin zu einem Metallacyclopentadien-komplex. In einem zweiten Schritt kann man sich die Reaktion mit dem Nitril entweder als Insertion oder aber [4+2]-Cycloaddition vorstellen, woraus anschließend das Pyridinprodukt resultiert.

Während die Herstellung von Arenen durch eine rein intramolekulare Reaktion aus den entsprechenden Triinen oder Cyandiinen durch Übergangsmetallkatalyse bereits etabliert ist, wurden unkatalysierte Cyclisierungen von Cyandiinen bislang nicht untersucht.^[3] Es ist bekannt, dass die thermische Reaktion von Triinen bei Temperaturen bis zu 200 °C unter Mikrowellenbestrahlung die erwarteten tricyclischen Arene in bis zu 87 % Ausbeute liefert.^[4] Kürzlich haben nun Sakai und Danheiser die unkatalysierte formale [2+2+2]-Cycloaddition von Cyandiinen zu funktionalisierten Pyridinen beschrieben.^[5] Die Umsetzung basiert auf pericyclischen Kaskadenreaktionen und benötigt ausreichend

thermische Energie zur Aktivierung, was durch Reaktionstemperaturen von mindestens 115 °C demonstriert wird. In einer vorhergehenden Arbeit haben Danheiser et al. bereits die metallfreie formale [2+2+2]-Cycloaddition von Diinen mit elektronenarmen Alkenen und Alkinen untersucht (Schema 1).^[6] Dabei fanden sie Hinweise darauf, dass eine



Schema 1. Übergangsmetallfreie Cyclotrimerisierung von Triinen (grüne und orangefarbene Bindungen: ursprüngliche Alkinbindungen, blaue Bindungen: neu gebildete Bindungen; die gekrümmten Pfeile sollen die Bindungsneubildungen verdeutlichen).

Propargyl-En-/Diels-Alder-Kaskadenreaktion für die Bildung des Benzolderivats **2** aus Triin **1** verantwortlich ist. Das Ergebnis der Kaskadenreaktion, insbesondere die Struktur von Trien **4**, gab die entscheidenden Hinweise auf das Vorliegen dieses Mechanismus. Die Befunde stehen dabei im Gegensatz zu früheren mechanistischen Vorstellungen, basierend auf der Entstehung hochgespannter Carbocyclen und biradikalischer Intermediate, die zudem eine zu **4** isomere Struktur liefern würden.^[4]

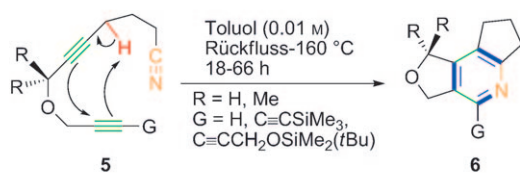
Die vergleichbare Herstellung von Pyridinen aus Cyandiinen ist von der Ausgangssituation her komplizierter, da die Nitrilgruppe weder ein besonders geeignetes Enophil in Alder-En-Reaktionen noch ein Dienophil in Diels-Alder-Reaktionen ist. Es gibt nur sehr wenige Beispiele für Cyan-En-Reaktionen mit Olefinen, bei denen zudem starke Lewis-Säuren wie BCl_3 zur Aktivierung des Nitrils notwendig sind.^[7] Eine weitere selten genutzte Möglichkeit ist die Verwendung von in situ erzeugten Nitriloxiden als Enophile zur Herstellung von cyclischen Oximen aus acyclischen Vorstufen.^[8]

[*] K. Kral, Dr. M. Hapke
Leibniz-Institut für Katalyse e. V. an der
Universität Rostock
Albert-Einstein-Straße 29, 18059 Rostock (Deutschland)
Fax: (+49) 381-1281-51213
E-Mail: marko.hapke@catalysis.de
Homepage: <http://www.catalysis.de>

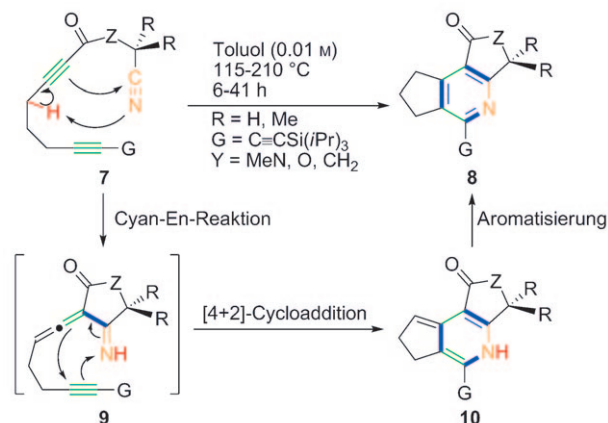
[**] Wir danken Prof. Dr. Uwe Rosenthal für seine ausgezeichnete Unterstützung und sein stetes Interesse an unseren Arbeiten.

In der hier diskutierten Studie kann die Bildung der Pyridine über zwei mechanistisch unterschiedliche Kaskadenreaktionen in Abhängigkeit von der Struktur der Cyandiin-Substrate geschehen (Schema 2). Die Kaskade 1 ausgehend

Kaskade 1: Propargyl-En-Reaktion/Cyan-Diels-Alder-Reaktion:



Kaskade 2: Propargyl-Cyan-En-Reaktion/Azadien-Hetero-Diels-Alder-Reaktion:



Schema 2. Formale [2+2+2]-Cycloadditionen von Cyandiinen, die über zwei unterschiedliche Reaktionspfade verlaufen (grüne und orangefarbene Bindungen: ursprüngliche Alkin- bzw. Nitrilbindungen, blaue Bindungen: neu gebildete Bindungen; die gekrümmten Pfeile sollen wieder die Bindungsneubildungen verdeutlichen).

von **5** ist vergleichbar mit dem Mechanismus für die Reaktion von Triin **1** in Schema 1 (mit $Z=N$). Die zum Intermediat **3** führende En-Reaktion verläuft dabei leichter als die Cyan-En-Reaktion und würde daher dominieren, wenn beide Reaktionspfade möglich sind. Das Vinylallen **3** ist schließlich so reaktiv, dass in der folgenden Diels-Alder-Reaktion die Nitril-Gruppe als Dienophil agieren kann, wodurch das zu **4** analoge Dienimin gebildet wird. Die Aromatisierung ergibt die Pyridine **6** in 30–96 % Ausbeute (Schema 2).

In der Kaskade 2 ist keine Propargyl-En-Reaktion möglich, da kein Wasserstoff an der benötigten Position verfügbar ist; in **7** wird diese Stelle von einer Carbonylgruppe blockiert. In diesem Fall, so stellten die Autoren fest, tritt die Cyan-En-Reaktion an die Stelle der En-Reaktion, und der an der betreffenden Alkinbindung gegenüberliegende, propargylische Wasserstoff wird in die Reaktion eingebunden, was zur Bildung des Allenylimins **9** führt. Die anschließende Diels-Alder-Reaktion des Azadienanteils mit der zweiten Alkinbindung ergibt das Trien **10**, aus dem die Pyridine **8** durch Aromatisierung entstehen. Auch für diesen alternativen Reaktionspfad werden hohe Temperaturen benötigt. Weitere Experimente stützen die Vorstellung vom Ablauf der Cyan-En-Reaktion, einschließlich der Isolierung eines möglichen Zwischenproduktes, das durch Tautomerisierung aus einem angenommenen Intermediat entsteht. Die Reaktion eines

Cyanalkins mit einem Enolether als Acetylenäquivalent deutet die Möglichkeit der intermolekularen Reaktionsführung an. Im letzteren Fall entsteht als Resultat der Kaskadenreaktion ein Enamin, das schließlich durch Säurekatalyse zum Pyridin umgewandelt werden kann.^[9]

Die beschriebenen Untersuchungen ebnet trotz der Notwendigkeit relativ hoher Temperaturen den Weg für die Herstellung von Pyridinen durch formale [2+2+2]-Cycloadditionen von Cyandiinen, ohne dass dabei Übergangsmetallkomplexe als Katalysatoren benötigt werden. Die ungewöhnliche Rolle der Nitrilgruppe in diesen Reaktionen ist besonders erwähnenswert: Sie eröffnet die Möglichkeit, durch die Veränderung der Struktur des Substrates zwischen den unterschiedlichen Reaktionspfaden zu wählen, wodurch die Synthesen der Startmaterialien wie **5** und **7** besonderes Gewicht erhalten, da hier bereits die Konfigurationen der zu bildenden Pyridine weitestgehend festgelegt werden. Darüber hinaus sind Wasserstoffatome in den entsprechenden Propargylpositionen der Substrate eine notwendige Voraussetzung für die Einleitung der Kaskadenreaktion durch die En- oder Cyan-En-Reaktion. Diese Bedingungen entfallen bei den übergangsmetallkatalysierten Cycloadditionen. Zukünftige Untersuchungen können möglicherweise eine Beschleunigung der Reaktion und damit eine Herabsetzung der notwendigen Reaktionstemperaturen, beispielsweise durch den Einsatz von Lewis-Säuren, ermöglichen. Zudem könnte die Verbindung von zwei Cyandiinen oder einem Cyandiin mit einem Triin an der jeweiligen terminalen Dreifachbindung eine neue Möglichkeit zur Herstellung von Biarylen eröffnen. Die beschriebene Methode für metallfreie formale [2+2+2]-Cycloadditionen ist eine interessante Ergänzung des etablierten Repertoires an übergangsmetallkatalysierten [2+2+2]-Cycloadditionsreaktionen.

Eingegangen am 6. Dezember 2010

- [1] a) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4. Aufl., Blackwell Science Oxford, **2000**, S. 63–120; b) M. D. Hill, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12052–12062.
- [2] a) B. Heller, M. Hapke, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1085–1094; b) J. A. Varela, C. Saá, *Synlett* **2008**, 2571–2578.
- [3] Die Ru-katalysierte Cyclotrimerisierung von Cyandiinen in verdünnten Reaktionslösungen zur Verhinderung intermolekularer Nebenreaktionen wurde untersucht: Y. Yamamoto, K. Kinpara, R. Ogawa, H. Nishiyama, K. Itoh, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5618–5631.
- [4] Ergebnisse einer aktuellen systematischen Untersuchung: S. Saaby, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3365–3368.
- [5] T. Sakai, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13203–13205.
- [6] J. M. Robinson, T. Sakai, K. Okano, T. Kitawaki, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11039–11041.
- [7] H. Hamana, T. Sugawara, *Chem. Lett.* **1985**, 575–578.
- [8] T. Ishikawa, J. Urano, S. Ikeda, Y. Kobayashi, S. Saito, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1656–1658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1586–1588.
- [9] Einsatz von Enolethern als Acetylenäquivalenten in rhodium-katalysierten Cyclotrimerisierungen: H. Hara, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2537–2540.