

Heterocyclensynthese

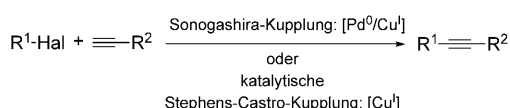
Dreikomponentensynthese von Indionen durch eine Glyoxylierungs-Stephens-Castro-Kupplungs-Sequenz**

Eugen Merkul, Janis Dohe, Charlotte Gers, Frank Rominger und Thomas J. J. Müller*

Professor Akira Suzuki zum 80. Geburtstag gewidmet

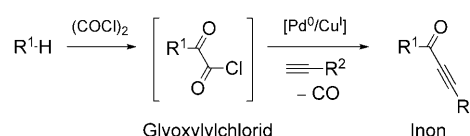
Kupfervermittelte Reaktionen spielen seit über einem Jahrhundert eine herausragende Rolle in der organischen Chemie, was durch viele wichtige Transformationen und Namensreaktionen zum Ausdruck kommt. Tatsächlich kann man Ullmann-Reaktionen auch als Vorläufer der modernen Kreuzkupplungen betrachten. Jedoch wurden die kupfervermittelten Prozesse nahezu vollkommen durch die dramatische Entwicklung der Palladiumchemie in den Schatten gestellt. Im letzten Jahrzehnt tauchten aber wiederum viele bemerkenswerte kupferkatalysierte Prozesse auf, sodass man heute von einer Renaissance der Kupferkatalyse sprechen kann.^[1–5]

Im Jahr 1963 berichteten Stephens und Castro über die Synthese von Diarylacetylenen durch eine stöchiometrische Kupplung von Kupferacetyliden mit Aryliodiden unter einer Stickstoffatmosphäre in siedendem Pyridin.^[6] Später wurden auch katalytische Varianten entwickelt, von denen manche wegen milderer Reaktionsbedingungen auch eine höhere Toleranz für funktionelle Gruppen aufwiesen.^[7] Mit dem Aufkommen der meist effizienteren palladiumkatalysierten Alkinylierungen^[8] und schließlich der Pd/Cu-katalysierten Sonogashira-Hagihara-Kupplung^[9,10] wurde die Stephens-Castro-Reaktion nahezu bedeutungslos (Schema 1).



Schema 1. Sonogashira- und katalytische Stephens-Castro-Alkinylierungen.

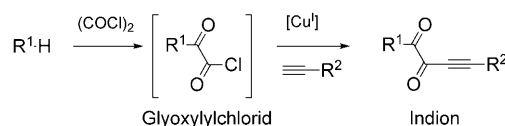
Kürzlich berichteten wir über eine neue Mehrkomponentensynthese von Alkinonen durch Glyoxylierung von elektronenreichen Heterocyclen, wie Indolen und Pyrrolen, mit Oxalylchlorid unter Lewis-Säure-freien Bedingungen, gefolgt von einer originellen decarbonylierenden Sonogashira-Kupplung (Schema 2).^[11]



Schema 2. Sequenz aus Glyoxylierung und decarbonylierender Sonogashira-Kupplung.

Falls die decarbonylierende Eliminierung unterdrückt oder ausgeschlossen werden könnte, würde die Reaktionssequenz offensichtlich zur Bildung von Indionen führen. Diese hoch elektrophilen Substanzen sind bislang kaum als Synthesebausteine erforscht worden.^[12] Die Synthese der verwandten 2-Oxo-3-butinoate und der 2-Oxo-3-butinoamide durch Cu-katalysierte Kupplung von Oxalylmonochloriden wurde als alleinstehende Anwendung dieses interessanten Konzepts im Jahr 2003 beschrieben.^[13] Allerdings wurde ein solcher direkter Zugang vor unseren Untersuchungen weder zu einem Ein-Topf-Verfahren ausgearbeitet noch in der Funktionalisierung von Heterocyclen eingesetzt. Wir schlossen, dass Indione durch Modifizierung der Sequenz aus Glyoxylierung und decarbonylierender Sonogashira-Kupplung zugänglich sein sollten. Möglicherweise könnte die Decarbonylierung durch Weglassen des Palladiumpräkatalysators, der die decarbonylierende Kupplung bewirkt, unterbunden werden. Das käme einer Rückbesinnung auf die Cu-katalysierte Stephens-Castro-Reaktion gleich (Schema 3).

Optimierungsstudien^[14] ergaben schließlich ideale Bedingungen, wonach 1.0 Äquiv. Oxalylchlorid, 5 Mol-% CuI, 1.0 Äquiv. eines terminalen Alkins und 3.0 Äquiv. Triethylamin eingesetzt werden. Im Vergleich zur entsprechenden



Schema 3. Glyoxylierungs-Stephens-Castro-Kupplungs-Sequenz.

[*] Dipl.-Chem. E. Merkul, J. Dohe, MSc C. Gers, Prof. Dr. T. J. J. Müller
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)
Fax: (+49) 211-811-4324
E-Mail: thomasjj.mueller@uni-duesseldorf.de

Dr. F. Rominger
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)

[**] Die Autoren danken herzlich der Firma Merck Serono KGaA, Darmstadt, für die finanzielle Unterstützung dieses Projekts.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201007194> zu finden.

decarbonylierenden Sonogashira-Reaktion ist der Kupplungsschritt langsamer, aber häufig in 24 h bei Raumtemperatur vollständig abgelaufen. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur verringert die Ausbeute, und längere Reaktionszeiten (48 h) weisen keinen Effekt auf. Die Sequenz kann bequem im 5-mmol-Maßstab durchgeführt werden (Tabelle 1). Das CuI wurde von Aldrich (98 %) bezogen. Eine hochreine Probe (Alfa Aesar Puratronic, 99.999 % bezogen auf Cu) ergab die gleiche Ausbeute und unterstreicht damit, dass Kupfer tatsächlich die katalytisch aktive Metallspezies ist. Man braucht weder chelatisierende Liganden noch Phosphane.

Die Strukturen der erhaltenen Indione **3**, **4** und **5** wurden eindeutig durch NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse abgesichert sowie, im Fall von **3a**, später durch eine Röntgenstrukturanalyse an Einkristallen bestätigt (Abbildung 1).

Die Sequenz verläuft glatt in Ethern (THF, DME oder 1,4-Dioxan). Daher kann der Glyoxylierungsschritt auch in einem weiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Die Reaktion mit elektronenreichen Indolen und 7-Azaindolen ergibt Derivate, die ausschließlich in der 3-Position funktionalisiert sind (**3a–k**). Pyrrole reagieren im allgemeinen zu den 2-substituierten Regioisomeren ohne detektierbare Mengen an den 3-Isomeren (**4a–e**). Erwartungsgemäß führt ein sperriger Substituent am Pyrrolstickstoffatom zum 3-funktionalisierten Produkt (**4f**). Auch weitere wichtige Heterocyklen wie Pyrazol (**5a**), Thiophen (**5b,c**) und Furan (**5d**) konnten zu Indionen umgesetzt werden, obwohl deren Glyoxylierung zu den Glyoxychloriden bislang nicht in der Literatur beschrieben wurde. Interessanterweise gibt es eine Methode der direkten Carboxylierung von 1,3,5-trisubstituierten Pyrazolen mit Oxalylchlorid.^[15] Allerdings beobachteten wir mit 1-Methyl-1*H*-pyrazol keine Decarbonylierung, sondern die Bildung von **5a**. Ein weiterer Vorteil der von uns beschriebenen Lewis-Säure-freien Methode ist die Option, auch Substrate einzusetzen, die nicht mit Lewis-Säure-vermittelten Friedel-Crafts-Bedingungen kompatibel sind (**5d**). Besonders überraschend war die Beobachtung, dass sich Thiophene als ausgezeichnete Substrate für die vorliegende Sequenz herausstellten. Das elektronenreichere 2-Methylfuran ergab eine niedrigere Ausbeute des Indions **5d**, wobei als Nebenprodukt das Kondensationsprodukt aus zwei Molekülen Furan und einem Molekül Oxalylchlorid immerhin in 14 % Ausbeute isoliert wurde.

Weiterhin konnte der elektronenreiche Kohlenwasserstoff Azulen zur Reaktion gebracht werden (**5e**).^[16] Arylacetylene mit elektronisch neutralen (**3a**, **3g,h**, **3j,k**, **4a–f** und **5a–e**), elektronenschiebenden (**3b**) oder elektronenziehenden Substituenten (**3c,d**) können ebenfalls problemlos in die Sequenz eingebracht werden. Auch heteroaromatische (**3e**) und TIPS-substituierte (**3f**) Acetylene können effizient gekuppelt werden. Allerdings ergibt der

Tabelle 1: Glyoxylierungs-Stephens-Castro-Synthese der Indione **3**, **4** und **5**.^[a]

$\text{R}^1\text{-H} \xrightarrow[\text{Dann: 5 Mol-\% CuI, 1.0 \AAquiv. \text{---R}^2, 3.0 \AAquiv. NEt_3, RT, 24 h}]{1.0 \AAquiv. (COCl)_2, \text{Lösungsmittel, Bedingungen gemäß Methode A-F}} \text{R}^1\text{-C(=O)-C(=O)-R}^2$			
1	2	3, 4 oder 5	
Produkt	Ausb. [%] ^[b] (Methode ^[c])	Produkt	Ausb. [%] ^[b] (Methode ^[c])
	66 (A)		64 (A)
	68 (A)		74 (A)
	73 (A)		67 (A)
	60 (A)		60 (A)
	43 (A)		77 ^[d] (C)
	74 (A)		44 (C)
	57 (A)		47 (D)
	35 (A)		53 (E)
	2 (A)		66 (E)
	62 (B)		38 (F)
	59 (B)		33 (A)

[a] Die Reaktionen wurden in Ether-Lösungsmitteln mit 5.00 mmol **1** durchgeführt [$c(\mathbf{1}) = 0.2 \text{ M}$]. Abkürzungen: Ph = Phenyl, Me = Methyl, TIPS = Triisopropylsilyl, Bu = Butyl, Bn = Benzyl, PMB = *p*-Methoxybenzyl, Bzh = Benzhydryl. [b] Alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte und gereinigte Produkte. [c] Methode A: THF, 0 °C bis RT, 4 h. Methode B: DME, 0 bis 100 °C, 2 h. Methode C: THF, 0 bis 50 °C, 4 h. Methode D: DME, 0 bis 100 °C, 24 h. Methode E: 1,4-Dioxan, RT bis 100 °C, 4 h. Methode F: 1,4-Dioxan, RT bis 100 °C, 24 h. [d] Gemäß Methode A konnten 33 % an **4e** erhalten werden.

Einsatz eines Alkylacetylen nur eine sehr geringe Ausbeute (**3i**). In keinem Beispiel findet man die Decarbonylierungsprodukte. Alle Reaktionsprodukte können leicht durch Flashchromatographie isoliert werden und fallen in der Regel als analysenreine stabile Verbindungen an.

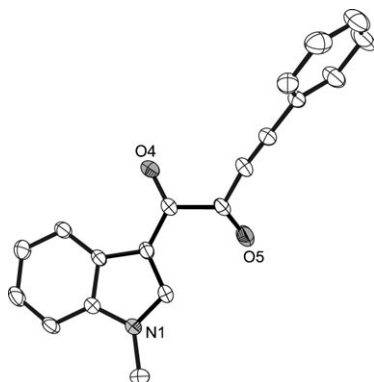


Abbildung 1. Molekülstruktur von **3a**. Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).^[18]

Die Reaktivität der π -Nucleophile im Glyoxylierungsschritt kann unter Berücksichtigung der Nucleophilieparameter N der jeweiligen Heteroarylsubstrate im Vergleich zu Mayrs Referenznucleophilen abgeschätzt werden.^[17] Die Nucleophilieparameter der eingesetzten Heteroarene bewegen sich etwa zwischen 1.26 und 6.66 und überstreichen somit fünf Größenordnungen (siehe auch Tabelle S8 in den Hintergrundinformationen).

Azole, Furane und Thiophene sind von überragender Bedeutung in der Synthese von Zielstrukturen der medizinischen Chemie, der Materialwissenschaften und auch in der Naturstoffsynthese. Daher eröffnet diese einfach durchzuführende Funktionalisierung von weit verbreiteten Heterocyclen unter milden Bedingungen bemerkenswerte Derivatisierungsoptionen. Außerdem sind die erhaltenen Indione

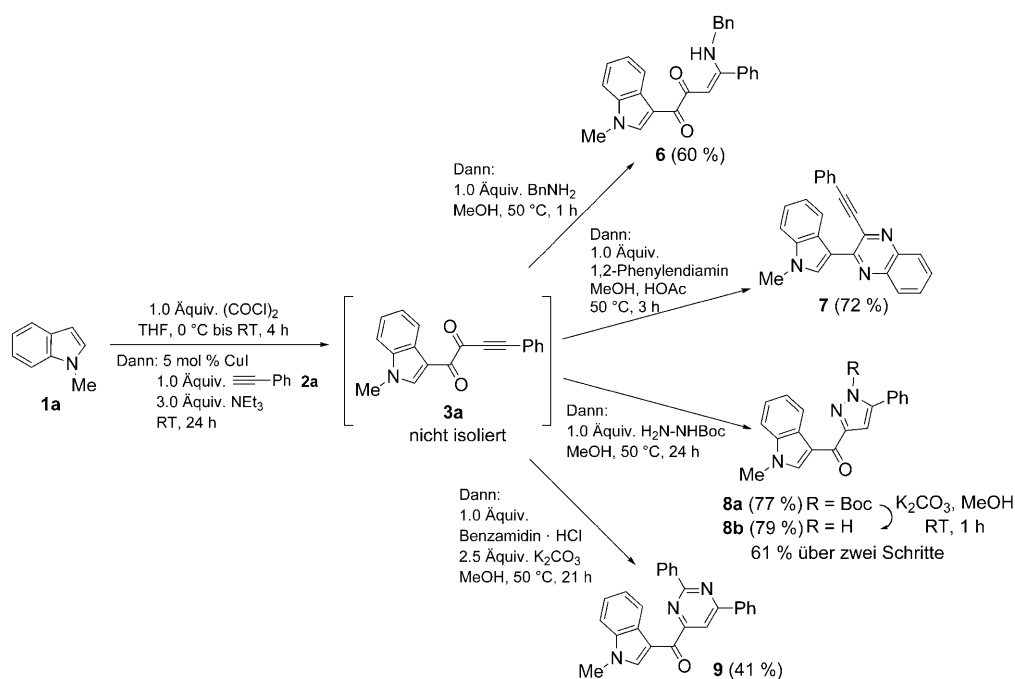
dicht funktionalisiert, da sie neben einem stark aktivierten Michael-System auch ein Dion aufweisen. Beide Funktionalitäten sind wichtige Struktureinheiten in der Heterocyclensynthese.

Als Illustration der Vielseitigkeit von Alkindionen als Bausteine konnten wir die Sequenz zu Vierkomponentensynthesen verschiedener Produkte ausbauen (Schema 4). So konnten wir einfach durch Zugabe eines Äquivalents verschiedener Mono- und Dinucleophile nach der Glyoxylierungs-Stephens-Castro-Kupplungs-Sequenz, die das Indion **3a** ergab, das Enamindion **6**, das Chinoxalin **7**, das Indoloylpyrazol **8a** und das Indoloylpyrimidin **9** im Ein-Topf-Verfahren erhalten. Der letzte Schritt dieser Sequenz umfasst eine Michael-Addition, eine zweifache Carbonylkondensations- bzw. eine Michael-Addition-Cyclokondensation.

Es ist außerdem erwähnenswert, dass der Einsatz von *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-geschütztem Hydrazin die selektive Synthese des 2-Acylpyrazols **8a** ohne Bildung des entsprechenden Pyridazinons gestattet. Damit stellt die Methode einen direkten, sehr effizienten Zugang zu 2-Acylpyrazolen dar. Bislang gibt es keinen präparativ nützlichen Zugang zu dieser Stoffklasse. Diese beispiellose Strategie wird derzeit genauer untersucht.

Mit dem von uns entwickelten neuen Dreikomponentenzugang zu heterocyclisch substituierten Indionen stehen nun reaktive Zwischenprodukte zur Verfügung, die für die Synthese von vielfältigen, pharmazeutisch interessanten Heterocyclen bedeutsam werden können. Entscheidend sind dabei die Bedingungen einer katalytischen Stephens-Castro-Reaktion. Auf dieser Basis konnten die Indionintermediate für das Design neuer Vierkomponentensynthesen eingesetzt werden. Außerdem soll betont werden, dass alle Reagentien in diesen Drei- und Vierkomponentenreaktionen in äqui-

molaren Verhältnissen zum Einsatz kommen, was diese Sequenzen als hochgradig atomökonomisch erscheinen lässt. Weitere Verallgemeinerungen dieser Strategie wie auch vielfältige Anwendungen der Indione in Synthesen werden derzeit von uns untersucht.



Schema 4. Vierkomponentensynthesen von Enamindion **6**, Chinoxalin **7**, Indoloylpyrazol **8a** und Indoloylpyrimidin **9**.

Experimentelles

3f: In einem trockenen Schraubdeckel-Schlenk-Gefäß mit Septum wurde 1-Methylindol (**1a**; 669 mg, 5.00 mmol) in 25 mL wasserfreiem THF unter Argonatmosphäre vorgelegt. Argon wurde 5 min durch die Lösung geleitet, die daraufhin auf 0 °C abgekühlt wurde. Dann wurde Oxalylchlorid (0.44 mL, 5.00 mmol) bei 0 °C tropfenweise zu der Lösung

gegeben. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt war, wurde weitere 4 h gerührt. Dann wurden CuI (49 mg, 0.25 mmol), Tris(isopropyl)silylacetylen (**2f**; 1.13 mL, 5.00 mmol) und wasserfreies Triethylamin (2.08 mL, 15.0 mmol) nacheinander zur Reaktionsmischung gegeben, und das Rühren wurde bei Raumtemperatur 24 h fortgesetzt. Nach vollständigem Umsatz wurde destilliertes Wasser (25 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 × 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand auf Celite absorbiert und durch Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigsäureethylester 7:1) gereinigt. Die analysenreine Verbindung **3f** (1.35 g; 74 %) wurde als gelber Feststoff erhalten. $R_f = 0.25$. Schmp. 127 °C. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.13\text{--}1.17$ (m, 21H), 3.86 (s, 3H), 7.33–7.38 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.42–8.46 ppm (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.1$ (CH), 18.5 (CH₃), 33.8 (CH₃), 103.4 (C_{quart.}), 103.9 (C_{quart.}), 109.9 (CH), 110.9 (C_{quart.}), 122.8 (CH), 123.5 (CH), 124.2 (CH), 127.2 (C_{quart.}), 137.3 (C_{quart.}), 140.0 (CH), 178.2 (C_{quart.}), 180.1 ppm (C_{quart.}). EI-MS (70 eV) m/z (%): 367 [M]⁺ (3), 158 [$M - \text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{OSi}$]⁺ (100), 130 [$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$]⁺ (2). C,H,N-Analyse ber. (%) für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$ (367.6): C 71.89, H 7.95, N 3.81; gef.: C 72.06, H 7.94, N 3.70.

Eingegangen am 16. November 2010

Online veröffentlicht am 23. Februar 2011

Stichwörter: Carbonylierungen · C-C-Kupplungen · Heterocyklen · Kupfer · Mehrkomponentenreaktionen

- [1] Aktuelle Übersichten: a) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7088–7105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971; b) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337–2364; d) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558–5607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449; e) K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett* **2003**, 2428–2439.
- [2] Neuere Entwicklungen zu Ullmann-Kupplungen: a) D. Maiti, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1791–1794; b) D. Maiti, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17423–17429; c) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3140–3143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3096–3099, zit. Lit.
- [3] Eine aktuelle Übersicht zu CuAAC-„Klick“-Reaktionen: M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [4] Cyanierungen: a) T. Schareina, A. Zapf, W. Mägerlein, N. Müller, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6249–6254; b) T. Schareina, A. Zapf, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2585–2588; c) J. Zanon, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2890–2891.
- [5] Aromatische Finkelstein-Reaktion: A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844–14845.
- [6] a) C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163–2163; b) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315; c) C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071–4078.
- [7] a) Kupplung von Säurechloriden unter milden Bedingungen: C. Chowdhury, N. G. Kundu, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7011–7016; b) mikrowellenunterstützte Cu-katalysierte Kupplung von Säurechloriden: J.-X. Wang, B. Wei, Y. Hu, Z. Liu, Y. Fu, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3527–3532; c) Cu/PPh₃-katalysierte Kupplung von Aryl- und Vinylhalogeniden: K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4716–4721.
- [8] Cassar-Kupplung: a) L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257; Dieck-Heck-Kupplung: b) H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.
- [9] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; b) Y. Tohda, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1977**, 777–778; c) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49; d) R. Rossi, A. Carpita, F. Bellina, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 127–160.
- [10] Aktuelle Übersichten: a) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922; b) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 850–888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834–871.
- [11] E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5006–5011.
- [12] Eine Au^{III}-katalysierte Synthese von Furanonen: Y. Liu, M. Liu, S. Guo, H. Tu, Y. Zhou, H. Gao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3445–3448.
- [13] M. Guo, D. Li, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10172–10174.
- [14] Details zur Optimierung der Reaktion von **3a** liefern die Hintergrundinformationen.
- [15] Direkte Carboxylierung von Pyrazolen: C. I. Chiriac, *Synthesis* **1986**, 753–755.
- [16] Zur Azulen-1-yl-dicarbonyl(Az)-Schutzgruppe: M. S. M. Timmer, B. L. Stocker, P. T. Northcote, B. A. Burkett, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7199–7204.
- [17] H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- [18] CCDC-796698 (**3a**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.