

Arine in übergangsmetallfreien Mehrkomponentenkupplungen**

Sachin Suresh Bhojgude und Akkattu T. Biju*

Arene · Arine · Isocyanide · Mehrkomponentenreaktionen · Syntheseverfahren

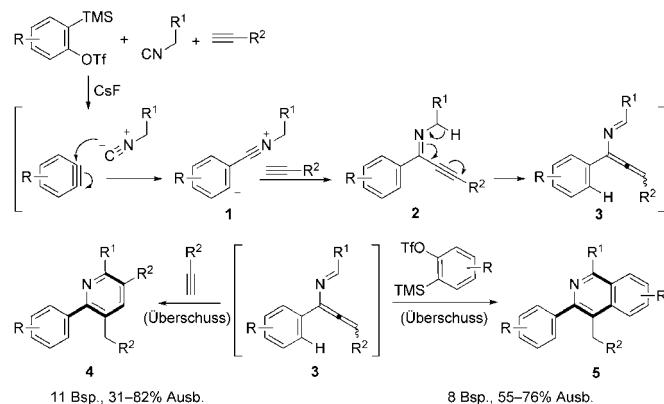
Arine sind stark elektrophile, reaktive Intermediate, die breite Anwendung bei Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungen finden.^[1] Neuere Entwicklungen in der Arinchemie sind übergangsmetallfreie Reaktionen, bei denen vorwiegend zunächst Nucleophile Nu^- mit Arinen reagieren und anschließend das gebildete Aryl anionintermediat mit Elektrophilen E^+ abgefangen wird [Gl. (1)]. Sind das Nucleophil und Elektrophil nicht Teil des



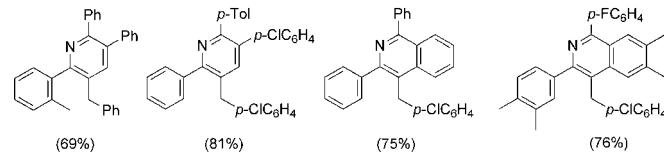
gleichen Moleküls, ist der Gesamtprozess eine spezielle Dreikomponentenkupplung, in der das Arin zwischen den beiden anderen Kupplungspartnern eingebaut wird. Diese vielseitige übergangsmetallfreie Methode wurde in der Synthese wertvoller Heterocyclen, einschließlich Iminoisobenzofuran und Benzoxazinone,^[2] 1,2-disubstituierter Benzol-derivate wie Anthranilsäuren^[3] und in der Naturstoffsynthese^[4] eingesetzt. Kürzlich erweiterten die Forschungsgruppen von Huang,^[5] Stoltz,^[6] Miyabe^[7] und Yoshida^[8] dieses Konzept durch die Entwicklung neuer Mehrkomponentenreaktionen (MCRs) unter Arinbeteiligung. Der Erfolg dieser Reaktionen beruht auf fluoridinduzierten, milden Reaktionsbedingungen für die Generierung der Arine aus 2-(Trimethylsilyl)aryltriflaten.^[9]

Sha und Huang berichteten über eine Mehrkomponentenreaktion von Arinen, Isocyaniden und terminalen Alkinen, die den direkten Zugang zu mehrfach substituierten Pyridinen und Isochinolinen in ausgezeichneter Selektivität eröffnet.^[5] Dabei wurden vier Moleküle in sehr effizienter und atomökonomischer Weise synthetisiert. Die hohe Selektivität der Reaktionen wurde durch entsprechende Reaktionsbedingungen erzielt: Ein Überschuss an terminalen Alkinen führte zu den Pyridinen **4** und ein Überschuss an Arinen zu den Isochinolinen **5** (Schema 1). Die Reaktion

verläuft über die Bildung des 1,3-zwitterionischen Intermediats **1** aus einem Arin und einem Isocyanid; dieses Intermediat wird durch das terminale Alkin abgefangen und bildet das Iminintermediat **2**, das nach 1,5-Hydridverschiebung in das Allenylimin-Intermediat **3** übergeht. Die anschließende Cycloaddition von **3** mit einem weiteren Molekül des terminalen Alkins oder Arins führt dann zu **4** bzw. **5**.



ausgewählte Beispiele



Schema 1. Mehrkomponentenkupplung von Arinen, Isocyaniden und terminalen Alkinen.^[5] Tf = Trifluormethansulfonyl, TMS = Trimethylsilyl, *p*-Tol = *p*-Tolyl.

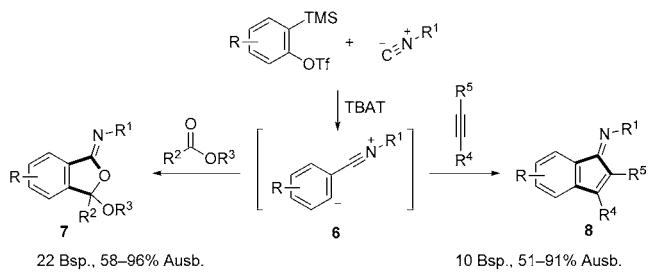
verläuft über die Bildung des 1,3-zwitterionischen Intermediats **1** aus einem Arin und einem Isocyanid; dieses Intermediat wird durch das terminale Alkin abgefangen und bildet das Iminintermediat **2**, das nach 1,5-Hydridverschiebung in das Allenylimin-Intermediat **3** übergeht. Die anschließende Cycloaddition von **3** mit einem weiteren Molekül des terminalen Alkins oder Arins führt dann zu **4** bzw. **5**.

Beim Versuch, eine Variante der Passerini-Reaktion unter Beteiligung eines Arins zu entwickeln, beobachteten Stoltz et al. eine neue Dreikomponentenreaktion von Arinen, Isocyaniden und Phenylestern, die zum Phenoxyiminoisobenzofuran **7** in guter Ausbeute führte (Schema 2).^[6] Die Reaktion zeichnet sich durch eine große Substratbreite, milde Reaktionsbedingungen und die Bildung eines ungewöhnlichen Heterocyclus aus. Die saure Hydrolyse von **7** erzeugte *o*-Ketobenzamide. Hervorzuheben ist, dass die Kombination

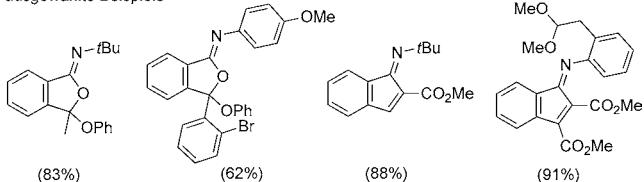
[*] S. S. Bhojgude, Dr. A. T. Biju

Organic Chemistry Division
CSIR-National Chemical Laboratory (CSIR-NCL)
Dr. Homi Bhabha Road, Pune-411008 (Indien)
E-Mail: at.biju@ncl.res.in

[**] Dank gilt dem CSIR-NCL für die großzügige finanzielle Unterstützung als Startbeihilfe für eine neue Fakultät. S.S.B. dankt dem CSIR-New Delhi für ein Forschungsstipendium (Junior Research Fellowship). Wir danken auch Anup Bhunia für die hilfreichen Diskussionen.



ausgewählte Beispiele

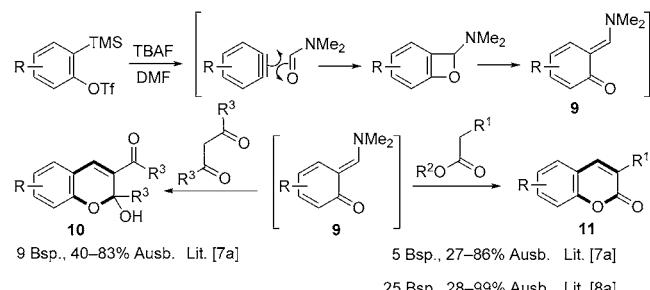


Schema 2. Mehrkomponentenkupplung von Arinen und Isocyaniden mit Phenylestern oder elektrophilen Alkinen.^[6] TBAT = Tetra-*n*-butylammoniumdifluorotriphenylsilicat.

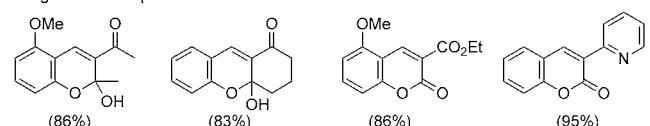
aus dieser MCR und der anschließenden Hydrolyse in einer einzigen Sequenz ausgeführt werden kann, sodass eine Ein-topfsynthese für *o*-Ketobenzamide ermöglicht wird. Durch den Austausch der Esterkomponente in dieser MCR gegen ein elektronenarmes Alkin wurden carbocyclische Iminoindenone **8** erhalten. Die Bildung der Iminoindenone erfolgte mit internen und terminalen Alkinen. Bemerkenswert ist die selektive Addition der Isocyanide an Arine in Gegenwart von elektrophilen Alkinen.^[10] Zwar wird ein schrittweiser Mechanismus für die Produktbildung angenommen, es ist jedoch auch denkbar, dass das 1,3-zwitterionische Intermediat **6**, das aus einem Arin und einem Isocyanid entsteht, eine [3+2]-Cycloaddition mit einer dritten Komponente eingeht und dann das erwartete Produkt bildet.

Kürzlich entdeckten die Forschungsgruppen von Miyabe^[7a] und Yoshida^[8a] unabhängig voneinander eine Dreikomponentenkupplung mit einem Arin, Dimethylformamid (DMF) und einer aktiven Methylenverbindung. Das Grundprinzip ist die Bildung von *o*-Chinonmethiden **9** durch Reaktion eines Arins mit DMF im Molverhältnis 1:1, die mit der Insertion der Carbonylgruppe von DMF in das Arin beginnt (Schema 3). In Gegenwart eines cyclischen oder acyclischen 1,3-Diketons als dritter Komponente, wie β -Ketoestern oder α -(Hetero)arylestern, führt die Reaktion beispielsweise zu den 2*H*-Chromenen **10** bzw. Cumarinderivaten **11** (Schema 3). Interessanterweise wurde in diesem Prozess, trotz möglicher abweichender Selektivitäten, die Bildung unerwünschter Insertionsprodukte unterdrückt.^[11]

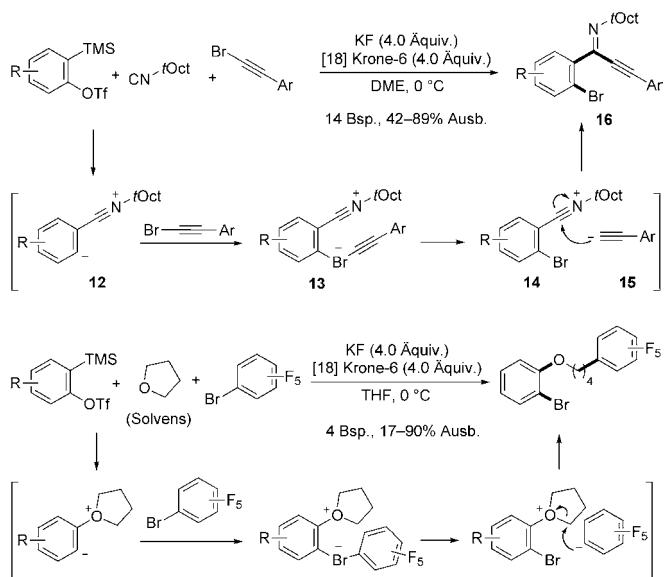
Im Rahmen ihrer Arbeiten zur Arinchemie verwendeten Yoshida et al. kürzlich Alkinylbromide oder polyfluorierte Arylbromide als dritte Komponente in einer Arinreaktion.^[8b] Entsprechend dem postulierten Mechanismus reagiert das 1,3-zwitterionische Intermediat **12**, das aus einem Isocyanid und einem Arin entsteht, mit Alkinylbromiden und führt zur Bildung der Aryl-Bromid-Bindung in **14** und des Arylacetylid **15** über den Brom-„at“-Komplex **13** (Schema 4). Durch die anschließende C-C-Bindungsbildung entstehen die *o*-funktionalisierten Bromarene **16**, die insgesamt zwei neue C-



ausgewählte Beispiele



Schema 3. Mehrkomponentenkupplung von Arinen und DMF mit aktiven Methylenverbindungen.^[7a, 8a] TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.



Schema 4. Mehrkomponentenkupplung von Arinen und Isocyaniden (oder cyclischen Ether) mit Alkinyl- oder Polyfluoraryl-bromiden.^[8b] DME = 1,2-Dimethoxyethan, THF = Tetrahydrofuran.

C-Bindungen und eine neue C-Br-Bindung aufweisen (Schema 4). Interessanterweise können auch cyclische Ether als Nucleophile zur Erzeugung des 1,4-Dipols eingesetzt werden, der anschließend durch Polyfluoraryl- oder Alkinylbromide mit guter Verträglichkeit für funktionelle Gruppen abgefangen werden kann. Zudem wurde das Synthesepotenzial dieser Methode in der Totalsynthese eines Benzo[*b*]oxepin-basierten nichtsteroidalen Östrogens demonstriert.

Zusammenfassend haben die Forschungsgruppen von Huang, Stoltz, Miyabe und Yoshida et al. neue Wege für die übergangsmetallfreie Mehrkomponentenkupplung unter Beteiligung von Arinen zur Synthese wertvoller Heterocyclen und 1,2-disubstituierter Arene beschrieben. Fortführende Untersuchungen auf diesem Gebiet werden ein tieferes Verständnis des Mechanismus und die Anwendung anderer Kupplungspartner in dieser Umsetzung ermöglichen. Es ist

anzunehmen, dass die schnelle Eintopfreaktion zum Aufbau komplexer Moleküle unter Nutzung von Arinreaktionen in naher Zukunft eine breitere Anwendung bei der Synthese komplexer Naturstoffe finden wird.^[4]

Eingegangen am 3. Oktober 2011
Online veröffentlicht am 13. Januar 2012

-
- [1] Übersichten: a) H. H. Wenk, M. Winkler, W. Sander, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502; b) H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701; Highlight: c) D. Peña, D. Pérez, E. Gutián, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3659; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3579, zit. Lit.
 - [2] Ausgewählte Beispiele: a) H. Yoshida, H. Fukushima, J. Ohshita, A. Kunai, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4025; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3935; b) H. Yoshida, H. Fukushima, J. Ohshita, A. Kunai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11040; c) M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Commun.* **2006**, 2454.
 - [3] Ausgewählte Beispiele: a) H. Yoshida, T. Morishita, J. Ohshita, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3845; b) H. Yoshida, T. Morishita, H. Fukushima, J. Ohshita, A. Kunai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3367.
 - [4] a) D. Soorukram, T. Qu, A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3833; b) I. Larrosa, M. I. Da Silva, P. M. Gómez, P. Hennen, E. Ko, S. R. Lenger, S. R. Linke, A. J. P. White, D. Wilton, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042.
 - [5] F. Sha, X. Huang, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3458.
 - [6] K. M. Allan, C. D. Gilmore, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4580; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4488.
 - [7] a) E. Yoshioka, S. Kohtani, H. Miyabe, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6638; ein Bericht in diesem Zusammenhang; b) E. Yoshioka, S. Kohtani, H. Miyabe, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1956.
 - [8] a) H. Yoshida, Y. Ito, J. Ohshita, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8512; b) H. Yoshida, Y. Asatsu, Y. Mimura, Y. Ito, J. Ohshita, K. Takaki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9676.
 - [9] a) Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1983**, 1211; abgewandelte Methode: b) D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Gutián, *Synthesis* **2002**, 1454.
 - [10] Addition von Isocyaniden an elektrophile Alkine und verwandte Chemie: V. Nair, C. Rajesh, A. U. Vinod, S. Bindu, A. R. Sreekanth, J. S. Mathen, L. Balagopal, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 899.
 - [11] Ausgewählte Beispiele: a) U. K. Tambar, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5340; b) H. Yoshida, M. Watanabe, J. Ohshita, A. Kunai, *Chem. Commun.* **2005**, 3292; c) H. Yoshida, M. Watanabe, J. Ohshita, A. Kunai, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6729.