

Katalytische Mehrkomponentenreaktionen zur stereoselektiven Synthese von *cis*-4,5-disubstituierten Pyrrolidinonen und Tetrahydro-3*H*-pyrrolo[3,2-*c*]chinolinen**

Sudipta Roy und Oliver Reiser*

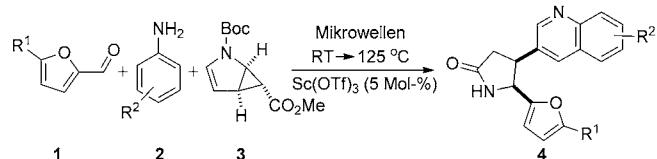
Professor Lutz F. Tietze zum 70. Geburtstag gewidmet

Pyrrolidinone sind privilegierte Strukturen in der Wirkstoff-Entwicklung.^[1] Berichtet wurde in diesem Zusammenhang insbesondere über *cis*-4,5-disubstituierte Pyrrolidinone mit aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen als Leitstrukturen für die Inhibition von 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase des Typs II, die für die Behandlung von Osteoporose eine Rolle spielen.^[1a] *cis*-4,5-Diarylierte Pyrrolidinone wurden weiterhin als Inhibitoren des Transkriptionsfaktors HOXA13 identifiziert,^[1c] der die Entwicklung von Warmblütern^[2] und bestimmten Krebstypen^[3] reguliert.

Zwar sind für die Synthese substituierter Pyrrolidinone zahlreiche Methoden bekannt,^[4–10] nur wenige davon jedoch für das *cis*-4,5-Substitutionsmuster.^[1a,6a,b,7,10] Mehrkomponentenreaktionen als eine besonders effiziente Vorgehensweise zur Synthese von Molekülen mit hoher Komplexität und Diversität^[11] für die Synthese von Pyrrolidinonen sind darüber hinaus selten.^[9a,d]

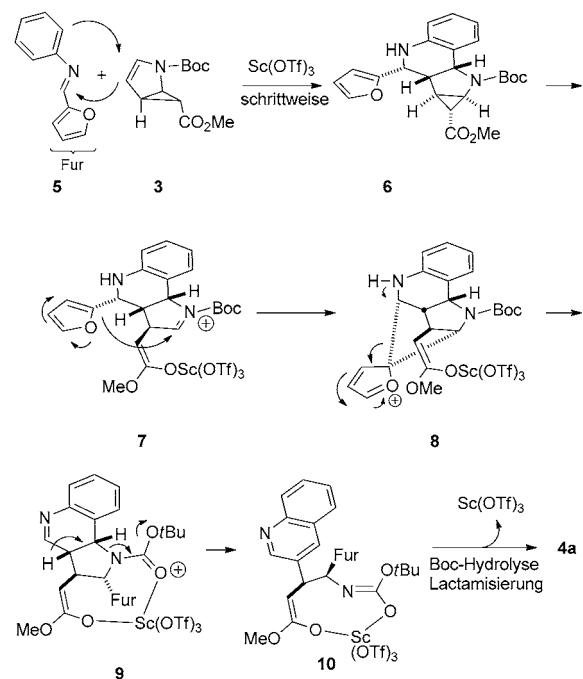
Donor-Akzeptor-substituierte Cyclopropane haben sich als besonders vielseitig in der organischen Synthese erwiesen.^[12] Die Cyclopropanierung von Furanen und Pyrrolen mit Diazoestern bietet einen einfachen Zugang zu dieser Verbindungsklasse in diastereo- und enantiomererenreiner Form.^[13] Wir berichten hier, dass ausgehend von monocyclopropaniertem, *N*-Boc-geschütztem (*Boc* = *tert*-Butoxycarbonyl) Pyrrol **3** über einen Lewis-Säure-katalysierten Mehrkomponentenprozess mit gut verfügbaren Furancarbaldehyden **1** und aromatischen Aminen **2** präparativ anspruchsvolle *cis*-4,5-disubstituierte Pyrrolidinone **4** in sehr guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten erhalten werden können (Schema 1).

Durch Testen einer Reihe von Lewis-Säuren^[14] fanden wir, dass Scandium(III)-triflat ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$, 5 Mol-%) in Kombination mit Mikrowellenheizung für den Prozess, der eine Povarov-Reaktion,^[15] Donor-Akzeptor-induzierte Ringöffnung eines Cyclopropans, 1,4-Wanderung eines Furanrings



Schema 1. Stereoselektive Synthese von *cis*-4,5-disubstituierten Pyrrolidinonen.

und Chinolinbildung umfasst, am besten geeignet ist. Für die Mehrzahl der hier untersuchten Transformationen wurde racemisches (\pm)-**3** eingesetzt, doch bewies die Verwendung von enantiomererenreinem (+)-**3** (Tabelle 1, Nr. 1), dass der Gesamtprozess ohne Racemisierung verläuft und auf diese Weise **4a** enantiomerenrein erhalten werden konnte. Sowohl Elektronendonoren als auch -akzeptoren am Anilin **2** werden toleriert, wodurch eine Reihe von Chinolinen in 4-Position des Pyrrolidinonrings erhalten werden kann (Tabelle 1, Nr. 2–



Schema 2. Mechanismus für die Bildung der *cis*-4,5-disubstituierten Pyrrolidinone **4**.

[*] M. Sc. S. Roy, Prof. Dr. O. Reiser

Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Deutschland)
E-Mail: oliver.reiser@chemie.uni-regensburg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom DAAD unterstützt. Wir danken Dr. M. Zabel und S. Stempfhuber (Abteilung für Kristallographie, Universität Regensburg) für die Messung von Röntgenstrukturen und H. Konkel für HPLC-Messungen

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201107831> zu finden.

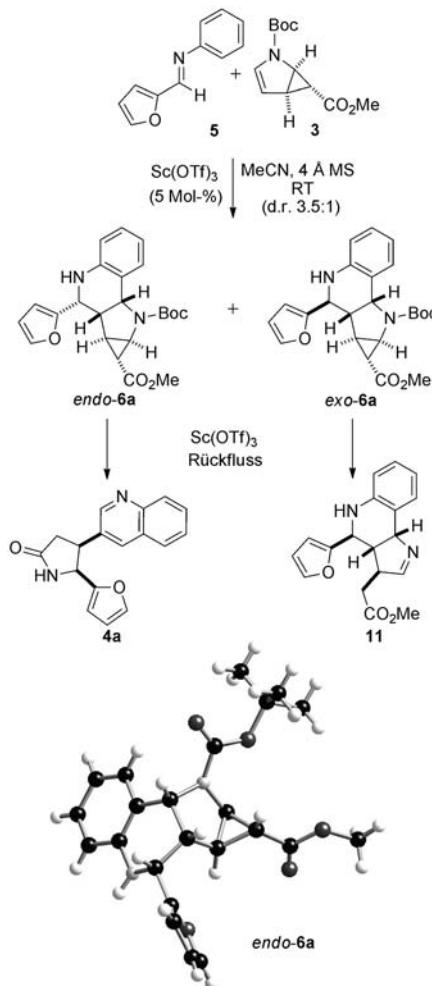
Tabelle 1: Sc(OTf)₃-katalysierte Mehrkomponentenreaktion von 1–3.^[a]

Nr.	R ¹ in 1	R ² in 2	Produkt 4	t [h]	Ausb. [%] ^[b]	
1 ^[c]	H	H	5	4a	6.0	82
2	H	4-F	5	4b	5.0	76
3	H	4-OMe	5	4c	5.5	75
4	H	4-NO ₂	5	4d	4.0	83
5	H	3-OMe	5	4e	5.5	65
6	H	3,5-Me ₂	5	4f	6.0	38
7	H	3-F, 4-Me	5	4g	4.5	84
8	H	1-Naphthyl	5	4h	5.5	77
9	Ph	H	5	4i	5.5	71
10	Ph	3,4-Me ₂	5	4j	5.5	69
11	Ph	4-OMe	5	4k	5.5	74

[a] 1 (0.40 mmol), 2 (0.40 mmol), 3 (0.33 mmol), Sc(OTf)₃ (5 Mol-%), 1.5 h Raumtemperatur, 3–4.5 h 125 °C, [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] (+)-3 wurde eingesetzt, 4a wurde enantiomerenrein erhalten.

7, 9–11). Von den beiden möglichen Regioisomeren bei der Verwendung von 3-substituierten Anilinen (Tabelle 1, Nr. 5, 7) wird ausschließlich das sterisch weniger gehinderte Chinolin gebildet, in dem der Substituent in 7- und nicht in 5-Position zu finden ist. Wenn die sterisch gehinderte 5-Position nicht vermieden werden kann, sinkt die Ausbeute, wie die Verwendung von 3,5-Dimethylanilin deutlich macht (Tabelle 1, Nr. 6). Wird anstelle einer Anilins 1-Naphthylamin verwendet, wird ein Benzo[h]chinolin anstelle eines Chinolins erzeugt (Tabelle 1, Nr. 8). Phenylsubstituenten in 5-Position des Furanen werden ebenfalls gut toleriert (Tabelle 1, Nr. 9–11). Die Struktur der Pyrrolidinone 4 konnte durch Röntgenstrukturanalysen von 4a und 4j (siehe Hintergrundinformationen) eindeutig bestimmt werden.

Ein plausibler Mechanismus für die Synthese von 4 geht von einer Povarov-Reaktion^[15] des aus 1 und 2 in situ gebil-



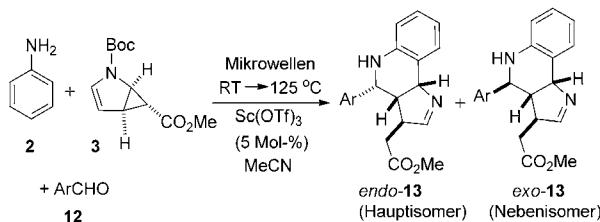
Schema 3: Povarov-Reaktion von 5 mit 3 und Folgereaktionen. MS = Molsieb. Unten: Struktur von endo-6a im Kristall; schwarz C, weiß H, hellgrau N, dunkelgrau O.

deten Aldimins 5 mit Enamid 3 von dessen konvexer Seite aus (Schema 2). Die bicyclische Struktur von 3 muss auch die Konfiguration des den Furansubstituenten tragenden Kohlenstoffzentrums steuern, der auf der endo-Seite der Bicyclo-[4.3.0]-Ringstruktur in 6 zu liegen kommt und damit genau entgegengesetzt zu Produkten der Povarov-Reaktion von 2,3-Dihydrofuran oder 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrol.^[15a] Als eine Konsequenz des beobachteten stereochemischen Verlaufs müsste die sterisch ungünstige cis-Konfiguration des Aldimins 5 die Reaktion eingehen, falls 6 in einer konzertierten Cycloaddition gebildet werden würde. Ein schrittweiser Mechanismus (Mannich-Reaktion mit nachfolgender elektrophiler aromatischer Substitution), wie kürzlich in eleganten Studien^[15f,g] für Encarbamate als Dienophile in der Povarov-Reaktion vorgeschlagen, ist daher auch hier wahrscheinlich. Eine Bildung des Iminiumkations 7 durch Sc(OTf)₃-initiierte Ringöffnung des Cyclopropan mit anschließender Furanwanderung über ein Spiro-substituiertes Intermediat^[16] 8 würde zu 9 führen. Rearomatisierung (wofür eine ungewöhnliche C–N-Bindungsspaltung erforderlich ist) und nachfolgende Abspaltung der Boc-Gruppe, verbunden mit Lactamisierung, führen schließlich zum Pyrrolidinon 4a. Tatsächlich konnten

die Povarov-Produkte **6**, wie für **6a** in Schema 3 gezeigt, durch Reaktionsführung bei Raumtemperatur anstelle von 125°C erhalten werden. Sowohl *endo*- als auch *exo*-Epimere bezogen auf die Konfiguration des den Furanring tragenden Zentrums wurden erhalten, die sich säulenchromatographisch leicht trennen ließen. Wenn *endo*- und *exo*-**6a** getrennt den Reaktionsbedingungen der Einstufenreaktion unterzogen wurden, beobachteten wir eine saubere Umlagerung von *endo*-**6a** zu **4a**, während *exo*-**6a** das ringgeöffnete, polycyclische Imin **11** lieferte. Dies zeigt, dass die Anordnung in *endo*-**6a** optimal für die Wanderung des Furansubstituenten ist, während in *exo*-**6a** der analoge Vorgang durch die benachbarten Brückenwasserstoffatome verhindert wird.

Werden andere aromatische Aldehyde anstelle von Furanen eingesetzt, bilden sich stabile polycyclische Imine als Diastereomerengemische in sehr guten Ausbeuten (Tabelle 2), was die Besonderheit des Furanrings für die hier beobachtete Umlagerung zeigt. Die Struktur von *endo*-**13a** (Tabelle 2, Nr. 1) konnte zweifelsfrei durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden (siehe Hintergrundinformationen).

Tabelle 2: Synthese von tricyclischen Iminen **13**.



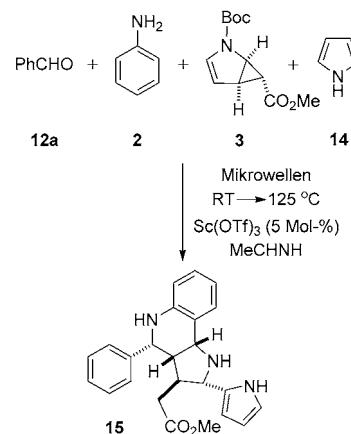
Nr.	Ar	13 ^[a,b]	t [h]	Ausb. [%] ^[c]	d.r. ^[d]
1	Ph	13a	3.5	64	2:1
2	4-ClC ₆ H ₄	13b	3.0	69	2.5:1
3	4-MeC ₆ H ₄	13c	3.0	61	2:1
4	4-MeOC ₆ H ₄	13d	3.0	60	2:1
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄	13e	2.5	65	2:1
6	1-Naphthyl	13f	2.0	70	2.6:1
7	2-Thionyl	13g	1.0	53	1.5:1

[a] Hauptdiastereomer, isoliert durch Säulenchromatographie. [b] Die Zuordnung der Konfiguration erfolgte in Analogie zu Tabelle 2, Nr. 1.

[c] Ausbeute an isoliertem Hauptdiastereomer. [d] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Dieser Befund eröffnet die Möglichkeit für die Entwicklung einer Vierkomponentenreaktion durch Einbringen eines geeigneten externen Nucleophils, das an die Iminfunktion in **13** addieren könnte. Tatsächlich lieferte die $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Reaktion zwischen Benzaldehyd **12a**, Anilin **2**, Enamid **3** und Pyrrol (**14**) das erwartete Additionsprodukt von Imin **13a** und **14** in quantitativer Ausbeute als eine Mischung von vier Diastereomeren (45:25:20:10), aus der das Hauptdiastereomer **15** in reiner Form in 42 % Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 4).

Zusammenfassend habe wir eine einfach durchzuführende, katalytische Dreikomponentenreaktion ausgehend von gut verfügbaren Furanaldehyden, Anilinen und monocyclo-



Schema 4: Vierkomponentenreaktion zu **15**.

propaniertem *N*-Boc-Pyrrol **3** entwickelt. Mit dieser Methode werden stereoselektiv *cis*-4,5-disubstituierte Pyrrolidinone **4** in hohen Ausbeuten erhalten, die relevante Strukturen pharmakologisch wichtiger Verbindungen sind.

Eingegangen am 7. November 2011
Online veröffentlicht am 27. März 2012

Stichwörter: Chinoline · Donor-Akzeptor-Systeme · Mikrowellenchemie · Mehrkomponentenreaktionen · Pyrrolidinone

- [1] a) J. Wood, C. M. Bagi, C. Akuche, A. Bacchicocchi, J. Baryza, M. L. Blue, C. Brennan, A. M. Campbell, S. Choi, J. H. Cook, P. Conrad, B. R. Dixon, P. P. Ehrlich, T. Gane, D. Gunn, T. Joe, J. S. Johnson, J. Jordan, R. Kramss, P. Liu, J. Levy, D. B. Lowe, I. McAlexander, R. Natero, A. M. Redman, W. J. Scott, C. Town, M. Wang, Y. Wang, Z. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4965; b) K. Tang, J. T. Zhang, *Neurol. Res.* **2002**, *24*, 473; c) P. Y. Ng, Y. Tang, W. M. Knosp, H. S. Stadler, J. T. Shaw, *Angew. Chem. 2007*, *119*, 5448; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5352; d) A. Spaltenstein, M. R. Almond, W. J. Bock, D. G. Cleary, E. S. Furfine, R. J. Hazen, W. M. Kazmierski, F. G. Salituro, R. D. Tung, L. L. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1159; e) P. A. Reddy, B. C. H. Hsiang, T. N. Latifi, M. W. Hill, K. E. Woodward, A. M. Rothman, J. A. Ferrendelli, D. F. Covey, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1898.
- [2] R. Morgan, *Trends Genet.* **2006**, *22*, 67.
- [3] a) I. G. Maroulakou, D. D. Spyropoulos, *Anticancer Res.* **2003**, *23*, 2101; b) D. G. Grier, A. Thompson, A. Kwasniewska, G. J. McGonigle, H. L. Halliday, T. R. Lappin, *J. Pathol.* **2005**, *205*, 154.
- [4] Palladium-katalysierte Cyclisierungen: a) D. Craig, C. J. T. Hyland, S. E. Ward, *Chem. Commun.* **2005**, 3439; b) D. Madec, G. Prestat, E. Martini, P. Fristrup, G. Poli, P. O. Norrby, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 995; c) G. Poli, G. Giambastiani, M. Malacria, S. Thormibert, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6287; d) S. Lee, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402; e) K. H. Shaughnessy, B. C. Hammann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546.
- [5] Rhodium-katalysierte C-H-Insertionen: a) M. K. W. Choi, W. Y. Yu, C. M. Che, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1081, zit. Lit.; b) C. H. Yoon, D. L. Flanigan, B. D. Chong, K. W. Jung, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6582, zit. Lit.

- [6] Addition von Homoenoaten an Imine: a) R. B. Lettan II, C. C. Woodward, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2326; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2294; b) R. B. Lettan II, C. V. Galliford, C. C. Woodward, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8805; c) M. Abbas, C. Neuhaus, B. Krebs, B. Westermann, *Synlett* **2005**, 473; d) S. Okamoto, X. Teng, S. Fujii, Y. Takayama, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3462; e) E. DiMauro, A. J. Fry, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7945.
- [7] Durch N-heterocyclische Carbene katalysierte Addition von Enalen an Imine: M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131, zit. Lit.
- [8] Ringerweiterung von β -Lactamen: J. H. Park, J. R. Ha, S. J. Oh, J. A. Kim, D. S. Shin, T. J. Won, Y. F. Lam, C. Ahn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1755, zit. Lit.
- [9] Cycloadditionen: a) J. Wei, J. T. Shaw, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4077; b) Q. Wang, S. Nara, A. Padwa, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 839; c) P. P. Sun, M. Y. Chang, M. Y. Chiang, N. C. Chang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1761; d) B. Beck, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39.
- [10] a) S. H. Xiang, H. Q. Yuan, P. Q. Huang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2021; b) M. Pohmakot, N. Yotapan, P. Tuchinda, C. Kuhakarn, V. Reutrakul, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5016; c) N. K. Yee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5091.
- [11] Ausgewählte Literaturstellen: a) S. Santra, P. R. Andreana, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9418; b) L.-M. Frederic, C. Thierry, R. Jean, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17176; c) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964; d) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259; e) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471; f) P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, 765; g) *Multicomponent Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; h) *Domino Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; i) U. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168; j) L. Banfi, R. Riva, *Org. React.* **2005**, *65*, 1; k) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181; l) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17; m) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386; n) N. A. Petasis, I. A. Zavalov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445; o) N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583.
- [12] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051; b) H. U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151.
- [13] a) E. Wenkert, M. Guo, R. Rodolfo, B. Porter, K. Ramachandran, J.-H. Sheu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203; b) S. R. Tanny, J. Grossman, F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6495; c) C. Böhml, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1315; d) R. Beumer, C. Bubert, C. Cabrele, O. Vielhauer, M. Pietzsch, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8960; e) M. Schinnerl, C. Böhml, M. Seitz, O. Reiser, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 765; f) C. Böhml, M. Schinnerl, C. Bubert, M. Zabel, T. Labahn, E. Parisini, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955; g) N. Koglin, C. Zorn, R. Beumer, C. Cabrele, C. Bubert, N. Sewald, O. Reiser, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 202; h) A. Gheorghe, M. Schulte, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2173; i) K. Harrer, O. Reiser, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3457.
- [14] Siehe Hintergrundinformationen.
- [15] a) H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, *327*, 986; b) L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev. Engl. Transl.* **1967**, *36*, 656; c) L. S. Povarov, V. I. Grigos, B. M. Makhalilov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR* **1963**, 2039; d) L. S. Povarov, B. M. Makhalilov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR* **1963**, 955; e) H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598; f) G. Dagousset, F. Drouet, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546; g) G. Dagousset, J. Zhu, G. Masson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804.
- [16] a) A. V. Butin, F. A. Tsuichik, V. T. Abaev, V. E. Zavodnik, *Synlett* **2008**, 1145; b) V. T. Abaev, F. A. Tsuichik, A. V. Gutnov, A. V. Butin, *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 475.