

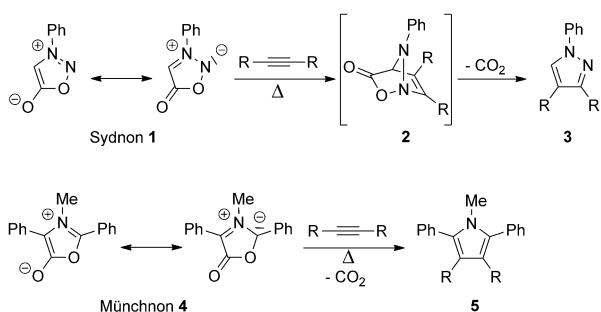
Münchnone – 50 Jahre und ein bisschen weiser**

Hans-Ulrich Reißig* und Reinhold Zimmer

1,3-Dipolare Cycloadditionen · Alkine ·
Asymmetrische Katalyse · Mehrkomponenten-
reaktionen · Pyrrole

Rolf Huisgen zum Geburtstag gewidmet

Die lange bekannten mesoionischen Verbindungen können nur durch Grenzformeln mit Ladungstrennung beschrieben werden können.^[1] Auf der Suche nach neuen 1,3-Dipolen fanden Huisgen und Mitarbeiter Anfang der 1960er Jahre, dass Alkine mit 1,2,3-Oxadiazolium-5-olat **1** – einem Vertreter aus der Klasse der Sydnone, die 1935 von Earl und Mackney in Sydney entdeckt wurde^[2] – glatte Cycloadditionen zu Pyrazolen **3** eingehen (Schema 1).^[3] Verbindung

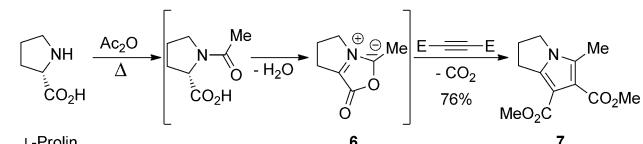


Schema 1. Sydnon **1** und Münchnon **4** in 1,3-dipolaren Cycloadditionen zu Pyrazolen **3** bzw. Pyrrolen **5**.

1 enthält eine Azomethinimin-Einheit, die in einer [3+2]-Cycloaddition eine bicyclische Zwischenstufe **2** bildet, welche rasch Kohlendioxid abspaltet und so zum aromatischen Heterocyclus **3** führt. Diese Entdeckung motivierte die Münchner Gruppe, das Oxazolium-5-olat **4** herzustellen, eine gelbe kristalline Substanz, die aus einer Kondensation von *N*-Benzoyl-*N*-methylphenylglycin mit Acetanhydrid hervorgeht und eine Azomethinylid-Substruktur enthält. 1964 wurde publiziert, dass **4** und ähnliche Verbindungen mit Alkenen und Alkinen in 1,3-dipolaren Cycloadditionen Pyrrolderivate wie **5** ergeben.^[4] Der von den Mitarbeitern vorgeschlagene Name Münchnon für **4** hat sich durchgesetzt und wurde später für verwandte Substanzen zu Imino-Münchnon und Phospho-Münchnon modifiziert. Auch viele Alkene und Heterodipolarophile reagieren mit Sydnonen oder Münchnonen in intra-

und intermolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionen zu heterocyclischen Produkten.^[5]

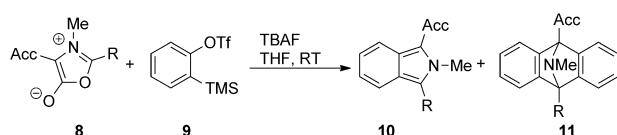
Die Cycloadditionen von in situ erzeugten Münchnon-Zwischenstufen wurde von Huisgen et al. zur effizienten Synthese von Bicyclen wie **7** genutzt (Schema 2). Die Dreikomponentenreaktion von L-Prolin, Acetanhydrid und Acetylendicarbonsäuredimethylester ergab nach *N*-Acetylierung und Wassereliminierung das bicyclische Münchnon **6**, das vom Alkin effektiv abgefangen wurde.^[6] Aus primären Aminosäuren entstehen unter ähnlichen Bedingungen Azlactone, die durch Tautomerie (gegebenenfalls durch Katalyse) kleine Konzentrationen an Münchnonen liefern und somit ebenfalls geeignete Vorstufen für 1,3-dipolare Cycloadditionen darstellen.



Schema 2. Dreikomponentenreaktion zum bicyclischen Pyrrolderivat **7** mit Münchnon **6** als Zwischenstufe. E = CO_2Me .

komponentenreaktion von L-Prolin, Acetanhydrid und Acetylendicarbonsäuredimethylester ergab nach *N*-Acetylierung und Wassereliminierung das bicyclische Münchnon **6**, das vom Alkin effektiv abgefangen wurde.^[6] Aus primären Aminosäuren entstehen unter ähnlichen Bedingungen Azlactone, die durch Tautomerie (gegebenenfalls durch Katalyse) kleine Konzentrationen an Münchnonen liefern und somit ebenfalls geeignete Vorstufen für 1,3-dipolare Cycloadditionen darstellen.

Den ersten Münchnon-Cycloadditionen folgten zahlreiche Anwendungen dieses eleganten Synthesewegs zu funktionalisierten Heterocyclen.^[5] In den letzten Jahren haben sich jedoch neue Aspekte ergeben, von denen einige hier vorgestellt werden sollen. Einen interessanten Weg zu Epiminoanthracenderivaten **11** publizierten Larock und Shi, die Acceptor-substituierte Münchnone **8** mit Arinvorläufern umsetzen (Schema 3).^[7] Aus den silylierten Aryl triflaten **9** entstanden bei Fluorideinwirkung Arine – ebenfalls reaktive Zwischenstufen mit Pionierstudien aus dem Münchner La-



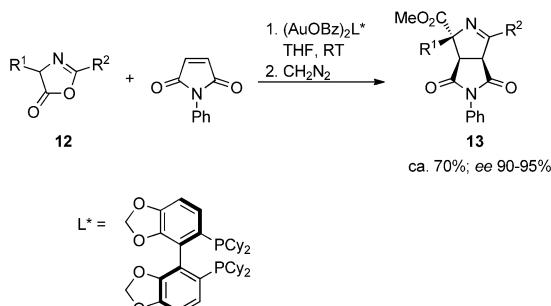
Schema 3. Cycloadditionen von Münchnonen **8** mit in situ aus **9** erzeugten Arinen zu Isoindolen **10** und Tetracyclen **11**. Tf = Trifluormethansulfonyl, TMS = Trimethylsilyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, THF = Tetrahydrofuran.

[*] Prof. Dr. H.-U. Reißig, Dr. R. Zimmer
Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
E-Mail: hans.reissig@chemie.fu-berlin.de

[**] Wir danken Bayer HealthCare für die Unterstützung unserer Arbeiten.

boratorium^[8] –, und ihre Cycloadditionen mit den Münchnonen **8** lieferten Gemische der Isoindole **10** und der Doppeladdukte **11**, die aus einer zweiten Cycloaddition des Arins und **10** hervorgingen. Je nach Stöchiometrie und Reaktionsbedingungen erhält man bevorzugt **10** oder **11**.

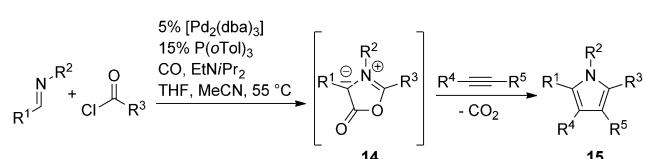
Cycloadditionen von Münchnonen mit Alkenen können Produkte mit stereogenen Zentren ergeben. Aufbauend auf Arbeiten von Tepe, der aus Azlactonen und Silberacetat N-metallierte Münchnone als Zwischenstufen erzeugen und mit Alkenen abfangen konnte,^[9] haben Toste et al. eine Goldkatalysierte enantioselektive Variante entwickelt (Schema 4).^[10] Das Azlacton **12** wurde dabei in Gegenwart von



Schema 4. Gold-katalysierte enantioselektive 1,3-dipolare Cycloadditionen zu **13** ausgehend von Azlactonen **12**. Bz = Benzoyl, Cy = Cyclohexyl.

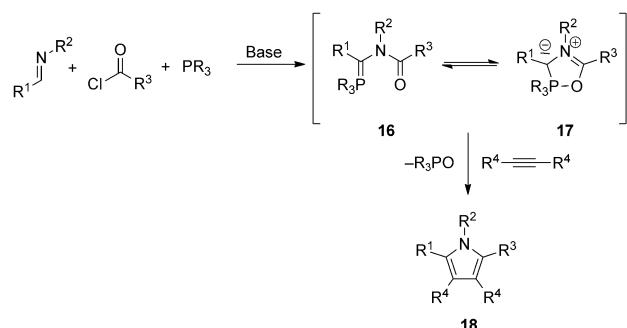
Alkenen mit 2 Mol-% eines Gold-Katalysators und dem Cy-SEGPHOS-Liganden versetzt, was zu regio- und stereo-selektiven 1,3-dipolaren Cycloadditionen der Aura-Münchnon-Zwischenstufe führte. Spontane Ringöffnung zu Carbonsäuren, die mit Diazomethan verestert wurden, ergab in guten Ausbeuten und exzellenten Enantiomerenüberschüssen hoch funktionalisierte Bicyclen vom Typ **13**, die nützliche Edukte für weitere Umsetzungen sind.

Eine neue Palladium-katalysierte Dreikomponentenreaktion von Iminen, Carbonsäurechloriden und Kohlenmonoxid zur Erzeugung der Münchnone **14** wurde von Arndtsen und Mitarbeitern entwickelt. Von Alkinen wird **14** unter Bildung von Pyrrolen **15** abgefangen (Schema 5).^[11] Diese erstaunlich vielseitige Methode erlaubt auch die Reaktion des 1,3-Dipols **14** mit anderen π -Systemen.^[12]



Schema 5. Palladium-katalysierte Erzeugung von Münchnon **14** und Reaktion mit Alkinen zu Pyrrolen **15**. dba = Dibenzylidenaceton.

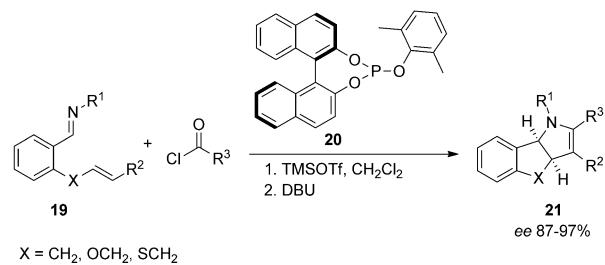
Die Arndtsen-Gruppe entwickelte auch Methoden zur Erzeugung von Imino-Münchnonen^[13] und Phospha-Münchnonen.^[14] Wird eine Phosphor(III)-Verbindung mit Iminen und Carbonsäurechloriden zur Reaktion gebracht (Sche-



Schema 6. Erzeugung von Phospha-Münchnonen (Montréalonen) **17** aus Phosphor(III)-Verbindungen und Abfangen mit Alkinen zu Pyrrolen **18**.

ma 6), entsteht in Gegenwart von Basen das Phosphorylid **16**, das mit dem Phospha-Münchnon **17** im Gleichgewicht steht. Da an der McGill University in Montréal entdeckt wurde, dafür der Name Montréalon vorgeschlagen. Zugesetzte Dipolarophile fangen **17** effektiv ab, sodass aus Alkinen erneut Pyrrole **18** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Umfassende Optimierungen zeigten, dass Catechol-substituierte Phosphonite die besten Komponenten für diese Variante der Phospha-Münchnon-Erzeugung sind. Anstelle von Alkinen können auch andere Dipolarophile als Reaktionspartner eingesetzt werden. Daraus resultiert ein elegantes Baukastensystem zur Synthese einer Vielzahl von Heterocyclen. Eine ausführliche theoretische Studie von Arndtsen, Krenske und Houk et al. behandelt die beobachteten Regioselektivitätsphänomene von Münchnonen, Imino-Münchnonen und Phospha-Münchnonen.^[15]

Als neueste Variante stellte Arndtsen jüngst eine enantioselektive Version mit chiralen Phosphiten vor.^[16] Stöchiometrische Mengen des von (*R*)-BINOL und 2,6-Dimethylphenol abgeleiteten Phosphits **20** bildeten aus Carbonsäurechloriden und *ortho*-Alkenyl-substituierten Iminen **19** die entsprechenden Phospha-Münchnone, welche in intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionen tricyclische Produkte vom Typ **21** ergaben (Schema 7). Die zunächst gebildeten 1-



Schema 7. Intramolekulare enantioselektive Cycloadditionen von Phospha-Münchnonen (Montréalonen) zu Tricyclen **21**. DBU = 1,5-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-5-en.

Pyrroline gehen in der Regel eine Protonenverschiebung zu den stabileren Isomeren **21** ein, die in guten Ausbeuten und mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 97% isoliert wurden. Momentan ist offen, ob sich diese elegante Methode zur

enantioselektiven Synthese von Pyrrolderivaten auch intermolekular durchführen lässt und ob Varianten gefunden werden, die die Verwendung von katalytischen Mengen eines chiralen Promotors erlauben. Man kann jedenfalls gespannt sein.^[17]

Die Beispiele von Mehrkomponentenreaktionen über Münchnon-Zwischenstufen, die Erzeugung der Phospha-Münchnone (Montréalone) und die enantioselektiven Varianten zeigen, dass man seit der ersten Nutzung dieser Klasse von mesoionischen Verbindungen vor 50 Jahren viel gelernt hat. Entwicklungen in anderen Gebieten der Synthesechemie wurden aufgegriffen und für 1,3-dipolare Cycloadditionen zur Herstellung komplexer Heterocyclen genutzt. Werden weitere Cycloadditionen mit neuen mesoionischen Systemen gefunden werden und welche Olympiastadt wird dann Taufpate für die Verbindungsklasse sein?

Eingegangen am 8. Mai 2014

Online veröffentlicht am 18. Juli 2014

-
- [1] Zur Klassifizierung von mesoionischen Verbindungen siehe: W. D. Ollis, S. P. Stanforth, C. A. Ramsden, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2239–2329. Weitere Übersichtsartikel: W. D. Ollis, C. A. Ramsden, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, *19*, 1–122. C. A. Ramsden in *Comprehensive Organic Chemistry*, Bd. 4 (Hrsg.: P. G. Sammes), Pergamon, Oxford, **1979**, S. 1171–1228.
- [2] J. C. Earl, A. W. Mackney, *J. Chem. Soc.* **1935**, 899–900. Die Autoren schlugen keine mesoionische, sondern eine bicyclische Struktur für die Verbindung vor.
- [3] R. Huisgen, H. Gotthardt, R. Grashey, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 29–30; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 48–49.
- [4] R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 185–186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 136–137.
- [5] a) „Mesoionic Ring Systems“: K. T. Potts in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Bd. 2 (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, S. 1–82; b) „Mesoionic Ring Systems“: G. W. Grubbe in *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* (Hrsg.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley, New York, **2002**, S. 681–754. In beiden Übersichtsarbeiten werden weitere mesoionische Verbindungen und ihre [3+2]-Cycloadditionen beschrieben.
- [6] R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, F. C. Schaefer, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2611–2624.
- [7] Y. Fang, R. C. Larock, F. Shi, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 55–57.
- [8] „The Adventure Playground of Mechanism and Novel Reactions“: R. Huisgen in *Profiles, Pathways, and Dreams, Autobiographies of Eminent Chemists* (Hrsg.: J. I. Seeman), American Chemical Society, Washington, **1994**.
- [9] S. Peddibhotla, J. J. Tepe, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12776–12777.
- [10] A. D. Melhado, G. W. Amarante, Z. J. Wang, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517–3527.
- [11] a) Y. Lu, B. A. Arndtsen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5510–5513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5430–5433; b) K. Worrall, B. Xu, S. Bontemps, B. A. Arndtsen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 170–180.
- [12] J. S. Quesnel, B. A. Arndtsen, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 377–384.
- [13] D. J. St. Cyr, N. Martin, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 449–452.
- [14] D. J. St. Cyr, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12366–12367, und folgende Studien.
- [15] M. S. T. Morin, D. J. St-Cyr, B. A. Arndtsen, E. H. Krenske, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17349–17358.
- [16] M. S. T. Morin, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1056–1059.
- [17] Enantioselektive Cycloadditionen von Münchnonen an [60]Fullerenen: J. Marco-Martínez, S. Reboredo, M. Izquierdo, V. Marcos, J. L. López, S. Filippone, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2897–2904.