

Acetylide aus Alkylpropiolaten als Bausteine zur C₃-Homologisierung**

David Tejedor,* Sara López-Tosco, Fabio Cruz-Acosta, Gabriela Méndez-Abt und Fernando García-Tellado*

Acetylide · Asymmetrische Katalyse · C₃-Homologisierung · C-C-Kupplungen · Dominoreaktionen

Professor George W. Kabalka
zum 65. Geburtstag gewidmet

Alkylpropiolate sind Reagentien mit einem vielfältigen Reaktivitätsprofil, das sie durch C₃-Homologisierungen vollständig auf die homologisierten Produkte übertragen. Für effiziente C₃-Homologisierungen wird eine geeignete Methode zur Erzeugung des Acetylidions benötigt, die sowohl mit der konjugierten Esterfunktion als auch mit dem elektrophilen Reaktionspartner kompatibel ist. Fortschritte in dieser Richtung umfassen die katalytische Erzeugung solcher Acetylide in situ in Gegenwart von Elektrophilen. Metallorganische Ansätze haben zu stereoselektiven Reaktionen geführt, und organokatalytische Methoden haben die Grundlage für effiziente Dominoprozesse geschaffen, die in komplexen Produkten resultieren.

1. Einleitung

Unter den verfügbaren Reagentien zur C₃-Homologisierung^[1] nehmen Alkylpropiolate (HC≡C-CO₂R)^[2] im Hinblick auf die Anwendung im Bereich der Medikamentenforschung eine Sonderstellung ein.^[3] Diese C₃-Einheit hat ein umfassendes Reaktivitätsprofil (z. B. **d⁰**, **a¹**, **a²**,^[4] **a³**, **d³** und **[a³ + d²]**,^[5] Abbildung 1 a), das im Homologisierungsprodukt vollständig erhalten bleibt (mit der offensichtlichen Ausnah-

me von **d³**). Neben anderen Anwendungsmöglichkeiten kann diese vielseitige C₃-Funktionalität für die Erzeugung homologisierter Produkte mit komplexen und diversen Molekülstrukturen eingesetzt werden. (Abbildung 1 b).

Von zentraler Bedeutung ist die Entwicklung geeigneter Methoden für eine selektive **d³**-Reaktivität, die für die Bildung des nucleophilen Acetylids und dessen Reaktion mit einem Elektrophil benötigt wird. Idealerweise würden die Acetylide katalytisch in situ erzeugt, und zwar so, dass die nucleophile Addition an das Elektrophil mit dem Vorliegen der konjugierten Estergruppe kompatibel ist. Unter diesen Bedingungen könnte die neu eingeführte C₃-Einheit direkt –

[*] Dr. D. Tejedor,^[+] S. López-Tosco, F. Cruz-Acosta, G. Méndez-Abt, Dr. F. García-Tellado^[+]

Instituto de Productos Naturales y Agrobiología-CSIC
Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna
Tenerife, Kanarische Inseln (Spanien)

Fax: (+34) 922-260135
E-Mail: fgarcia@ipna.csic.es
dtejedor@ipna.csic.es

Homepage: <http://www.ipna.csic.es/departamentos/qbb/qb/>

[+] D.T. und F.G.-T. sind Mitglieder des Instituto Canario de Investigación del Cáncer (www.icic.es).

[**] Diese Forschungsarbeit wurde unterstützt durch das spanische Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) und den European Regional Development Fund (CTQ2005-09074-C02-02), das spanische MSC ICSIII (RETICS RD06/0020/1046), CSIC (Proyecto Intramural Especial 200719) und die Fundación Instituto Canario de Investigación del Cáncer (FICI-G.I.Nº08/2007). S.L.-T. dankt dem MEC für ein FPU-Stipendium. F.C.-A. dankt CSIC für ein JAE-Stipendium. Die Autoren danken Dr. Tomás Martín und Dr. Pedro de Armas für hilfreiche Diskussionen und die kritische Lektüre dieses Manuskripts.

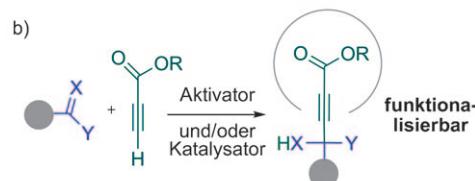
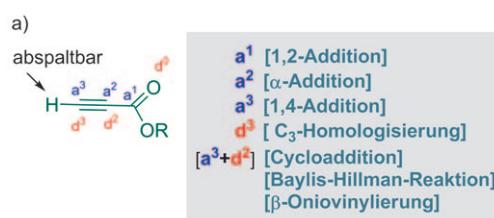


Abbildung 1. a) Mögliche Reaktivitätsmuster von Alkylpropiolaten; b) C₃-Homologisierung durch **d³**-Reaktivität (grün: C₃-Homologisierungseinheit).

ohne Funktionalisierungsschritte – für weitere Homologisierungen oder zum Aufbau komplexer Produkte eingesetzt werden.

Klassische Methoden nutzen starke Basen wie *n*-Butyllithium^[6] oder Lithiumdiisopropylamid (LDA),^[7] um die acide C-H-Bindung terminaler Acetylene ($pK_a \leq 18.8$) zu spalten und Metallalkinylide zu erzeugen. Diese Methoden sind auch für Alkylpropiolate geeignet, doch sie können nicht in Gegenwart basenempfindlicher Substrate wie Aldehyde oder Ketone angewendet werden. Daher muss die Deprotonierung des Alkinoats separat vor der Bildung der C-C-Bindung stattfinden.

Ansätze, die neueste organische Syntheseverfahren^[8] einbeziehen, könnten die Vorteile dieser Bausteine zur Homologisierung vollkommen ausschöpfen. Bei der Entwicklung neuer Methoden sind außerdem zwei Schwierigkeiten zu überwinden, die aus den elektronischen Eigenschaften der C₃-Einheiten erwachsen: 1) die geringe Nucleophilie dieser Carbanionen und 2) die deutliche Elektrophilie der konjugierten Dreifachbindung (a^3 -Reaktivität). Die erste Schwierigkeit schränkt die Auswahl an elektrophilen Partnern und die Art der C-C-Verknüpfung ein. Die zweite wirkt sich auf das Metall und/oder die Base zur Bildung des Acetylids aus. Fortschritte auf diesem Gebiet umfassen katalytische Ansätze zur In-situ-Erzeugung der Acetylide mit metallhaltigen oder metallfreien Reagentien. Metallorganische Ansätze haben zu stereoselektiven Reaktionen geführt, und organokatalytische Methoden haben die Grundlage für effiziente Dominoprozesse geschaffen, die in komplexen Produkten resultieren.

2. Metallacetylide aus Alkylpropiolaten: Erfolge in der asymmetrischen Katalyse

2.1. Lithiumacetylide: klassische Reagentien in substratgesteuerten diastereoselektiven C₃-Homologisierungen

Lithiumsalze von Methyl- oder Ethylpropiolat sind die Standard-Metallacetylide (d^3 -Reaktivität). Sie werden durch die Midland-Methode^[6] hergestellt und sind bei tiefen Temperaturen relativ stabil (Schema 1).^[9] Diese Acetylide sind zwar nur schwache Nucleophile und müssen bei tiefen Temperaturen erzeugt werden, doch mit Aldehyden und Ketonen ergeben sie die Propargylalkohole **1** in guten Ausbeuten.^[10] Auch andere Elektrophile wie Nitrone,^[11–13] Säurechloride,^[14] Weinreb-Amide^[15,16] und Acylpyridinium-Ionen^[17] reagieren mit diesen Anionen (Schema 1). Weniger aktive Elektrophile benötigen einen Coaktivator oder den Austausch von Lithium gegen Magnesium,^[18] Zink,^[19–22] Cer^[23] oder Bor.^[24] Die Stereoselektivität dieser C₃-Homologisierungen wird durch das Substrat bestimmt; Diastereoselektivität kann gut durch geeignete Kombinationen von chiralen Auxiliaren und Metallen erzielt werden.^[25]

2.2. Silberacetylide: stabile Acetylide aus Alkylpropiolaten

Koide und Mitarbeiter haben über die Verwendung des thermisch stabilen Silberacetylids **6** als Alternative zum Lithiumsalz berichtet. Die Synthese des Acetylids aus Methyl-



Von links nach rechts: David Tejedor, Gabriela Méndez-Abt, Fabio Cruz-Acosta, Sara López-Tosco, Fernando García-Tellado

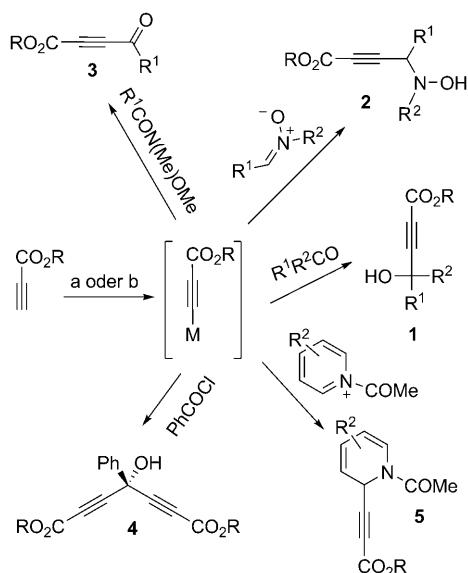
David Tejedor wurde 1970 in Madrid (Spanien) geboren. Nach dem Umzug in die USA und dem Studium der Chemie an der Universität von Nevada promovierte er 1998 bei Prof. G. W. Kabalka an der Universität von Tennessee. Nach seiner Rückkehr nach Spanien war er von 2000 bis 2007 in der Gruppe von F. García-Tellado am Instituto de Productos Naturales y Agrobiología als Postdoktorand tätig. Seit 2007 ist er dauerhaft als Forscher am Consejo Superior de Investigaciones Científicas angestellt.

Gabriela Méndez-Abt wurde 1983 in Buenos Aires (Argentinien) geboren. Sie studierte Chemie an der Universität von La Laguna und arbeitet in der Gruppe von Dr. García-Tellado an ihrer Doktorarbeit.

Fabio Cruz-Acosta wurde 1980 in Santa Cruz de Tenerife (Spanien) geboren. Er studierte Chemie an der Universität von La Laguna und arbeitet in der Gruppe von Dr. García-Tellado an seiner Doktorarbeit.

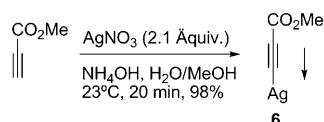
Sara López-Tosco wurde 1983 in Santa Cruz de Tenerife (Spanien) geboren. Sie studierte Chemie an der Universität von La Laguna und arbeitet in der Gruppe von Dr. García-Tellado an ihrer Doktorarbeit.

Fernando García-Tellado wurde 1957 in Tenerife (Spanien) geboren. Er studierte Chemie an der Universität von La Laguna und promovierte 1983 unter Anleitung von Prof. A. González González, Prof. B. M. Fraga und Prof. M. García Hernández. Von 1985 bis 1986 arbeitete er zusammen mit Prof. J. R. Hanson an der Universität von Sussex, bevor er 1986 an das Consejo Superior de Investigaciones Científicas wechselte. 1989–1990 war er dann als Fulbright-Gastwissenschaftler in der Arbeitsgruppe von Prof. Andrew D. Hamilton an der Universität Pittsburgh (USA) tätig. Er wurde im Jahr 2008 zum Forschungswissenschaftler befördert. Seit 2000 ist er Mitarbeiter am Instituto Canario de Investigación del Cáncer.



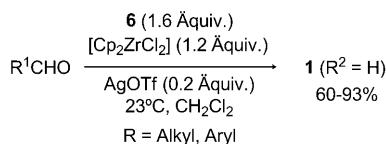
Schema 1. Erzeugung von Metallacycliden und Reaktionen mit Elektrophilen. a) n BuLi oder LDA, THF, -78°C ($\text{R} = \text{Et}$) oder -100°C ($\text{R} = \text{Me}$); b) zwei Schritte: 1. wie (a); 2. Transmetallierung.

propiolat ist leicht im Gramm-Maßstab möglich (Schema 2).^[26] Das Reagens kann ohne weiteres für mehrere Monate gelagert werden.^[27]



Schema 2. Synthese der thermisch stabilen Silberacetylide **6**.

Silberacetylide sind erwartungsgemäß^[28] weniger basische und milder Reagentien, und daher müssen sie für Reaktionen mit Aldehyden mit stöchiometrischen Mengen an $[Cp_2ZrCl_2]$ und katalytischen Mengen an AgOTf kombiniert werden (Schema 3).^[29,30] Die Vorteile dieser Vorgehensweise

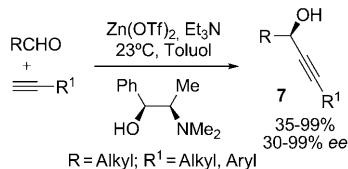


Schema 3. $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]/\text{AgOTf}$ -vermittelte Addition von Silberacetylidien an Aldehyde.

demonstrierten Koide und Mitarbeiter in der Synthese des Antitumorwirkstoffs FR901464.^[31] Vor kurzem beschrieb diese Gruppe auch die Synthese von Propargylalkoholen durch eine zirconiumvermittelte Tandemsequenz aus Epoxidumlagerung und Alkylierung.^[27]

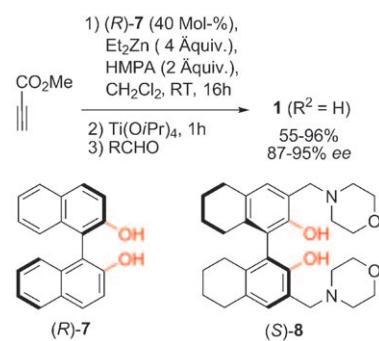
2.3. Zink- und Kupferacetylide: katalytische enantioselektive C₃-Homologisierungen

Die katalytische Erzeugung von Metallacetylenen unter milden Bedingungen, die mit den elektrophilen Reaktionspartnern kompatibel sind, war lange Zeit problematisch,^[32] bis Carreira und Mitarbeiter erstmals eine asymmetrische Addition von Zinkacetylenen an Aldehyde beschrieben (Schema 4).^[33]



Schema 4. Enantioselektive Addition in situ erzeugter Zinkacetylide an aliphatische Aldehyde.

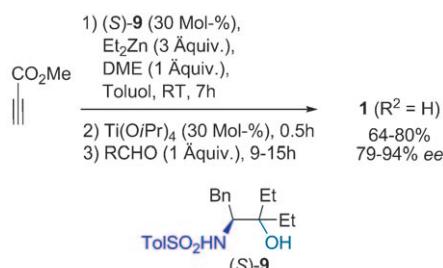
Das System setzt zahlreiche endständige Alkine effizient um, doch Alkylpropiolate zerfallen unter den Reaktionsbedingungen. Dieses Hindernis wurde von Pu und Mitarbeitern durch die Entwicklung eines Binol-Titan-Katalysators elegant überwunden.^[34] In der Reaktion werden der chirale Ligand (*R*)-1,1'-Bi-2-naphthol ((*R*)-7), der Lewis-saure Aktivator Titantetraisopropoxid ($\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$) und die Lewis-Base Hexamethylphosphoramid (HMPA) verwendet.^[35] Der Katalyseprozess läuft als Eintopfverfahren in zwei getrennten Schritten ab: 1) Bildung des Zinkacetyliids und 2) Transfer des Acetyliids, um das entsprechende Hydroxyalkin mit 55–96 % Ausbeute und hoher Enantioselektivität (87–95 % ee) zu erhalten (Schema 5).



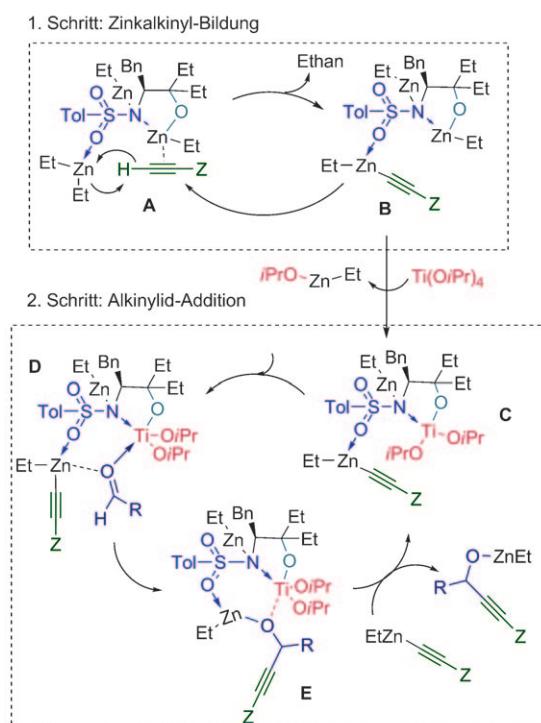
Schema 5. Katalytische enantioselektive Addition des Zinkacetylids aus Methylpropiolat an aromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde in Gegenwart von (R) -7/Ti(O*i*Pr)₄/HMPA.

Die Anknüpfung der Lewis-Base an den Binol-Liganden (in *(S)*-**8**, Schema 5) verbessert die Reaktivität des Katalysators, nicht aber dessen Leistungsfähigkeit in der asymmetrischen Katalyse.^[36,37] Allerdings erwies sich die Kombination des difunktionellen β -Sulfonamidoalkohols *(S)*-**9** mit Ti-(*OiPr*)₄ und 1,2-Dimethoxyethan (DME) als ausgezeichneter Katalysator für die 1,2-Addition von Propiolaten an Alde-

hyde (Schema 6).^[38] Dieser Katalysator liefert Propargylalkohol **1** mit ähnlichen Ausbeuten und Enantiomerenreinheiten wie (R) -**7**/Ti(O*i*Pr)₄/HMPA, und der erste Schritt, die Bildung des Zinkacetylids, verläuft schneller (binnen 7 statt 16 h). Schema 7 zeigt einen möglichen Katalysezyklus.

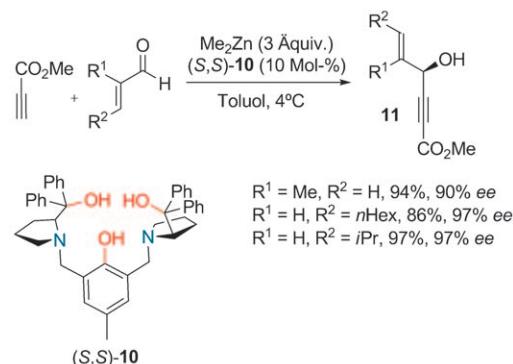


Schema 6. Katalytische enantioselektive Addition von Methylpropiolat an Aldehyde mit dem β -Sulfonamidoalkohol (S)-9.

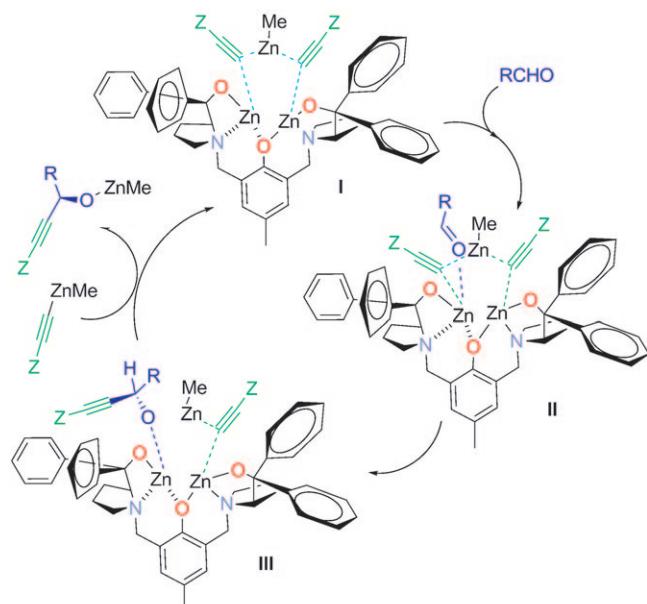


Schema 7. Vorgeschlagener Katalysezyklus der enantioselektiven Addition von Methylpropiolat an Aldehyde mit einem chiralen β -Sulfonyl-amidoalkohol-Liganden. $Z = \text{CO}_2\text{R}$.

Die hoch enantioselektive katalytische 1,2-Addition von Methyl- und Ethylpropiolaten an aromatische und α,β -un- gesättigte Aldehyde gelang Trost und Mitarbeitern unter Verwendung des von Prolin abgeleiteten Liganden (*S,S*)-**10**, der einen zweikernigen Zinkkomplex bildet (Schema 8).^[39] Der vorgeschlagene Katalysezyklus berücksichtigt die beob- achtete absolute Konfiguration des Propargylalkohols **11** (Schema 9). Diese Methode wurde in der ersten katalytischen enantioselektiven Synthese des natürlichen Polyacetylen- Adociacetylen B verwendet.^[40]



Schema 8. Enantioselektive Addition von Methylpropiolat an α,β -ungesättigte Aldehyde nach Trost in Gegenwart eines zweikernigen Zink-katalysators mit dem von Prolin abgeleiteten Liganden (S,S)-10.

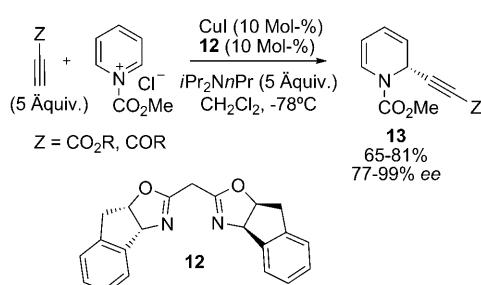


Schema 9. Vorgeschlagener Katalysezyklus der enantioselektiven Addition von Methylpropiolat an α,β -ungesättigte Aldehyde mit dem difunktionellen Liganden (S,S)-10, $Z = \text{CO}_2\text{R}$.

In den vergangenen zwei Jahren wurden bedeutende Fortschritte bei der Metallierung von Propiolatestern unter Verwendung katalytischer Kupfer(I)-Mengen erzielt. So beschrieben Ma und Mitarbeiter vor kurzem die erste asymmetrische Addition von Alkylpropiolaten und ähnlichen konjuguierten endständigen Alkinen an 1-Acylpyridiniumionen mit dem Kupfer(I)-Komplex des Bisoxazolins **12** als Katalysator (Schema 10).^[41,42]

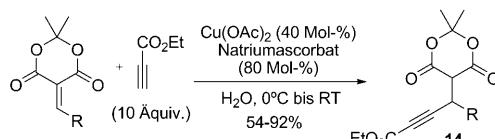
Die Reaktion liefert die Dihydropyridine **13** mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten von 77 bis 99 % *ee*. Eine Kupfer(II)-katalysierte asymmetrische Addition von Ethyl-*propiolaten* an aromatische Nitrone, die an der Luft ausgeführt werden kann, wurde kürzlich vorgestellt.^[43]

Carreira und Mitarbeiter haben die erste Kupfer(I)-katalysierte konjugierte Addition von Ethylpropiolat an von Meldrum-Säure abgeleitete Akzeptoren unter milden Be-



Schema 10. Enantioselektive Kupfer(I)-katalysierte Addition von Alkylpropiolaten und verwandten endständigen konjugierten Alkinen an ein 1-Acylpyridiniumion.

dingungen in Wasser beschrieben (Schema 11).^[44] Die konjugierte Addition stößt auf zwei Schwierigkeiten: 1) Alkinylgruppen binden als nichtübertragbare Liganden an



Schema 11. Kupfer(I)-katalysierte konjugierte Addition von Ethylpropiolat an von Meldrum-Säure abgeleitete Akzeptoren.

Kupfer,^[45] und 2) sowohl die Reaktanten als auch die Produkte sind gute Michael-Akzeptoren. Trotz dieser Probleme erzeugt die 1,4-Addition von Ethylpropiolat an von Meldrum-Säure abgeleitete Akzeptoren die Addukte **14** mit Ausbeuten von 54 bis 92 %. Eine γ -Sauerstoff-Funktionalität im Akzeptor beschleunigt die Reaktion und beeinflusst den stereochemischen Verlauf der konjugierten Addition (d.r. > 19:1). Eine Kupfer(I)-katalysierte regioselektive Kupplung von Allylhalogeniden und Ethylpropiolat in Gegenwart einer schwachen anorganischen Base wurde kürzlich beschrieben.^[46] Diese Reaktion benötigt keine Schutzgasatmosphäre und liefert funktionalisierte 1,4-Enine unter Verwendung umweltschonender Reagentien und Lösungsmittel.

3. Metallfreie Acetylide aus Alkylpropiolaten: Dominoreaktionen mit Acetyliden

Metallfreie Acetylde sind durch übliche Syntheseverfahren schwer zugänglich. Ishikawa und Saito berichteten über die katalytische C_3 -Homologisierung von Ketonen und aliphatischen Aldehyden mit Ethylpropiolat und dem käuflichen Benzyltrimethylammoniumhydroxid als Base (Schema 12).^[47] Die Methode funktioniert mit robusten Aldehyden



Schema 12. Organokatalytische Addition von Propiolat an Aldehyde und Ketone.

und Ketonen, doch die Verwendung einer so starken Base könnte Umsetzungen mit basenempfindlichen Elektrophilen verhindern.

Ein anderes Konzept unterliegt einer Lewis-Base-katalysierten Dominoreaktion, die in unserer Gruppe entwickelt wurde (Abbildung 2).^[48] Nach der Aktivierung durch ein

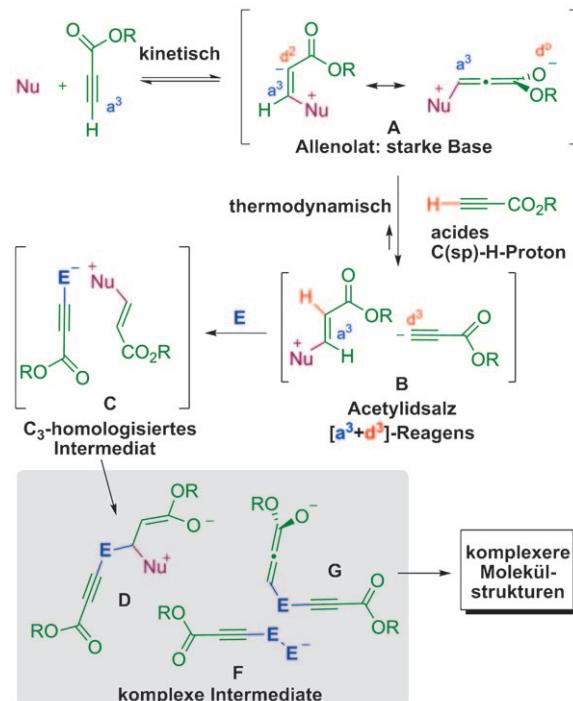


Abbildung 2. Durch ein Nucleophil Nu ausgelöste $[a^3+d^3]$ -Reaktivität von Alkylpropiolaten.

starkes Nucleophil (eine tertiäres Amin oder Phosphan) erzeugen Alkylpropiolate in einem mehrstufigen Prozess das amphiphile Salz **B**, dessen $[a^3+d^3]$ -Reaktivitätsprofil auf einem Acetylid mit d^3 -Reaktivität (C_3 -Homologisierungseinheit) und einem β -aktivierten Acrylester mit a^3 -Reaktivität beruht. Mit einem passenden Elektrophil **E**^[49] ergibt das Acetylid das C_3 -homologisierte Addukt **C**, das wiederum mit jedem der drei in der Reaktionsmischung vorliegenden Elektrophile ($\text{Nu}^+ - \text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$, **E**, $\text{HC}\equiv\text{CCO}_2\text{R}$) zu **D**, **F** bzw. **G** reagieren kann. Jede dieser Zwischenstufen erzeugt Produkte, deren Topologie und chemische Komplexität vom Elektrophil **E** abhängt. Aliphatische Aldehyde oder aktivierte Ketone als Elektrophile führen beispielsweise zu den funktionalisierten Molekülgerüsten **15–17** (Abbildung 3).

Jede dieser Molekülstrukturen wird gezielt aus einem und demselben C_3 -homologisierten Addukt **C** durch einen Dominoprozess erzeugt, der unter bestimmten Reaktionsbedingungen (Temperatur, stöchiometrische Zusammensetzung und Lösungsmittel) selektiv durch den entsprechenden Katalysator ausgelöst wird und durch das Reaktivitätsprofil des Alkinoats vorgegeben ist. Die Bedingungen und Reaktivitätsprofile für jeden Prozess sind in Schema 13–15 angegeben.^[50,51] Diese Molekülstrukturen sind geeignete Bausteine für die diversitätsorientierte Synthese (DOS).^[52]

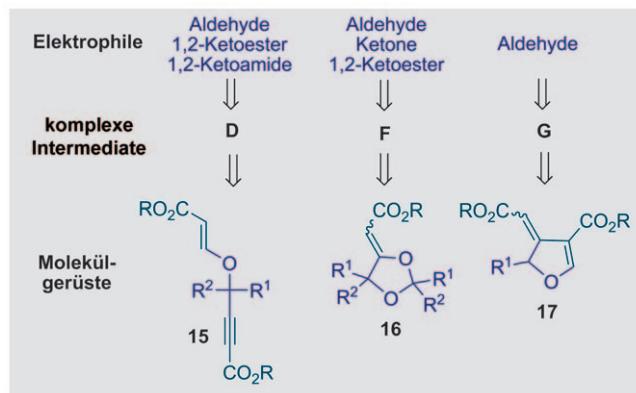
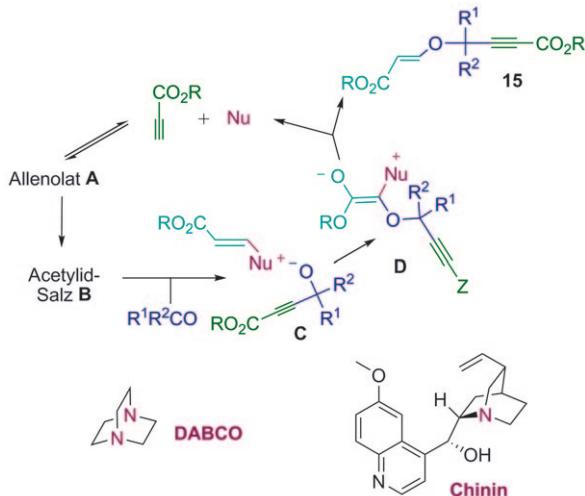


Abbildung 3. Molekülgerüste, die durch die Addition von Alkylpropiolaten an Aldehyde oder aktivierte Ketone entstehen.



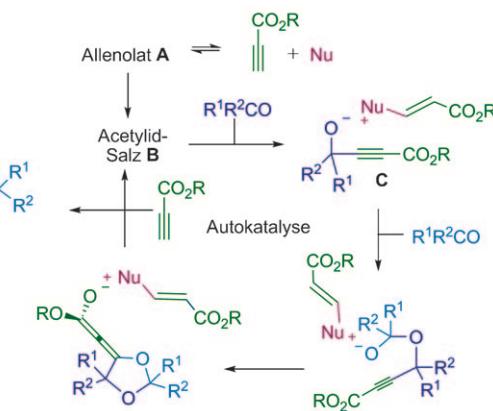
Schema 13. Organokatalytische Dominosynthese des Propargylenethers 15. Propiolatreaktivität: $[a^3 + d^3]$.

Katalysator: DABCO (-78°C); Elektrophil: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Alkyl}$; $\text{R}^1 = \text{iso-}$ oder sek. Alkyl, $\text{R}^2 = \text{COOR}^3$; verschiedene Lösungsmittel; 56–97% Ausbeute.

Katalysator: Et_3N (0°C); Elektrophil: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Alkyl}$; $\text{R}^1 = \text{Alkyl, Aryl}$, $\text{R}^2 = \text{CONR}^3\text{R}^4$; verschiedene Lösungsmittel; 57–87% Ausbeute.

Katalysator: Chinin (RT); Elektrophil: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Alkyl}$; Reaktanten in Wasser suspendiert; $^{[53]}$ 70–97% Ausbeute.

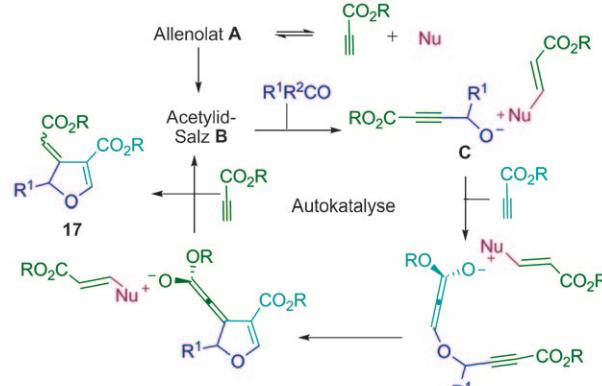
Ein Merkmal aller drei Dominoprozesse ist die Erzeugung von Molekülstrukturen mit vielfältigen Funktionen und Gerüsten aus nur zwei verschiedenen Reaktanten. Jede der Strukturen 15–17 enthält zwei Reaktanteneinheiten in Form von zwei unterschiedlichen Funktions- oder Strukturmotiven (in unterschiedlichen Farbtönen dargestellt). Diese außergewöhnlichen Merkmale – Konvergenz, Modularität, Effizienz, Komplexität – entsprechen den Vorteilen von Dreikomponentenreaktionen (3CRs), doch der betrachtete Syntheseansatz ist deutlich einfacher. Daher wurden die Dominoreaktionen als chemodifferenzierende **ABB'**-3CRs mit folgenden Eigenschaften charakterisiert: 1) Beteiligung von zwei Partnern (**A** und **B**), 2) Doppelrolle der Komponente **B** während des Reaktionsverlaufs (**B** und **B'**) und 3) Produkt einer Dreikomponentenreaktion. $^{[54]}$



Schema 14. Organokatalytische Dominosynthese des 1,3-Dioxolans 16. Propiolatreaktivität: $[a^3 + d^3]$.

Katalysator: $\text{Et}_3\text{N}/n\text{Bu}_3\text{P}$ (-78°C); Elektrophil: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Alkyl}$; $\text{R}^1 = \text{Alkyl, Aryl}$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$; verschiedene Lösungsmittel; 66–95% Ausbeute.

Katalysator: Et_3N (0°C); Elektrophil: $\text{R}^1 = \text{Aryl, tert. Alkyl}$, $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{R}^3$; verschiedene Lösungsmittel; 85–89% Ausbeute.



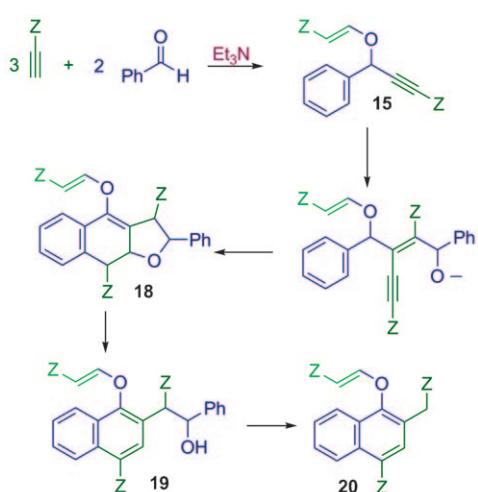
Schema 15. $n\text{Bu}_3\text{P}$ -katalysierte Synthese des 4,5-Dihydrofurans 17.

Propiolatreaktivität: $[a^3 + d^2 + d^3]$.

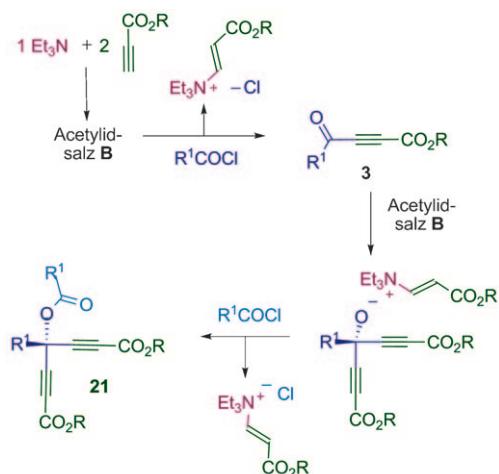
Katalysator: $n\text{Bu}_3\text{P}$ (-40 bis -78°C); Elektrophil: Aliphatische Aldehyde; halogenierte Lösungsmittel; 38–57% Ausbeute.

Eine ähnliche, besonders eindruckvolle Chemodifferenzierung wurde von Wang und Mitarbeitern beschrieben (Schema 16). $^{[55]}$ Ihr $\text{A}_2\text{B}_2\text{B}'$ -5CR-Dominoprozess sieht die Bildung des enolgeschützten Propargylalkohols 15 ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$) und dessen Umsetzung zu dem Intermediat 18 vor, das sich wiederum durch Erhitzen zu den Naphthalinderivaten 19 oder 20 umlagert. Alles in allem werden durch diese Dominoreaktion sieben neue Bindungen ($5 \times \text{C–C}$ und $2 \times \text{C–O}$) und zwei Ringe erzeugt.

Wir haben kürzlich über eine doppelte C_3 -Homologisierung in Gegenwart von Triethylamin berichtet, die Säurechloride als Elektrophile nutzt. $^{[14]}$ Die Reaktion liefert vollständig substituierte tertiäre Diine 21 in guter bis ausgezeichneter Ausbeute durch eine chemodifferenzierende $\text{A}_2\text{BB}'$ -4CRs (Schema 17). Der Syntheseansatz benötigt allerdings stöchiometrische Mengen eines tertiären Amins und eines aromatischen oder verzweigten aliphatischen Säurechlorids.

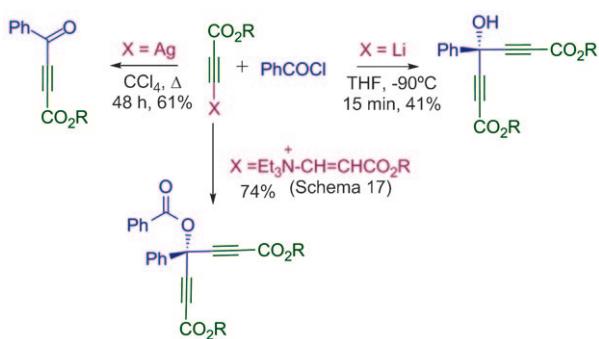


Schema 16. Chemodifferenzierende A_2B_2B' -5CR mit Acetylienen. $Z = CO_2R$.



Schema 17. Durch Triethylamin vermittelte zweifache Homologisierung. Synthese vollständig substituierter tertiärer 1,4-Diine durch A_2BB' -4CR.

Die Effizienz dieses metallfreien Ansatzes wird besonders deutlich, wenn man ihn mit entsprechenden metallorganischen Verfahren vergleicht (Schema 18).



Schema 18. Vergleich metallorganischer und organokatalytischer C₃-Homologisierungen von Benzoylchlorid mit Alkylpropiolaten.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Dieser Kurzaufsatz gibt einen Überblick über verschiedene Synthesemethoden für Acetylide aus Alkylpropiolaten und deren Reaktionen mit Elektrophilen.

Viel Arbeit wurde in die Entwicklung metallkatalysierter enantioselektiver C₃-Homologisierungen gesteckt, und während der letzten Jahre wurden einige wichtige Synthesen realisiert. Viele Ansätze waren außerdem in Totalsynthesen erfolgreich. Bei all diesen Fortschritten sollte die Suche nach benutzerfreundlichen Methoden, die keine Schutzgasatmosphäre benötigen und in modulare Synthesestrategien eingefügt werden können, fortgeführt werden. Die hier vorgestellten metallfreien Methoden haben überdies die Vorteile basenfreier Dominoansätze für die einfache Erzeugung vielfältiger und komplexer Molekülgerüste gezeigt. Stereoselektive Verfahren, die stereochemisch diversifizierte Gerüste gezielt aufbauen, werden auch in Zukunft eine Herausforderung bleiben.

Eingegangen am 28. April 2008
Online veröffentlicht am 14. Januar 2009

Übersetzt von Robert Silvers, Frankfurt

- [1] J. C. Stowell, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 409–435.
- [2] Physikochemische Eigenschaften und Reaktivitätsprofile von Methyl- und Ethylpropiolat: G. C. Hirst in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 3576–3578.
- [3] T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 52–61; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48–56.
- [4] B. M. Trost, G. R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7595–7596.
- [5] a) β -Oniowinylierungen: R. Weiss, M. Bess, S. M. Huber, F. W. Heinemann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4610–4617; b) eine Übersicht zu Baylis-Hillman-Reaktionen mit endständigen Alkinoaten: D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891.
- [6] M. M. Midland, A. Tramontano, J. R. Cable, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 28–29.
- [7] K. Yamada, N. Miyaura, M. Itoh, A. Suzuki, *Synthesis* **1977**, 679–682.
- [8] a) Themenheft: „Frontiers in Organic Synthesis“ (Hrsg.: P. A. Wender), *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1–600.
- [9] Lithiertes Methylpropiolat zerfällt oberhalb von $-100^\circ C$, der Ethylester ist bis $-78^\circ C$ stabil.
- [10] Einige aktuelle Beispiele: a) W. He, J. Huang, X. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 300–308; b) T. Taniguchi, G. Tanabe, O. Muraoka, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 197–199; c) W. He, J. Huang, X. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 498–499; d) C.-C. Li, C.-H. Wang, B. Liang, X.-H. Zhang, L.-J. Deng, S. Liang, J.-H. Chen, Y.-D. Wu, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6892–6897; e) P. A. Roethle, D. Trauner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 345–347; f) D. Tejedor, A. Santos-Expósito, F. García-Tellado, *Synlett* **2006**, 1607–1609; g) B. M. Trost, M. L. Crawley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9328–9329; h) Y.-G. Suh, J.-K. Jung, S.-Y. Seo, K.-H. Min, D.-Y. Shin, Y.-S. Lee, S.-H. Kim, H.-J. Park, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4127–4137; i) M. T. Crimmins, J. M. Pace, P. G. Nantermet, A. S. Kim-Meade, J. B. Thomas, S. H. Watterson, A. S. Wagman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8453–8463.
- [11] P. Merino, S. Franco, F. L. Mercham, T. Tejero, *Synlett* **2000**, 442–454, zit. Lit.
- [12] a) S. K. Patel, K. Murat, S. Py, Y. Vallée, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4081–4084; b) J.-N. Denis, S. Tchertchian, A. Tomassini, Y. Vallée, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5503–5506.

- [13] S. Hanessian, M. Bayrakdarian, X. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4716–4721.
- [14] D. Tejedor, S. López-Tosco, J. González-Platas, F. García-Tellado, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5454–5456.
- [15] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2237–2252.
- [16] Additionen mit abweichendem Verlauf: T. Persson, J. Nielsen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3219–3222.
- [17] D. L. Comins, S. Huang, C. L. McArdle, C. L. Ingalls, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 469–471.
- [18] C₃-Homologisierung von α -Hydroxyaldehyden mit Magnesium-acetyliden: D. L. J. Clive, Y. Tao, Y. Bo, Y.-Z. Hu, N. Selvakumar, S. Sun, S. Daigneault, Y.-J. Wu, *Chem. Commun.* **2000**, 1341–1350.
- [19] Stereoselektive Addition von Zinkacetyliden an den Garner-Aldehyd: S. Hanessian, G. Yang, J.-M. Rondeau, U. Neumann, C. Betschart, M. Tintelnot-Blomley, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4544–4567.
- [20] Die erste Pd⁰-katalysierte C(sp)-C(sp²)-Kupplung von Alkyl-propiolaten mit Arylhalogeniden: a) L. Anastasia, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3111–3113; b) K. Hiroya, S. Matsumoto, T. Sakamoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2953–2956.
- [21] Pd⁰-katalysierte Kreuzkupplungen von Methylpropiolat mit α -Iodnamiden: J. A. Mulder, K. C. Kurtz, R. P. Hsung, H. Cordviale, M. O. Frederick, L. Shen, C. A. Zifcak, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1547–1550.
- [22] Diastereoselektive Addition von Methylpropiolat an chirale Nitronen in Gegenwart katalytischer Mengen an Et₂Zn: a) S. K. Patel, S. Py, S. U. Pandya, P. Y. Chavant, Y. Vallée, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 525–528; b) S. Pinet, S. U. Pandya, P. Y. Chavant, A. Ayling, Y. Vallée, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1463–1466.
- [23] Addition von Ceracetyliden an funktionalisierte Aldehyde: a) S. Hanessian, H. Yun, Y. Hou, M. Tintelnot-Blomley, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6746–6756; b) E. Vedejs, D. W. Piotrowski, F. C. Tucci, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5498–5505.
- [24] Aktuelle Beispiele für die borvermittelte Epoxidöffnung mit Alkylpropiolaten: a) C. D. Donner, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8888–8890; b) G. S. Kauffman, P. S. Watson, W. A. Nugent, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8975–8977; c) C. V. Ramana, B. Srinivas, V. G. Puranik, M. K. Gurjar, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8216–8219; d) M. Ball, A. Baron, B. Bradshaw, H. Omori, S. MacCormick, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8737–8740; e) W. Zhu, D. Ma, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5063–5066; f) E. K. Dorling, E. Öhler, J. Mulzer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6323–6326; g) eine Studie über die Regioselektivität der β -Hydroxyepoxidöffnung mit verschiedenen Metallacetyliden: B. M. Trost, J. P. N. Papillon, T. Nussbaumer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17921–17937.
- [25] Gute Beispiele sind in Lit. [10–13, 19, 22, 23] zu finden.
- [26] R. B. Davis, D. H. Scheiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1675–1678.
- [27] B. J. Albert, K. Koide, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1093–1098.
- [28] U. Halbes-Letinois, J.-M. Weibel, P. Pale, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 759–769.
- [29] S. P. Shahi, K. Koide, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2579–2581; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2525–2527.
- [30] Silberacetylide reagieren mit Säurechloriden zu den Propargylketonen **3**. T. Naka, K. Koide, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 443–445.
- [31] B. J. Albert, A. Sivaramakrishnan, T. Naka, K. Koide, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2792–2793.
- [32] Ausgewählte Übersichten: a) L. Pu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873–9886; b) P. Aschwanden, E. M. Carreira in *Acetylene Chemistry. Chemistry, Biology, and Material Science* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwiński), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 101–138.
- [33] a) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687–9688; b) D. E. Frantz, R. Fassler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807; c) D. E. Frantz, R. Fassler, C. S. Tomoka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373–381.
- [34] a) G. Gao, Q. Wang, X.-Q. Yu, R.-G. Xie, L. Pu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 122–125; b) Synthese: A. R. Rajaram, L. Pu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2019–2021.
- [35] a) G. Gao, R.-G. Xie, L. Pu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5417–5420, zit. Lit.
- [36] Y.-C. Qin, L. Liu, M. Sabat, L. Pu, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9335–9348.
- [37] F. Yang, P. Xi, L. Yang, J. Lan, R. Xie, J. You, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5457–5460.
- [38] L. Lin, X. Jiang, W. Liu, L. Qiu, Z. Xu, J. Xu, A. S. C. Chan, R. Wang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2329–2332.
- [39] B. M. Trost, A. H. Weiss, A. Jacobi von Wangelin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8–9.
- [40] B. M. Trost, A. H. Weiss, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4461–4464.
- [41] Z. Sun, S. Yu, Z. Ding, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9300–9301.
- [42] Die Synthesevorschrift wurde kürzlich auf nichtkonjugierte endständige Alkine und weitere Pyridin-Heterocyclen ausge dehnt. D. A. Black, R. E. Beveridge, B. A. Arndtsen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1906–1910.
- [43] M.-C. Ye, J. Zhou, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3576–3582.
- [44] S. Fujimori, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5052–5055; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4964–4967.
- [45] a) E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210–7211; b) H. O. House, W. F. Fischer, Jr., *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3615–3618.
- [46] L. W. Bieber, M. F. da Silva, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7088–7090.
- [47] T. Ishikawa, T. Mizuta, K. Hagiwara, T. Aikawa, T. Kudo, S. Saito, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3702–3705.
- [48] D. Tejedor, D. González-Cruz, A. Santos-Expósito, J. J. Marrero-Tellado, P. Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3502–3510.
- [49] Elektrophile müssen weniger acide sein als die Alkylpropionate, damit es zur Bildung des Acetylids und folglich zum Domino- prozess kommen kann. D. Tejedor, A. Santos-Expósito, F. García-Tellado, *Chem. Commun.* **2006**, 2667–2669.
- [50] Dominoreaktionen von Alkylpropiolaten mit Aldehyden oder aktivierten Ketonen: a) D. Tejedor, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, P. de Armas, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3122–3131; b) P. de Armas, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, D. Tejedor, M. A. Maestro, J. González-Platas, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1905–1908.
- [51] Dominoreaktionen von Alkylpropiolaten mit 1,2-Ketoestern oder 1,2-Ketoamiden: D. Tejedor, A. Santos-Expósito, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1201–1209.
- [52] a) D. Tejedor, A. Santos-Expósito, D. González-Cruz, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1042–1045; b) D. Tejedor, D. González-Cruz, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, M. L. Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8390–8391; c) D. T. Aragón, G. V. López, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, P. De Armas, D. Terrero, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3363–3365.
- [53] Die linearen Enolether **15** werden in racemischer Form in höherer Ausbeute erhalten als durch die Synthese in organischen Lösungsmitteln mit DABCO oder Et₃N als Katalysator: D. González-Cruz, D. Tejedor, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4823–4832.
- [54] Mehr Details und Beispiele für solche Mehrkomponentenreaktionen: D. Tejedor, F. García-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 484–491.
- [55] a) Y.-G. Wang, S.-L. Cui, X.-F. Lin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1241–1244; b) S.-L. Cui, X.-F. Lin, Y.-G. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5174–5183.