

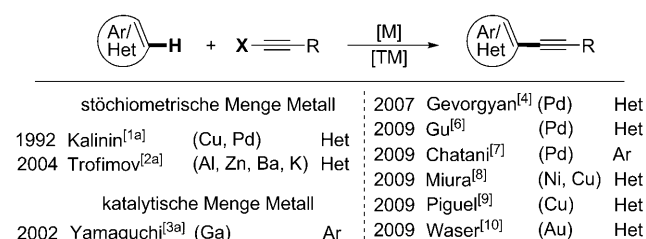
Eine formale inverse Sonogashira-Reaktion: direkte Alkinylierung von Arenen und Heterocyclen mit Alkynylhalogeniden**

Alexander S. Dudnik und Vladimir Gevorgyan*

Alkinylierungen · Arene · C-H-Aktivierung · Heterocyclen · Homogene Katalyse

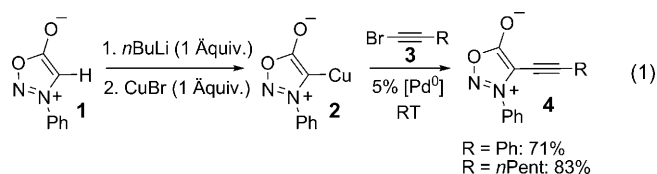
In memoriam Edmunds Lukevics

Funktionalisierte Aryl- und Heteroarylalkine sind äußerst nützliche Verbindungsklassen, die in der organischen Synthese und in den Materialwissenschaften oft eingesetzt werden. Sie werden üblicherweise durch eine Sonogashira-Kreuzkupplungsreaktion zwischen einem (Hetero)arylhalogenid und einem terminalen Alkin erzeugt. Ein wachsendes Interesse bestand jedoch an der Entwicklung einer „inversen Sonogashira-Kupplung“, die als komplementäre Strategie auf der direkten Alkinylierung unreaktiver C-H-Bindungen mit einfach zugänglichen Alkynylhalogeniden basiert. Einen historischen Überblick über die Entwicklung dieser von einer Reihe von Hauptgruppen- und Übergangsmetallen geförderten oder katalysierten Transformation bietet Schema 1.

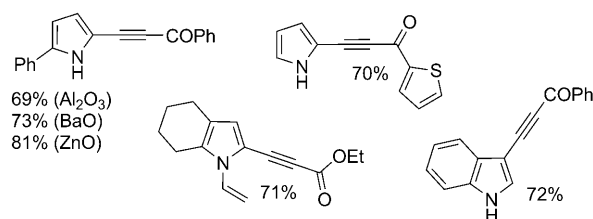
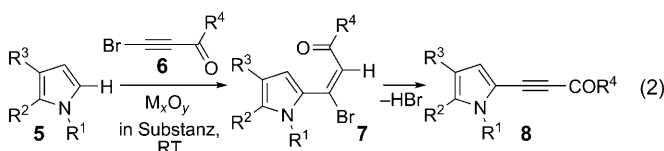


Schema 1. Entwicklung der direkten Alkinylierung von (Hetero)arenen.

Über das erste praktische Beispiel dieser Art der Alkinylierung eines aromatischen Heterocyclus, des Sydnon-Derivats **1**, berichteten Kalinin et al. 1992.^[1] Diese formale direkte Alkinylierung setzte den Einsatz einer stöchiometrischen Menge Cu^I zur Erzeugung des Organokupfer-Intermediats **2** voraus, welches eine Palladium(0)-katalysierte Kreuzkupplung mit den Alkynylbromiden **3** zu den Alkynylsydnonen **4** einging [Gl. (1)].



Trofimov et al., auf die der Begriff „inverse Sonogashira-Kupplung“ zurückgeht, berichteten später, dass eine Vielzahl von Pyrrolen und Indolen **5** in Gegenwart überstöchiometrischer Mengen Al₂O₃ alkyliert wird und C2-alkylierte Pyrrole bzw. C3-alkylierte Indole in guten Ausbeuten liefert [Gl. (2)].^[2] Diese Reaktion ist für elektronenarme Alkynylketone und -ester **6** spezifisch, da sie als *trans*-Addition von nucleophilen Heterocyclen **5** an Michael-Akzeptoren **6** mit anschließender Dehydrobromierung zu **8** abläuft. Neben Al₂O₃ unterstützen auch die aktiven Oberflächen anderer Hauptgruppenmetalloxide wie BaO und ZnO^[2b] sowie K₂CO₃ die Reaktion.

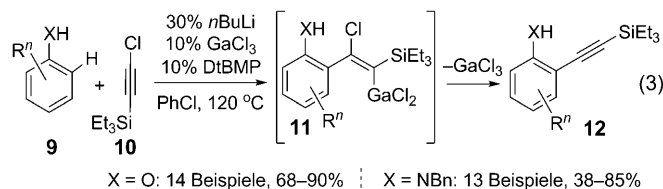


2002 veröffentlichten Yamaguchi et al. das erste Beispiel einer direkten katalytischen Alkinylierung von aromatischen Verbindungen: Die Phenole **9** (X=O) wurden mit dem Chloralkin **10** in Gegenwart katalytischer Mengen des Hauptgruppenmetallsalzes GaCl₃ und der Basen *n*BuLi und 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DtBMP) gekuppelt [Gl. (3); Bn = Benzyl].^[3a] Auf diese Weise war eine Vielzahl von Alkynylphenolen **12** (X=O), darunter auch halogen-

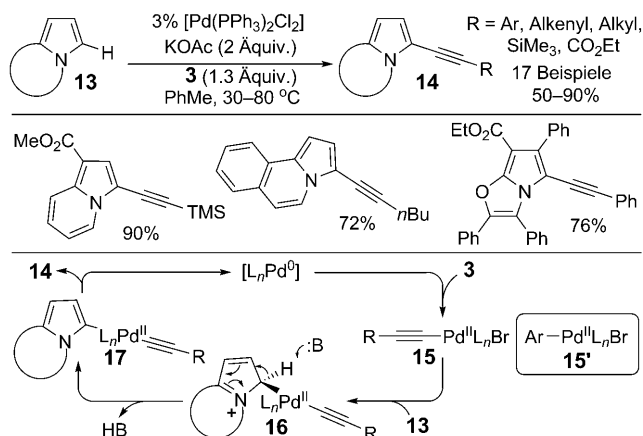
[*] A. S. Dudnik, Prof. V. Gevorgyan
Department of Chemistry, University of Illinois at Chicago
845 West Taylor Street, Room 4500, Chicago, IL 60607 (USA)
Fax: (+1) 312-355-0836
E-Mail: vlad@uic.edu
Homepage: <http://www.chem.uic.edu/vgggroup>

[**] Wir danken den National Institutes of Health (GM-64444) für ihre Unterstützung.

substituierte Derivate, mit ausschließlicher *ortho*-Selektivität zugänglich. Dem Vorschlag der Autoren zufolge verläuft diese Reaktion über das Vinyl-Gallium-Intermediat **11**, das durch Carbogallierung von **10** mit dem Galliumphenoxid erzeugt wird; eine nachfolgende β -Eliminierung liefert **12** (X = O). Später passte die gleiche Arbeitsgruppe diese Chemie auf die direkte Alkinylierung von *N*-Benzylanilinen **9** (X = NBn) an.^[3b]



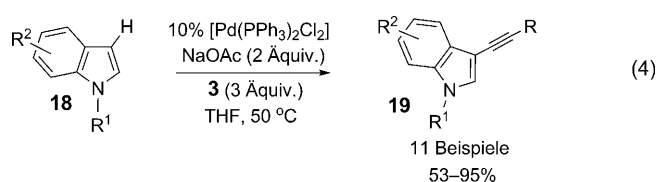
Bis zum Jahr 2007 tat sich auf diesem Gebiet jedoch dann nicht viel Neues; damals beschrieb unsere Forschungsgruppe die erste übergangsmetallkatalysierte direkte Alkinylierung von elektronenreichen, N-anellierten Heterocyclen (Schema 2).^[4] So konnten wir zeigen, dass Indolizin-, Pyrrolochi-



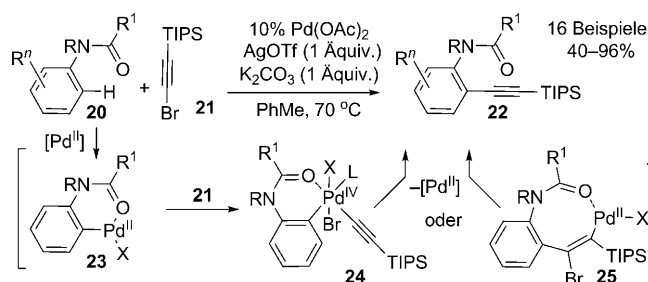
Schema 2. Palladiumkatalysierte Alkinylierung von N-anellierten Heterocyclen. TMS = Trimethylsilyl.

nolin-, Pyrroloisochinolin- und Pyrrolooxazolkerne **13** von Bromalkinen **3**, die eine große Auswahl an Substituenten aufwiesen, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators hoch effizient und regioselektiv alkyliert werden. Der entscheidende konzeptionelle Fortschritt bestand in der Erkenntnis, dass die Reaktivität des Alkynyl-Palladium-Intermediats **15**, erzeugt durch die oxidative Addition von Pd⁰ an die C-Br-Bindung von **3**, der der Aryl-Palladium-Spezies **15'** ähnelt. Diese nimmt bekanntlich an der Arylierung von Indolizinen über einen elektrophilen Mechanismus^[5] (vom Typ **13** → **16** → **17**; Schema 2) teil.

In der Folge wandten Gu und Wang diese Chemie zur direkten palladiumkatalysierten regioselektiven C3-Alkinylierung der Indole **18** mit verschiedenen aryl- und alkenyl-substituierten Alkynylbromiden **3** an [Gl. (4)].^[6] Auch in diesem Fall schlugen die Autoren einen elektrophilen Mechanismus für die Alkinylierungsreaktion vor.



Weitere Vorteile des Einsatzes von Übergangsmetallen zeigten Chatani et al. anhand einer Alkinylierung von Aniliden auf, die eine Ergänzung zu der von Yamaguchi et al.^[3b] beschriebenen Umsetzung darstellt (Schema 3).^[7] Demnach

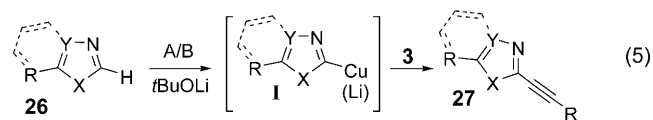


Schema 3. Direkte Alkinylierung von Aniliden. Tf = Trifluormethansulfonyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

geht eine Vielzahl von Aniliden **20** eine Palladium(II)-katalysierte *ortho*-Alkinylierung ein, bei der in mäßigen bis guten Ausbeuten Arylalkyne **22** erhalten werden. Die Autoren schlugen vor, dass die Reaktion über die *ortho*-Palladierung von **20** mit einem elektrophilen Palladiumkatalysator zum Palladacyclus **23** verläuft; die Palladierung wird durch die notwendige Zugabe eines Silbersalzes begünstigt. Als Nächstes wurden zwei Möglichkeiten betrachtet. Die erste verläuft, ähnlich dem Vorschlag von Yamaguchi et al.,^[3] als Carbopalladierung (→ **25**) mit anschließender *trans*- β -Eliminierung. Ein alternativer Reaktionsweg ist durch einen Pd^{II}/Pd^{IV}-Zyklus gekennzeichnet: Der oxidative Addition von **21** an **23** folgt eine reduktive Eliminierung aus **24**. Von Bedeutung ist, dass Halogensubstituenten (Cl, Br) nicht stören, da keine Pd⁰-Spezies am Katalysezyklus beteiligt ist. Somit eignen sich die Produkte für die weitere Bearbeitung mithilfe üblicher Kreuzkupplungsreaktionen.

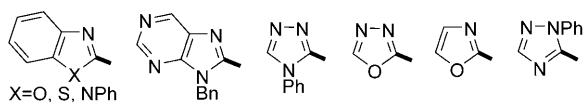
Über Nickel(0)- und Kupfer(I)-katalysierte Varianten der inversen Sonogashira-Reaktion von Azolen **26** mit unterschiedlichen Alkynylbromiden **3** berichteten kürzlich Miura et al.^[8] sowie Besselièvre und Piguel^[9] [Gl. (5); cod = 1,5-Cyclooctadien, dppbz = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)benzol, dpephos = Bis(2-(diphenylphosphanyl)phenyl)ether]. Diese Reaktionen laufen mit mäßigen bis hohen Ausbeuten an einer Reihe von Azolkernen ab [siehe Gl. (5)]. Die von Miura et al. entwickelte direkte Alkinylierung ist eine katalytische Variante der formalen Kreuzkupplungsreaktion, die Kalinin et al. beschrieben haben [siehe Gl. (1)]. Die Alkynyl-Nickel-Zwischenstufe – gebildet durch die oxidative Addition des Ni⁰-Katalysators an **3** – reagiert in einer Sequenz aus Transmetallierung und reduktiver Eliminierung mit einer Kupfer- oder Lithiumspezies **I**,^[1a] die in situ aus der Metallierung von

26 hervorgeht. Unabhängig hiervon postulierten Besselièvre und Piguel^[9] dasselbe Heteroaryl-Kupfer-Intermediat **I**, dessen anschließende Transformation einen Cu^I/Cu^{III}-Zyklus einschließen sollte, welcher dem von Chatani et al. vorgeschlagenen Pd^{II}/Pd^{IV}-Zyklus^[7] gleicht.

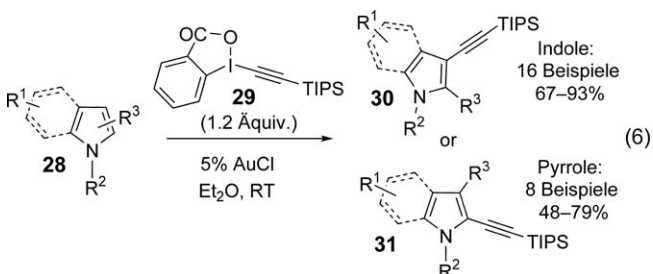


A:^[8] 5% [Ni(cod)₂], 5% dppbz, (5% CuI), PhMe, Rückfluss

B:^[9] 15% CuBr·SMe₂, 15% dpephos, Dioxan, 120 °C



Zum Arsenal der Übergangsmetallkatalysatoren, die bei der inversen Sonogashira-Reaktion Anwendung finden, fügten Waser et al. vor kurzem Gold hinzu.^[10] So charakterisiert die Gold(I)-katalysierte Alkinylierung von Indol- und Pyrrolkernen **28** (an C3 bzw. C2) mit dem wiederverwendbaren hypervalenten Alkynylod-Reagens **29** neben milden Reaktionsbedingungen eine beispiellose Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen [Gl. (6)]. Die beobachtete Regioselektivität der Alkinylierung konnte durch Blockieren der C3(C2)-Position des Indols (Pyrrols) oder Einführen einer raumerfüllenden Triisopropylsilyl(TIPS)-Gruppe am Pyrrol-N-Atom aufgehoben werden. Mehrere mechanistische Hypothesen, darunter *trans*-Addition/Eliminierung und Au^I/Au^{III}-Katalysezyklen, wurden von den Autoren für diese Reaktion formuliert.



Diese jüngsten Entdeckungen auf dem Gebiet der direkten Alkinylierung eröffnen neue interessante Möglichkeiten zur Funktionalisierung von C-H-Bindungen. Obwohl allgemeiner anwendbare und effizientere Katalysesysteme und eine Erweiterung des Anwendungsbereichs dieser Reaktion weiterhin dringend benötigt werden, verheißen die derzeitigen Fortschritte ein ständig wachsendes Interesse an dieser Methode und ihre breite Anwendung in der Synthese.

Eingegangen am 30. November 2009

Online veröffentlicht am 28. Februar 2010

- [1] a) V. K. Kalinin, D. N. Pashchenko, F. M. She, *Mendeleev Commun.* **1992**, 2, 60; zur Palladium-katalysierten direkten Alkinylierung von **1** in 34% Ausbeute siehe: b) A. Rodriguez, R. V. Fennesy, W. J. Moran, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3942.
- [2] a) B. A. Trofimov, Z. V. Stepanova, L. N. Sobenina, A. I. Mikhaleva, I. A. Ushakov, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6513; b) B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, Z. V. Stepanova, T. I. Vakul'skaya, O. N. Kazheva, G. G. Aleksandrov, O. A. Dyachenko, A. I. Mikhaleva, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5541, zit. Lit.
- [3] a) K. Kobayashi, M. Arisawa, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8528; b) R. Amemiya, A. Fujii, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4333.
- [4] I. V. Seregin, V. Ryabova, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7742.
- [5] Übersichten: a) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173; b) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Alldrichimica Acta* **2007**, 40, 35.
- [6] Y. Gu, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 763.
- [7] M. Tobisu, Y. Ano, N. Chatani, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3250.
- [8] N. Matsuyama, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4156.
- [9] F. Besselièvre, S. Piguel, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9717; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9553.
- [10] J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9346.