

# Die metallvermittelte oxidative Kreuzkupplung von terminalen Alkinen als vielversprechende Strategie zur Alkinsynthese\*\*

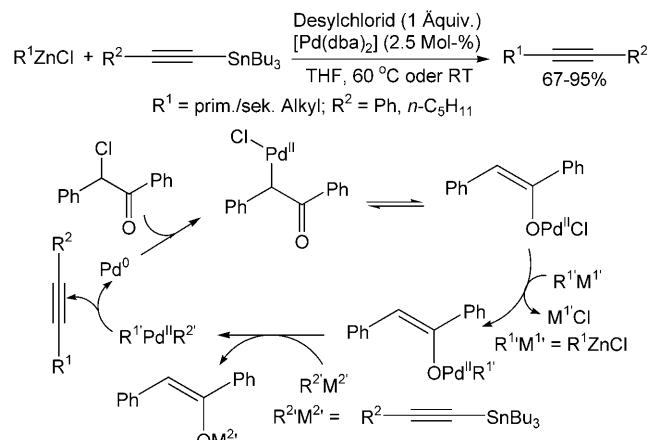
Zhihui Shao\* und Fangzhi Peng

Alkine · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen ·  
Oxidationen · Synthesemethoden

Im Gedenken an Keith Fagnou

Alkingruppen sind in vielen Naturstoffen, biologisch aktiven Verbindungen und organischen Materialien sowie in vielfältig anwendbaren Zwischenprodukten der organischen Synthese vorhanden.<sup>[1]</sup> Eine prominente Methode, um Alkinylfunktionen in organische Moleküle einzubauen, ist die metallvermittelte Kreuzkupplung.<sup>[2]</sup> Auch die Sonogashira-Reaktion, bei der terminale Alkine mit Aryl- oder Vinylhalogeniden oder sogar Alkylhalogeniden zur Kupplung gebracht werden, gehört zu den wichtigsten Umsetzungen.<sup>[3]</sup> Kürzlich ist für substituierte Alkine auch die „inverse Sonogashira-Kupplung“ hinzugekommen, bei der Arene und Heterocyclen unter Metallkatalyse direkt mit Alkinylhalogeniden alkinyliert werden.<sup>[4]</sup> In Anbetracht der vielen Anforderungen an C-C-Verknüpfungen wäre die Entwicklung eines neuen, komplementären Konzepts äußerst wünschenswert. Als vielversprechende Synthesestrategie für verschiedene Alkine ist unlängst die metallvermittelte oxidative Kreuzkupplung von Alkinylmetallreagentien oder terminalen Alkinen vorgestellt worden.

Die kupfervermittelte oxidative Homokupplung zweier Acetylene ist zwar schon seit Glasers Arbeiten aus dem Jahr 1869 bekannt,<sup>[5,6]</sup> aber die metallvermittelte Kreuzkupplung von Alkinylmetallreagentien oder terminalen Alkinen mit Nucleophilen ist und bleibt problematisch. Immer noch gibt es keine zufriedenstellende Lösung, um die unter oxidativen Bedingungen auftretende unerwünschte Homokupplung zu umgehen. Lei und Mitarbeiter berichteten 2006 über eine bemerkenswerte metallvermittelte oxidative Kreuzkupplung von Alkinylmetallreagentien, die mit hoher Ausbeute und Selektivität abläuft.<sup>[7]</sup> Es handelt sich um eine palladiumkatalysierte oxidative Kreuzkupplung von Alkinylstannanen und Alkylzinkhalogeniden in Gegenwart des Oxidationsmittels 2-Chlor-2-phenylacetophenon (Desylchlorid, Schema 1).



**Schema 1.** Palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Alkylzinkderivaten und Alkinylstannanen. THF = Tetrahydrofuran.

Mechanistisch gesehen erfolgt zuerst eine oxidative Addition von Desylchlorid an den Palladium(0)-Katalysator mit anschließender Tautomerisierung zum O-gebundenen Enolpalladiumchlorid. Diese Palladium(II)-Spezies wird mit Zink- und Zinnreagentien zweifach zur  $C_{sp^2}$ -Pd- $C_{sp^3}$ -Zwischenstufe transmetalliert, die dann durch reduktive Eliminierung weiter zum gewünschten Kreuzkupplungsprodukt reagiert (Schema 1). Dieses Konzept stellt eine attraktive Methode für Alkyl-Alkinyl-Kreuzkupplungen dar. Obwohl zwei metallorganische Substrate nötig sind, hat es gegenüber der Sonogashira-Kupplung<sup>[8]</sup> von Alkylhalogeniden mit terminalen Alkinen folgende Vorteile: 1) Das beste Ergebnis bei dieser oxidativen Kreuzkupplung wurde mit der einfachen Katalysatorvorstufe  $[Pd(dba)_2]$  ( $dba$  = Dibenzylidenaceton) ohne Zusatz bestimmter Liganden erzielt, wogegen für die Sonogashira-Kupplung von Alkylhalogeniden Liganden wie N-heterocyclische Carbene<sup>[8a,b]</sup> und ein  $NN_2$ -Pinzettengelang<sup>[8c]</sup> erforderlich sind. Außerdem muss bei der Sonogashira-Reaktion von nichtaktivierten Alkylhalogeniden eine Kupferverbindung als Cokatalysator zugesetzt werden.<sup>[8]</sup> 2) Die oxidative Kreuzkupplung benötigt keine zusätzliche Base. 3) Aliphatische und aromatische Alkinylstannane können leicht mit Alkinylzinkreagentien gekuppelt werden, zum Bei-

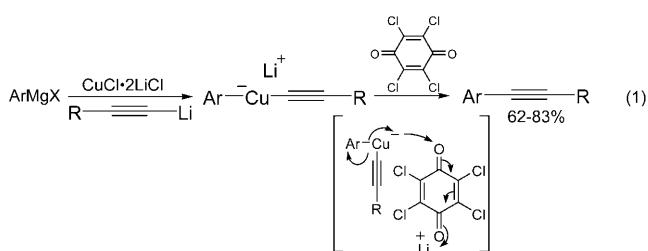
[\*] Prof. Dr. Z. Shao, F. Peng

Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resource (Yunnan University), Ministry of Education, School of Chemical Science and Technology, Yunnan University, Kunming (China)  
Fax: (+ 86) 871-503-5538  
E-Mail: zhihui\_shao@hotmail.com

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die National Natural Science Foundation of China (20702044, 20962023) und das Program for New Century Excellent Talents in University (NCET-10-0907) unterstützt. Wir danken den Gutachtern für ihre wertvollen Kommentare.

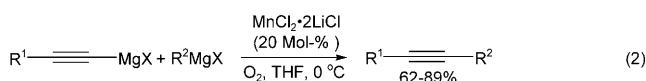
spiel mit primären und sekundären Alkylzinkreagentien, die  $\beta$ -Wasserstoffatome tragen. Bislang ist nur ein Beispiel für eine Sonogashira-Kupplung mit primären und auch mit sekundären Alkylhalogeniden bekannt; allerdings ist die Anwendungsbreite möglicher Alkinsubstrate ziemlich eingeschränkt, denn Arylacetylene werden nicht als geeignete Substrate genannt.<sup>[8b]</sup>

Später berichteten Knochel und Mitarbeiter<sup>[9]</sup> über eine neuartige oxidative Kreuzkupplung von Alkinyllithium- und Arylmagnesiumderivaten. In ihrem Protokoll wurde durch Zugabe von stöchiometrischen Mengen CuI erst ein gemischtes Lithiumaryl(alkinyl)cuprat erzeugt und dieses dann mit Chloranil in guter Ausbeute zu mehrfach funktionalisierten Alkinen oxidiert [Gl. (1)]. Ein Schlüsselmerkmal dieser Aryl-Alkinyl-Kupplungsmethode ist, dass Halogenaryl- und HeteroarylMagnesiumreagentien ebenso wie sterisch gehinderte Arylmagnesiumreagentien gute Substrate sind. Die Sonogashira-Kupplung dagegen versagt üblicherweise sowohl bei der selektiven Monokupplung von Dihalogenarenen als auch bei der Kupplung sterisch eingeschränkter Halogenarene.<sup>[10]</sup>



Ein Manko der Arbeit von Knochel und Mitarbeitern<sup>[9]</sup> sowie der von Lei und Mitarbeitern zur palladiumkatalysierten oxidativen Kreuzkupplung von Alkinylstannanen<sup>[7]</sup> ist jedoch, dass die verwendeten Oxidationsmittel Chloranil und Desylchlorid weder umweltverträglich noch preisgünstig sind.

Cahiez et. al.<sup>[12]</sup> entwickelten 2009 eine elegante metallkatalysierte oxidative Kreuzkupplung mit Sauerstoff als Oxidationsmittel.<sup>[11]</sup> In Gegenwart des billigen und umweltverträglichen Katalysatorsystems  $MnCl_2/O_2$  wurde eine Reihe von Alkinyl- und Arylmagnesiumhalogeniden in guten Ausbeuten zu den Arylacetylenen gekuppelt [Gl. (2)]. Dieses Protokoll konnte auch auf die Alkinyl-Alkinyl-, Alkenyl-Alkinyl- und Aryl-Aryl-Kupplung ausgeweitet werden. Wie hoch die Selektivität zugunsten von Hetero- gegenüber Homokupplung war, hing stark von der Natur der beiden Grignard-Reagentien ab. Meistens waren die Reaktionsprodukte nicht statistisch verteilt, und durch einen Überschuss von entweder Alkinyl- oder Arylmagnesiumhalogenid (2.5 Äquiv.) konnte bevorzugt das Heterokupplungsprodukt erhalten werden.

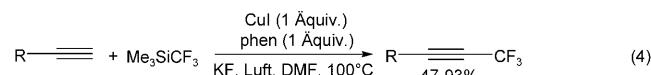


Ein Nachteil der genannten Reaktionen ist der zusätzliche Syntheseschritt zur Herstellung der Alkinylmetallreagentien. Aus praktischer Sicht wäre es höchst erstrebenswert, eine direkte Kreuzkupplung terminaler Alkine und anderer Nucleophile mit Sauerstoff oder Luft als Oxidationsmittel durchzuführen und somit diesen Funktionalisierungsschritt zu umgehen. In dieser Hinsicht haben kürzlich mehrere Gruppen ihre neuesten Entwicklungen vorgestellt.

Lei und Mitarbeiter kuppelten mit einem Palladiumkatalysator terminale Alkine und Alkylzinkreagentien unter aeroben Bedingungen [Gl. (3); TES = Triethylsilyl].<sup>[13]</sup> Als entscheidend für die Steigerung von Ausbeute und Selektivität erwies sich dabei die Zugabe einer bestimmten Menge CO. Unter trockener Luft oder einer Sauerstoffatmosphäre war die Ausbeute an Heterokupplungsprodukt nur gering, und es kam vermehrt zur Alkinpolymerisation. Möglicherweise fördert das CO in seiner Funktion als  $\pi$ -saurer Ligand bei dieser palladiumkatalysierten oxidativen Kreuzkupplung die reduktive Eliminierung unter Bildung der  $C_{sp}-C_{sp^2}$ -Bindung.<sup>[14]</sup> Bei einem Luft/CO-Verhältnis von 10:1 und 3 Äquivalenten Alkylzinkreagens wurde in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Selektivitäten eine Reihe von Arylacetylenen hergestellt.



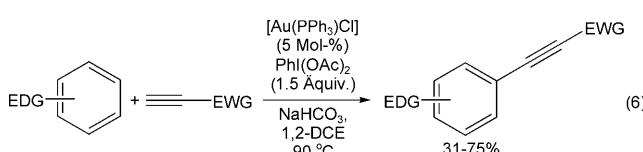
Ein von Qing und Mitarbeitern<sup>[15]</sup> beschriebenes Protokoll zur Trifluormethylierung umfasst eine kupfervermittelte aerobe oxidative Kreuzkupplung von terminalen Alkinen mit  $CuCF_3$ , das in situ aus  $Me_3SiCF_3$ , KF und CuI erzeugt wird [Gl. (4); DMF = *N,N'*-Dimethylformamid, phen = 1,10-Phenanthroline]. Somit steht eine allgemeine, geradlinige und in der Praxis gut anwendbare Methode zur Herstellung von trifluormethylierten Acetylenen zur Verfügung, die in Medizin, Agrochemie und Materialwissenschaften als vielseitige Bausteine verwendet werden.



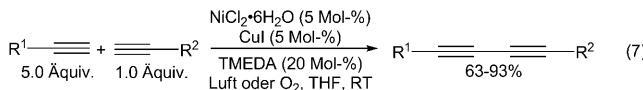
Kürzlich haben Su und Mitarbeiter<sup>[16]</sup> eine weitere metallkatalysierte oxidative Kreuzkupplung zur Synthese von fluorierten Alkinen durch  $C_{sp}-C_{sp^2}$ -Kupplung vorgestellt. Ihr Protokoll beruht auf einer kupferkatalysierten aeroben Kreuzkupplung von terminalen Alkinen mit elektronenarmen Polyfluorarennen (aktivierten Arenen) unter stark basischen Bedingungen [Gl. (5); DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, DMSO = Dimethylsulfoxid]. Während es recht attraktiv erscheint, aromatische C-H-Bindungen mit terminalen Alkinen direkt zu alkinieren, liegt die Umsatzzahl der Reaktion doch nur bei etwa zwei – man kann also kaum von einer Katalyse sprechen. Glücklicherweise ist der Katalysator dieser Reaktion das preiswerte  $CuCl_2$ .



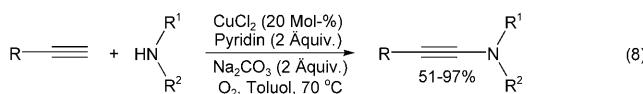
Zur gleichen Zeit berichteten Nevado und Mitarbeiter über eine ungewöhnliche direkte goldkatalysierte Alkinylie rung von Arenen mit terminalen Alkinen und  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  als Oxidationsmittel.<sup>[17]</sup> Interessantestes Merkmal dieses Protokolls ist die Verwendung von „desaktivierten“, elektronenarmen Alkinen und elektronenreichen Arenen als Kupplungspartner [Gl. (6); DCE = Dichlorethan].



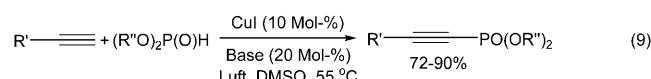
Kürzlich haben Lei und Mitarbeiter eine metallkatalysierte oxidative Heterokupplung von zwei unterschiedlichen terminalen Alkinen vorgestellt [Gl. (7); TMEDA =  $N,N,N',N'$ -Tetramethyl-1,2-ethylendiamin].<sup>[18]</sup> Als Katalysator nahmen sie  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{CuI}$ , als Oxidationsmittel Luft oder  $\text{O}_2$ . Bei einem Überschuss eines der beiden terminalen Alkine wurde so in guten Ausbeuten eine Reihe von unsymmetrischen konjuguierten Diinen erhalten. Allerdings führten 5 Äquivalente eines der terminalen Alkine unweigerlich zu größeren Mengen an Homokupplungsprodukt.



Auch eine metallkatalysierte oxidative Kupplung von terminalen Alkinen mit Heteroatom-Nucleophilen wurde entwickelt; zwei neuere Beispiele sollen hier vorgestellt werden:<sup>[19]</sup> Das Protokoll von Stahl und Mitarbeitern [Gl. (8)]<sup>[19a]</sup> umfasst eine einfache Kupplung einer Reihe von Stickstoffnucleophilen wie cyclische Carbamate, Amide und Harnstoffderivate sowie 4-substituierte  $N$ -Alkylbenzolsulfonamide mit terminalen Alkinen zu Inamiden, die in der organischen Synthese große Bedeutung haben.



Einen geradlinigen Weg zu den synthetisch und biologisch bedeutenden Alkinylphosphonaten öffnet das Protokoll von Han und Mitarbeitern,<sup>[19b]</sup> in dem terminale Alkine mit H-Phosphonaten gekuppelt werden [Gl. (9)].



Die metallvermittelte oxidative Kreuzkupplung von Alkinylmetallreagentien oder terminalen Alkinen hat sich als eine vielversprechende neue Strategie zur Alkinssynthese erwiesen, die bemerkenswerte Vorteile und ein enormes Potenzial hat, um  $\text{C}_{\text{sp}}\text{-C}_{\text{sp}^3}$ ,  $\text{C}_{\text{sp}}\text{-C}_{\text{sp}^2}$ ,  $\text{C}_{\text{sp}}\text{-C}_{\text{sp}}$ - sowie  $\text{C}_{\text{sp}}\text{-Heteroatom}$ -Bindungen aufzubauen. Obwohl manche mechanistische Details noch nicht genau bekannt sind, lassen die derzeitigen Fortschritte dieser modernen Synthesemethode breite Anwendungsmöglichkeiten erwarten.

Eingegangen am 21. Mai 2010,  
veränderte Fassung am 5. Juli 2010  
Online veröffentlicht am 8. Oktober 2010

- [1] *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology, and Material Science* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwienski), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Vol. 1 & 2* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [3] Eine neuere Übersicht: R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- [4] Ein aktuelles Highlight: A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2096.
- [5] a) C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422; b) C. Glaser, *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137.
- [6] Übersicht zur Acetylenkupplung: P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632.
- [7] a) Y. Zhao, H. Wang, X. Hou, Y. Hu, A. Lei, H. Zhang, L. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15048; b) L. Jin, Y. Zhao, H. Wang, A. Lei, *Synthesis* **2008**, 649.
- [8] a) E. Eckhardt, G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642; b) G. Altenhoff, S. Wurtz, F. Glorius, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2925; c) O. Vechorkin, D. Barmaz, V. Proust, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12078.
- [9] S. R. Dubbaka, M. Kienle, H. Mayr, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 9251; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 9093.
- [10] H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 834.
- [11] Eine neuere Perspektive zur metallkatalysierten Oxidation organischer Verbindungen mit  $\text{O}_2$ : S. S. Stahl, *Science* **2005**, 309, 1824.
- [12] G. Cahiez, C. Duplais, J. Buendia, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6731.
- [13] M. Chen, X. Zheng, W. Li, J. He, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4101.
- [14] T.-Y. Luh, M.-K. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3187.
- [15] L. Chu, F. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7262.
- [16] Y. Wei, H. Zhao, J. Kan, W. Su, M. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2522.
- [17] T. de Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1512.
- [18] W. Yin, C. He, M. Chen, H. Zhang, A. Lei, *Org. Lett.* **2009**, 11, 709.
- [19] a) T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 833; b) Y. Gao, G. Wang, L. Chen, P. Xu, Y. Zhao, Y. Zhou, L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 795.