

# Katalytische Synthesen N-heterocyclischer Inone und Indione durch In-situ-Aktivierung von Carbonsäuren mit Oxalylchlorid\*\*

Christina Boersch, Eugen Merkul und Thomas J. J. Müller\*

Professor Kenkichi Sonogashira zum 80. Geburtstag gewidmet

Inone sind hochreaktive Michael-Systeme, die glatt mit verschiedenen Mono- und Dinucleophilen in Additions- und Additions-Cyclokondensations-Reaktionen umsetzbar sind. Daher hat ihr Einsatz als wertvolle Bausteine in der Heterocyclen<sup>[1]</sup> und Naturstoffsynthese<sup>[2]</sup> beachtliches Interesse erfahren. Indione sind mit ihrem 1,2-Dionmotiv sogar noch dichter funktionalisiert und gestatten zudem ein facettenreicheres Transformationsprofil in der Heterocyclensynthese.<sup>[3,4]</sup> Trotz ihres vielversprechenden Synthesepotenzials sind Indione bislang kaum erforscht worden, da es an einer allgemeinen und präparativ praktikablen Synthese mangelte.<sup>[5]</sup> Deswegen wäre ein direkter, einfacher und effizienter Zugang zu dieser Substanzklasse sehr wünschenswert.

Arylsubstituierte Inone können leicht durch stöchiometrische oder katalytische Acylierung metallorganischer Reagentien, insbesondere über die Sonogashira-Kupplung, hergestellt werden.<sup>[6,7]</sup> Allerdings stellt bislang das Fehlen einer effizienten Synthese von N-heterocyclisch substituierten Inonen eine wesentliche Beschränkung dieser Methode dar.<sup>[8,9]</sup> N-Heteroarene sind weitverbreitet in Naturstoffen<sup>[10]</sup> und in Wirkstoffen der medizinischen Chemie anzutreffen, und der Bedarf an stickstoffhaltigen Bausteinen ist immens. Daher hat die oft beobachtete geringe Reaktivität in Kreuzkupplungen wegen Substrat- und/oder Produkthemmung durch Koordination an die Übergangsmetallatome<sup>[11]</sup> die Entwicklung einer überzeugenden und leistungsfähigen Methode zur Überwindung dieses Engpasses durchaus nötig gemacht. So sind beispielsweise Pyridin- oder Chinolincarbonsäurechloride, die hochinteressante Bausteine für die medizinische Chemie darstellen, oft nicht leicht verfügbar, und ihre Transformation zu Inonen ist unter modifizierten Sonogashira-Kupplungsbedingungen<sup>[12]</sup> praktisch kaum realisierbar. Andererseits sind N-heterocyclische Carbonsäuren die unmittelbaren Vorläufer der Säurechloride. Aus diesem Grund könnte ein Zugang zu Inonen im Ein-Topf-Verfahren, das direkt von den Carbonsäuren ausgeht, die Unzulänglichkeiten der Säurechloridherstellung und -isolierung über-

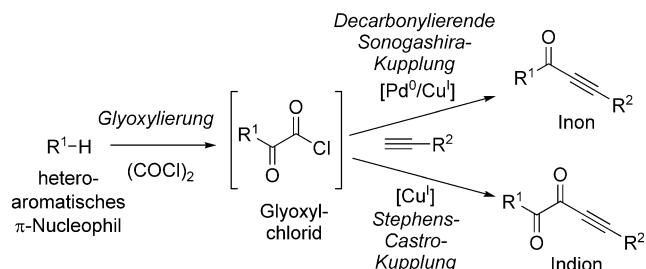
winden und ein wertvolles, konzeptionell neuartiges Synthesewerkzeug zur Inonherstellung sein.

Aromatische Carbonsäuren haben eine beachtliche Bedeutung als nucleophile Arylvorläufer in metallkatalysierten Kreuzkupplungen erlangt,<sup>[13]</sup> die in den meisten Fällen unter Decarboxylierung ablaufen.<sup>[14,15]</sup> Unter Einsatz eines Überschusses an Anhydriden oder Carbonaten zur Aktivierung von Carbonsäuren ist es möglich, die Carbonylgruppe bei Kreuzkupplungen im Produkt zu behalten und so zu einfachen Alkyl- und Arylketonen zu gelangen.<sup>[16]</sup>

Andererseits ist die Aktivierung von Carbonsäuren mit Oxalylchlorid eine weitverbreitete, milde und saubere Methode zur Erzeugung von Säurechloriden, da ausschließlich gasförmige Nebenprodukte gebildet werden (Kohlenmonoxid, Kohlendioxid und Chlorwasserstoff).<sup>[17]</sup> Deswegen kann eine Folge aus In-situ-Umwandlung von Carbonsäuren in Säurechloride mit Oxalylchlorid und Alkinierung im Ein-Topf-Verfahren als eine Aktivierungs-Alkinierungsequenz zu Inonen und Indionen aufgefasst werden. Nach bestem Wissen ist diese einfache Alkinierungsmethode bis heute unbekannt.

Kürzlich stellten wir konzeptionell neuartige Zugänge zu Inonen und Indionen vor, die durch die Glyoxylierung von elektronenreichen heteroaromatischen  $\pi$ -Nucleophilen mit Oxalylchlorid eingeleitet werden und mit einer Alkinierung abschließen. Die Pd/Cu-katalysierte decarbonylierende Sonogashira-Kupplung führt zur Bildung von Inonen,<sup>[9]</sup> wohingegen die Cu-katalysierte Stephens-Castro-Kupplung beide Carbonylgruppen im Molekül belässt und in der Erzeugung von Indionen resultiert (Schema 1).<sup>[4]</sup>

Durch die Alkinierung der in situ erzeugten Glyoxylchloride ermutigt, begannen wir Aktivierungs-Alkinierungsequenzen im Ein-Topf-Verfahren zu konzipieren, die entweder mit  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren **1** beginnen und unter Einsatz von Castro-Bedingungen zur Synthese von Indionen



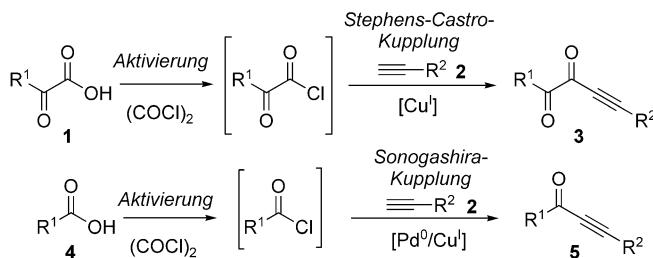
**Schema 1.** Ein-Topf-Dreikomponenten-Glyoxylierungs-Alkinierungssynthese von Inonen und Indionen.

[\*] M. Sc. C. Boersch, Dipl.-Chem. E. Merkul, Prof. Dr. T. J. J. Müller  
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)  
E-Mail: thomasjj.mueller@uni-duesseldorf.de

[\*\*] Die Autoren danken herzlich der Firma Merck Serono, Darmstadt, für die finanzielle Unterstützung dieses Projekts und dem Fonds der Chemischen Industrie.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201103296> zu finden.

**3** führen oder ausgehend von Carbonsäuren **4** mit nachfolgend angewendeten Sonogashira-Bedingungen in der Bildung von Inonen **5** resultieren sollten (Schema 2). Im Besonderen hatten wir auch die notorisch schwierige Umsetzung von N-heterocyclischen Carbonsäuren dabei im Auge.

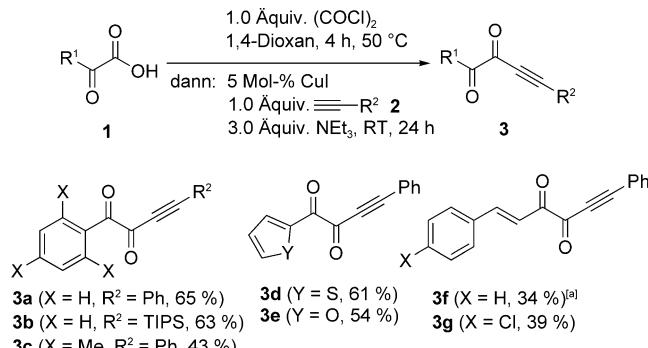


**Schema 2.** Konzept des Zugangs zu Indionen und Inonen durch sequentielle Aktivierung-Alkinylierung.<sup>[4]</sup>

Zur Optimierung der Aktivierungs-Alkinylierungs-Sequenz wählten wir Phenylglyoxylsäure (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) als Modellsubstrate, die 1,4-Diphenylbut-3-in-1,2-dion (**3a**) lieferten (Tabelle 1). Verschiedene Ether wurden als Lösungsmittel untersucht und Parameter wie Temperatur, Reaktionszeit, Reihenfolge der Reagentienzugabe und die Menge an CuI wurden modifiziert (für experimentelle Details und die vollständige Optimierung siehe Hintergrundinformationen).

Die Zugabe von Triethylamin im ersten Schritt zur De-protonierung der Carbonsäure in der Aktivierung oder zum Abfangen des erzeugten Chlorwasserstoffs war nicht notwendig (Tabelle 1, Einträge 1 und 2). Der deutlichste Anstieg der isolierten Ausbeute von 43 auf 65 % wurde beim Wechsel des Lösungsmittels von THF zu 1,4-Dioxan offenbar (Eintrag 3). Es ist bekannt, dass 1,4-Dioxan und Oxalylchlorid oligomere Komplexketten ausbilden, in denen die Sauerstoffatome des 1,4-Dioxans an die Chloratome des Oxalylchlorids koordinieren.<sup>[18]</sup> Vermutlich ist die erhöhte Reaktivität auf eine Aktivierung des Reagens als Folge der Destabilisierung der Chlor-Kohlenstoff-Bindung im Oxalylchlorid zurückzuführen. Der bekannte katalytische Effekt von DMF bei Chlorierungen mit Oxalylchlorid wurde ebenfalls durch Zugabe von 2 Mol-% DMF ausprobiert. Allerdings lag die isolierte Ausbeute niedriger (Eintrag 4). Die Variation der CuI-Menge im Alkinylierungsschritt zwischen 2 und 10 Mol-% ergab, dass das Optimum bei einer Katalysatorbeladung von 5 Mol-% liegt (Einträge 3, 5 und 6). Diese optimierten Bedingungen wurden dann erfolgreich in der Ein-Topf-Synthese verschiedener Indione **3** eingesetzt, die in mittleren bis guten Ausbeuten erhalten wurden (Schema 3).<sup>[19]</sup>

Mit dieser neuen und milden Aktivierungs-Stephens-Castro-Alkinylierungs-Sequenz war es nun möglich, ausgehend von  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren **1** oder ihren Carboxylaten aryl- (**3a–c**), heteroaryl- (**3d,e**) wie auch alkenylsubstituierte Indione (**3f,g**) in mittleren bis guten Ausbeuten herzustellen. Diese neuartige, wertvolle Sequenz ergänzt sehr überzeugend die Glyoxylierungs-Stephens-Castro-Kupplungs-Sequenz,<sup>[4]</sup> weil elektroneutrale und auch sterisch anspruchsvolle Substrate (Bildung von **3c**) problemlos transformiert werden können.



**Schema 3.** Ein-Topf-Synthese der Indione **3** durch eine Aktivierungs-Stephens-Castro Alkinylierungs-Sequenz. Alle Reaktionen wurden im 2.0-mmol-Maßstab [ $c(1)=0.2\text{ M}$ ] durchgeführt, und die Ausbeuten sind auf isolierte und gereinigte Produkte bezogen. [a] Das Kaliumcarboxylat wurde als Substrat eingesetzt. Ph = Phenyl, TIPS = Triisopropylsilyl, Me = Methyl.

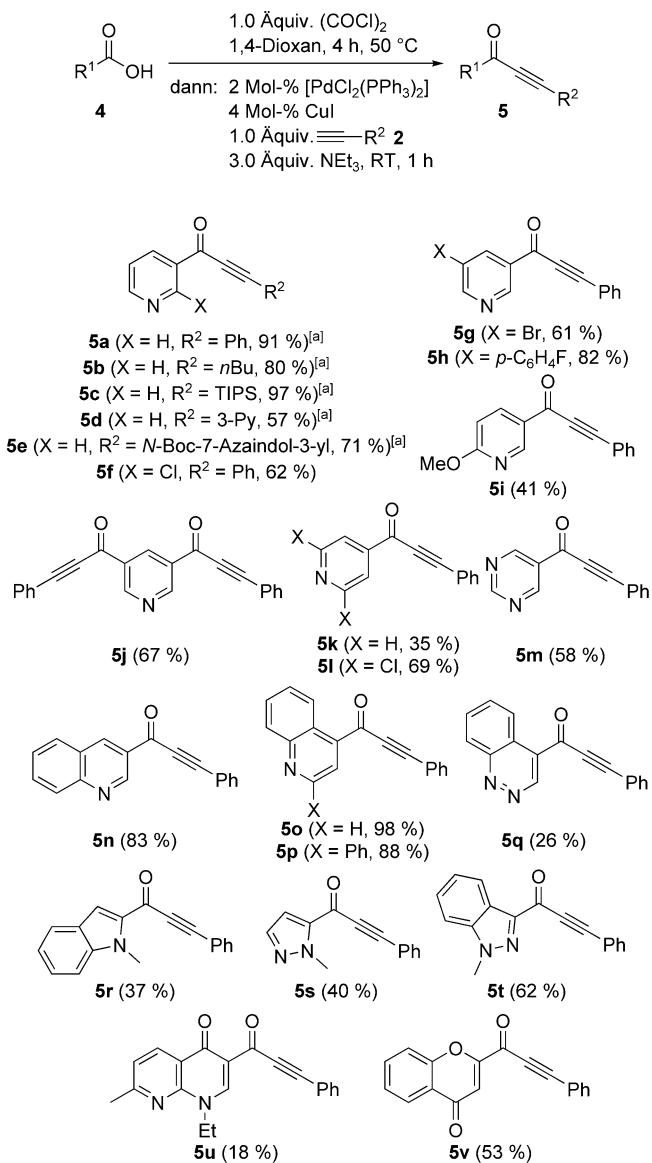
Gleichermaßen wurde das Ein-Topf-in-situ-Aktivierungs-Alkinylierungs-Szenario auf Carbonsäuren **4** in Gegenwart von 2 Mol-%  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  und 4 Mol-% CuI als Katalysesystem übertragen, was zur erfolgreichen Bildung der Inone **5** in mittleren bis ausgezeichneten Ausbeuten führte (Schema 4).<sup>[19]</sup> Erwartungsgemäß waren die Reaktionszeiten unter Sonogashira-Bedingungen deutlich kürzer, und ein vollständiger Umsatz wurde schon nach 1 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur erzielt.

Die Aktivierungs-Sonogashira-Alkinylierungs-Sequenz nimmt ihren Ausgang von heterocyclischen Carbonsäuren und Carboxylaten **4** und liefert eine breite Palette der entsprechenden Inone **5**. Besonders bemerkenswert ist jedoch, dass die Sonogashira-Kupplung des kommerziell erhältlichen Pyridin-3-carbonsäurechloridhydrochlorids (Merck KGaA), die das Inon **5a** ergeben sollte, unter identischen Reaktionsbedingungen vollkommen fehlschlug, wenn auch der Grund für diesen eigenartigen Befund noch unklar ist.

**Tabelle 1:** Ausgewählte Optimierungsversuche zur Synthese des Indions **3a**.

Nr.	1. Reaktionsstufe <sup>[a]</sup>	2. Reaktionsstufe	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
1	1.0 Äquiv. $\text{NEt}_3$ , THF	5 Mol-% CuI, 2.0 Äquiv. $\text{NEt}_3$	39
2	THF	5 Mol-% CuI, 3.0 Äquiv. $\text{NEt}_3$	43
3	<b>1,4-Dioxan</b>	<b>5 Mol-% CuI, 3.0 Äquiv. <math>\text{NEt}_3</math></b>	<b>65</b>
4	1,4-Dioxan/DMF <sup>[c]</sup>	5 Mol-% CuI, 3.0 Äquiv. $\text{NEt}_3$	51
5	1,4-Dioxan	2 Mol-% CuI, 3.0 Äquiv. $\text{NEt}_3$	47
6	1,4-Dioxan	10 Mol-% CuI, 3.0 Äquiv. $\text{NEt}_3$	64

[a] Reaktionstemperatur: 50 °C, Reaktionszeit: 4 h. [b] Ausbeuten der isolierten Produkte (2.0-mmol-Maßstab). [c] Mit Zusatz von 2 Mol-% *N,N*-Dimethylformamid.



Am Beispiel des Natriumnicotinats (**4a**) wurde gezeigt, dass eine Variation der Alkinkomponente **2** möglich ist. Neben Phenylacetylen, 1-Hexin und TIPS-Acetylen konnten auch N-heterocyclisch substituierte Alkine effizient zu hoch funktionalisierten Bausteinen gekuppelt werden (Bildung von **5d,e**). Am Beispiel des Inons **5e** erkennt man, dass selbst die hochgradig labile Boc-Schutzgruppe der 7-Azaindol-Einheit erhalten bleibt.

Substituenten in den 2-, 5- und 6- sowie in den 2,6-Positionen des Pyridins werden toleriert (**5f-i** und **5l**). Brom in der 3-Position des Pyridins (**5g**) bleibt unter diesen milden Bedingungen unverändert und steht somit für weitere Funktionalisierungen zur Verfügung. Es konnte auch belegt

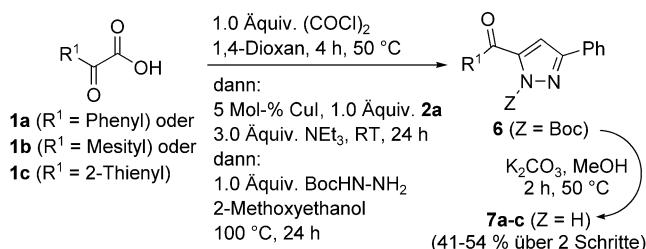
werden, dass die Nicotindisäure aktiviert und zum Bisinon (**5j**) in guter Ausbeute gekuppelt werden kann. Außer mit Pyridylcarbonsäuren kann diese Methode gut eingesetzt werden, um eine ganze Reihe sechsgliedriger N-heterocyclischer Carbonsäuren wie Isonicotinyl-, Pyrimidyl-, Chinolinyl- und Cinnolinylcarbonsäure zu transformieren (Bildung von **5k-q**). Auch Azolderivate wie Indolyl-, Pyrazolyl- und Indazolylcarbonsäure können erfolgreich durch die Sequenz getragen werden (Bildung von **5r-t**).

Es ist außerdem erwähnenswert, dass das Indazolderivat **5t** weder durch die carbonylierende Sonogashira-Kupplung<sup>[2]</sup> noch durch die Glyoxylierungs-Decarbonylierungs-Alkinierung-Sequenz zugänglich ist.<sup>[9]</sup> Umso bemerkenswerter ist, dass es keine Beschränkung bezüglich der elektronischen Natur der Substrate gibt. Elektronenarme (**5a-q**) wie elektronenreiche (**5r-t**) Inone sind zugänglich. Interessanterweise kann die antimikrobiell wirksame Nalidixinsäure<sup>[20]</sup> (**4p**) ebenso funktionalisiert werden (**5u**) wie eine Chromoncarbonsäure (**4q**), wobei ein Chromenylinon entsteht (**5v**), das nun einen Zugang zu heterocyclischen Flavonderivaten eröffnet.

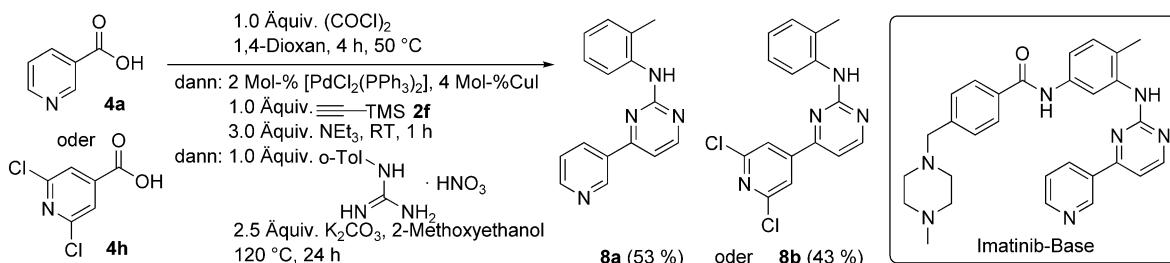
Beide Aktivierungs-Alkinierung-Sequenzen zur Herstellung von Indionen **3** und Inonen **5** sind präparativ sehr einfach, mild und leicht durchzuführen. Insbesondere eröffnen sie einen Zugang zu Derivaten, die nicht, sehr schwierig oder kostspielig nach bekannten Methoden erhältlich sind. Carbonsäuren sind gut verfügbare, stabile und im Allgemeinen ungiftige Verbindungen. Außerdem ist Oxalylchlorid eine Flüssigkeit, die bequem gehandhabt werden kann. Beide Sequenzen funktionieren mit einfachen Standardkatalysatorenystemen. Weder exotische Liganden noch Additive werden benötigt, und die Alkinierungsteilschritte laufen glatt bei Raumtemperatur ab. Schließlich werden alle Reaktanten und Reagenzien in strikt äquimolarer Stöchiometrie, d.h. ohne Überschuss, eingesetzt.

Zur Veranschaulichung der Anwendung von Indionen und Inonen als Zwischenprodukte wurden Ein-Topf-Heterocyclensynthesen von *N*-Boc-5-Acylpyrazolen **6** und 2-Aminopyrimidinen **8** konzipiert. In einem konsekutiven Dreikomponentenprozess können die *in situ* erzeugten Indione **3** selektiv mit *N*-Boc-Hydrazin in *N*-Boc-geschützte 5-Acylpyrazole **6** transformiert werden. Nach Entschützung werden die 5-Acylpyrazole **7a-c** analysenrein isoliert (Schema 5).

Gleichermaßen beschließt die Cyclo kondensation des *o*-Tolylguanidiniumnitrats mit den *in situ* erzeugten Trimethylsilylinonen die Ein-Topf-Dreikomponentensynthese



**Schema 5.** Ein-Topf-Dreikomponenten-Zugang zu 5-Acylpyrazolen **6**.



**Schema 6.** Ein-Topf-Dreikomponenten-Synthese von 4-Pyridyl-2-o-tolylaminopyrimidinen **8**. Tol = Toluol.

von 2-o-Tolylaminopyrimidinen **8** (Schema 6). Das 4-(3-Pyridyl)-2-o-tolylaminopyrimidin (**8a**) ist der Pharmakophor der Blockbuster-Präparate Imatinib (Glivec)<sup>[21]</sup> und Nilotinib (Tasigna),<sup>[22]</sup> die beide als Tyrosin-Kinase-Inhibitoren in der Krebschemotherapie zum Einsatz kommen. Diese neue Sequenz gestattet nun einen schnellen Aufbau des Phenylaminopyrimidingerüsts im Ein-Topf-Verfahren, wobei einfache und günstige Ausgangsstoffe zum Einsatz kommen. Demgegenüber benötigen literaturbekannte Verfahren zwei oder mehr Schritte und deutlich komplexere Reaktanten.<sup>[23]</sup> Es ist auch besonders bemerkenswert, dass die im Analogon **8b** vorhandenen beiden Chloratome unverändert erhalten geblieben sind. Damit werden ein weiteres Mal die hohe Kompatibilität mit anderen Funktionalitäten und die milden Reaktionsbedingungen der vorgestellten Methode unterstrichen.

Zusammenfassend haben wir neue Ein-Topf-Aktivierungs-Alkinylierungs-Sequenzen entwickelt, die ausgehend von  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren oder Carbonsäuren vielseitige und effiziente Zugänge zu Indionen bzw. zu N-heterocyclischen Inonen eröffnen. Die Ein-Topf-Dreikomponentensynthesen von 5-Acylypyrazolen und 2-o-Tolylaminopyrimidinen illustrieren die Anwendung dieser leistungsfähigen Methode in Mehrkomponentensynthesen von pharmazeutisch wichtigen Heterocyclen. Weitere methodische Studien sind derzeit in Bearbeitung.

## Experimentelles

**3a:** In einem trockenen Schraubdeckel-Schlenk-Gefäß mit Septum wurde Phenylglyoxalsäure (**1a**) (306 mg, 2.00 mmol) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (10 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Argon wurde 5 min lang durch die Lösung geleitet. Dann wurde Oxalylchlorid (0.18 mL, 2.00 mmol) tropfenweise der Reaktionsmischung zugesetzt. Die Mischung wurde 4 h lang bei 50°C in einem vorgeheizten Ölbad gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden CuI (20 mg, 0.10 mmol), Phenylacetylen (**2a**) (0.23 mL, 2.00 mmol) und wasserfreies Triethylamin (0.84 mL, 6.00 mmol) nacheinander zur Reaktionsmischung gegeben, und das Röhren wurde bei Raumtemperatur 24 h lang fortgesetzt. Nach vollständigem Umsatz wurde Wasser (10 mL) zugegeben, und die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand auf Celite absorbiert und durch Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigsäureethylester = 6:1,  $R_f$  = 0.22) gereinigt und ergab analysenreines 3-Phenyl-1-(chinolin-4-yl)prop-2-in-1-on (**5o**) (505 mg, 98%) als einen hellbraunen Feststoff. Schmp. 93°C; <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.38–7.56 (m, 3H), 7.65–7.76 (m, 3H), 7.76–7.85 (m, 1H), 8.16–8.28 (m, 2H), 8.93–9.02 (m, 1H), 9.12–9.19 ppm (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 88.4 (C<sub>quart</sub>), 94.1 (C<sub>quart</sub>), 119.9 (C<sub>quart</sub>), 124.3 (C<sub>quart</sub>), 124.4 (CH), 125.9 (CH), 129.1 (CH), 129.4 (CH), 130.3 (CH), 130.4 (CH), 131.6 (CH), 133.6 (CH), 139.9 (C<sub>quart</sub>), 149.6 (C<sub>quart</sub>), 150.3 (CH), 179.3 ppm (C<sub>quart</sub>); Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>NO (257.3): C 84.03, H 4.31, N 5.44; gef.: C 83.86, H 4.40, N 5.51.

(C<sub>quart</sub>), 99.1 (C<sub>quart</sub>), 119.1 (C<sub>quart</sub>), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 130.5 (CH), 131.5 (C<sub>quart</sub>), 131.7 (CH), 133.6 (CH), 134.9 (CH), 178.5 (C<sub>quart</sub>), 188.4 ppm (C<sub>quart</sub>); Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (234.3): C 82.04, H 4.30; gef.: C 82.13, H 4.31.

**5o:** In einem trockenen Schraubdeckel-Schlenk-Gefäß mit Septum wurde Chinolinyl-4-carbonsäure (**4k**) (357 mg, 2.00 mmol) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (10 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Argon wurde 5 min lang durch die Lösung geleitet. Dann wurde Oxalylchlorid (0.18 mL, 2.00 mmol) tropfenweise der Reaktionsmischung zugesetzt. Die Mischung wurde 4 h lang bei 50°C in einem vorgeheizten Ölbad gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (28 mg, 0.04 mmol), CuI (15 mg, 0.08 mmol), Phenylacetylen (**2a**) (0.23 mL, 2.00 mmol) und wasserfreies Triethylamin (0.84 mL, 6.00 mmol) nacheinander zur Reaktionsmischung gegeben, und das Röhren wurde bei Raumtemperatur 1 h lang fortgesetzt. Nach vollständigem Umsatz wurde Wasser (10 mL) zugegeben, und die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand auf Celite absorbiert und durch Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigsäureethylester = 6:1,  $R_f$  = 0.22) gereinigt und ergab analysenreines 3-Phenyl-1-(chinolin-4-yl)prop-2-in-1-on (**5o**) (505 mg, 98%) als einen hellbraunen Feststoff. Schmp. 93°C; <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.38–7.56 (m, 3H), 7.65–7.76 (m, 3H), 7.76–7.85 (m, 1H), 8.16–8.28 (m, 2H), 8.93–9.02 (m, 1H), 9.12–9.19 ppm (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 88.4 (C<sub>quart</sub>), 94.1 (C<sub>quart</sub>), 119.9 (C<sub>quart</sub>), 124.3 (C<sub>quart</sub>), 124.4 (CH), 125.9 (CH), 129.1 (CH), 129.4 (CH), 130.3 (CH), 130.4 (CH), 131.6 (CH), 133.6 (CH), 139.9 (C<sub>quart</sub>), 149.6 (C<sub>quart</sub>), 150.3 (CH), 179.3 ppm (C<sub>quart</sub>); Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>NO (257.3): C 84.03, H 4.31, N 5.44; gef.: C 83.86, H 4.40, N 5.51.

Eingegangen am 13. Mai 2011

Online veröffentlicht am 9. September 2011

**Stichwörter:** Alkinylierungen · Carbonsäuren · C-C-Kupplungen · Ein-Topf-Reaktionen · Heterocyclen

- [1] Ausgewählte Übersichten zu Alkinonen in der Heterocyclensynthese: a) T. J. J. Müller, *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, 25, 25–94; b) M. C. Bagley, C. Glover, E. A. Merritt, *Synlett* **2007**, 2459–2482; c) R. L. Bol'shedvorskaya, L. I. Vereshchagin, *Russ. Chem. Rev.* **1973**, 42, 225–240, zit. Lit.
- [2] Zur Synthese der marinen Meridianinalkaloide siehe: A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7112–7117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6951–6956.
- [3] Au<sup>III</sup>-katalysierte Synthese von Furanonen: Y. Liu, M. Liu, S. Guo, H. Tu, Y. Zhou, H. Gao, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3445–3448.
- [4] Eine kürzlich beschriebene Glyoxylierungs-Stephens-Castro-Kupplungs-Sequenz und eine Vierkomponenten-Heterocyclensynthese: E. Merkul, J. Dohe, C. Gers, F. Rominger, T. J. J.

- Müller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3023–3026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2966–2969.
- [5] a) Eine Kreuzkupplung von Phenylglyoxylchlorid mit Tributylstannylyphenylacetylen: T. Kashiwabara, M. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3958–3961; b) eine Synthese ausgehend von Benzotriazolylalkinen: A. R. Katritzky, Z. Wang, H. Lang, D. Feng, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4125–4130; c) elektrochemische Synthesen: M. Cariou, J. Simonet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 445–446; M. Cariou, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 799–808; d) eine Übergangsmetallkatalysierte Synthese: S. Ahmad, J. Iqbal, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 692–693; e) eine Vierstufensynthese: J. Leyendecker, U. Niewöhner, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2375–2378.
- [6] a) Kupplungen von Säurechloriden: Y. Tohda, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1977**, 777–778; b) Beispiel für eine carbonylierende Kupplung: M. S. M. Ahmed, A. Mori, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3057–3060.
- [7] Übersichten: a) R. Grigg, S. P. Mutton, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5515–5548; b) A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4176–4196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114–4133.
- [8] a) C. François-Endelmond, T. Carlin, P. Thuery, O. Loreau, F. Taran, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 40–42; b) F. C. Fuchs, G. A. Eller, W. Holzer, *Molecules* **2009**, *14*, 3814–3832; c) B. Willy, W. Frank, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 90–95.
- [9] E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5006–5011.
- [10] a) M. Ishikura, K. Yamada, T. Abe, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1630–1680; b) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435–446; c) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166–187.
- [11] V. F. Slagt, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 30–47.
- [12] A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3451–3454.
- [13] Übersichten zu Carbonsäuren in der homogenen Katalyse: a) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120; b) L. J. Gooßen, K. Gooßen, N. Rodríguez, M. Blanchot, C. Linder, B. Zimmermann, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1725–1733.
- [14] Ausgewählte aktuelle Beispiele für decarboxylierende Kreuzkupplungen ausgehend von Carbonsäuren: a) F. Zhang, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4745–4747; b) K. Xie, Z. Yang, X. Zhou, X. Li, S. Wang, Z. Tan, X. An, C.-C. Guo, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1564–1567; c) F. Bilodeau, M.-C. Brochu, N. Guimond, K. H. Thesen, P. Forgione, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1550–1560; d) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1129–1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111–1114; e) J.-J. Dai, J.-H. Liu, D.-F. Luo, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 677–679.
- [15] Aktuelle Beispiele für decarboxylierende Kreuzkupplungen ausgehend von  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren und ihren Derivaten: a) F. Rudolphi, B. Song, L. J. Gooßen, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 337–342; b) M. Li, C. Wang, H. Ge, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2062–2064; c) M. Li, H. Ge, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3464–3467; d) L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085–3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045.
- [16] Nicht-decarboxylierende Kreuzkupplungen ausgehend von Carbonsäuren: a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3566–3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458–3460; b) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084–2085; c) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhring, K. Gosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, 1237–1240.
- [17] a) Herstellung von Alkyl- und Arylcarbonsäurechloriden: R. Adams, L. H. Ulich, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 599–611; b) Herstellung von  $\alpha$ -Ketocarbonsäurechloriden: M. S. Kharasch, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 325–332.
- [18] a) G. A. Varvoglís, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1938**, *71*, 32–34; b) B. E. Damm, O. Hassel, C. Rømming, *Acta Chem. Scand.* **1965**, *19*, 1159–1165.
- [19] Alle Strukturzuordnungen wurden eindeutig durch NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse gestützt.
- [20] Allgemeine Übersicht zu Chinolonen: A. M. Emmerson, A. M. Jones, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51*, 13–20.
- [21] a) B. J. Druker, S. Tamura, E. Buchdunger, S. Ohno, G. M. Segal, S. Fanning, J. Zimmermann, N. B. Lydon, *Nat. Med.* **1996**, *2*, 561–566; b) Übersicht zu Imatinib: C. F. Waller in *Small Molecules in Oncology* (Hrsg.: U. M. Martens), Springer, Berlin, **2010**, S. 3–20.
- [22] a) E. Weisberg et al., *Cancer Cell* **2005**, *7*, 129–141, siehe Hintergrundinformationen; b) Übersicht über Nilotinib: A. Quintás-Cardama, T. D. Kim, V. Cataldo, P. Le Coutre in *Small Molecules in Oncology* (Hrsg.: U. M. Martens), Springer, Berlin, **2010**, S. 103–117; c) Übersicht über Inhibitoren der zweiten Generation: E. Weisberg, P. W. Manley, S. W. Cowan-Jacob, A. Hochhaus, J. D. Griffin, *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*, 345–356.
- [23] Aktuelle Synthesen: H. Liu, W. Xia, Y. Lou, W. Lu, *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 907–911, zit. Lit.