



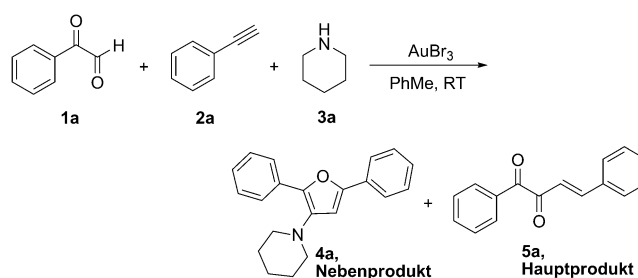
Gold(I)-katalysierte diastereoselektive Hydroacylierung terminaler Alkine mit Glyoxalen**

Shuai Shi, Tao Wang, Vanessa Weingand, Matthias Rudolph und A. Stephen K. Hashmi*

Abstract: Die Reaktion eines α -Ketoaldehyds und eines terminalen Alkins in Gegenwart von Piperidin und einer katalytischen Menge von AuCl liefert 1,2-Dicarbonyl-3-ene, Produkte einer formalen Hydroacylierung der Dreifachbindung. Die Anwendungsbreite der Methode ist groß, verschiedene Arylsubstituenten an der Dicarbonyleinheit oder dem Alkin werden gut toleriert. Die Produkte können selektiv in Vinylchinoxaline überführt werden. Mechanistische Studien, inklusive Isotopenmarkierungsexperimente, weisen darauf hin, dass zunächst eine A^3 -Umsetzung zu Propargylaminen führt und eine darauffolgende basenvermittelte Alkin/Allen-Umlagerung und eine Hydrolyse der Enaminteilstruktur während der Aufarbeitung das formale Hydroacylierungsprodukt liefern.

In den letzten Jahren haben sich die Übergangsmetallkatalysierten Mannich-Dreikomponenten-Kupplungen von Aldehyden, Aminen und terminalen Alkinen (A^3 -Kupplungen), die über eine C-H-Bindungsaktivierung verlaufen, zu einer etablierten, leicht durchzuführenden und effizienten Methode für die Synthese von Propargylaminen entwickelt.^[1] Unsere Gruppe hat kürzlich über eine effiziente goldkatalysierte Oxidation berichtet, die es ermöglicht, verschiedene Glyoxale durch Oxidation terminaler Alkine zu erhalten.^[2] Die Nutzung von Glyoxalen für den Aufbau von organischen Grundgerüsten, besonders für die Generierung von Heterocyclen, ist eine oft genutzte Strategie.^[3] Da verschiedenste Aldehyde in der A^3 -Kupplung verwendet werden können, vermuteten wir, dass Glyoxale ebenfalls als Ausgangsverbindungen genutzt werden können, was neue Anwendungen für diesen wohlbekannten Synthesebaustein zugänglich machen sollte. Eine Umwandlung in verschiedene Oxopropargylamine könnte nützliche Vorstufen für die Synthese von hochfunktionalisierten Furanen liefern.^[4]

Um unsere Hypothese zu testen, versuchten wir zunächst, mehrfach substituierte Furane durch die Reaktion von Phenylglyoxal mit Phenylacetylen und Piperidin in Gegenwart von AuBr₃ zu synthetisieren. Dabei konnten jedoch nur Spuren des erwarteten Furans erhalten werden. Stattdessen wurde unter unseren Reaktionsbedingungen das Alkenyl-1,2-diketon **5a** mit ausschließlich *E*-konfigurierter Doppelbindung als Hauptprodukt erhalten, allerdings nur in moderater Ausbeute (Schema 1). Ermutigt durch dieses ungewöhnliche Ergebnis und die Tatsache, dass Alkenyl-1,2-diketone potenzielle, bisher kaum bekannte Synthesebausteine sind,^[5] entschieden wir uns, diese unerwartete Transformation im Detail zu untersuchen.



Schema 1. Erste Beobachtung.

Wir begannen mit der Optimierung der Reaktionsbedingungen für Phenylglyoxal und Phenylacetylen als Ausgangsmaterialien. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 50 °C beschleunigte die Reaktion stark (Tabelle 1, Nr. 2). Daher wurden alle Katalysatoren bei dieser erhöhten Temperatur getestet. Unter den verwendeten Gold(III)-Salzen erwies sich Dichloro(2-pyridincarboxylato)gold^[6] (Tabelle 1, Nr. 6) als der beste Katalysator, während andere Komplexe mit Chloroliganden nur schlechte Resultate ergaben. Gold(I)-chlorid lieferte sogar bessere Ergebnisse als die Gold(III)-Salze, während die kationischen Gold(I)-Quellen (aktiviert durch ein Silber(I)-Salz) nur schlechte Resultate ergaben (Tabelle 1, Nr. 8–10). Andere Übergangsmetalle zeigten niedrige oder keine Umsätze (Tabelle 1, Nr. 11–13); daher verwendeten wir AuCl für unsere weiteren Optimierungen.

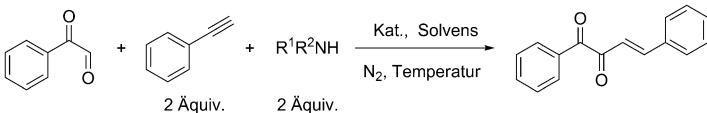
Als nächsten Optimierungsschritt untersuchten wir mehrere Lösungsmittel (Tabelle 1, Nr. 14–20); keines der anderen Solventien war Toluol überlegen. Polare Lösungsmittel (Tabelle 1, Nr. 14 und 15) führen normalerweise zu schnelleren Umsetzungen, aber niedrigeren Ausbeuten. Darüber hinaus untersuchten wir den Effekt verschiedener Basen auf die Reaktion (Tabelle 1, Nr. 21–26); Piperidin gab die besten

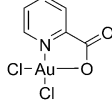
[*] M. Sc. S. Shi, M. Sc. T. Wang, V. Weingand, Dr. M. Rudolph, Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: hashmi@hashmi.de
Homepage: <http://www.hashmi.de>
Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Chemistry Department, Faculty of Science
King Abdulaziz University
Jeddah 21589 (Saudi-Arabien)

[**] S.S. und T.W. danken dem CSC (Chinese Scholarship Council) für ein Stipendium. Goldsalze wurden großzügigerweise von der Umicore AG & Co. KG gespendet.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201307685> zu finden.

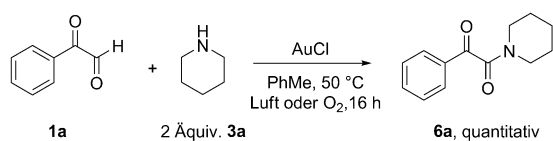
Tabelle 1: Optimierung der katalytischen Hydroacylierung.



Nr.	Kat. ^[a]	Solvens	R ¹ R ² NH	T [°C]	t [h]	Ausb. [%] ^[b]
1	AuBr ₃	Toluol	Piperidin	RT	48	66
2	AuBr ₃	Toluol	Piperidin	50	16	60
3	AuCl ₃	Toluol	Piperidin	50	16	45
4	NaAuCl ₄ ·2 H ₂ O	Toluol	Piperidin	50	16	38
5	IPrAuCl ₃	Toluol	Piperidin	50	16	Spuren
6		Toluol	Piperidin	50	16	63
7	AuCl	Toluol	Piperidin	50	16	71
8	Ph ₃ PAuCl/AgNTf ₂	Toluol	Piperidin	50	16	Spuren
9	IPrAuCl/AgNTf ₂	Toluol	Piperidin	50	16	Spuren
10	AuBr ₃ /3 AgOTf	Toluol	Piperidin	50	16	Spuren
11	AgOTf	Toluol	Piperidin	50	16	Spuren
12	CuCl	Toluol	Piperidin	50	16	19
13	PtCl ₂	Toluol	Piperidin	50	16	Spuren
14	AuCl	CHCl ₃	Piperidin	50	3	34
15	AuCl	CH ₃ CN	Piperidin	50	5	15
16	AuCl	CH ₂ Cl ₂	Piperidin	50	16	47
17	AuCl	THF	Piperidin	50	16	53
18	AuCl	Benzol	Piperidin	50	16	55
19	AuCl	Hexan	Piperidin	50	16	Spuren
20	AuCl	Et ₂ O	Piperidin	50	16	Spuren
21	AuCl	Toluol	Et ₂ NH	50	18	16
22	AuCl	Toluol	Et ₃ N	50	18	KR
23	AuCl	Toluol	Morpholin	50	16	32
24	AuCl	Toluol	Pyrrolidin	50	16	4
25	AuCl	Toluol	(<i>n</i> Bu) ₂ NH	50	16	25
26	AuCl	Toluol	Hexamethylenimin	50	16	42
27	–	Toluol	Piperidin	50	16	KR
28	AuCl	Toluol	–	50	16	KR
29	AuCl ^[c]	Toluol	Piperidin	50	16	44
30	AuCl ^[d]	Toluol	Piperidin	50	16	31
31	AuCl	Toluol	Piperidin ^[e]	50	16	Spuren

[a] 10 Mol-% Katalysator. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] 3 Mol-% Katalysator. [d] 1 Mol-% Katalysator. [e] 0.2 Äquiv. Piperidin. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden, KR = keine Reaktion, Tf = Triflat.

Ergebnisse. Kontrollexperimente zeigten, dass sowohl ein Goldkatalysator als auch eine Base für diese Reaktion notwendig sind (Tabelle 1, Nr. 27 und 28). Versuche, die Katalysatorbeladung zu verringern, waren nicht erfolgreich; die Ausbeuten fielen signifikant (Tabelle 1, Nr. 29 und 30). Auch wurden mit einer substöchiometrischen Menge an Piperidin nur geringe Umsätze erzielt (Tabelle 1, Nr. 31). Darüber hinaus muss unter Sauerstoffausschluss gearbeitet werden, sonst werden quantitativ α -Ketoamide erhalten (Schema 2).^[7]

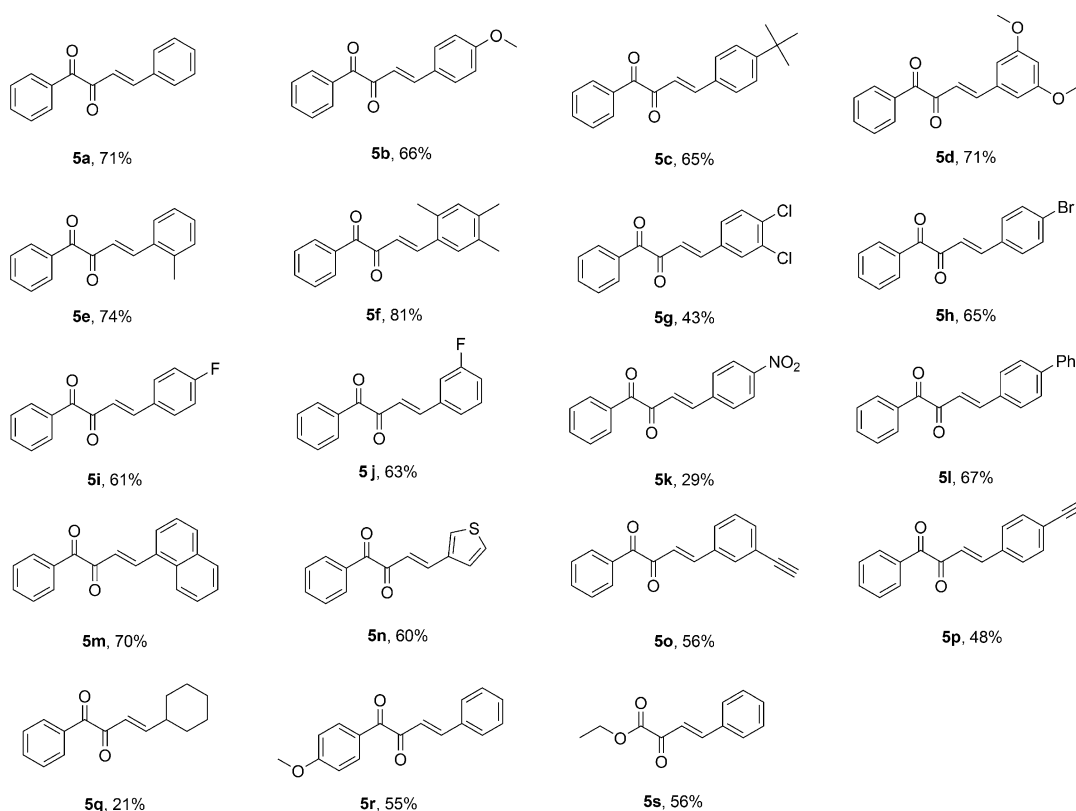
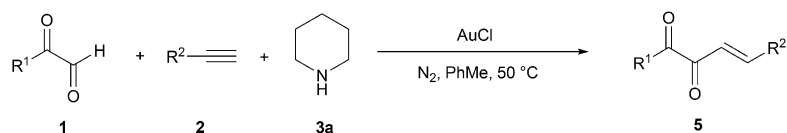

Schema 2. Goldkatalysierte oxidative Kupplung von Phenylglyoxal und Piperidin.

Als nächstes wurde die Anwendungsbreite dieser Kaskadenreaktion mit verschiedenen Glyoxalen **1** und terminalen Alkinen **2** unter den optimierten Bedingungen erprobt (2.0 Äquiv. Piperidin, 10 Mol-% AuCl, Toluol, N₂-Atmosphäre, 50 °C). Die Ergebnisse sind in Schema 3 zusammengefasst. Verschiedenste Alkenyldiketone konnten mit dieser Prozedur problemlos erhalten werden. Die Reaktion von Phenylglyoxal (**1a**) mit verschiedenen terminalen Alkinen wurde zuerst untersucht. Phenylacetylene mit sowohl elektronenschiebenden als auch elektronenziehenden Gruppen ergaben die jeweiligen Produkte in guten bis moderaten Ausbeuten (**5b–j**). Dagegen wurde **5k** in nur 29% Ausbeute erhalten, was vermutlich auf den stark elektronenziehenden Effekt der Nitrogruppe zurückgeht. Biphenyl-, Naphthyl- und Thiophenylgruppen wurden bei dieser Reaktion ebenfalls toleriert (**5l–n**). Versuche, zweifach hydroacylierte Produkte in einem bidirektionalen Prozess zu erhalten, scheiterten. Stattdessen konnten nur die Monohydroacylierungsprodukte in moderaten Ausbeuten isoliert werden (**5o,p**). Zusätzlich zu den aromatischen Systemen konnte auch ein aliphatisches Alkin (zu **5q**) umgesetzt werden, aber nur in niedriger Ausbeute. Abschließend wurden zwei weitere Glyoxalderivate getestet. Beide erwiesen sich als geeignete Startmaterialien, und die gewünschten Produkte wurden in moderaten Ausbeuten erhalten (**5r,s**). Die meisten dieser Reaktionen zeigen eine klare Präferenz für das *E*-Diastereomer; eine olefinische Kopplungskonstante von *J* = 16.2–16.4 Hz belegt dies deutlich. Nur in wenigen Fällen konnten kleine Mengen (7.5–10%) des *Z*-Produkts detektiert werden.

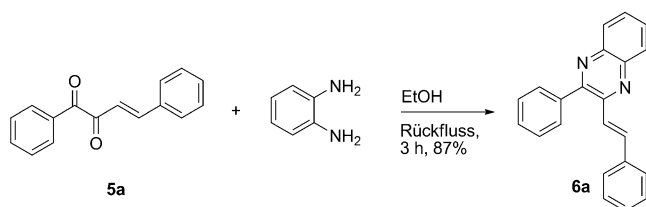
Die mit dieser Prozedur hergestellten Produkte sind wertvolle Vorstufen für die Synthese von Heterocyclen. Beispielsweise konnte **5a** problemlos und in guten Ausbeuten mit *o*-Phenylendiamin zum vinylsubstituierten Chinoxalin **6a** umgesetzt werden (Schema 4).

Als nächsten Schritt untersuchten wir den Reaktionsmechanismus. Eine direkte Analyse des Rohproduktes durch ¹H-NMR-Spektroskopie zeigte überraschenderweise kein Produkt **5a**; es wurde nur das Spektrum einer komplexen Mischung erhalten. Die GC/MS-Analyse belegte, dass die Mischung ein Hauptprodukt mit einem Molekulargewicht, das dem A³-Kupplungsprodukt **7a** zugeordnet werden konnte, enthielt. Das Endprodukt **5a** wurde nach der Zugabe von Kieselgel zu diesem Rohprodukt zur Hauptkomponente (Schema 5).

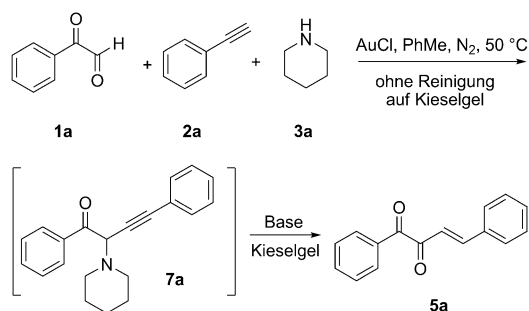
Um weitere mechanistische Einblicke zu erhalten, wurde durch Oxidation von deuteriertem Phenylacetylen das α -deuterierte Phenylglyoxal hergestellt.^[2] Seine Umsetzung unter den Standardbedingungen zeigte keine Deuteriuminkorporation in das Endprodukt, was eine 1,3-H-Verschiebung^[8] als Elementarschritt des Reaktionsmechanismus ausschließt. Unser nächstes Markierungsexperiment wurde mit D₂O als Deuteriumquelle durchgeführt, wobei das Produkt **5a'** erhalten wurde. Beide Positionen der Doppelbindung



Schema 3. Synthese von Alkenyl-1,2-diketonen aus Glyoxalen und Alkinen. Reaktionsbedingungen: **1** (0.3 mmol), **2** (0.6 mmol), Piperidin (**3a**, 0.6 mmol), AuCl (7 mg, 10 Mol-%), Toluol, N₂-Atmosphäre, 50 °C, Ausbeute an isoliertem Produkt.



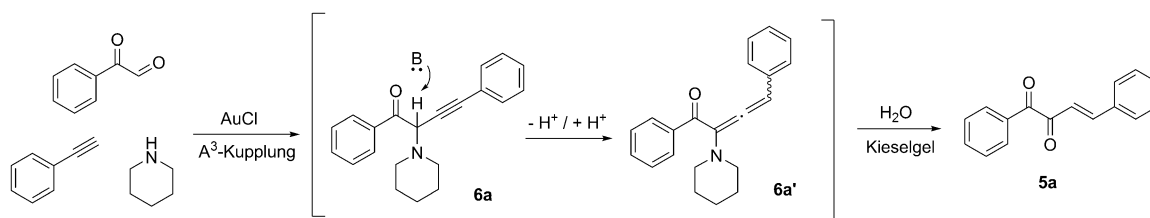
Schema 4. Synthese von Vinylchinoxalinderivaten **6a** aus **5a**.



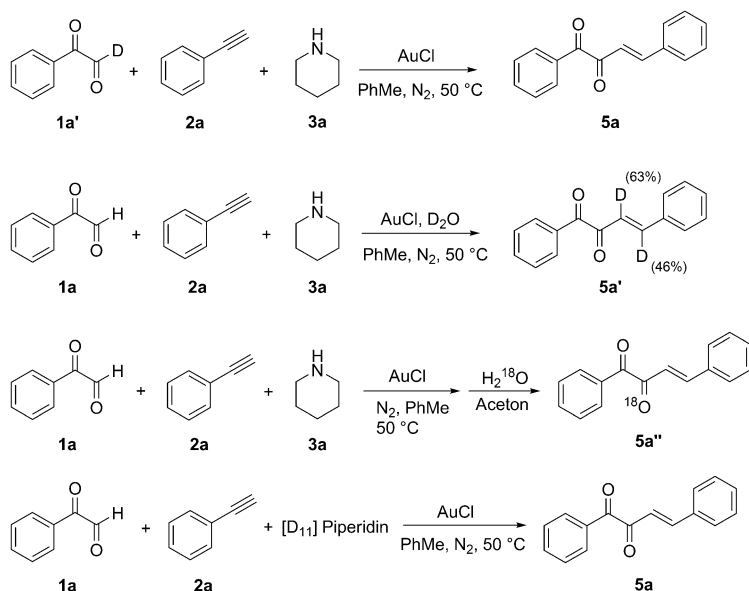
Schema 5. Umwandlung des Intermediats **7a** zum Endprodukt.

trugen Deuteriummarkierungen (zu 46 und 63 %). In einem anderen Markierungsexperiment wurde das Rohprodukt, das direkt durch Entfernen des Toluols von der Reaktionsmischung im Vakuum erhalten wurde, zu einer Aceton/H₂¹⁸O-Mischung gegeben. Diese Vorgehensweise resultierte im ¹⁸O-markierten Produkt **5a''**. [D₁₁]Piperidin wurde im Anschluss als Base verwendet, aber es wurde kein Deuteriumeinbau in das Produkt **5a** beobachtet, was eine mögliche 1,5-H-Verschiebung vom Piperidin auf das aktivierte Alkin^[9] ausschließt (Schema 6).

Auf Basis dieser Beobachtungen schlagen wir den folgenden Mechanismus vor (Schema 7): Eine einleitende goldkatalysierte A³-Kupplung ergibt das Carbonylpropargylamin **6a**. Wegen des Akzeptors in α-Position (der bei den bekannten A³-Kupplungen nicht benachbart ist) wird die Acidität des propargylischen Protons erhöht, was die Isomerisierung^[10] (unterstützt durch das Piperidin) zur konjugierten Allenylaminzwischenstufe **6a'** ermöglicht. Hydrolyse der Enaminsubstruktur auf Kieselgel führt zum Endprodukt **5a**; das thermodynamisch stabilere *E*-Diastereomer wird bevorzugt gebildet.



Schema 7. Mit den Isotopenmarkierungsstudien übereinstimmender Reaktionsmechanismus.



Schema 6. Markierungsexperimente.

Wir haben eine effiziente Kaskadenreaktion für die Herstellung von Alkenyl-1,2-diketonen aus einfach zugänglichen Ausgangsverbindungen entwickelt. Die so erhaltenen Alkenyl-1,2-diketone können nützliche Synthesebausteine für die Synthese von Heterocyclen sein, was durch die Bildung eines Vinylchinoxalinderivats demonstriert wurde. Weitere Untersuchungen zur Anwendungsbreite und zum Mechanismus dieser neuen goldkatalysierten Hydroacylierung finden derzeit in unseren Laboratorien statt.

Experimentelles

In N_2 -Atmosphäre wurden in einen Schlenk-Kolben nacheinander absolutes Toluol (2 mL), das Glyoxalderivat **1** (0.3 mmol, 1.0 Äquiv.), Alkin **2** (0.6 mmol, 2.0 Äquiv.), Piperidin (**3a**) (0.6 mmol, 2.0 Äquiv.) und AuCl (7 mg, 0.1 Äquiv.) gegeben. Diese Lösung wurde 16 h bei 50 °C unter N_2 gerührt. Nach vollständigem Umsatz, detektiert mithilfe von Dünnschichtchromatographie, wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel gereinigt.

Eingegangen am 1. September 2013
Online veröffentlicht am 11. Dezember 2013

Stichwörter: 1,2-Dicarbonylverbindungen · Alkine · Gold · Michael-Additionen · Chinoxalin

- Ausgewählte Beispiele von A^3 -Kupplungen: a) A. B. Dyatkin, R. A. Rivero, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3647–3650; b) C.-J. Li, C. Wei, *Chem. Commun.* **2002**, 268–269; c) C. M. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9584–9585; d) C. Wei, Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4473–4475; e) B. Yan, Y. Liu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4323–4326; f) N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2743–2746; g) V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3790–3807.
- S. Shi, T. Wang, W. Yang, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6576–6580.
- a) H. Jiang, H. Huang, H. Cao, C. Qi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5561–5563; b) O. Shuichi, T. Eiji, O. Kazuei, K. Tomoko, T. Yukari, I. Yoshio, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8660–8867; c) S. D. Jadhav, N. D. Kokare, S. D. Jadhav, *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 5, 1461–1464; d) B. Khalili, P. Jajarmi, B. Eftekhari-Sis, M. M. Hashemi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2090–2095; e) S. Onitsukaa, H. Nishinob, K. Kurosawac, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 17, 3149–3152; f) W. Xue, Q. Li, Y. Zhu, J. Wang, A. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3485–3487.
- Im Verlauf unserer Untersuchung wurde eine goldkatalysierte Dreikomponentenkupplung für die Synthese von Aminofuranen publiziert: J. Li, L. Liu, D. Ding, J. Sun, Y. Ji, J. Dong, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2884–2887.
- a) S. Ahmad, J. Iqbal, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 692–693; b) M. S. Yusubov, V. D. Filimonov, V. P. Vasilyeva, K.-W. Chi, *Synthesis* **1995**, 1234–1236; c) A. R. Katritzky, Z. Wang, H. Lang, D. Feng, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4125–4130; d) T.-C. Hu, P.-I. Hsiao, T.-H. Wang, Y.-W. Yang, C.-Y. Chang, Y.-H. Wu, W.-C. Sun, M.-S. Yu, C.-Y. Lee, Y.-H. Lo, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 12663–12666.
- A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, M. Rudolph, E. Kurpejovic, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6707–6709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6545–6547.
- Übergangsmetallkatalysierte Synthese von Amidinen aus Aldehyden und Aminen: a) T. Naota, S.-I. Murahashi, *Synlett* **1991**, 693–694; b) G.-L. Li, K. K.-Y. Kung, M.-K. Wong, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4112–4114; c) J. A. Thomson, L. L. Schafer, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 7897–7904.
- Für diesen Typ von Transformation von Propargylalkoholen zu Chalkonderivaten: a) T. Baba, H. Kizuka, H. Handa, Y. Ono, *Appl. Catal. A* **2000**, 194–195, 203–211; b) T. Ishikawa, T. Mizuta, K. Hagiwara, T. Aikawa, T. Kudo, S. Saito, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3702–3705; c) R. Erenler, J.-F. Biellmann, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5683–5685; d) M. J. Albaladejo, F. Alonso, M. Yus, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5242–5245.
- Ausgewählte Publikationen zu übergangsmetallkatalysierten 1,5-H-Verschiebungen: a) J. Kuang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1786–1787; b) M. Melchionna, M. Niegler, J. Helaja,

- Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8262–8267; c) M. Saifuddin, P. K. Agarwal, B. Kundu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10122–10128.
- [10] a) A. S. K. Hashmi in *Modern Allene Chemistry* (Hrsg.: A. S. K. Hashmi, N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 3–50; der Prozess ist eng verwandt mit der Bildung von Allenylketonen aus Propargylketonen: b) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1749–1751; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1581–1583; c) A. S. K. Hashmi, T. L. Ruppert, T. Knöfel, J. W. Bats, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7295–7304; d) A. S. K. Hashmi, J. W. Bats, J.-H. Choi, L. Schwarz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7491–7494; e) A. S. K. Hashmi, J.-H. Choi, J. W. Bats, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 342–357; f) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2382–2385; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2288.
-