

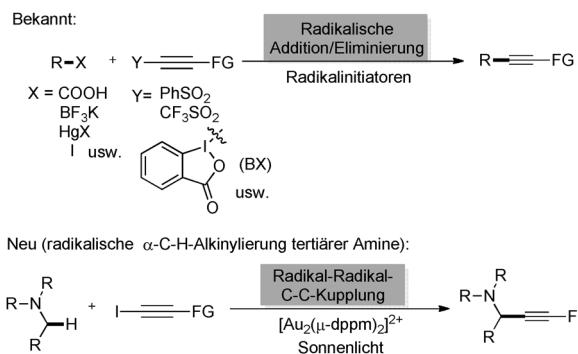
Eine hocheffiziente Gold-katalysierte Photoredox- α -C(sp³)-H-Alkinylierung von tertiären aliphatischen Aminen durch Sonnenlicht

Jin Xie, Shuai Shi, Tuo Zhang, Nina Mehrkens, Matthias Rudolph und A. Stephen K. Hashmi*

Abstract: Eine neue α -C(sp³)-H-Alkinylierung nichtaktivierter tertiärer aliphatischer Amine mit 1-Iodalkinen als radikalische Alkinylierungsreagentien in Gegenwart von $[\text{Au}_2(\mu\text{-dppm})_2]^{2+}$ im Sonnenlicht liefert Propargylamine. Basierend auf mechanistischen Studien zur C(sp³)-C(sp)-Bindungsknüpfung wird eine C-C-Kupplung eines α -Aminoalkylradikals und eines Alkinylradikals vorgeschlagen. Die milden, einfachen, effizienten und hochselektiven C(sp³)-H-Alkinylierungen zeigen eine exzellente Regioselektivität und eine gute Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Gramm-Mengen konnten mit Sonnenlicht als saubere und nachhaltige Energiequelle umgesetzt werden.

In der organischen Synthese sind C-Alkinylierungen wichtig. Alkinylgruppen sind nicht nur vielseitige Synthesebausteine, sondern auch wichtige Strukturmotive in organischen Materialien und biologisch aktiven Molekülen.^[1] Die Sonogashira-Kupplung ist eine sehr nützliche Methode für den Aufbau von C(sp²)-C(sp)-Bindungen,^[2] aber der chemospezifische Aufbau von C(sp³)-C(sp)-Bindungen stellt immer noch eine Herausforderung dar, die in der letzten Dekade durch die Entwicklung von nukleophilen^[3] und elektrophilen^[4] C(sp³)-C(sp)-Bindungsknüpfungen adressiert wurde – radikalische C(sp³)-Alkinylierungen wurden kaum bearbeitet. Bahnbrechende Arbeiten in diesem Feld nutzten Alkylquecksilberhalogenide,^[5] Alkylhalogenide^[6] und selbst C-H-Bindungen^[7] als C(sp³)-Radikalvorläufer und kombinierten diese mit Alkinylsulfonen und Radikalinitiatoren unter UV-Bedingungen. 2006 wurde über eine radikalische deborierende Alkinylierung von *B*-Alkylcatecholboranen mit Alkinylsulfonen durch Di-*tert*-butylhyponitrit als Radikalinitiator berichtet.^[8] Kürzlich wurden mit Ethinylbenziodoxolonen (EBX) als radikalische Alkinylierungsreagentien eine silberkatalysierte oxidative Decarboxylierende Alkinylierung von aliphatischen Carbonsäuren^[9] und durch sichtbares Licht induzierte deborierende Alkinylierung von Alkyltrifluoroboraten erreicht.^[10] Die große Anwendungsbreite ist ein weiterer Vorteil der radikalischen C(sp³)-C(sp)-Kupplungen – aber die

meisten dieser Methoden beruhen auf gefährlichen Radikalinitiatoren oder externen Oxidationsmitteln (Organostannane, Iod(III)-Reagentien, AIBN, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ usw.) und erfordern präfunktionalisierte Substrate oder spezielle Photoreaktoren. In Fortsetzung unserer Arbeiten zu goldkatalysierten C-H-Aktivierungen^[12,13] präsentieren wir nun das erste Beispiel einer goldkatalysierten redoxneutralen radikalischen α -C(sp³)-H-Alkinylierung die auf Photoredox-Katalyse^[11] beruht und daher eine Präfunktionalisierung der Substrate umgeht (Schema 1). Die Produkte werden durch eine neue Kupplung



Schema 1. Verschiedene Strategien für radikalische C(sp³)-C(sp)-Kupplungsreaktionen.

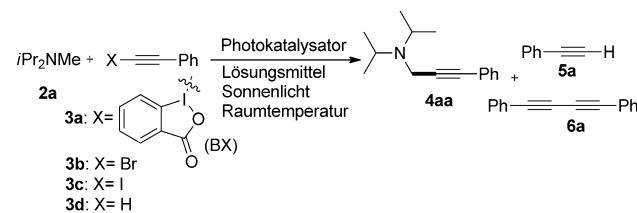
eines α -Aminoalkylradikals^[14] und eines Alkinylradikals,^[15] anstelle der zuvor bekannten radikalischen Additions-Eliminierungs-Pfade, gebildet.

In Photoredox-Reaktionen werden die organischen Halogenide und tertiären Amine normalerweise als oxidative und reduktive Abfangreagentien verwendet, was zu reduktiven Enthalogenierungen führt.^[16] Da die radikalische C(sp³)-H-Alkinylierung von tertiären Aminen unbekannt war,^[17] studierten wir die Möglichkeit einer radikalischen C(sp³)-C(sp)-Kupplung von α -Aminoalkyl-Radikalen und Alkinyl-Radikalen, die unter Photoredox-Bedingungen aus tertiären Aminen und elektrophilen Alkinen gebildet werden. Das stabile und leicht herstellbare $[\text{Au}_2(\mu\text{-dppm})_2]^{2+}$ (dppm = Bis(diphenylphosphanyl)methan) ist ein vielversprechender Photosensibilisator,^[18] der kürzlich von Barriault et al. in eleganten Photoredox-Reaktionen mit nichtaktivierten halogensubstituierten Substraten verwendet wurde.^[16c] Daher begannen wir mit der Untersuchung der Reaktion von *N,N*-Diisopropylmethylamin (2a) mit verschiedenen elektrophilen Alkinen 3a-c in Sonnenlicht mit $[\text{Au}_2(\mu\text{-dppm})_2]\text{Cl}_2$ 1a als Photokatalysator (Tabelle 1, Nr. 1-3). Spuren des erwünschten Produkts einer redoxneutralen Kupplung, 4aa, wurden mit 3a oder 3b als Alkinylierungsreagens erhalten (Nr. 1 und

[*] Dr. J. Xie, Dr. S. Shi, M. Sc. T. Zhang, Dr. M. Rudolph, Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Organisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: hashmi@hashmi.de
Homepage: <http://www.hashmi.de>

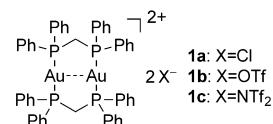
M. Sc. N. Mehrkens
Anorganisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201412399> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]



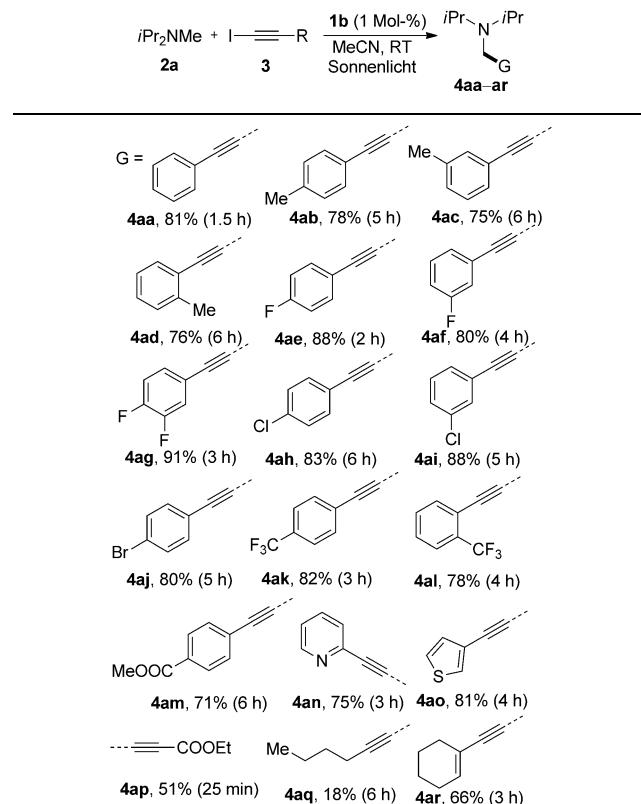
Nr.	Photokatalysator (Mol-%)	X	Base (2.0 Äquiv.)	Äquiv. 2a	Zeit [h]	Ausbeute an 4aa [%] ^[b]
1	1a (3)	BX	K ₂ HPO ₄	3	6	Spuren
2	1a (3)	Br	K ₂ HPO ₄	3	6	Spuren
3	1a (3)	I	K ₂ HPO ₄	3	6	53
4	1a (3)	I	—	3	6	40
5	1b (3)	I	K ₂ HPO ₄	3	6	62
6	1c (3)	I	K ₂ HPO ₄	3	6	60
7	1b (3)	I	—	5	1.5	81
8	1b (1)	I	—	5	1.5	81
9	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ (1)	I	—	5	6	62
10	[Ir(ppy) ₃] (1)	I	—	5	1.5	76
11 ^[c]	1b (1)	I	—	5	1.5	Spuren
12 ^[d]	1b (1)	I	—	5	2	78
13 ^[e]	1b (1)	I	—	5	1.5	Spuren
14 ^[f]	1b (1)	I	—	5	1.5	Spuren
15	—	I	—	5	1.5	28
16 ^[g]	—	H	—	5	6	0

[a] Reaktionsbedingungen: 3a-d (0.1 mmol), 2a (3–5 Äquiv.), MeCN (0.25 mL), Sonnenlicht. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] UV-Licht ($\lambda = 254$ nm). [d] UVA-Licht ($\lambda = 315$ –400 nm). [e] 35-W-Fluoreszenzlampe. [f] Im Dunkeln. [g] 10 Mol-% I₂ und 3.0 Äquiv. TBHP bei Raumtemperatur. bpy=2,2'-Bipyridin, ppy=2-Phenylpyridin.



2). 53 % 4aa (die Nebenprodukte 5a und das Diin 6a wurden bei der GC-MS-Analyse ebenfalls detektiert) wurden mit 3c^[19] erhalten (Nr. 3). K₂HPO₄ als zusätzliche Base ergab etwas höhere Ausbeuten (51 % gegenüber 40 % ohne K₂HPO₄; Nr. 4). Unter den getesteten Gold-Photokatalysatoren zeigte 1b die höchste katalytische Aktivität (Nr. 3, 5 und 6). Durch Zugabe von 2.0 Äquiv. N,N-Diisopropylmethyldiamin konnte K₂HPO₄ nicht nur als externe Base ersetzt werden, die Ausbeute an 4aa verbesserte sich auf 81 % in 1.5 h (Nr. 7). Die Menge des Photokatalysators 1b konnte sogar auf 1 Mol-% reduziert werden (Nr. 8). Es zeigte sich, dass MeCN das beste Lösungsmittel ist.^[20] [Ru(bpy)₃]Cl₂ oder fac-[Ir(ppy)₃] anstelle des Goldkomplexes 1b führten zu einer niedrigeren Ausbeute (Nr. 9 und 10). Neben Sonnenlicht konnte auch eine UVA-Lampe ($\lambda = 315$ –400 nm) die Reaktion effizient induzieren (Nr. 12). Die Bestrahlung der Reaktionsmischung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) oder einer Fluoreszenzlampe gab nur Spuren des gewünschten Produkts (Nr. 11 und 13). Die Kontrollexperimente zeigten, dass sowohl das Licht als auch der Photokatalysator für die Bildung von 4aa notwendig sind (Nr. 14 und 15). 3d und tertiäre Amine 2a ergaben mit dem sehr effizienten I₂-TBHP-Reagens als oxidatives Katalysesystem kein 4aa (Nr. 16).^[21]

Tabelle 2: Anwendungsbreite bezüglich der 1-Iodalkine.^[a]



[a] Reaktionsbedingungen: [Au₂(μ -dppm)₂](OTf)₂ (1 Mol-%), 1-Iodalkin (0.2 mmol), 2a (5.0 Äquiv.), MeCN (0.5 mL), Raumtemperatur, Sonnenlicht.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden verschiedenste substituierte 1-Iodalkine untersucht (Tabelle 2). Sowohl Donor- als auch Akzeptor-Substituenten in *o*-, *m*- oder *p*-Position des Phenylacetylen gab selektiv die entsprechenden Kupplungsprodukte 4aa-4am in 71–91 % Ausbeute. 75 % und 81 % der Heteroarene 4an und 4ao wurden isoliert. 3-Iodpropiolat lieferte 51 % 4ap. Mit einer aliphatischen Gruppe konnten nur 18 % 4aq erhalten werden, Hex-1-in war das Hauptprodukt – was darauf hinweist, dass bei Alkylalkinylradikalen eine Wasserstoffabstraktion gegenüber einer Radikal-Radikal-Kreuzkupplung bevorzugt ist. 1-(Iodethinyl)cyclohex-1-en führte zu 66 % des gewünschten 4ar.

Während *N,N*-Dialkylaniline^[3d] und *N*-Aryltetrahydroisoquinoline^[3p] reaktiver sind, sind milde Alkinylierungen von α -C(sp³)-H-Bindungen von tertiären aliphatischen Aminen vergleichsweise selten.^[22] Unser neues Protokoll ergab moderate bis gute Ausbeuten an 4aa-4oa (Tabelle 3). In Abwesenheit von 1b konnte nur wenig 4ba erhalten werden, was die Notwendigkeit eines Photokatalysators betont. Für unsymmetrische tertiäre Amine mit verschiedenen funktionellen Gruppen (-OH, Ether, Acetale, -CHO, N-Boc usw.) aus Tabelle 3, wurden ausschließlich 4aa-ba und 4ea-ga, oder hauptsächlich 4ha-0a erhalten, was auf eine Reaktion an der Methylgruppe neben dem Stickstoffatom anstelle der Methylen oder Methingruppe hinweist. Die redoxneutrale radi-

Tabelle 3: Anwendungsbreite bezüglich der tertiären aliphatischen Amine.^[a]

[a] Reaktionsbedingungen: $[\text{Au}_2(\mu\text{-dppm})_2](\text{OTf})_2$ (1 Mol-%), **3c** (0.2 mmol), tertiäre Amine (5.0 Äquiv.), MeCN (0.5 mL), Raumtemperatur, Sonnenlicht. Das Regioisomerenverhältnis (r.r.) wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt. Ausbeuten der isolierten Produkte.

[b] 1.2 Äquiv. DMAP wurden zugegeben. [c] Ohne Photokatalysator **1b**. [d] UVA-Licht wurde anstelle von Sonnenlicht verwendet.

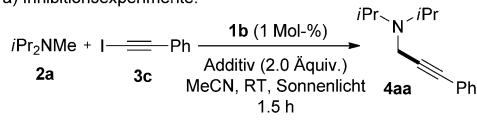


Schema 2. Experiment im Gramm-Maßstab.

kalische Alkylierungsvorschrift wurde für die selektive $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Alkylierung des Antidepressivums Citalopram angewendet (**4oa**). N -Arylamine gingen diese radikalische Alkylierung nicht ein.^[20] Eine Umsetzung im Gramm-Maßstab gab **4aa** in 75 % Ausbeute (Schema 2).

Die mechanistischen Experimente sind in Schema 3 gezeigt. Zugabe der Radikalinhibitor TEMPO oder Hydrochinon oder des Elektronenabfängers 1,4-Dinitrobenzol zur Modellreaktion hat stark inhibierende Wirkung. Dies zeigt einen radikalischen Reaktionspfad über einen Ein-Elektronen-Transfer (SET) an. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen, wurden neben dem erwünschten **4aa** auch **5a** (13%) und das Diin **6a** (in Spuren) als Nebenprodukte durch GC-

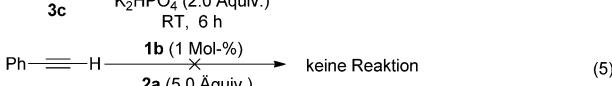
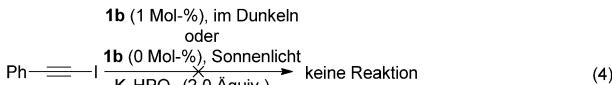
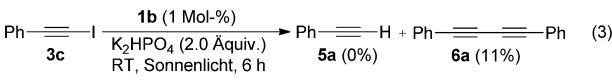
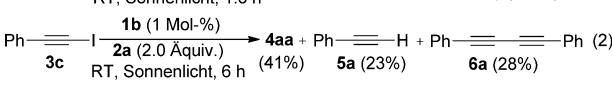
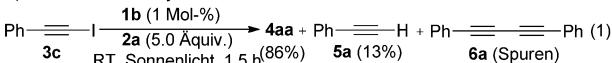
a) Inhibitionsexperimente:



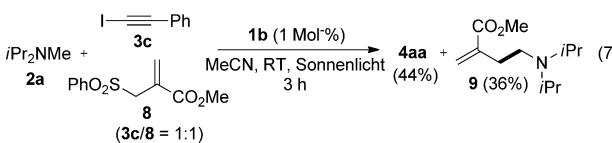
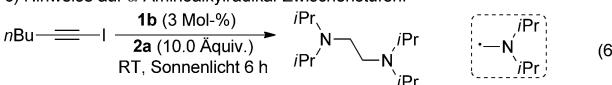
Additiv Ausbeute an **4aa**

TEMPO Spuren
Hydrochinon Spuren
1,4-Dinitrobenzol Spuren

b) Hinweise auf Alkinylradikal-Zwischenstufen:



c) Hinweise auf α -Aminoalkylradikal-Zwischenstufen:

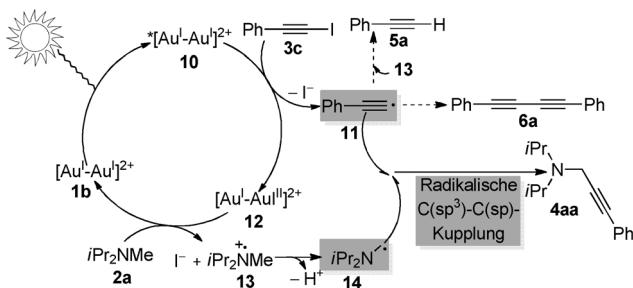


Schema 3. Mechanistische Experimente.

MS-Analyse detektiert [Gl. (1)]. Ein Absenken der Konzentration des tertiären Amins verlangsamt die α -Deprotonierung des aminozentrierten Radikals, wodurch die konkurrierende Homodimerisierung und Wasserstoffabstraktion bevorzugt werden. So wurden 23 % **5a** und 28 % **6a** mit nur zwei Äquivalenten des Amins **2a** gebildet [Gl. (2)]. Ein Überschuss des tertiären Amins/der Base ist für die Reaktion essenziell, die Erzeugung des α -Aminoalkylradikals ist unter den basischen Bedingungen bevorzugt.^[14g] Mit K_2HPO_4 anstelle des tertiären Amins entstanden nur 11 % **6a** (substochiometrisch in Bezug auf den Katalysator) trotz eines geringen Umsatzes von **3c** [Gl. (3)]. In Gegenwart eines Photokatalysators oder im Dunkeln kommt es zu keiner Reaktion von **3c** [Gl. (4)]. Mit Phenylacetylen anstelle des Iodalkins kam es zu keiner Reaktion [Gl. (5)]. Wenn das elektronenreiche Furan zum Abfangen des Alkinylradikals verwendet wurde,^[15a,b] wurde das erwartete $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp})$ -Kupplungsprodukt beobachtet.^[20] Diese Kontrollexperimente weisen auf die Bildung eines Alkinylradikals aus 1-Iodalkin in Gegenwart des Photokatalysators **1b** im Sonnenlicht hin. Die Dimerisierung von **2a** zu **7**^[14c] wurde mittels GC-MS-Analyse bei der Optimierung der Reaktion mit dem aliphatischen 1-Iodhex-1-in beobachtet [Gl. (6)].^[20] Aufgrund der Nukleo-

philie des α -Aminoalkylradikals^[14a-d] lieferte die Addition des Michael-Akzeptors **8** das erwartete Additionsprodukt **9** [Gl. (7)]. Diese Ergebnisse weisen klar auf ein α -Aminoalkyl-Radikal als zweite wichtige Zwischenstufe hin. Die Modellreaktion (1) benötigt kontinuierliche Bestrahlung mit Sonnenlicht, kein Umsatz des (Iodethinyl)benzols **3c** wurde im Dunkeln beobachtet.^[20]

Im Kontext der durch sichtbares Licht vermittelten α -C-(sp^3)-H-Arylierung von tertiären Aminen mit 1,4-Dicyanbenzol^[14g] und basierend auf unseren Ergebnissen ist ein möglicher Mechanismus in Schema 4 gezeigt. Zunächst wird



Schema 4. Möglicher Reaktionsmechanismus.

die angeregte Form des Gold-Zweikernkomplexes **10** durch Bestrahlung mit Sonnenlicht gebildet. Aufgrund seines starken Reduktionspotentials [$E^\circ(Au_2^{3+}/*Au_2^{2+}) = -1.5$ bis -1.7 V gegen SSCE],^[23] sollte eine Elektronenübertragung auf **3c** möglich sein,^[24] das dann unter Bildung des Alkinylradikals **11**^[15a,b] fragmentiert.^[20] Dann sollte der resultierende Goldkomplex **12** über einen SET-Prozess vom tertiären Amin **2a** zum Radikalkation **13**, reduziert werden, dass das α -Aminoalkyl-Radikal **14** durch eine Deprotonierung liefert. Schließlich ergibt die Kupplung des α -Aminoalkyl-Radikals **14** und des Alkinylradikals **11** das gewünschte Produkt **4aa**.^[25] Alternativ kann eine Wasserstoffatom-Abstraktion durch das Alkinylradikal **11** aus der α -Position des aminozentrierten Radikals **13** oder die Homokupplung der zwei Alkinylradikale **11** die Nebenprodukte **5a** und **6a** liefern. Die Selektivität für die bevorzugte gekreuzte Rekombination von zwei verschiedenen Radikalen kann leicht durch den „persistent radical effect“ erklärt werden.^[26,27]

Es wurde eine hocheffiziente goldkatalysierte radikalische C(sp^3)-H-Alkinylierung für tertiäre aliphatische Amine entwickelt, die auf leicht verfügbaren 1-Iodoalkinen als radikalischen Alkinylierungsreagentien in Gegenwart von $[Au_2(\mu-dppm)]^{2+}$ unter milden Reaktionsbedingungen beruht. Mechanistische Studien weisen auf eine Kupplung eines α -Aminoalkylradikals mit einem Alkinylradikal hin.

Stichwörter: C-H Aktivierung · Gold-Katalyse · Photoredox-Katalyse · Radikalische C-C Kupplung · Sonnenlicht

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6046–6050
Angew. Chem. **2015**, *127*, 6144–6148

- [1] F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski, *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; b) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922; c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121.
- [3] a) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963–983; b) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 581–590. Ausgewählte Beispiele: c) M. Eckhardt, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642–13643; d) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11810–11811; e) Y. Zhao, H. Wang, X. Hou, Y. Hu, A. Lei, H. Zhang, L. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15048–15049; f) D. K. Rayabarapu, J. A. Tunige, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13510–13511; g) X. Xu, X. Li, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1027–1029; h) G. Cahiez, O. Gager, J. Buendia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1278–1281; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1300–1303; i) I. Jovel, S. Prateepthongkum, R. Jackstell, N. Vogl, C. Weckbecker, M. Beller, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1956–1958; j) M. Chen, X. Zheng, W. Li, J. He, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4101–4103; k) C. Zhang, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1798–1799; l) O. Vechorkin, A. Godinat, R. Scopelliti, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11777–11781; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11981–11985; m) T. Hatakeyama, Y. Okada, Y. Yoshimoto, M. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10973–10976; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11165–11168; n) F. Ye, X. Ma, Q. Xiao, H. Li, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5742–5745; o) T. Sugiishi, H. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2504–2507; p) M. Rueping, R. M. Koenigs, K. Poscharny, D. C. Fabry, D. Leonori, C. Vila, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5170–5174.
- [4] J. P. Brand, J. Waser, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4165–4179.
- [5] a) G. A. Russell, P. Ngoviwatchai, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3479–3482; b) G. A. Russell, P. Ngoviwatchai, H. I. Tashtoush, A. Pla-Dalmau, R. K. Khanna, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3530–3538.
- [6] J. Xiang, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8597–8600.
- [7] J. Gong, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4486–4487.
- [8] A.-P. Schaffner, V. Darmency, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5847–5849; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5979–5981.
- [9] X. Liu, Z. Wang, X. Cheng, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14330–14333.
- [10] H. Huang, G. Zhang, L. Gong, S. Zhang, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2280–2283.
- [11] a) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. N. Du, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527–532; b) J. M. R. Narayanan, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113; c) J. Xuan, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828–6838; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6934–6944; d) S. Maity, N. Zheng, *Synlett* **2012**, *23*, 1851–1856; e) L. Shi, W. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7687–7697; f) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363; g) D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 97–113; h) Y. Xi, H. Yi, A. Lei, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2387–2403; i) D. P. Hari, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4734–4743; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4832–4842; j) M. Reckenthaler, A. G. Griesbeck, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727–2744; k) J. Xie, H. Jin, P. Xu, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 36–48; l) D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, *343*, 1239176.
- [12] a) A. S. K. Hashmi, S. Schäfer, M. Wölflé, C. Diezgil, P. Fischer, A. Laguna, M. C. Blanco, M. C. Gimeno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6184–6187; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6297–6300; b) A. S. K. Hashmi, M. Wieteck, I. Braun, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10633–10637; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10785–10789; c) A. S. K. Hashmi, I. Braun, P. Nösel, J. Schädlisch, M. Wieteck, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4532–4536; *Angew. Chem. Int. Ed.*

- 2012**, **51**, 4456–4460; d) M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2653–2659; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593–2598; e) P. Nösel, L. N. dos Santos Comprido, T. Lauterbach, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15662–15666.
- [13] J. Xie, C. Pan, A. Abdukader, C. Zhu, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5245–5256.
- [14] a) Y. Miyake, Y. Ashida, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6966–6968; b) Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338–3341; c) P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672–675; d) S. Zhu, A. Das, L. Bui, H. Zhou, D. P. Curran, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1823–1829; e) H. Zhou, P. Lu, X. Gu, P. Li, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5646–5649; f) L. R. Espelt, E. M. Wiensch, T. P. Yoon, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4107; g) A. McNally, C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Science* **2011**, *334*, 1114–1117; h) Z. Zuo, D. Ahneman, L. Chu, J. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437–440; i) während der Revision unserer Publikation berichteten Xiao et al. über die Radikal-Radikal-Kupplung eines α -Aminoalkylradikals mit einem Allylradikal: J. Xuan, T.-T. Zeng, Z.-J. Feng, Q.-H. Deng, J.-R. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, H. Alper, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1645–1648; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1625–1628; j) S. B. Lang, K. M. O’Nele, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13606–13609.
- [15] Seltene Beispiele von Alkinylradikalen in der organischen Synthese: a) G. Martelli, P. Spagnolo, M. Tiecco, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 282–283; b) G. Martelli, P. Spagnolo, M. Tiecco, *J. Chem. Soc. B* **1970**, 1413–1418; c) P. Boutillier, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2001**, 1304–1305.
- [16] Selektive lichtvermittelte reduktive Enthalogenierungen: a) J. D. Nguyen, E. M. D’Amato, J. M. R. Narayanan, C. R. J. Stephenson, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 854–859; b) H. Kim, C. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12303–12306; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12469–12472; c) G. Revol, T. McCallum, M. Morin, F. Gagosz, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13342–13345; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13584–13587.
- [17] Die oxidative nukleophile α -C(sp³)-H-Alkinylierung von tertiären Aminen wurden in der letzten Dekade entwickelt, dabei ist ein Äquivalent eines externen Oxidationsmittels notwendig.
- [18] Die Gold-Zweikernkomplexe absorbieren Licht bei etwa 300 nm und bilden mit einer Quantenausbeute von 0.23 einen langlebigen energiereichen angeregten Zustand: D. Li, C.-M. Che, H.-L. Kwong, V. W.-W. Yam, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 3325–3329.
- [19] Die 1-Iodalkine können leicht aus verschiedenen kommerziell verfügbaren Alkinen in hohen Ausbeuten hergestellt werden, siehe:
- $$\text{R} \equiv \text{H} \xrightarrow[\text{RT, 1–3 h}]{\substack{\text{AgNO}_3 \text{ (kat.)} \\ \text{NIS (1,2 Äquiv.)}}} \text{R} \equiv \text{I}$$
- [20] Siehe die Hintergrundinformationen.
- [21] a) Z.-J. Cai, S.-Y. Wang, S.-J. Ji, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5226–5229; b) T. Nobuta, N. Tada, A. Fujiya, A. Kariya, T. Miura, A. Itoh, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 574–577; c) F. Xiao, H. Chen, H. Xie, S. Chen, L. Yang, G.-J. Deng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 50–53.
- [22] Eine Shvo-Komplex-katalysierte dehydrierende nukleophile Alkinylierung von verzweigten tertiären aliphatischen Aminen in moderaten Ausbeuten war bekannt, aber die harschen Reaktionsbedingungen (150°C, 24 h) und die niedrige Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen waren ernste Einschränkungen dieser Methode, siehe Lit. [3i].
- [23] C.-M. Che, H.-L. Kwong, K.-C. Poon, V. W.-W. Yam, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 3215–3219.
- [24] Eine cyclovoltammetrische Untersuchung von (Iodethinyl)benzol (**3c**) zeigte eine irreversible Reduktion mit $E_{1/2} = -1.29$ V gegen Fc in MeCN.^[20]
- [25] Die SOMO-Energie des α -Aminoalkyl-Radikal **14** und des Alkinyl-Radikals **11** beträgt laut Berechnung -7.12 eV und -10.07 eV.
- [26] Der Effekt wurde zunächst mit „persistenteren“ Radikalen entdeckt, ist aber auch auf kurzlebige Radikale anwendbar. Es ist nur notwendig, dass die beiden beteiligten Radikale signifikant unterschiedliche Lebensdauern aufweisen (was der Fall ist, Lit. [27]): a) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159–1164; b) H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581–3610.
- [27] Die Lebensdauer einer α -Aminoalkyl-Radikals (Et₂NCHMe) und eines Phenylethynyl-Radikals ist etwa 700 ns bzw. 2 ns. Siehe: a) J. C. Scaiano, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 2851–2855; b) X. Gu, Y. Guo, F. Zhang, A. M. Mebel, R. I. Kaiser, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *436*, 7–14. Daher ist das α -Aminoalkyl-Radikal **14** langlebiger und die anfänglich bevorzugte Dimerisierung des Alkinylradikals stimmt voll mit dem mechanistischen Modell überein.

Eingegangen am 26. Dezember 2014,
veränderte Fassung am 24. Februar 2015
Online veröffentlicht am 30. März 2015