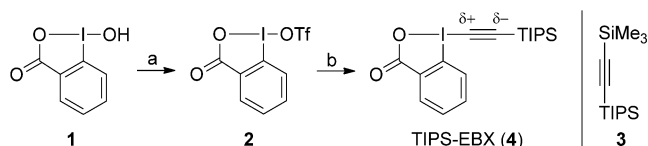


Ethynylbenziodoxolon (EBX): Alkinübertragung in umgekehrter Weise**

Johannes Kaschel und Daniel B. Werz*

Alkine · C-H-Aktivierung · EBX · Hypervalente Iodverbindungen · Rhodium

Hypervalente Iodverbindungen sind äußerst wirkungsvolle Reagentien für eine Vielzahl organischer Umsetzungen. Dazu zählen sowohl Oxidationen und Umlagerungen als auch Eielektronenübertragungs- und Radikalreaktionen, die zu Kohlenstoff-Kohlenstoff-, Kohlenstoff-Heteroatom- oder Heteroatom-Heteroatom-Bindungen führen.^[1a] Obwohl die Synthese eines alkylsubstituierten Derivats dieser Familie hoch potenter Reagentien – [(Triisopropylsilyl)ethynyl]benziodoxolon (TIPS-EBX (**4**), Schema 1) – bereits 1996 durch

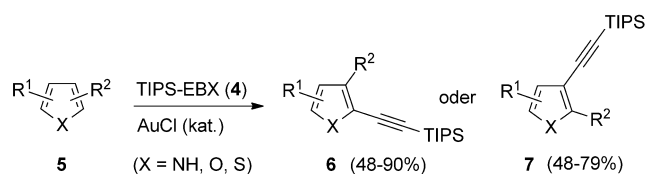


Schema 1. Synthese von TIPS-EBX (**4**). Reaktionsbedingungen: a) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf; 1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25 °C, 20 min; b) **3** (1.1 Äquiv.), Pyridin (1.1 Äquiv.), MeCN, 25 °C, 20 min.

Zhdankin et al. beschrieben wurde,^[1b] dauerte es bis ins Jahr 2009, dass seine ersten verblüffenden Anwendungen vorgestellt wurden. EBX-Reagentien liefern eine Alkineinheit mit umgekehrter Polarität, die bislang ungewöhnliche, aber äußerst nützliche elektrophile Alkinylierungen ermöglicht.^[2] Reagens **4** ist ausgehend von 2-Iodbenzoesäure einfach zugänglich; es ist bemerkenswert stabil und dennoch bereits bei Raumtemperatur hoch reaktiv. Im Folgenden werden einige der interessantesten Reaktionen besprochen, die in letzter Zeit mithilfe von Silyl-EBX- und neuentwickelten Alkyl-EBX-Reagentien verwirklicht werden konnten.

Als erste erkannte die Gruppe um Waser das große Potenzial von **4** und zeigte, dass dieses Reagens für C-H-Alkinylierungen von Pyrrolen und Indolen verwendet werden

kann. Der Schlüssel zum Erfolg dieser in guten Ausbeuten verlaufenden Umsetzungen war die Verwendung eines Gold(I)-Katalysators, der die Elektrophilie der Alkineinheit durch die π -Koordination an die Dreifachbindung zusätzlich erhöht.^[3a] Für den Mechanismus der Alkinübertragung werden mehrere Szenarien diskutiert. Entweder führt die π -Aktivierung zur Bildung von Vinylgoldkomplexen mit anschließender β -Eliminierung, oder aber es kommt zu einer Oxidation der Gold(I)-Spezies zu einem Gold(III)-Komplex, gefolgt von einer Arenmetallierung und abschließender reduktiver Eliminierung.^[3a] Weitere Untersuchungen ergaben, dass die Methode auch auf Thiophene, Benzothiophene^[3b] und Furane^[3c] angewendet werden kann und somit der Zugang zu zahlreichen präparativ wertvollen in 2- oder 3-Position ethinylierten Heteroarenen möglich wird (Schema 2).

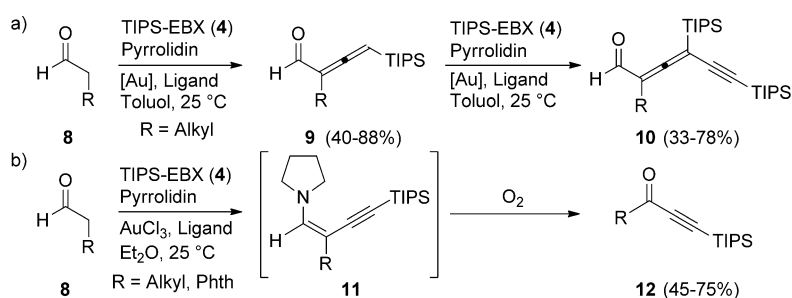


Schema 2. Goldkatalysierte Alkinylierungen von Heteroarenen unter Verwendung von **4** nach Waser et al. Reaktionsbedingungen: **4** (1.2 Äquiv.), 5 Mol-% AuCl, Et_2O oder MeCN, 25 °C oder 60 °C, 12–60 h. Für X = S war die Zugabe von Trifluoressigsäure (TFA; 1.2 Äquiv.) erforderlich.

Inspiziert durch diese Pionierarbeiten nutzte die Gruppe um Huang die Kombination von TIPS-EBX und einem Goldkatalysator für die Herstellung von α -Allenylaldehyden **9**, (γ -Alkynylallenyl)aldehyden **10**^[4a] und Inonen **12**^[4b] aus einfachen aliphatischen Aldehyden **8** (Schema 3). Die Allenineinheit wird durch die Umlagerung der entsprechenden Alkynylgruppe erhalten, die wiederum nur durch das gleichzeitige Einwirken von Pyrrolidin in der α -Position des Aldehyds angebracht werden kann. Dieser Zusatz ist im Zusammenspiel mit Sauerstoff auch für die Spaltung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung bei der Synthese der Inone **12** entscheidend. Als Mechanismus dieser Umsetzung wurde eine aerobe Oxidation des alkinylierten Enamins **11** mit anschließendem Zerfall des viergliedrigen 1,2-Dioxetan-Intermediats angenommen. Diese Annahme konnte durch die Isolierung des Nebenprodukts Pyrrolidin-1-carbaldehyd ge-

[*] Dr. J. Kaschel, Prof. Dr. D. B. Werz
Technische Universität Braunschweig
Institut für Organische Chemie
Hagenring 30, 38106 Braunschweig (Deutschland)
E-Mail: d.werz@tu-braunschweig.de
Homepage: <http://www.werzlab.de>

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, Postdoc-Stipendium für J. K. (2014–2015)) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Dozentenstipendium für D.B.W.).



Schema 3. Untersuchungen der Gruppe von Huang zur α -Alkynylierung von Aldehyden. Reaktionsbedingungen: a) **4** (1.0 Äquiv.), 20 Mol-% Pyrrolidin, 10 Mol-% AuCl oder AuCl₃, 20 Mol-% Ligand (2,2'-Bipyridin oder Phenanthrolin), 24 h; b) **4** (1.0 Äquiv.), Pyrrolidin (1.0 Äquiv.), 10 Mol-% AuCl₃, 20 Mol-% Ligand (4,5-Diazafluoren-9-on), O₂, 40 °C, 10 h. Phth = Phthaloyl.

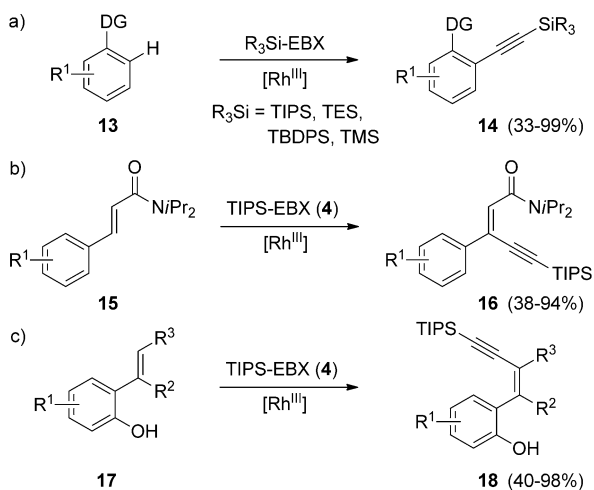
stützt werden. Es zeigte sich, dass Inone des Typs **12** ideale Substrate für die Synthese von Cyclohexanonen, Pyrazolen und Pyrimidinen sind, während Allenale des Typs **10** für die effiziente Herstellung von trisubstituierten Furanen genutzt werden können.^[4]

Forschungsgruppen, die sich mit der Funktionalisierung von elektronisch nicht aktivierten π -Systemen beschäftigen, konnten ebenfalls von der einzigartigen Reaktivität des EBX-Reagens profitieren. Diese Arbeiten ergaben, dass sich Rh^{III}-Komplexe für die gewünschten Umsetzungen am besten eignen (Schema 4).^[5] Die Reaktionen laufen dabei unter milden Bedingungen ab und tolerieren eine große Zahl unterschiedlicher Funktionalitäten. Als dirigierende Gruppe (DG) konnten dabei unter anderem Oxime, Nitrone, 2-Pyridine, 2-Pyrimidine und Amide verwendet werden. Für die endständige Alkynylierung von Styrolen war eine benachbarte Hydroxygruppe wie in **17** unerlässlich.^[5d] Ein plausibler Reaktionsverlauf beinhaltet die Bildung von Rhodacyclen

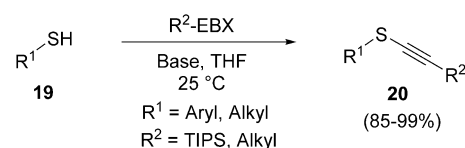
durch Metallierung/Deprotonierung, die effektiv zu einer C-H-Aktivierung führt. Ein regioselektiver Einschub der Alkineinheit von EBX in die Rh-C-Bindung, gefolgt von einer α -Eliminierung der 2-Iodbenzoesäure und einer Umlagerung, liefert die neue C_{sp}-C_{sp}-Bindung.

Die umgekehrte Polarität der Alkineinheit von EBX-Reagentien ermöglichte auch die elektrophile Alkynylierung von Thiolen **19** und somit den Aufbau von sehr elektronenreichen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen (Schema 5).^[6] Gewöhnlich werden solche Verbindungen durch die Reaktion von lithiierten Alkinen mit organischen Thiocyanaten aufgebaut.^[7] Die äußerst milden Reaktionsbedingungen dieser neuartigen Reaktion ermöglichen die Herstellung von fluorophormarkierten Biomolekülen, da die erhaltenen Produkte vorzüglich für die Klickchemie geeignet sind.^[6]

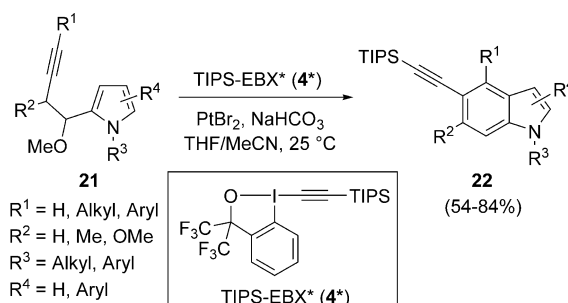
Vor kurzem zeigte die Gruppe um Waser, dass modifizierte EBX-Reagentien sogar für Dominocyclisierungen zum Aufbau von C5-alkinylierten Indolen **22** aus einfach zugänglichen Pyrrolen des Typs **21** genutzt werden können (Schema 6). Diese hochkomplexen Reaktionen wurden durch ein



Schema 4. Alkynylierungen von nichtaktivierten Benzol- und Styrolerivaten. Reaktionsbedingungen: a) **4** (1.1 Äquiv.), 2 Mol-% [{RhCp*Cl₂}₂], NaOAc (1.1 Äquiv.), DCE, 25 °C, 12 h^[5a] oder R₃Si-EBX (1.1 Äquiv.), 2 Mol-% [{RhCp*Cl₂}₂], 10 Mol-% Zn(OTf)₂, DCE, 25 °C, 16 h^[5b] oder **4** (2.0 Äquiv.), 10 Mol-% [RhCp*(MeCN)₃](SbF₆)₂, CH₂Cl₂, 80 °C, 16 h (ebenso für b).^[5c] c) **4** (1.2 Äquiv.), 2.5 Mol-% [{RhCp*Cl₂}₂], Diisopropylethylamin (DIPEA; 1.5 Äquiv.), MeCN, 25 °C, 2 h.^[5d] DCE = 1,2-Dichlorethan, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TES = Triethylsilyl.



Schema 5. Alkynylierungen von Thiolen. Reaktionsbedingungen: R²-EBX (1.1 Äquiv.), Base (1,1,3,3-Tetramethylguanidin; 1.2 Äquiv.), 5 min.



Schema 6. Indolsynthese mithilfe eines EBX-Derivats. Reaktionsbedingungen: **4*** (2.0 Äquiv.), 10 Mol-% PtBr₂, NaHCO₃ (2.0 Äquiv.), 72–120 h.

Platinsalz katalysiert, das vermutlich die Dreifachbindung des Substrats aktiviert und so die Bildung des Indols verursacht. Abschließend wird die elektrophile Dreifachbindung von EBX auf das gebildete Aren übertragen. Die somit zugänglichen Indole sind wertvolle Synthesebausteine, die durch andere Methoden nicht so einfach erhalten werden können. Bei klassischen C-H-Funktionalisierungsstrategien würden immer bevorzugt C2- oder C3-substituierte Produkte gebildet. Mit der Methode von Waser et al. sind hingegen auch die entsprechenden C6-alkinylierten Indole ausgehend von C3-substituierten Pyrrolen herstellbar.^[8]

EBX-Reagentien sind in den letzten Jahren stark in den Fokus der Organiker gerückt, denn Umsetzungen mit ihnen können bei bedeutend mildernden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, als für elektrophile Alkinylierungen unter Verwendung von oft sehr instabilen oder toxischen halogensubstituierten Acetylenen erforderlich sind. EBX-Reagentien sind schnell aus günstiger 2-Iodbenzoesäure zugänglich, stabil und einfach zu handhaben. TIPS-EBX (**4**) ist sogar kommerziell erhältlich. Man kann gespannt sein, welche Anwendungen EBX-Derivate in Zukunft noch erfahren werden. Eine diastereo- und enantioselektive elektrophile Übertragung von Alkynyleinheiten auf sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome wäre hierbei besonders wünschenswert.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8876–8878
Angew. Chem. **2015**, *127*, 9002–9004

[1] a) V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2013**; b) V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. P.

Krasutsky, J. T. Bolz, A. J. Simonsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547–6551.

- [2] Übersichten zu elektrophilen Alkinylierungen: a) J. P. Brand, D. F. González, S. Nicolai, J. Waser, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102–115; b) J. P. Brand, J. Waser, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4165–4179.
- [3] a) J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346–9349; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9510–9513; b) J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7304–7307; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7462–7465; c) Y. Li, J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6743–6747; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6875–6879.
- [4] a) Z. Wang, X. Li, Y. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14219–14223; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14469–14473; b) Z. Wang, L. Li, Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12233–12236.
- [5] a) C. Feng, T.-P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2722–2726; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2760–2764; b) F. Xie, Z. Qi, S. Yu, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4780–4787; c) K. D. Collins, F. Lied, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4459–4461; d) P. Finkbeiner, U. Kloeckner, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4949–4952; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5033–5036.
- [6] a) R. Frei, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9620–9623; b) R. Frei, M. D. Wodrich, D. P. Hari, P.-A. Borin, C. Chauvier, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16563–16573.
- [7] D. B. Werz, R. Gleiter, F. Rominger, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2945–2952.
- [8] Y. Li, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5438–5442; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5528–5532.

Eingegangen am 15. April 2015
Online veröffentlicht am 14. Juli 2015