

**Scheme 1.** Cycloaddition von Isobenzopyrylium-Intermediaten mit Alkynen ( $R^1$  bis  $R^4 = \text{H}$ , Alkyl, Aryl oder  $R^2-R^3 = \text{Verbindungseinheit}$  für intramolekulare Reaktion; E = Elektrophil, entweder ein Proton oder  $\text{AuCl}_3$ ).

Cycloadditionen und Dominoreaktionen

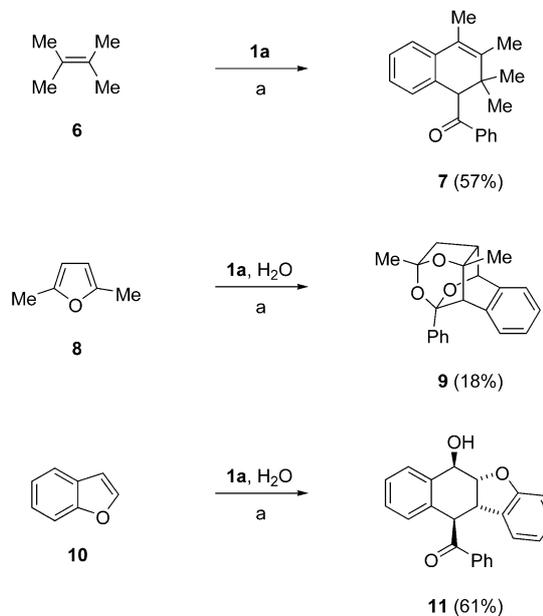
**Gold(III)-chlorid-katalysierte Dominoprozesse mit intermediären Isobenzopyrylium-Kationen\*\***

Gerald Dyker,\* Dirk Hildebrandt, Jianhui Liu und Klaus Merz

Wegen ihres Synthesepotenzials sind elektrophile Cyclisierungen von Phenylacetylenen mit einer Carbonyl<sup>[1]</sup> oder einer Imino-Gruppe<sup>[2,3]</sup> in *ortho*-Position ein aktuelles Forschungsgebiet. Diese Reaktionen profitieren offenbar energetisch von der Bildung heteroaromatischer Isobenzopyrylium-Salze oder Isochinoline.<sup>[4]</sup> Nach Swager und Tovar<sup>[1]</sup> sind stark saure Reaktionsbedingungen für die stöchiometrische Bildung der Isobenzopyrylium-Salze erforderlich. Kürzlich fanden wir, dass in einem speziellen Fall schwach saure Bedingungen ausreichend waren, um einen Dominoprozess einzuleiten: Auf die Bildung eines Isobenzopyrylium-Kations folgte eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit einer Alkinylfunktion.<sup>[5]</sup> Mit  $\text{AuCl}_3$ <sup>[6]</sup> als Katalysator gelang Yamamoto et al.<sup>[7]</sup> ein analoger Prozess, der über eine intermole-

kulare Diels-Alder-Reaktion effizient zu hochsubstituierten Naphthalinen führte (Schema 1).

Unter der Annahme, dass der abschließende Aromatisierungsschritt für die Effizienz des Dominoprozesses nicht entscheidend ist, testeten wir Olefine und elektronenreiche Heteroarene als besonders interessante Reaktionspartner. Diese sollten entweder als Nucleophile oder als Dienophile reagieren und durch Bildung stereogener Zentren für eine strukturelle Vielfalt der Endprodukte sorgen. Tetramethylethen (**6**) reagiert als elektronenreiches und sterisch leicht gehindertes Dienophil unter Cycloaddition (Schema 2). Die



**Scheme 2.**  $\text{AuCl}_3$ -katalysierte Reaktionen von 2-Alkynylbenzaldehyd **1a** ( $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ) mit Alken- und Heteroarene-Dienophilen; Reaktionsbedingungen: a) 1 Äquiv. **1a**, 3 Mol-%  $\text{AuCl}_3$ , Acetonitril, 3 h, 80 °C.

[\*] Prof. Dr. G. Dyker, D. Hildebrandt, Dr. J. Liu, Dr. K. Merz  
Fakultät für Chemie  
Ruhr-Universität Bochum  
Universitätsstraße 150, 44780 Bochum (Deutschland)  
Fax: (+49) 234-32-14353  
E-mail: gerald.dyker@rub.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Bildung des Dihydronaphthalins **7** als Endprodukt wird mechanistisch durch Wagner-Meerwein-Umlagerung des Intermediates **18** erklärt (Schema 4).

Bemerkenswert ist der Vergleich von 2,5-Dimethylfuran (**8**) und Benzo[*b*]furan (**10**). Beide Verbindungen sind bekannt als elektronenreiche Dienophile für Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf.<sup>[8]</sup> Bei beiden Reaktionen wurden geringe Mengen Wasser zugefügt. Dies führte im ersten Fall zur Bildung des faszinierenden zweifachen Acetals **9**, im zweiten Fall zum sekundären Alkohol **11**. Die Identifizierung der Produkte erfolgte durch 2D-NMR-Spektroskopie<sup>[9]</sup> bzw. durch Kristallstrukturanalyse (Abbildung 1).<sup>[10]</sup>

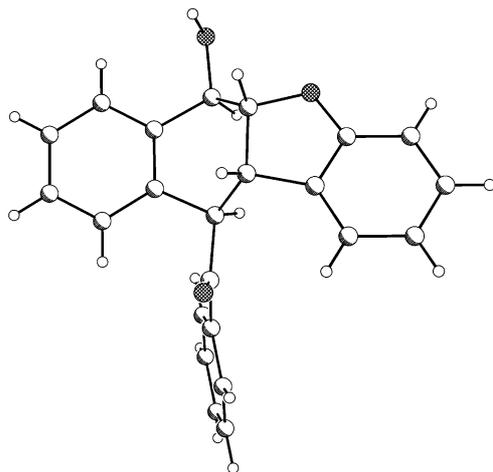
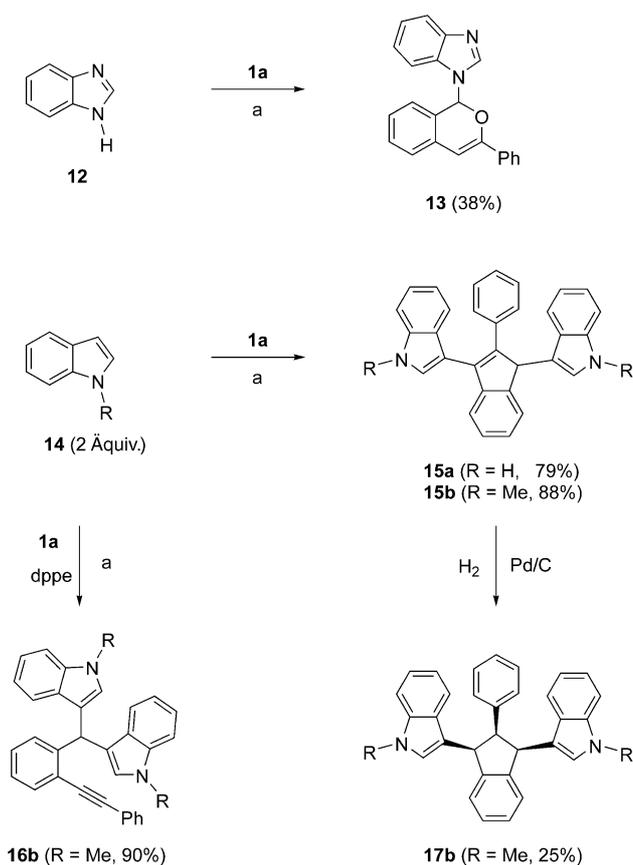


Abbildung 1. Struktur von **11** im Kristall.

Die Käfigverbindung **9** könnte durch doppelte transannulare Acetalisierung aus dem sekundären Alkohol **19** entstanden sein. Die direkte Addition eines Hydroxidions an das Carbonyl-Kohlenstoffatom des primären Cycloaddukts **20**, gefolgt von nur einem Acetalisierungsschritt, ist eine alternative Erklärung (Schema 4). Zieht man die beobachtete Stereo- und Regioselektivität in Betracht, so werden die Unterschiede zwischen 2,5-Dimethylfuran (**8**) und Benzo[*b*]furan (**10**) als Reaktionskomponenten offensichtlich: Im ersten Fall wird ein *endo*-Diels-Alder-Produkt vom Typ **20** als reaktive Zwischenstufe gebildet, im zweiten Fall ein *exo*-Diels-Alder-Produkt **21** – darüber hinaus mit entgegengesetzter Regioselektivität.

Die Organogold-Intermediate **20** und **21** werden unter der Annahme vorgeschlagen, dass das Goldatom tatsächlich das Lewis-acide Zentrum des Katalysators ist; andererseits legt die Kombination von Wasser und AuCl<sub>3</sub> als Reaktionskomponenten nahe, dass es sich um einen „einfachen“ Fall von protischer Katalyse handeln könnte. Während HAuCl<sub>4</sub> ein ähnlich aktiver Katalysator für die Bildung von **11** ist, versagen HClO<sub>4</sub>, HCl, *para*-Toluolsulfonsäure und Trifluoressigsäure als Katalysatoren völlig.

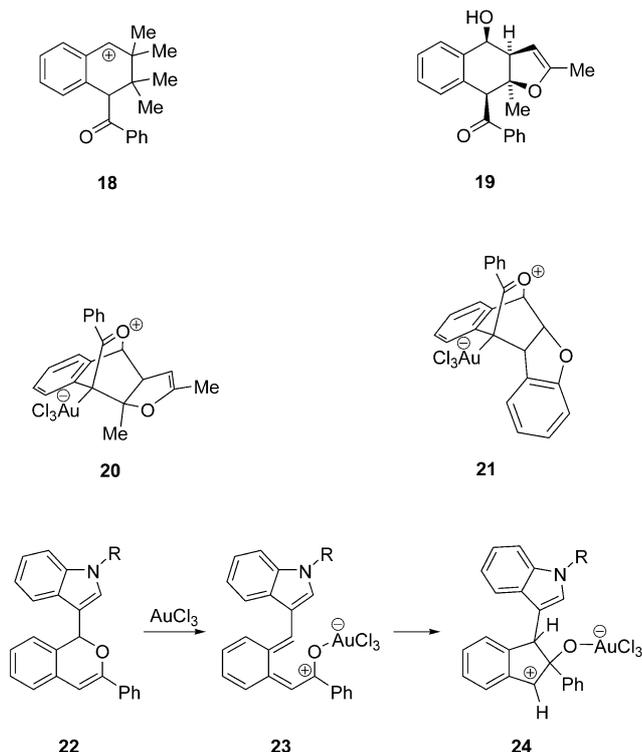
Benzimidazol (**12**) fängt das intermediäre Pyrylium-Kation offenbar nucleophil unter Bildung des N,O-Acetals **13** ab (Schema 3).<sup>[11]</sup> Überraschenderweise werden mit Indolen **14** als Reaktionskomponenten substituierte Indene **15** als



Schema 3. AuCl<sub>3</sub>-katalysierte Reaktionen von 2-Alkynylbenzaldehyd **1a** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph) mit nucleophilen Heteroarenen; Reaktionsbedingungen: a) 1 Äquiv. **1a**, 3 Mol-% AuCl<sub>3</sub>, Acetonitril, 3 h, 80°C.

1:2-Produkte mit ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Außer durch vollständige Charakterisierung mit spektroskopischen Methoden einschließlich 2D-NMR-Spektroskopie wurde die Struktur von **15b** auch durch eine chemische Reaktion bestätigt: Die katalytische Hydrierung ergab erwartungsgemäß das Indan **17b**, in dem die Indol-Substituenten symmetrische Positionen einnehmen. Die NMR-Spektren von **17b** sind daher viel übersichtlicher als diejenigen des Ausgangsmaterials **15b**. In Gegenwart des zweizähligen Phosphanliganden Bis(diphenylphosphanyl)ethan (dppe) verläuft die Reaktion anders: Die Alkynylfunktion von **1** wird nicht angegriffen, stattdessen führt eine doppelte Friedel-Crafts-artige Alkylierung zu **16b**. Wahrscheinlich verhindert der Phosphanligand die Wechselwirkung des Metallzentrums mit der Alkynylfunktion – dieser Reaktionsschritt ist daher beim AuCl<sub>3</sub>-katalysierten Prozess als unabdingbar für die Cyclisierung zum Pyrylium-Salz anzusehen.

Um die Bildung der Indene **15** zu erklären, postulieren wir in Analogie zu **13** das Intermediat **22** (Schema 4). Die Wechselwirkung mit dem Katalysator sollte dann zu dem *ortho*-chinoidartigen Zwitterion **23** führen, das eine der Nazarov-Reaktion<sup>[12]</sup> verwandte Elektrocyclisierung einget, die zusätzlich von der Rearomatisierung profitiert. Das Benzylkation **24** dürfte durch ein zweites Äquivalent des nucleophilen Indols **14** abgefangen werden. Hydrolyse und



**Schema 4.** Einige Schlüsselintermediate der AuCl<sub>3</sub>-katalysierten Dominoprozesse.

Eliminierung eines Äquivalents Wasser führen schließlich zum Endprodukt **15**.

Gegenwärtig untersuchen wir die Gold-katalysierte Bildung von Isobenzopyrylium-Kationen mit anschließenden intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen mit olefinischen Einheiten. Diese Dominoprozesse sollten einen stereoselektiven Zugang zu hoch funktionalisierten Polycyclen ermöglichen.<sup>[14]</sup>

Eingegangen am 17. Juni 2003 [Z52160]

Online veröffentlicht am 1. September 2003

**Stichwörter:** Alkine · Cycloadditionen · Elektrocyclische Umlagerungen · Gold · Homogene Katalyse

- [1] R. Tovar, T. M. Swager, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6499–6504.
- [2] A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto, *Synthesis* **1999**, 306–311.
- [3] Die Bildung von Isochinolininen aus *N*-*tert*-Butyliminen kann durch Silber- oder Palladium-katalysierte Prozesse erreicht werden: Q. Huang, J. A. Hunter, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437–3444, zit. Lit.
- [4] Die Palladium-katalysierte Cyclisierung verwandter Acetale führt zu Indenolethern: I. Nakamura, G. B. Gabajracharya, Y. Mizushima, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4504–4507; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4328–4331.
- [5] G. Dyker, W. Stirner, G. Henkel, M. Köckerling, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7457–7458.
- [6] Aktuelle Beispiele für AuCl<sub>3</sub> als Katalysator: a) G. Dyker, *An Eldorado for Homogeneous Catalysis*, in *Organic Synthesis*

*Highlights V* (Hrsg.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) 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; c) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11 553–11 554; d) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3769–3771; e) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *Catal. Today* **2002**, *72*, 19–27; f) J. W. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5809–5812; g) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537–2538.

- [7] N. Asao, K. Takahashi, S. Lee, T. Kasahara, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12 650–12 651.
- [8] a) W. E. Noland, B. L. Kedrowski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 596–603; b) C.-H. Chen, P. D. Rao, C.-C. Liao, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13 254–13 255; c) M. S. Raasch, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 867–870.
- [9] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig spektroskopisch charakterisiert. Die Struktur von **9** wurde unter Einbeziehung des HMBC- und des HMQC-Spektrums ermittelt; wegen der käfigartigen Struktur ist die relative Konfiguration durch die Konnektivität bestimmt.
- [10] Kristallstrukturanalyse von **11**: C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, M<sub>r</sub> = 342.37, monoklin, Raumgruppe P2<sub>1</sub>/n, a = 11.285(7), b = 4.951(3), c = 30.721(18) Å, β = 92.010(10), V = 1715.5(17) Å<sup>3</sup>, Z = 4, max. 2θ = 50.20, 2521 gemessene Intensitäten, 219 Parameter, μ = 0.087 mm<sup>-1</sup>, R1 = 0.0675 für 1458 beobachtete Intensitäten (I > 2σ(I)), wR2 = 0.1813 für alle Intensitäten. Die Intensitäten wurden mit einem AXS-Flächenzähler SMART 1000 (MoK<sub>α</sub>-Strahlung, λ = 0.71707 Å, T = 213 K) von Bruker gemessen. Strukturlösung erfolgte mit Direkten Methoden (SHELXS 97<sup>[13]</sup>), Verfeinerung gegen F<sup>2</sup> mit allen gemessenen Reflexen (SHELXL 97<sup>[13]</sup>) für alle Nichtwasserstoffatome mit anisotropen Temperaturfaktoren. Die Positionen der Wasserstoffatome H1 und H7–H10 wurden ermittelt und isotrop verfeinert. Die Lagen der restlichen Wasserstoffatome wurden berechnet und nach dem Reitermodell mit festen isotropen Temperaturfaktoren berücksichtigt (C–H = 0.98–0.99 Å, U<sub>iso</sub>(H) = 1.5 U<sub>iso</sub>(C)). CCDC-212559 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [11] Verwandte Reaktionen mit Palladiumacetat oder Bortrifluorid als Katalysatoren in Gegenwart von C- und O-Nucleophilen: N. Asao, T. Nogami, K. Takahashi, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764–765.
- [12] a) D. A. Smith, C. W. Ulmer II, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4118–4121; b) S. Giese, F. G. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8393–8396.
- [13] a) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, Universität Göttingen, **1997**; b) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Program for Crystal Structure Refinement, Universität Göttingen, **1997**.
- [14] Nach Einreichung erhaltene Informationen: Eine analoge Sequenz aus Bildung eines Isobenzopyrylium-Kations und anschließender Diels-Alder-Reaktion mit Olefinen wird durch Kupfer(II)-triflat hervorragend katalysiert: N. Asao, T. Kasahara, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3628–3630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3504–3506; auch Iodoniumionen können die Bildung von Isobenzopyrylium-Kationen initiieren: J. Barluenga, H. Vázquez-Villa, A. Ballesteros, J. M. González, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9028–9029.