

# Goldkatalysierte Cycloisomerierung von Eninen

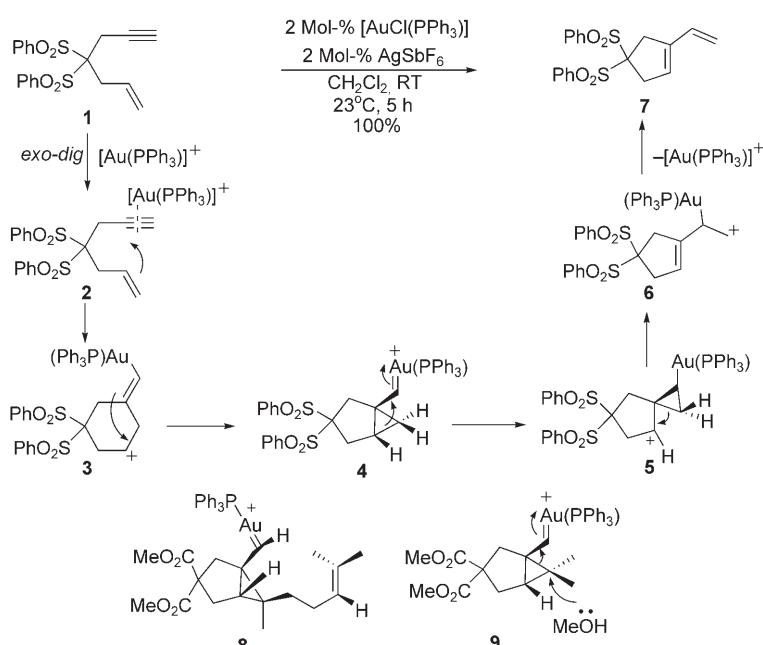
Shengming Ma,\* Shichao Yu und Zhenhua Gu

**Stichwörter:**

Alkohole · Cycloisomerisierungen · Enine · Gold · Homogene Katalyse

Gold ist ein „weiches“ Übergangsmetall, das eine hohe elektrophile Affinität zu Alkinen, Arenen, Allenen und sogar zu Alkenen aufweist. Gleichzeitig kann es Elektrophile als Lewis-Säure aktivieren.<sup>[1a,b]</sup> Kohlenstoff-Gold-Bindungen sind protolyseempfindlich, gehen aber nur widerstrebend  $\beta$ -Hydrideliminierungen ein. Goldkatalysierte Reaktionen verlaufen im Allgemeinen unter milden Bedingungen und können in Gegenwart von Wasser oder sogar in Wasser als Lösungsmittel ausgeführt werden.<sup>[1]</sup> Zu den neuen Entwicklungen auf diesem Gebiet<sup>[2]</sup> zählt auch die goldkatalysierte Cycloisomerisierung von Eninen, die in diesem Highlight beschrieben wird.

Die Cycloisomerisierung von 1, *n*-Eninen hat sich als einfaches Eintopfverfahren bei der Synthese verschiedenartiger cyclischer Verbindungen bewährt. Die Reaktionen werden durch eine breite Auswahl an Übergangsmetallkomplexen in katalytischer oder stöchiometrischer Weise vermittelt.<sup>[3]</sup> Echavarren und Mitarbeiter zeigten in bahnbrechenden Beiträge, dass sich  $\text{Au}^+$  als vielseitiger Katalysator zur intramolekularen Enin-Metathese von Substraten mit einer terminalen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung eignet (Schema 1).<sup>[3c,4]</sup> Mit der Zwischenstufe **4**, die durch den nucleophilen Angriff der C=C-Bindung auf die terminale C-C-Dreifachbindung entsteht, wurde ein Hauptintermediat vorgeschlagen, wie es



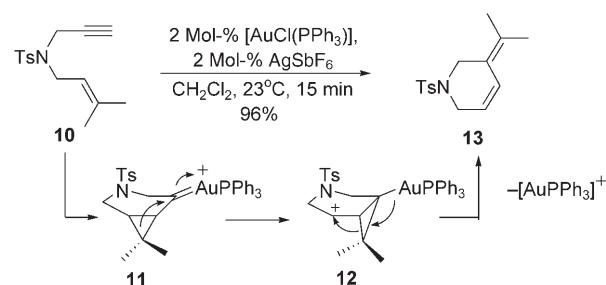
Schema 1.

bei ähnlichen Reaktionen mit anderen elektrophilen Übergangsmetallen wie Platin,<sup>[5,6]</sup> Rhodium<sup>[6,7]</sup> und Ruthenium<sup>[7]</sup> üblich ist. Zwischenstufen wie **8** und **9** gehen eine intramolekulare Cyclopropanierung mit einer weiteren C-C-Doppelbindung ein oder lassen sich durch die nucleophile Addition von MeOH abfangen (Schema 1).<sup>[5,7]</sup> Eine asymmetrische Variante dieser Cycloisierung lieferte unter Einsatz chiraler Liganden mäßige Enantioselektivitäten.<sup>[6]</sup>

Dagegen ergab die Reaktion von Enin **10**, dessen Brücke ein tosyliertes Stickstoffatom enthält, mit

$[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{SbF}_6$  das Methylenecyclohexen-Derivat **13**. Hierbei wurde in den Zwischenstufen **11** und **12** jeweils eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung des Cyclopropanrings gespalten (Schema 2).<sup>[4]</sup>

Solche Metalcarben-Zwischenstufen können ebenfalls aus Substraten



Schema 2. Ts = Toluol-4-sulfonyl.

[\*] Prof. Dr. S. Ma, Dr. S. Yu, Z. Gu  
State Key Laboratory of Organometallic Chemistry  
Shanghai Institute of Organic Chemistry  
Chinese Academy of Sciences  
354 Fenglin Lu, Shanghai 200032 (China)  
Fax: (+86) 21-6416-7510  
E-mail: masm@mail.sioc.ac.cn

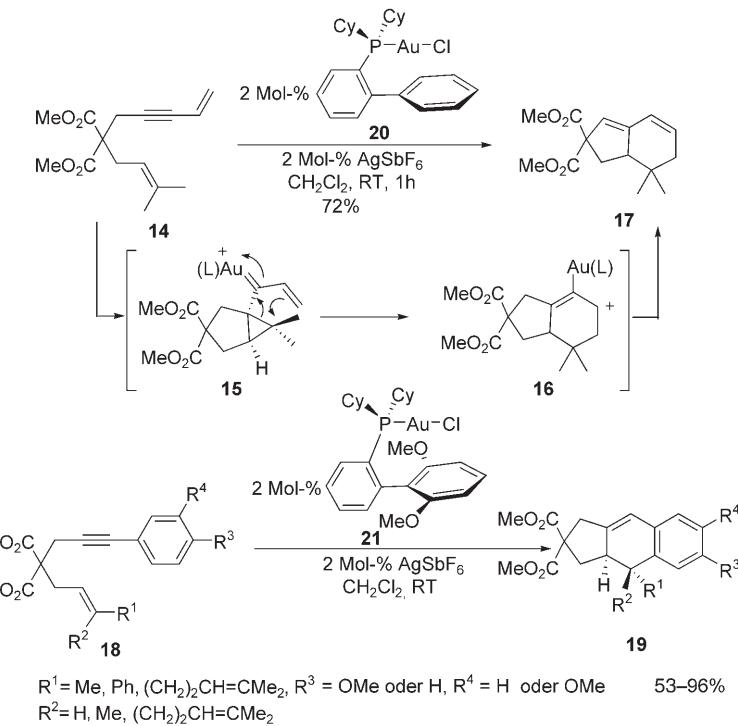
gebildet werden, die eine vinyl- oder arylsubstituierte C-C-Dreifachbindung tragen. So lieferte die Umsetzung von 1,8-Dien-3-in **14** mit je 2 Mol-% Goldkomplex **20** und  $\text{AgSbF}_6$  das Hydrindan **17**; 1-Aryl-6-enin **18** ergab analog mit **21** das tricyclische Produkt **19**. An diesem intramolekularen Prozess sind die Goldcarben-Einheit, die C-C-Doppelbindung und eine C-C-Bindung im dreigliedrigen Ring von Intermediat **15** beteiligt (Schema 3).<sup>[4b,8]</sup>

Zhang und Kozmin beobachteten, dass das freie Elektronenpaar des Sauerstoffatoms im Cyclopropyl-Goldcarben **23** eine Reihe von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsspaltungen auslöst, die zur Bildung des 1,4-Cyclohexadiens **27** führten. Vermutlich stabilisiert die Silylgruppe dabei die Oxo-carbenium-Zwischenstufe **24**, denn das Enin **28** ohne diese Silylgruppe reagierte mit 20 Mol-%  $\text{AuCl}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter 1,2-Wasserstoffverschiebung der Metallcarben-Zwischenstufe **30** zu 5-Methyl-3-propylbicyclo[3.1.0]hex-2-en (**29**) (Schema 4).<sup>[9]</sup> Ähnliche Reaktionswege bei Metallcarbenen beobachteten auch Fürstner et al. und Gagosc<sup>[10]</sup> sowie Toste et al.<sup>[11]</sup>

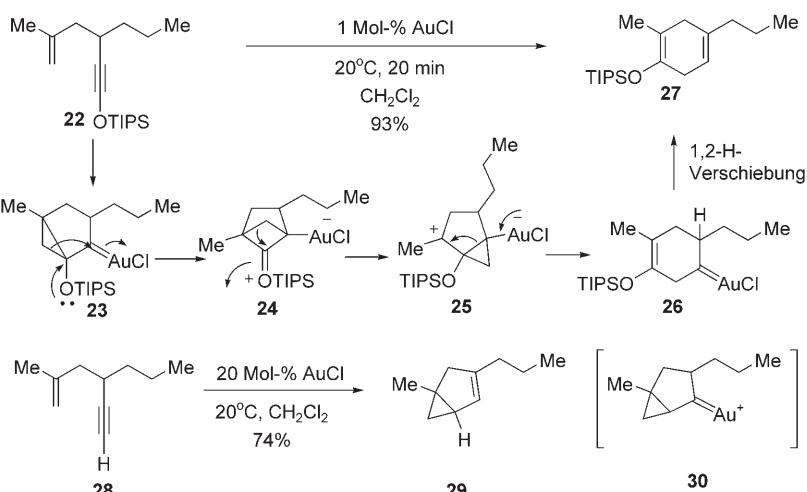
Wie Dankwardt bemerkte, stellt die goldvermittelte Cyclisierung des (*o*-Alkinylphenyl)vinylsilylethers **31** eine wirksame Methode zum Aufbau des Naphthalin-Derivats **35** dar. Die Vinylgold-Zwischenstufe **33** entsteht dabei durch nucleophile Addition<sup>[11,12]</sup> des Enolsilylethers an die goldkoordinierte Dreifachbindung (Schema 5).<sup>[13]</sup>

Sherry und Toste beobachteten, dass die Propargylvinylether **36** in Gegenwart einer katalytischen Menge an  $[(\text{AuPPh}_3)_2\text{O}]\text{BF}_4$  eine Gerüstumlagerung zu 3,4-Allenolen **39** eingehen. Ein nucleophiler Angriff der Vinylether-Einheit auf die koordinierte C-C-Dreifachbindung ergibt die Zwischenstufe **38**, von der aus eine  $\beta$ -Heteroatomeliminierung mit anschließender Reduktion zum Produkt führt. Bei den Reaktionen der enantiomerenangereicherten Propargylvinylether **40** wird der Enantiomerenüberschuss vollständig auf das Produkt **41** übertragen (Schema 6).<sup>[14]</sup>

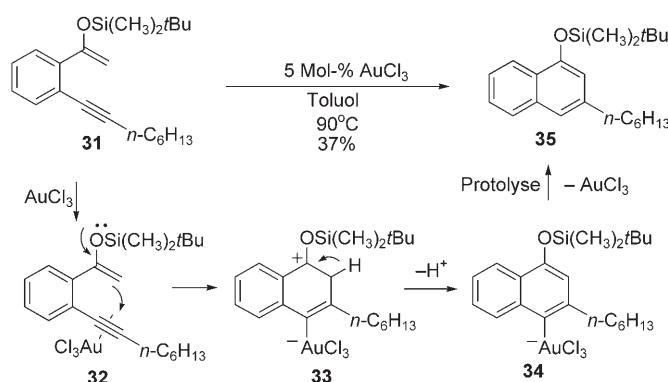
Bicyclo[3.1.0]hexanon **47** wurde aus dem Propargylacetat **42** erzeugt, (Schema 7). Die Koordination der C-C-Dreifachbindung an den kationischen Gold(I)-Komplex erleichtert den intra-



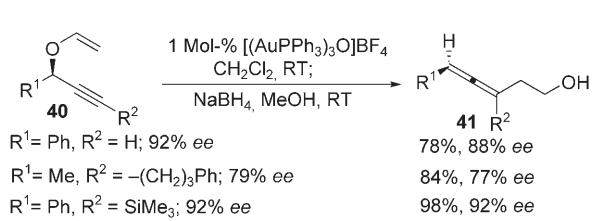
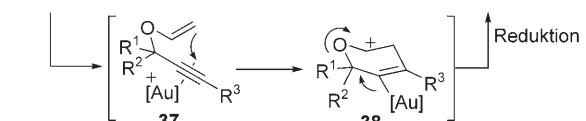
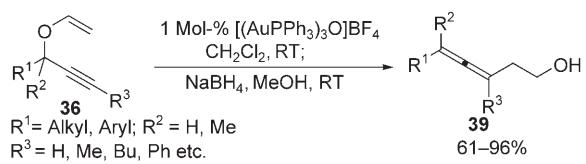
Schema 3. Cy = Cyclohexyl.



Schema 4. TIPS = Triisopropylsilyl.



Schema 5.



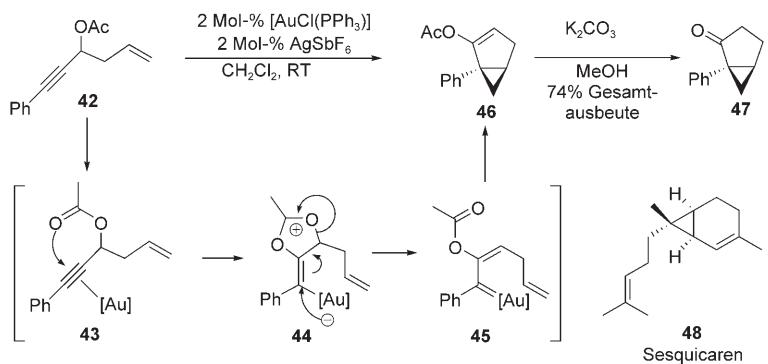
**Schema 6.**

molekularen nucleophilen Angriff des Carbonylsauerstoffatoms der Estergruppe auf die Dreifachbindung. Dies führte zu einer zwitterionischen Vinylgold-Zwischenstufe **44**, die durch die nachfolgende Spaltung der C-O-Bindung in das neuartige Carben-Intermediat **45** umgewandelt wurde. Eine intramolekulare Cyclopropanierung ergab dann den bicyclischen Vinylester **46**.<sup>[10,15]</sup> Diese milde und effiziente Umwandlung war der Schlüsseleinschritt in der diastereoselektiven Totalsynthese des Naturstoffs Sesquicarene (**48**).<sup>[16]</sup> Die goldkatalysierte Gerüstumlagerung verläuft stereospezifisch, sodass die Konfiguration des eingesetzten Alkens auf die Cyclopropan-Einheit des Produkts übertragen wird.

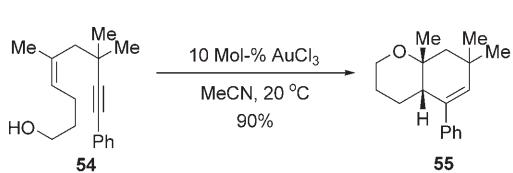
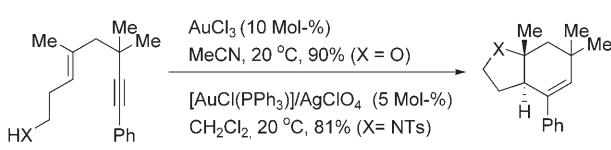
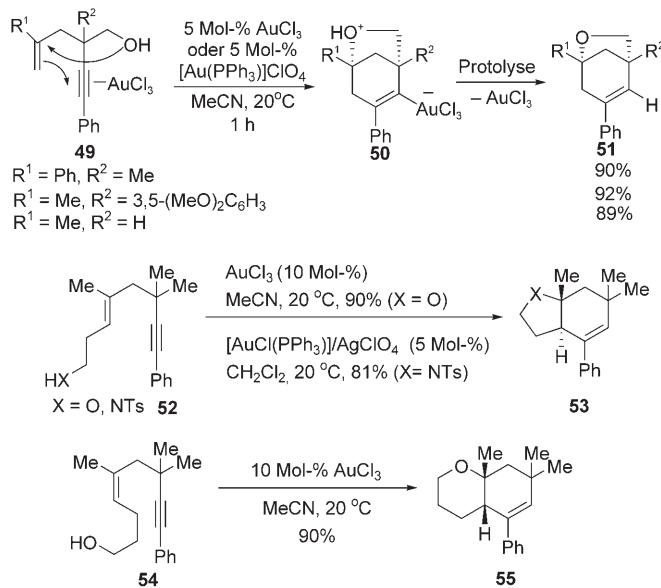
Die Cycloisomerisierung von 1-Ethynyl-2-propenylpivaloaten mit 2–5 Mol-%  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{OTf}$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$  bei Raumtemperatur führte in ähnlicher Weise zu 2-Cyclopentenonen und bicyclischen 2-Cyclopentenon-Derivaten mit Ausbeuten von 45–85%.<sup>[17]</sup> Die Reaktionen umfassten eine intramolekulare Nazarov-artige Cyclisierung von ähnlich aufgebauten Vinylgold(i)-Spezies, die Eliminierung eines kationischen Gold(i)-Fragments und eine abschließende Hydrolyse. Für enantiomerenangereicherte Propargylpivaloate war mit 5 Mol-%  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{SbF}_6$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$  bei  $-20^\circ\text{C}$  ein hervorragender Chiralitätstransfer zu beobachten. Darin zeigt sich, dass die Reaktionen über Vinylgold(i)-Intermediate verlaufen und nicht über Goldcarben-Spezies.<sup>[17]</sup>

Kozmin und Mitarbeiter bemerkten, dass katalytische Mengen  $\text{AuCl}_3$  die doppelte Cyclisierung der 1,5-Enine **49** zu den Zwischenstufen **50** auslösen,<sup>[12,18]</sup> deren anschließende Protolyse die heterobicyclischen Produkte **51** liefert. Diese doppelte Cyclisierung verläuft bemerkenswert diastereoselektiv (Schema 8): Verbindung **52** mit einer *E*-Alken-Einheit ergibt das *trans*-oxabicyclische Produkt **53**, während Verbindung **54** mit einer *Z*-Alken-Einheit ausschließlich das *cis*-oxabicyclische Produkt **55** hervorbringt. Gleichermaßen verhält sich das Tosylamin-Derivat in Gegenwart von  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{ClO}_4$  als Katalysator.<sup>[19]</sup>

Durch die Goldkatalyse erschließen sich der organischen Synthese neue Perspektiven. Der große Anwendungsbereich und die hohe Effizienz sowie die milden Bedingungen der goldkatalysierten Reaktion von Eninen erscheinen besonders reizvoll hinsichtlich der Synthese von komplexen oder auf anderem Wege nicht zugänglichen Produkten. Dringend notwendig ist nach wie vor eine Charakterisierung der Reaktionszwischenstufen, sodass plausible Mechanismen vorgeschlagen und Katalyseszyklen aufgestellt werden können. Das vorliegende Highlight soll eine Grundlage für die Entwicklung neuer Reaktionen bieten.



**Schema 7.**



**Schema 8.**

- [1] Neuere Übersichten zu goldkatalysierter Oxidation, Carbonylierung, Aldolreaktion, Hydroarylierung, Hydratisierung, Hydroaminierung und intramolekulare Cyclisierung: a) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, 37, 51; b) A. Arcadi, S. Di Giuseppe, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 795; c) G. Dyker, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4237; d) D. E. De Vos, B. F. Sels, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 30; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 30; e) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, 36, 3; f) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 387; Allgemeines zur Organogoldchemie: g) R. J. Puddephatt in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Bd. 2, 1. Aufl. (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 765; h) R. J. Puddephatt, *The Chemistry of Gold*, Elsevier, Amsterdam, **1978**.
- [2] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6990.
- [3] Neuere Übersichten zu Cycloisomerisierungen: a) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813; b) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Picketton, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2067; c) C. Bruneau, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2328.
- [4] a) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2402; b) N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4133.
- [5] a) M. Méndez, M. P. Muñoz, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11549; b) M. Méndez, M. P. Muñoz, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10511; c) A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6785; d) A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11863; e) C. Nevado, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3191; f) L. Charrault, V. Michelet, R. Taras, S. Gladiali, J.-P. Genêt, *Chem. Commun.* **2004**, 850.
- [6] M. P. Muñoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2005**, 24, 1293.
- [7] N. Chatani, K. Kataoka, S. Murai, N. Furukawa, Y. Seki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9104.
- [8] C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6178.
- [9] L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11806.
- [10] V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8654; ein aktuelles Beispiel: F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4129.
- [11] M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10858.
- [12] Typische Beispiele für die goldkatalysierte Addition von Nucleophilen an Alkine: a) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, 25, 297; b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729; c) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2013; d) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975; e) R. Lok, R. E. Leone, A. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3289; f) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415; g) T. E. Müller, A.-K. Pleier, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 583; h) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4745; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4563; i) R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11925; j) J. P. Markham, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9708; k) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5464; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5350; l) M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Aschi, G. Bianchi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2265; m) S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9976; n) D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11260.
- [13] J. W. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5809.
- [14] B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978.
- [15] Eine intermolekulare Reaktion: K. Mi-ki, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8505.
- [16] A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Commun.* **2004**, 2546.
- [17] X. Shi, D. J. Gorin, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5802.
- [18] Neueste Beispiele für die goldkatalysierte Addition von Nucleophilen an Alkene: a) X. Yao, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6884; b) R.-V. Nguyen, X. Yao, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2005**, 7, 673; c) C. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6966.
- [19] L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6962.