

# Propargylsäureester in der Goldkatalyse: ein Weg zu vielfältigen Produkten\*\*

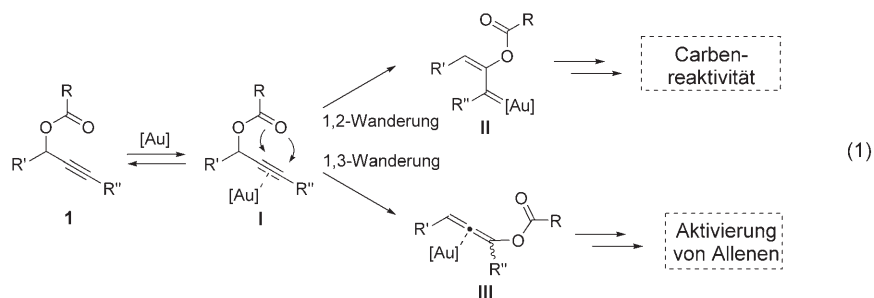
Nicolas Marion und Steven P. Nolan\*

## Stichwörter:

Alkine · Allene · Carbene · Gold · Umlagerungen

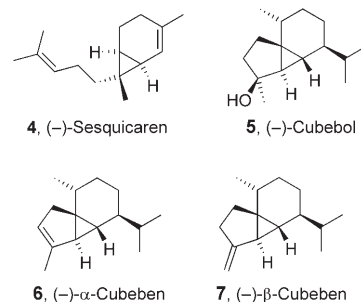
## Einleitung

Im Augenblick erlebt die homogene Katalyse mit Gold einen eindrucksvollen Aufschwung hinsichtlich der Aktivierung und Funktionalisierung von Alkinen.<sup>[1]</sup> Insbesondere besteht ein großes Interesse an der Cycloisomerisierung von Eninen.<sup>[2]</sup> Hierbei werden Propargylsäureester als eine spezielle Klasse von Alkinen ausgiebig studiert. Einige Arbeitsgruppen haben die faszinierende Reaktivität dieser leicht zugänglichen Verbindungen in Gegenwart von Goldkatalysatoren untersucht. Durch ihre Neigung zur 1,2- und 1,3-Acylverschiebung [Gl. (1)] sind Reaktionsprodukte mit vielfältigen Strukturen zugänglich. Hierbei wird ein Goldcarben **II** bzw. ein Goldallen **III** gebildet. Beide Zwischenstufen können weiter funktionalisiert werden.



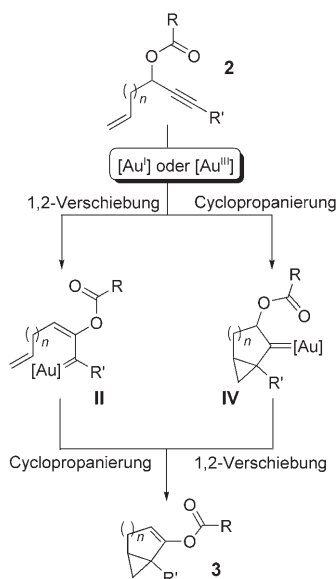
schon früh, dass Gold(I)-Kationen, die aus  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$  durch silberinduzierte Abtrennung des Chloridions entstehen, diese Umlagerung wirksam katalysieren. Wie mit  $\text{PtCl}_2$  werden auch hierbei die Bicyclo $[(n+2).1.0]$ -Verbindungen **3** gebildet (Schema 1).<sup>[6]</sup> Unter Verwendung von  $\text{Au}^{\text{I}}$  und  $\text{Au}^{\text{III}}$  wurde diese Methode schon in einem frühen Entwicklungsstadium in der Totalsynthese

komplexer Sesquiterpene **4–7** eingesetzt.<sup>[7]</sup> Wie in Schema 1 gezeigt, muss die Reihenfolge von Cyclopropanierung



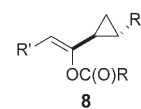
## 1,2-Acylverschiebung

Ungeachtet früherer Beobachtungen<sup>[3]</sup> ist das große Potenzial der Propargylsäureester in der Gerüstumlagerung erst kürzlich im Zusammenhang mit Ru- und  $\text{PtCl}_2$ -katalysierten Cycloisomerisierungen erkannt worden.<sup>[4,5]</sup> Die Arbeitsgruppe um Fürstner zeigte



**Schema 1.** Goldkatalysierte Tandemreaktion aus 1,2-Umlagerung und Cyclopropanierung.

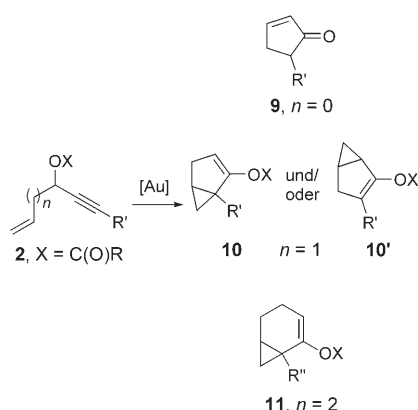
und 1,2-Verschiebung berücksichtigt werden. Fürstner und Hannen konnten zeigen, dass eine stereogene Information an der Propargylsäureposition in ein Cyclopropanderivat übertragen werden kann. Dazu muss die Cyclopropanierung vor der Umlagerung erfolgen.<sup>[7b,8]</sup> Ein anderes Ergebnis erhielten Toste et al. bei einer intermolekularen Variante dieser Reaktion, die die Allylcyclopropane **8** ergab. Sie zeigten, dass der stereochemische Verlauf in diesem Fall durch eine Umlagerung mit anschließender Cyclopropanierung zu erklären



[\*] N. Marion, Prof. Dr. S. P. Nolan  
Institute of Chemical Research  
of Catalonia (ICIQ)  
Av. Països Catalans 16  
43007 Tarragona (Spanien)  
Fax: (+34) 977-920-224  
E-Mail: snolan@iciq.es

[\*\*] Wir danken der ICIQ Stiftung, Boehringer Ingelheim, Lonza, Pfizer und Umicore für die Unterstützung. S.P.N. ist ICREA-Forschungsprofessor. N.M. dankt Lilly Spain für ein Stipendium.

ist.<sup>[9]</sup> Der Reaktionsmechanismus wurde noch komplexer, als Nolan et al. über die Bildung der ungewöhnlichen Bicyclo[3.1.0]hexene **10'** (zusammen mit **10**) aus 1,5-Eninen berichteten (Schema 2). Hier wird zusätzlich zur Abfolge aus Cyclopropanierung und 1,2-Umlagerung eine kationische Umlagerung einer Cyclopropylzwischenstufe vorgeschlagen.<sup>[10]</sup> Es ist bemerkenswert, dass 1,4-Enine ( $n=0$ ) keine Cyclopropylverbindungen bilden. (Möglicherweise würde in diesen Produkten eine Ringspannung auftreten.) 1,4-Enine eignen sich jedoch für die effiziente Synthese von 2-Cyclopentenonen **9** über eine Rautenstrauch-Umlagerung.<sup>[11]</sup>

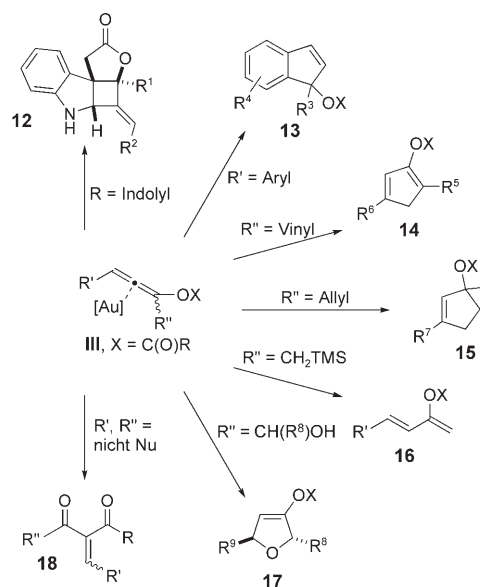


**Schema 2.** Goldkatalysierte Cycloisomerisierung von Eninen.

### 1,3-Acyverschiebung

Die Umwandlung von Propargylsäureestern in Allenylester ist eine gebräuchliche [3,3]-sigmatrope Reaktion. Die Besonderheit von Goldkatalysatoren besteht darin, dass zusätzlich zur [3,3]-Umlagerung die Allenkomponente schonend aktiviert wird (Schema 3).

Zhang nutzte diesen Vorteil zur Herstellung von 2,3-Indolin-anellierten Cyclobutanen **12** aus einfachen Indol-estern über eine formale [2+2]-Cycloaddition.<sup>[12]</sup> Wird eine Arylgruppe als  $R'$  im Propargylsäureester eingebaut, dann entstehen die Indene **13** in hoher Ausbeute durch eine Tandemreaktion aus [3,3]-Umlagerung und intramolekularer Hydroarylierung ausgehend von den Phenylpropargylacetaten.<sup>[13]</sup> Da isolierte arylsubstituierte Allene mit Goldkatalysatoren ähnliche Indene liefern,



**Schema 3.** Die Aktivierung verschiedener Allene durch Goldkatalysatoren führt zu einer breit gefächerten Produktpalette. TMS = Trimethylsilyl.

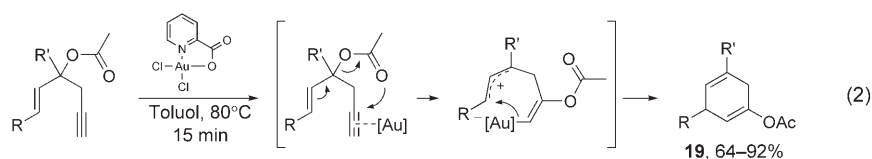
konnte das Vorliegen einer Allenzwischenstufe eindeutig bestätigt werden. Für terminale Alkine wird eine 1,2-Umlagerung des Acetats vor der Cyclisierung beobachtet. Es hängt also stark von der Art des Substrats ab, welche katalysierte Umlagerung des Esters eintritt. Wenn eine Alkineinheit in der *ortho*-Position des Arylrings vorliegt, werden interessanterweise durch eine Myers-Saito-Cyclisierung Naphthalinderivate gebildet.<sup>[14]</sup>

Die Struktur des Substituenten an der Acetylenposition der Cyclisierungsvorstufe ist in gleicher Weise entscheidend. So führte eine Nazarov-Cyclisierung mit  $R'' = \text{Vinyl}$  zu Cyclopentadienylestern **14**, die in situ zu den konjugierten Cyclopentenonen hydrolysiert werden können.<sup>[15]</sup> Andererseits liefern Substrate mit  $R'' = \text{Allyl}$  in Gegenwart von Gold(I)-Katalysatoren die Bicyclo[3.1.0]hexene **15**,<sup>[16]</sup> die Isomere der Produkte einer 1,2-Acyverschiebung sind.<sup>[5-7,10]</sup> Mit einer weiteren Modifizierung des Alkin-Substitutionsmusters gelang die Synthese konjugierter Diene **16** durch katalytische Protodesilylierung

der Zwischenstufe **III**,<sup>[17]</sup> und die Dihydrofurane **17** waren aus Propargylalkoholen erhältlich.<sup>[18]</sup>

Interessanterweise wird die Bildung von  $\alpha$ -Yliden- $\beta$ -diketonen beobachtet, wenn die propargylischen oder acetylenischen Positionen keine nucleophilen Gruppen tragen.<sup>[19]</sup> Hierbei wird angenommen, dass eine bei der Aktivierung der Allenkomponente gebildete C-Au-Bindung als Nucleophil die Carbonylgruppe des Esters angreift. Eine nachfolgende Spaltung der C-O-Bindung liefert **18**.

Kürzlich berichteten Zhang und Wang über die Synthese von Cyclohexa-1,4-dienen **19** aus 1,5-Eninen, die eine Homopropargylester-Gruppe enthalten [Gl. (2)].<sup>[20]</sup> Analog zu den Propargylsäureestern findet auch hier eine 1,3-Acyverschiebung unter dem Einfluss eines Goldkatalysators statt (wie oben beschrieben). Zusätzlich eröffnet eine Funktionalisierung der C-Au-Bindung neue Perspektiven. Hier zeigt sich auch, wie der Versuch einer Stabilisierung möglicher Zwischenstufen zur Bildung neuer Produkte führen kann.

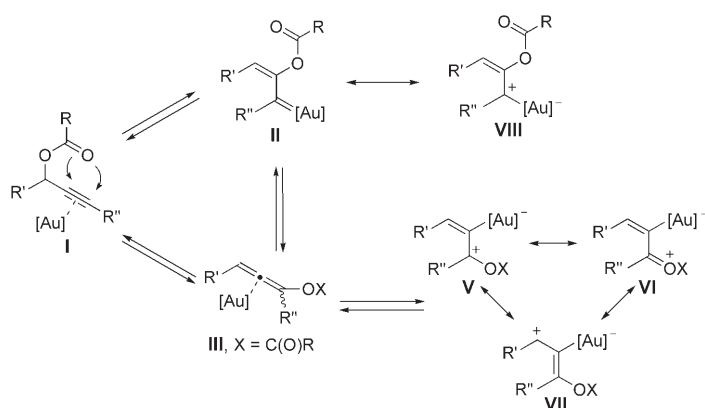


Auch die jüngste Einführung von Propargylsäureester mit einem konjugierten Polyinsystem erweist sich als ein sehr anregendes Forschungsgebiet, da auf diesem Weg hoch komplexe Moleküle in einem Syntheseschritt zugänglich sind.<sup>[21]</sup>

## Ausblick

Um die Reaktivität der Propargylsäureester zu verstehen, muss ermittelt werden, welche  $\text{Au}^{\text{I}}$ - und  $\text{Au}^{\text{III}}$ -katalysierte 1, $n$ -Acylverschiebung abläuft ( $n = 1$ ,<sup>[22]</sup> 2, 3). In konjugierten Polyinsystemen kann auf diese Reaktion eine metallotrope 1, $n$ -Umlagerung folgen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich sämtliche Zwischenstufen (Schema 4) im Gleichgewicht befinden und in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster weiterreagieren. So führen einfache Modifikationen der Propargyl-, Acetylen- und/oder Acylsubstituenten sowie der wandernden Gruppe<sup>[23]</sup> zu erstaunlich vielseitigen Produktstrukturen. Dieses Forschungsfeld entwickelt sich sehr schnell,<sup>[24]</sup> und der Trend sollte auch weiterhin anhalten, denn 1) beschränkte man sich bisher auf ziemlich einfache Substrate, 2) wurden noch nicht viele Liganden überprüft, und 3) sind nur wenige enantioselektive Umlagerungen bekannt. Weiterhin werden Fragen zum Reaktionsmechanismus intensiv diskutiert: der Oxidationszustand des Katalysators,<sup>[25]</sup> der Verlauf der 1,3-Acylverschiebung (1,3- oder doppelte 1,2-Verschiebung) und die Art, wie der Goldkatalysator an das Allen koordiniert und dieses aktiviert.

Online veröffentlicht am 9. März 2007



**Schema 4.** Nach der Koordination eines kationischen Goldfragments an einen Propargylsäureester können mögliche Intermediate im Gleichgewicht vorliegen.

- [1] Aktuelle Übersichten: a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; b) S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 206–209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200–203.
- [2] a) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813–834; b) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215–236; c) Z. Zhang, G. Zhu, X. Tong, F. Wang, X. Xie, J. Wang, L. Jiang, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1457–1478.
- [3] a) H. Strickler, J. B. Davis, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1328–1332;

- b) V. Rautenstrauch, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 950–952.
- [4] Ruthenium: a) K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2019–2022; b) K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505–8513; c) K. Miki, M. Fujita, S. Uemura, K. Ohe, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1741–1743.
- [5]  $\text{PtCl}_2$ : a) E. Mainetti, V. Mouriès, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2236–2239; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2132–2135; b) N. Cadran, K. Cariou, G. Hervé, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3408–3409; c) Y. Harrak, C. Blaszykowski, M. Bernard, K. Cariou, E. Mainetti, V. Mouriès, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8656–8657; d) C. Blaszykowski, Y. Harrak, M.-H. Goncalves, J.-M. Cloarec, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3771–3774; e) K. Cariou, E. Mainetti, L. Fensterbank, M. Malacria, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9745–9755; f) S. Anjum, J. Marco-Contelles, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4793–4803; g) B. A. Bhanu Prasad, F. K. Yoshimoto, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12468–12469; h) J. Marco-Contelles, N. Arroyo, S. Anjum, E. Mainetti, N. Marion, K. Cariou, G. Lemièrre, V. Mouriès, L. Fensterbank, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4618–4633; i) E. J. Cho, M. Kim, D. Lee, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5413–5416.
- [6] V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655.
- [7] a) A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Commun.* **2004**, 2546–2547; b) A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006–3019; c) C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2967–2970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2901–2904.
- [8] Rechnungen deuten für  $\text{PtCl}_2$  auf die gleiche Sequenz hin: E. Soriano, P. Bal-  
lesteros, J. Marco-Contelles, *Organometallics* **2005**, *24*, 3182–3191.
- [9] M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003. In Lit. [4a,b] wurde schon früh erwähnt, dass Goldspezies diese Umwandlung effektiv katalysieren sollten.
- [10] N. Marion, P. de Frémont, G. Lemièrre, E. D. Stevens, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2006**, 2048–2050.
- [11] X. Shi, D. J. Gorin, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802–5803; zur theoretischen Untersuchung des Reaktionsmechanismus: O. N. Faza, C. S. López, R. Álvarez, A. R. de Lera, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2434–2437.
- [12] L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804–16805.
- [13] N. Marion, S. Díez-González, P. de Frémont, A. R. Noble, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3729–3732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647–3650.
- [14] a) C. H. Oh, A. Kim, W. Park, D. I. Park, N. Kim, *Synlett* **2006**, 2781–2784; b) J. Zhao, C. O. Hughes, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7436–7437.
- [15] L. Zhang, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442–1443.
- [16] A. Buzas, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614–12615.
- [17] S. Wang, L. Zhang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4585–4587.
- [18] A. Buzas, F. Istrate, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1957–1959; siehe auch: A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537–2538.
- [19] S. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8414–8415.
- [20] S. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14274–14275.
- [21] Interessante Beispiele mit Au, Pt und Ru: a) K. Ohe, M. Fujita, H. Matsumoto, Y. Tai, K. Miki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9270–9271; b) E. J. Cho, M. Kim, D. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3074–3078; c) D. J. Gorin, P. Dubé,

F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14480–14481.

- [22] Seltene Beispiele, in denen keine Acylumlagerung auftritt: a) F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4129–4132; b) D. Hildebrandt, G. Dyker, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6728, und Lit. [13].
- [23] Anders als bei Carbonsäureestern wird bei Amiden, Carbonaten und Carbamaten keine vollständige Umlagerung beobachtet. Stattdessen werden heterocyclische Verbindungen gebildet: a) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394; b) A. Buzas, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515–518; c) J.-E. Kang, S. Shin, *Synlett* **2006**, 717–720; d) A. Buzas, F. Gagosz, *Synlett* **2006**, 2727–2730.
- [24] Wir fanden 3 Publikationen im Jahr 2004, 4 im Jahr 2005 und 18 im Jahr 2006.
- [25] Jüngste Diskussionen: a) A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, D. Fisher, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387–1389; b) G. Lemièrre, V. Gandon, N. Agenet, J.-P. Goddard, A. de Kozak, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7758–7761; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7596–7599.

# Accelerate the way you work!

## STM-data:

 **WILEY-VCH**

**AntiBase 2006**  
The Natural Compound Identifier

**IR Data Collections** Hummel Polymers /  
Organic Chemicals / Surfactants / Near IR

**MS Data Collections** Mass Spectra of Designer Drugs 2006 /  
Mass Spectra of Pharmaceuticals and Agrochemicals 2006

**Comprehensive data collections from the field of science, technology and medicine (STM). Targeted searching tools for rapid access to results.**

For more information please visit:  
**[www.stmdata.de](http://www.stmdata.de)**

Wiley-VCH, Customer Service  
Postbox 101161  
69451 Weinheim, Germany  
Tel.: (49) 6201 606-400  
Fax: (49) 6201 606-184  
e-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)  
[www.wiley-vch.de](http://www.wiley-vch.de)