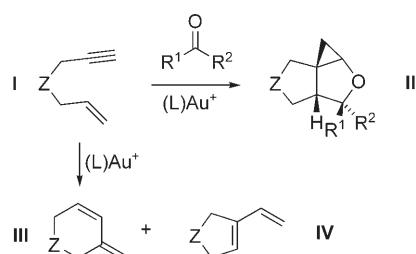


Gold-katalysierte intermolekulare Addition von Carbonylverbindungen an 1,6-Enine**

Mathias Schelwies, Adrian L. Dempwolff, Frank Rominger und Günter Helmchen*

Professor Lutz F. Tietze zum 65. Geburtstag gewidmet

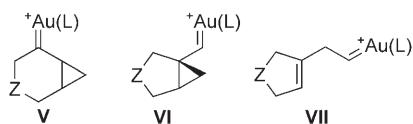
Isomerisierungsreaktionen von 1,6-Eninen werden durch Komplexe vieler Übergangsmetalle katalysiert und haben zu zahlreichen nützlichen und interessanten Neuerungen in der organischen Synthese geführt.^[1] Wir berichten hier über eine neuartige Gold-katalysierte intermolekulare Addition von Carbonylverbindungen an 1,6-Enine **I** zu 2-Oxabicyclo-[3.1.0]hexanen vom Typ **II** (Schema 1). Von Echavarren



Schema 1. Reaktionen von 1,6-Eninen.

et al.^[2] wurde bereits eine Gold-katalysierte *intramolekulare* Reaktion von Eninonen beschrieben, die im Sinne einer Prins-Reaktion verläuft und andersartige Produkte ergibt.

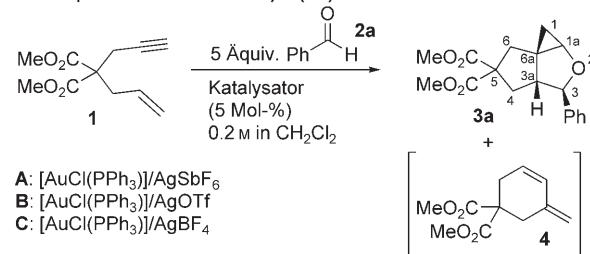
Unter den zahlreichen neuen Reaktionen mit Gold-Komplexen als homogenen Katalysatoren^[3,4] zeigt die 1,6-Enin-Isomerisierung besonders viele Facetten. Ohne einen weiteren Reaktionspartner werden die Diene **III** und/oder **IV** gebildet, die aus 6-*endo-dig*- bzw. 5-*exo-dig*-Cyclisierungen zu Carbenkomplexen vom Typ **V** bzw. **VI** hervorgehen. Ob im Einzelfall **III** oder **IV** bevorzugt entsteht, ist stark abhängig vom Bindeglied **Z** und von Substituenten am Enin-Grund-



gerüst.^[5] Die Existenz von **V** und **VI** wird durch DFT-Rechnungen gestützt, und die von **VI** konnte durch Cyclopropanierung von Alkenen belegt werden.^[4d,6] In katalytischen Prozessen wurden **V** und **VI** mit Nucleophilen (Arenen^[7] und Alkoholen bzw. Wasser^[5]) zu einer Vielzahl interessanter Produkte umgesetzt. Als weitere, für die vorliegende Arbeit wichtige Intermediate wurden Carbenkomplexe vom Typ **VII** postuliert. Diese sind Umlagerungsprodukte von **VI** und wurden durch Cyclopropanierung von Alkenen abgefangen.^[6b]

Zur Optimierung der Bedingungen der Reaktion **I** → **II** wurden der Einfluss des Katalysators, der Temperatur und des Verhältnisses von Carbonylkomponente zu Enin am Beispiel der Reaktion des Enins **1** mit Benzaldehyd (**2a**) untersucht (Tabelle 1). Wie für viele Enin-Cyclisierungen

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Reaktion von **1** mit 5 Äquivalenten Benzaldehyd (**2a**).



Nr.	Katalysator	Bedingungen	Ausb. 3a [%]
1	A	1.5 h –45 °C, ohne Benzaldehyd (2a)	[a]
2	A	6 h –45 °C, dann →RT, 1 Äquiv. Benzaldehyd (2a) (16 h)	38
3	A	6 h –45 °C, dann →RT (16 h)	68
4	A	4 h –20 °C	66
5	A	1.5 h RT	42
6	B	6 h –45 °C, dann →RT (12 h)	[b]
7	C	6 h –45 °C, dann →RT (14 h)	59
8	[AuCl(PPh ₃)]	6 h –45 °C, dann →RT (13 h)	k. R.
9	AgSbF ₆	6 h –45 °C, dann →RT (15 h)	k. R.
10	AuCl	6 h –45 °C, dann →RT (12 h)	k. R.
11	CuOTf	6 h –45 °C, dann →RT (18 h)	k. R.

[a] Ausbeute an **4**: 49%. [b] Umsatz zu **3a** < 50% nach 18 h (GC-MS).

beobachtet, zeigte das Katalysatorsystem [AuCl(PPh₃)]/AgSbF₆ (**A**) auch im hier beschriebenen Fall besonders hohe Aktivität (siehe *Experimentelles*). Die Salze AuCl, AuCl₃, CuOTf, PtCl₂ und AgSbF₆ sowie [AuCl(PPh₃)] ohne Zugabe eines Silbersalzes zeigten keine katalytische Aktivität in der

[*] M. Schelwies, A. L. Dempwolff, Dr. F. Rominger, Prof. Dr. G. Helmchen
Organisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-544-205
E-Mail: g.helmchen@oci.uni-heidelberg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 623), der Studienstiftung des deutschen Volkes (Stipendium für M.S.) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Additionsreaktion (Tabelle 1, Einträge 8–11). Unter den getesteten schwach koordinierenden Anionen erwies sich SbF_6^- als besonders gut geeignet (vgl. Einträge 3, 6 und 7). Die besten Ausbeuten wurden erzielt, wenn die Reaktion bei -45°C mit einem Überschuss an Benzaldehyd durchgeführt wurde (siehe Einträge 1–5).

Ohne Zusatz eines Aldehyds reagierte das Enin **1** bei tiefer Temperatur wie erwartet^[5] zum 6-*endo*-Produkt **4** (Tabelle 1, Eintrag 1). Dieses war auch in der Reaktion ohne Überschuss an Benzaldehyd (Eintrag 2) sowie in Reaktionen bei einer Reaktionstemperatur $\geq -20^\circ\text{C}$ (Einträge 4 und 5) durch GC-MS nachweisbar. Mit Ausnahme eines Ansatzes entsprechend Eintrag 1 wurde Verbindung **4** nicht isoliert, da sie bei Raumtemperatur in Gegenwart des Katalysators nicht stabil war und zu nicht identifizierten Nebenprodukten reagierte. Unter den optimalen Reaktionsbedingungen (Eintrag 3) war **4** als Nebenprodukt nicht mehr nachweisbar.

Anschließend wurde die Anwendbarkeit der Reaktion auf unterschiedliche Carbonylverbindungen untersucht (Tabelle 2). Mit *ortho*-Nitrobenzaldehyd (**2b**) war die Ausbeute

Tabelle 2: Produkte aus der intermolekularen Addition verschiedener Aldehyde und Ketone an **1**.

2, 3 b, R ¹ = $\text{C}_6\text{H}_4(\text{o}-\text{NO}_2)$, R ² = H			
c, R ¹ = iPr, R ² = H			
d, R ¹ = R ² = Me			
e, R ¹ –R ² = $(\text{CH}_2)_5$			
5 Äquiv. 2b , $-50 \rightarrow -25^\circ\text{C}$ während 5 h			
20 Äquiv. 2c , 6 h -45°C , dann →RT			
20 Äquiv. 2d , 8.5 h -5°C			
20 Äquiv. 2e , 16 h 5°C , dann →RT			

an dem entsprechenden Tricyclus **3** etwas geringer, mit Isobutyraldehyd (**2c**) etwa gleich wie mit Benzaldehyd (**2a**). Mit Aceton (**2d**) und Cyclohexanon (**2e**) trat die Addition erst bei einer Temperatur von etwa 0°C ein.

Die neue Reaktion wurde ferner an mehreren 1,6-Eninen und dem 1,7-Enin **11** getestet (Tabelle 3). Die Strukturen der Produkte **3b**, **8**, **10**, **12** und **16** wurden durch Röntgenkristallstrukturanalysen bestätigt.^[8] In allen Fällen verlief die Reaktion mit vollständiger Diastereoselektivität bezüglich der Chiralitätszentren C-1a, C-3, C-3a und C-6a. Im Falle des chiralen Substrats **9**^[9] entstand nur das angegebene Diaste-

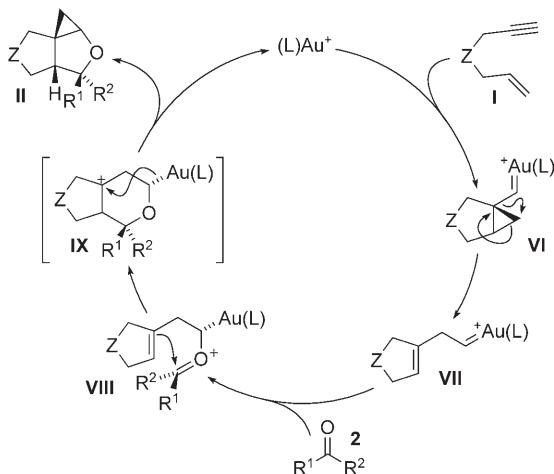
Tabelle 3: Addition von *ortho*-Nitrobenzaldehyd (**2b**) an verschiedene Enine.^[a]

Nr.	Enin	t [h]	Produkt (Ausb. [%])
1		18	
2		4 ^[b]	
3		21	
4		43	
5		16	
6		22	

[a] Reaktionsbedingungen: 5 Äquiv. Aldehyd, 0.2 M Enin in CH_2Cl_2 , Katalysator: 5 Mol-% A, 6 h -45°C , dann →RT. [b] Vollständiger Umsatz nach 4 h bei -45°C . [c] Die Reaktion verlief racemisierungsfrei.

reomer (Tabelle 3, Eintrag 3). Das *trans*-deuterierte Enin **5** ergab das Produkt **6** als 1:1-Gemisch der Epimere bezüglich C-1 (Eintrag 1). Im Falle des an der Doppelbindung Methylsubstituierten Substrats **7** wurde eine verglichen mit **1** deutlich schnellere Umsetzung gefunden (Eintrag 2). Die Bildung von zwei quartären Zentren in vicinaler Stellung ist bemerkenswert.^[10] Mit dem Bissulfonyl-Derivat **13** (Eintrag 5) war die Ausbeute vergleichbar zu der mit den Malonestern, während das Substrat **15** mit einer *ortho*-Phenylengruppe als Rückgrat (Eintrag 6) eine geringere Ausbeute ergab. An Alkin- oder Alken-Einheit terminal substituierte 1,6-Enine zeigten unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen keine Additionsreaktion zu Produkten vom Typ **3**.

Ein möglicher Mechanismus zur Bildung der Tricyclen **II** ist in Schema 2 wiedergegeben. Wegen des stark elektrophilen Charakters kationischer Gold-Carben-Komplexe ist eine Addition des Carbonyl-Sauerstoffatoms als Primärsschritt der Addition plausibel. Intermolekulare Additionen von Nucleophilen sind für die isomeren Gold-Carben-Spezies **VI** und **VII** von Echavarren et al. beschrieben worden.^[7a] Der oxophile Charakter des Carben-Kohlenstoffatoms wird durch neueste Veröffentlichungen belegt: Hashmi et al. postulierten eine intramolekulare Addition eines Carbonyl-O an ein Gold-Carben-C,^[11] und Toste et al. beschrieben die Oxidation von Gold-Carbonen mit Sulfoxiden.^[12] Die fehlende Stereoselektivität der Reaktion des deuterierten Substrats **5** (Tabelle 3, Eintrag 1) legt eine Addition an das lineare, hier achirale Intermediat des Typs **VII** zu **VIII** nahe. Die weitere Reaktion von **VIII** zum Produkt **II** könnte schrittweise als



Schema 2. Mechanistische Arbeitshypothese zur Bildung der Produkte II.

Addition eines Carbokations an eine Doppelbindung über die Zwischenstufe **IX** verlaufen. Die sehr hohe Diastereoselektivität der Reaktion legt als Alternative die Annahme einer 1,3-dipolaren Cycloaddition an das Cyclopenten nahe, wie sie für Rhodium-Carben-Komplexe typisch ist.^[13]

Insgesamt lässt sich festhalten, dass erstmals eine intermolekulare Gold-katalysierte Addition von Aldehyden und Ketonen an Enine gefunden wurde. Diese ergibt hoch diastereoselektiv neuartige Tricyclen als Produkte. Weitere Studien müssen durchgeführt werden, um den Anwendungsbereich der neuen Reaktion auszuloten und tiefere Einsichten in den Reaktionsmechanismus zu gewinnen.

Experimentelles

Exemplarische Arbeitsvorschrift (vgl. Tabelle 1, Eintrag 3): Unter Argon wurde eine Lösung von Benzaldehyd (**2a**) (530 mg, 5.0 mmol), Enin **1** (210 mg, 1.0 mmol) und AgSbF₆ (17 mg, 50 µmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) auf -45°C gekühlt und mit [AuCl(PPh₃)₂] (24.7 mg, 50 µmol) versetzt. Die Lösung färbte sich orange und wurde 6 h auf -45°C gekühlt. Das Kühlaggregat wurde abgestellt und damit eine langsame Erwärmung auf Raumtemperatur eingeleitet. Nach insgesamt 22 h wurde die Lösung durch Kieselgur filtriert und dieses mit CH₂Cl₂ (50 mL) nachgewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (25 g, Petrolether/Essigester 10:1) wurde **3a** (216 mg, 68%) als farbloses Öl erhalten. **3a:** ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.22–7.35 (m, 5 H; Ph-H), 5.09 (dt, J = 7.5, 3.7 Hz, 1 H; 3-H), 3.87 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1 H; 1a-H), 3.84, 3.75 (2 s, 6 H; 2 OCH₃), 2.47–2.62 (m, 3 H; 3a-H, 4-H), 2.38 (s, 2 H; 6-H), 1.14 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 1 H; 1-H), 0.98 ppm (dd, J = 6.2, 5.1 Hz, 1 H; 1-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 172.3, 171.9 (2 s; 2 CO₂CH₃), 141.6 (s; Ph), 128.5, 127.7, 125.7 (3 d; Ph), 95.7 (d; C-3), 65.6 (d; C-1a), 61.6 (s; C-5), 55.1 (d; C-3a), 53.0 (q; 2 OCH₃), 38.3, 38.0 (2 t; C-4, C-6), 36.5 (s; C-6a), 23.1 ppm (t; C-1); HRMS (EI): m/z ber. für C₁₈H₂₀O₅: 316.1311; gef.: 316.1324 [M⁺]; Elementaranalyse ber. (%) für C₁₈H₂₀O₅ (316.35): C 68.34, H 6.37; gef.: C 68.32, H 6.33.

Eingegangen am 30. März 2007

Online veröffentlicht am 21. Juni 2007

Stichwörter: Aldehyde · Cyclisierungen · Cyclopropane · Gold · Homogene Katalyse

- [1] Übersichten: a) C. Bruneau, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2380–2386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328–2334; b) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215–236; c) B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1–16; d) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813–834; e) M. Mori in *Handbook of Metathesis*, Vol. 2 (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley, New York, **2004**, S. 176–204.
- [2] E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5578–5581; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452–5455.
- [3] Übersichten: a) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333–346; b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403; c) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; d) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51–65; e) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391; f) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555–4563.
- [4] a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475–1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418; b) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553–11554; c) M. T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485–3496; d) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2456–2460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406; e) V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655; f) J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526–4527; g) R. L. LaLonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452–2453.
- [5] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677–1693.
- [6] a) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, E. Jiménez-Núñez, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1694–1702; b) S. López, E. Herrero-Gómez, P. Pérez-Galán, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6175–6178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029–6032; c) C. Nieto-Oberhuber, S. López, E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916–5923.
- [7] a) C. H. M. Amijs, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 698–700; b) P. Y. Toullec, E. Genin, L. Leseurre, J.-P. Genet, V. Michelet, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7587–7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7427–7430; c) eine Addition von Arenen an eine anders erzeugte Gold-Carben-Spezies: N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160–4161.
- [8] Als Beispiel die Kristallstrukturanalyse von **3b**: farbloser Kristall (Fragment), Kristallgröße 0.47 × 0.39 × 0.20 mm³, orthorhombisch, Raumgruppe P2₁2₁2₁, Z = 4, a = 9.3604(15), b = 9.9285(16), c = 17.9353(Å), V = 1666.8(5) Å³, ρ = 1.440 g cm⁻³, T = 200(2) K, Θ_{max} = 28.33°, MoKα-Strahlung, λ = 0.71073 Å, 0.3-ω-Scans mit CCD-Flächendetektor; 16742 Reflexe gemessen, davon 4145 unabhängig (R_{int} = 0.0320), 3813 mit I > 2σ(I); Lorentz- und Polarisations-Korrektur; empirische Absorptionskorrektur mit SADABS^[14] μ = 0.11 mm⁻¹, T_{min} = 0.95, T_{max} = 0.98, Strukturlösung mit Direkten Methoden, Verfeinerung gegen F² mit SHELXTL-PLUS (5.10),^[15] 273 Parameter verfeinert, Wasserstoffatome wurden an konstruierten Positionen reitend berücksichtigt, außer jenen am zentralen Tricyclus, die isotrop verfeinert wurden, Flack-Parameter 0.3(9), Goodness-of-fit 1.09 für die beobachteten Reflexe, R-Werte mit R1(F) = 0.047, wR(F²) = 0.117 für die beobachteten Reflexe, max. Restelektronendichte zwischen -0.28 und 0.40 e Å⁻³. CCDC-641967 (**3b**), CCDC-641968 (**8**), CCDC-641969 (**10**), CCDC-641970 (**12**) und CCDC-641971 (**16**) enthalten die ausführlichen kristallo-

- graphischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [9] Substrat **9** war über eine enantioselektive Iridium-katalysierte allylische Alkylierung mit einer Enantiomerenreinheit von 98% ee zugänglich: G. Helmchen, A. Dahnz, P. Dübon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, 675–691.
- [10] E. A. Peterson, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11943–11948.
- [11] a) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. P. Weyrauch, M. Wölfle, W. Frey, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2858–2861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2798–2801; b) A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, E. Kurpejović, W. Frey, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 709–713.
- [12] C. A. Witham, P. Mauleón, N. D. Shapiro, B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838–5839.
- [13] a) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223–270;
b) A. Padwa, G. E. Fryxell, L. Zhi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3100–3109.
- [14] G. M. Sheldrick, Bruker Analytical X-ray Division, Madison, Wisconsin **2001**.
- [15] G. M. Sheldrick, Bruker Analytical X-ray Division, Madison, Wisconsin **1997**.