

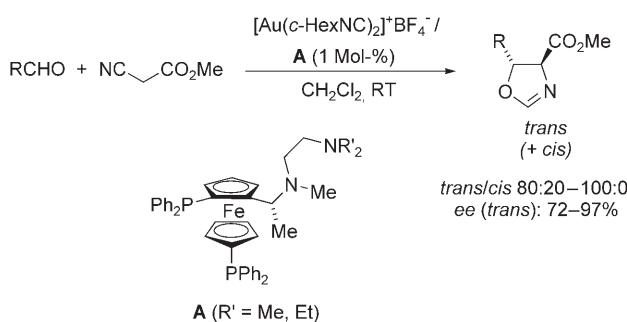
Goldene Aussichten in der stereoselektiven Katalyse**

Nadine Bongers und Norbert Krause*

Chiralitätstransfer · Cycloisomerisierungen ·

Enantioselektivität · Gold · Ionenpaare

Die Verwendung von Gold in der homogenen Katalyse ist ein hochaktuelles Gebiet.^[1] Dies ist vor allem auf die einmalige Fähigkeit von Gold(I)- und Gold(III)-Salzen zurückzuführen, sich als carbophile Lewis-Säuren gegenüber C-C-Doppelbindungen und -Dreifachbindungen zu verhalten, die nach dieser Aktivierung eine Vielfalt von Umwandlungen unter Bildung neuer C-C- oder C-Heteroatom-Bindungen eingehen. Trotz dieser breiten Anwendbarkeit ist der Einsatz der homogenen Goldkatalyse in der stereoselektiven Synthese immer noch selten. Dies ist umso überraschender, als schon eines der ersten Beispiele für homogene Goldkatalyse in der organischen Synthese eine hohenantioselektive Reaktion war: Bereits 1986 veröffentlichten Ito et al.^[2] eine wegweisende Arbeit, in der $[\text{Au}(\text{c-HexNC})_2]^+\text{BF}_4^-$ in Kombination mit den chiralen Ferrocenylphosphanliganden **A** die enantioselektive Aldolreaktion von Aldehyden mit Isocyancaten zu 5-Alkyl-2-oxazolin-4-carboxylaten mit Enantioselektivitäten bis zu 97% ee und hohen *trans/cis*-Verhältnissen katalysiert (Schema 1). Die so erhaltenen Produkte sind

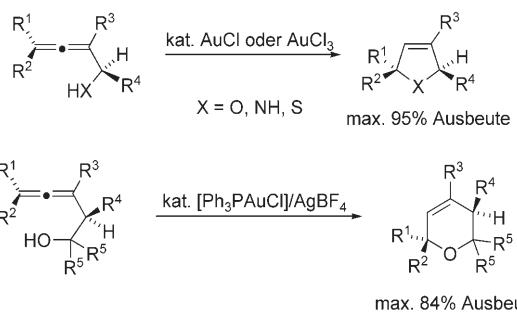


Schema 1. Goldkatalysierte asymmetrische Aldolreaktion von Aldehyden und Isocyancaten in Gegenwart von chiralen Ferrocenylphosphanen **A**. *c-Hex* = Cyclohexyl.

wertvolle Vorstufen für β -Hydroxyaminosäuren und verwandte Zielmoleküle.^[3]

Überraschenderweise wurde dieser möglicherweise bahnbrechende Beitrag in den folgenden Jahren fast vollständig ignoriert. Erst zu Beginn dieses Jahrhunderts wurde das Potenzial der homogenen Goldkatalyse für die stereoselektive organische Synthese wieder verstärkt genutzt. Die seitdem entwickelten Umwandlungen stützen sich entweder auf einen Chiralitätstransfer von einem Substrat mit definierter Konfiguration auf das Produkt oder auf Chiralitätsinduktion durch Verwendung eines chiralen Goldkatalysators.

Die Übertragung von stereochemischer Information vom Substrat auf das Produkt durch goldkatalysierte Umlagerungen oder Cyclisierungen ist eine äußerst erfolgreiche Strategie. Allene haben sich hierfür wegen ihrer Reaktivität und axialen Chiralität als vielversprechende Ausgangsmaterialien erwiesen. So verläuft etwa die Gold(I)- oder Gold(III)-katalysierte *endo*-Cycloisomerisierung von α - oder β -Hydroxallen zu den entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen in fast allen Fällen unter vollständigem Chiralitätstransfer (Schema 2).^[4] Vor kurzem konnte diese Methode auch auf die Cyclisierung von α -Aminoallen zu 3-Pyrrolinen angewendet werden, wobei vollständiger Chiralitätstransfer für ungeschützte Substrate beobachtet wurde.^[5] Dank der hohen Reaktivität des π -Allensystems können durch die homogene Goldkatalyse sogar C-S-Bindungen stereoselektiv gebildet werden, wie die Cycloisomerisierung von α -Thioallen zu 2,5-Dihydrothiophenen demonstriert.^[6] In diesem Fall wiesen die normalerweise eingesetzten Cu- oder Ag-Präkatalysatoren keine oder nur begrenzte Reaktivität auf.



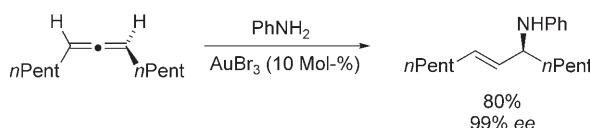
Schema 2. Chiralitätstransfer Achse→Zentrum bei der goldkatalysierten Cycloisomerisierung von α - und β -heterosubstituierten Allenen.

[*] N. Bongers, Prof. N. Krause
Organische Chemie II
Technische Universität Dortmund
Otto-Hahn-Straße 6, 44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-755-3884
E-Mail: norbert.krause@uni-dortmund.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-dortmund.de/groups/krause/index.html>

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Europäischen Gemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

Der bei diesen Umsetzungen beobachtete Chiralitätstransfer ist keine Selbstverständlichkeit, da Allene in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren leicht racemisieren oder epimerisieren. Tatsächlich sind sowohl Gold(I)- als auch Gold(III)-Salze in der Lage, arylsubstituierte Hydroxyallene zu epimerisieren und so die stereochemische Reinheit des Produktes zu vermindern. Dieses Problem kann allerdings durch Zugabe von σ -Donor-Liganden (z.B. 2,2'-Bipyridin) oder durch Verwendung schwach koordinierender Lösungsmittel wie THF, die die Lewis-Acidität des Goldkatalysators verringern, behoben werden.^[7]

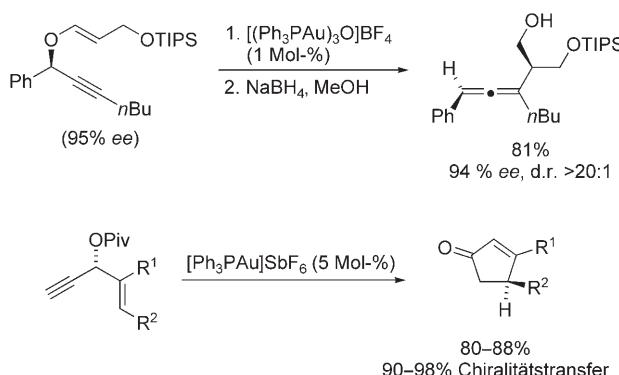
Intermolekulare Hydrofunktionalisierungen von Allenen sind bisher weniger untersucht worden als Cyclisierungen. Vor kurzem berichteten Nishina und Yamamoto^[8] über eine Hydroaminierung von Allenen mit Anilin in der Gegenwart von Gold(III)-bromid, die chirale Allylamine mit hohen Enantioselektivitäten liefert (Schema 3).



Schema 3. Chiralitätstransfer Achse→Zentrum bei der goldkatalysierten intermolekularen Hydroaminierung von Allenen.

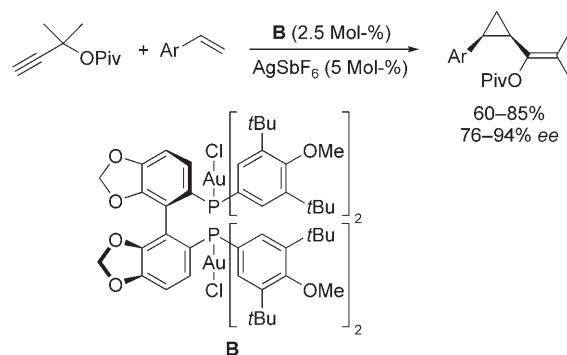
Die gleichzeitige Bildung einer neuen Chiralitätsachse und eines neuen stereogenen Zentrums wurde von Sherry und Toste^[9] bei der goldkatalysierten Claisen-Umlagerung enantiomerenangereicherter Propargylvinylether beobachtet, die mit hoher Stereokontrolle zu β -Hydroxyallenen führt (Schema 4). Im Unterschied dazu verläuft die Rautenstrauch-Umlagerung von Propargylpivalaten zu chiralen Cyclopent-2-enonen in Gegenwart eines kationischen Gold(I)-Präkatalysators unter hocheffizientem Chiralitätstransfer von einem stereogenen Zentrum auf ein anderes.^[10]

Das erste Beispiel einer enantioselektiven Umsetzung unter Verwendung prochiraler Substrate und eines chiralen Goldkatalysators (nach der Aldolreaktion in Schema 1) wurde 2005 von Echavarren et al.^[11] veröffentlicht, die bei der Alkoxycyclisierung von Eninen unter Verwendung von Goldkatalysatoren mit chiralen ein- oder zweizähnigen



Schema 4. Chiralitätstransfer bei der goldkatalysierten Claisen- und Rautenstrauch-Umlagerung. TIPS = Trisopropylsilyl, Piv = Pivaloyl.

Phosphanliganden moderate Stereoselektivitäten (bis zu 53 % ee, 94 % ee in einem Einzelfall) erreichten. Im gleichen Jahr entwickelten Toste et al.^[12] eine goldkatalysierte Cyclopropanierung von Styrolderivaten und erzielten dabei Selektivitäten bis zu 94 % ee in Gegenwart des (*R*)-DTBM-Segphos-Gold(I)-Komplexes **B** und von Silberhexafluoroantimonat (Schema 5; DTBM-Segphos = (4,4'-Bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diylbis[di-(3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)-

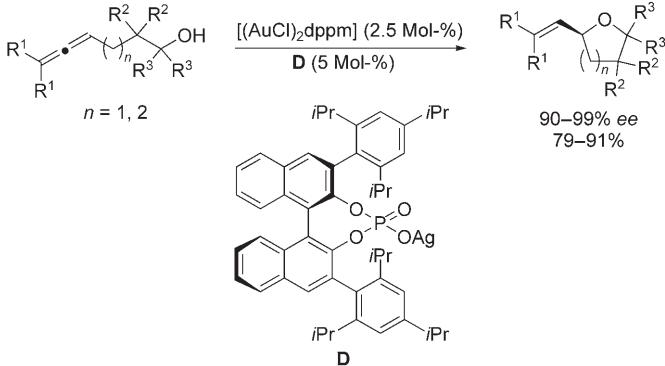
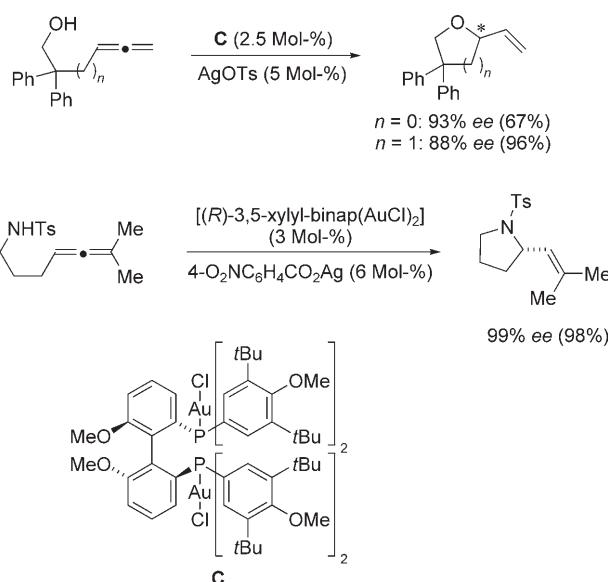


Schema 5. Enantioselektive Cyclopropanierung unter Verwendung des chiralen Gold(I)-Phosphankomplexes **B**.

phosphan]). Gold(I)-Komplexe mit einer $\text{Au}_2(\text{P-P})\text{Cl}_2$ -Zusammensetzung wurden auch von Corma et al.^[13] für die enantioselektive Hydrierung von prochiralen Alkenen und Iminen eingesetzt und ergaben im Vergleich zu den entsprechenden Platin- und Iridiumkatalysatoren ähnliche Wechselzahlen, aber höhere Selektivitäten (bis zu 95 % ee).

Erneut erwiesen sich Allene als besonders geeignete Substrate für stereoselektive goldkatalysierte Umsetzungen. So zeigten Zhang und Widenhoefer^[14] in einem wegweisenden Beitrag, dass die *exo*-Hydroalkoxylierung von γ - und δ -Hydroxyallenen hochenantioselektiv verläuft, wenn ein kationischer, aus dem Au-Biphep-Komplex **C** und Silbertosylat gebildeter Gold(I)-Katalysator verwendet wird (Schema 6). Der gleiche Komplex katalysiert auch die intramolekulare Hydroarylierung von Allenen mit Indolen, die Carbazol-derivate mit bis zu 92 % ee liefert.^[15]

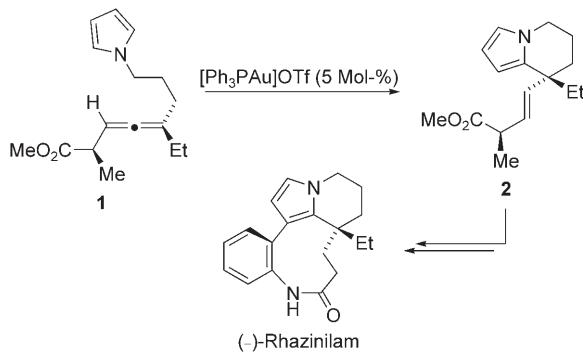
Toste et al.^[16] konnten für die entsprechende intramolekulare Hydroaminierung von geschützten γ -Aminoallenen zeigen, dass ein kationischer 3,5-Xylyl-Binap-Gold(I)-Katalysator mit 4-Nitrobenzoat als Gegenion die besten Enantioselektivitäten und Ausbeuten ergibt (Schema 6). Katalysatoren dieses Typs können auch für die Cycloisomerisierung von Vinylallenen^[17] eingesetzt werden, während $[(R)\text{-DTBM-Segphos}(\text{AuCl})_2]$ [2+2]-Cycloadditionen von Vinylallenen mit bis zu 97 % ee katalysiert.^[18] Die Bedeutung des Gegenions für den stereochemischen Verlauf dieser Umwandlungen wurde von Toste et al.^[19] am Beispiel der Cycloisomerisierung verschiedener γ - und δ -Hydroxyallene verdeutlicht (Schema 7). Hierbei konnten durch die Verwendung eines Gemisches aus dem achiralen Goldkomplex $[(\text{AuCl})_2\text{dppm}]$ und dem chiralen Silberphosphat **D** besonders hohe Enantioselektivitäten erzielt werden. Die dabei gebildete, katalytisch aktive Goldspezies enthält als Quelle der Chiralität nicht (wie gewöhnlich) einen eng an das Metallzentrum gebundenen



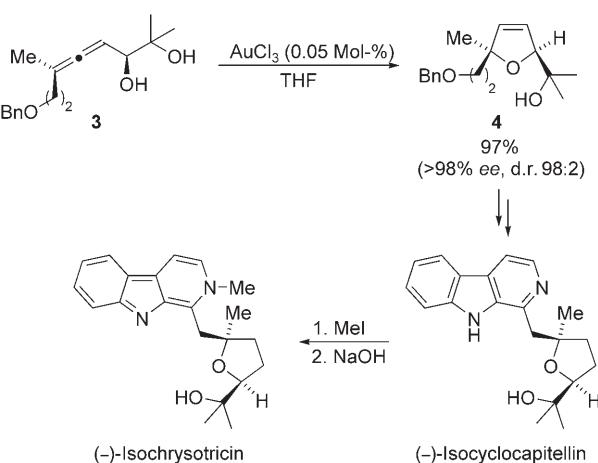
Liganden, sondern stattdessen ein chirales Gegenion. Das Konzept der Übertragung stereochemischer Information über Ionenpaare könnte in Zukunft von großer Tragweite für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse sein.

Da die enantioselektiven Umsetzungen von prochiralen Substraten mit chiralen Goldkatalysatoren erst kürzlich entwickelt wurden, haben sie bisher noch keine Anwendung in der zielorientierten Synthese gefunden. Demgegenüber wurden vor kurzem einige Beispiele für Totalsynthesen komplexer Zielmoleküle unter Verwendung von goldkatalysiertem Chiralitätstransfer veröffentlicht. Nelson et al.^[20] verwendeten die goldkatalysierte *exo*-Cycloisomerisierung des Allenesters **1** für den Aufbau des Tetrahydroindolizin-Fragments **2** des Antitubulins (-)-Rhazinilam (Schema 8). Diese Cyclisierung wird auch von $[(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2]$ katalysiert, verläuft dann jedoch mit geringerer Ausbeute und Stereoselektivität.

Eine zweite Anwendung des goldkatalysierten Chiralitätstransfers von der stereogenen Achse eines Allens auf ein



neu gebildetes Chiralitätszentrum machte sich die hocheffiziente chemo- und stereoselektive *endo*-Cycloisomerisierung des Allendiols **3** zum 2,5-Dihydrofuran **4** in der Gegenwart von lediglich 0.05 Mol-% Gold(III)-chlorid zunutze (Schema 9).^[21] Das so erhaltene Produkt ist das Schlüsselfragment der ersten enantioselektiven Synthese der β -Carbolinalkaloide (-)-Isocyclocapitellin und (-)-Isochrysotricin.



Auch wenn sich die stereoselektive Goldkatalyse noch in den Anfängen befindet, so wurden doch in den letzten Jahren bemerkenswerte Fortschritte erzielt. Der Chiralitätstransfer von der Achse eines Allens auf ein neues stereogenes Zentrum durch goldkatalysierte Cyclisierung oder Umlagerung ist eine leistungsfähige Methode für die stereoselektive Synthese, was auch durch eine wachsende Zahl von Anwendungen in der Zielmolekül-orientierten Synthese verdeutlicht wird. Die ersten Beispiele für hohenantioselektive Umsetzungen unter Einsatz prochiraler Substrate und chiraler Goldkatalysatoren belegen das außergewöhnliche Potenzial dieser Methode und führten dabei sogar zum neuen Konzept der Einführung von stereochemischer Information durch ein Ionenpaar anstelle eines klassischen Komplexes mit einem eng an das Metallzentrum gebundenen, chiralen Liganden.

Weitere bahnbrechende Entdeckungen können mit Sicherheit erwartet werden – eine goldene Zukunft steht bevor!

Online veröffentlicht am 12. Februar 2008

-
- [1] Neuere Übersichten: a) A. Arcadi, S. Di Giuseppe, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 795–812; b) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 387–391; c) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555–4563; d) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7896–7936; e) E. Jimenez-Nunez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 4, 333–346; f) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, 446, 395–403; g) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180–3211; h) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410–3449.
- [2] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405–6406.
- [3] a) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 7–12, zit. Lit.; b) S. D. Pastor, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 905–933, zit. Lit.; c) M. Sawamura, Y. Nakayama, T. Kato, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1727–1732; d) eine ähnliche goldkatalysierte enantioselektive Cycloaddition von Münchnonen an Alkene: A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12638–12639.
- [4] a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537–2538; b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, J. Canisius, *Synthesis* **2002**, 1759–1774; c) C. J. T. Hyland, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8658–8660; d) A. Buzas, F. Istrate, F. Gagósz, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1957–1959; e) B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4485–4488.
- [5] a) N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4121–4123; b) N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634–4641; vgl.: c) N. T. Patil, L. M. Lutete, N. Nishina, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4749–4751; d) Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9066–9073.
- [6] N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1930–1933; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1897–1899.
- [7] C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, 1790–1794.
- [8] N. Nishina, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3392–3395; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3314–3317.
- [9] a) B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978–15979; b) vgl.: B. D. Sherry, L. Maus, B. N. Laforteza, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8132–8133.
- [10] X. Shi, D. J. Gorin, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5802–5803.
- [11] M. P. Munoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2005**, 24, 1293–1300.
- [12] M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18002–18003.
- [13] C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sanchez, *Chem. Commun.* **2005**, 3451–3453.
- [14] Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 287–289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 283–285.
- [15] C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1935–1938.
- [16] a) R. L. LaLonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2452–2453; b) vgl.: Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2887–2889; c) Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14148–14149.
- [17] M. A. Tarselli, A. R. Chianese, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6790–6793; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6670–6673.
- [18] M. R. Luzung, P. Mauleon, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12402–12403.
- [19] G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, 317, 496–499.
- [20] Z. Liu, A. S. Wasmuth, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10352–10353.
- [21] F. Volz, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1519–1521.