

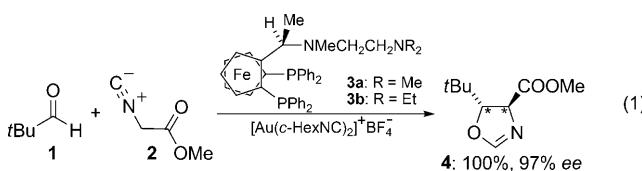
Gold- und Organokatalyse gekoppelt

A. Stephen K. Hashmi* und Christoph Hubbert

Chirale Säuren · Enantioselektive Katalyse · Gold ·

Reaktionskaskaden

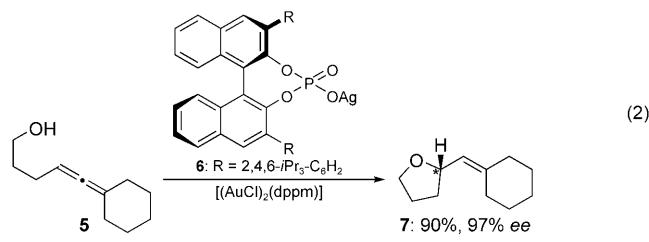
Die erste für die organische Synthese wichtige goldkatalysierte Reaktion war die 1986 von Ito, Sawamura und Hayashi publizierte asymmetrische Aldolreaktion von **1** und **2** zu **4** [Gl. (1); *c*-Hex = Cyclohexyl].^[1,2] Als die erste effiziente ka-



talytische asymmetrische Aldolreaktion war sie nicht nur ein Meilenstein in der katalytischen asymmetrischen Synthese, sondern definierte auch für mehr als zwei Dekaden die Standards in der enantioselektiven Goldkatalyse. Auf eine heute als „klassisch“ zu betrachtende Art induziert der an das katalytisch aktive Metallzentrum koordinierte Ligand (hier **3a** oder **3b**) Chiralität bei der Umsetzung des Substrats.

Mehr als eine Dekade konzentrierte sich die Forschung im Bereich der homogenen Goldkatalyse auf genau diese Reaktion.^[3] Wie erwartet^[4] lebte während des exponentiellen Wachstums der Goldkatalyse in den letzten Jahren auch die enantioselektive Goldkatalyse wieder auf, beruhte aber nach wie vor auf dem Prinzip eines chiralen Phosphanliganden wie **3** am Metallzentrum. Dies wird durch verschiedenste Reaktionen, z. B. Enin-Cycloisomerisierungen oder Hydroaminierungen, dokumentiert.^[5,6] In allen diesen Reaktionen kontrolliert der Ligand die enantiofaciale Selektion im Substrat;^[5,6] erst kürzlich wurde auch die Enantiodifferenzierung zweier enantiotoper Gruppen in der Goldkatalyse beschrieben.^[7]

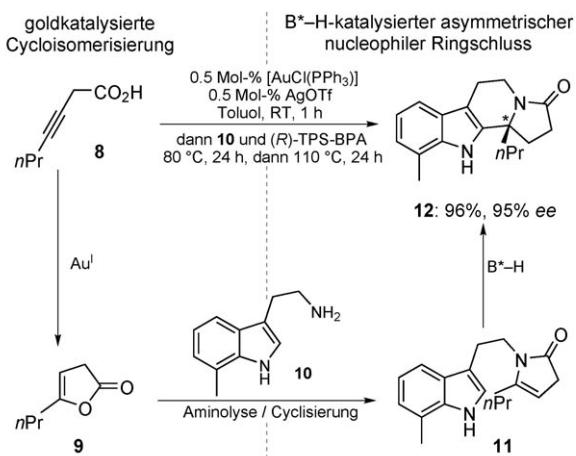
Danach konnte ein zweites Prinzip erfolgreich angewendet werden, und wieder war die homogene Goldkatalyse der Schrittmacher. Toste et al. gelang erstmals ein effizienter Chiralitätstransfer vom chiralen Gegenion eines achiralen kationischen Goldkomplexes [Gl. (2); dppm = Bis(diphenylphosphanyl)methan]; die vorangegangenen Bemühungen anderer Gruppen hatten nie gute *ee*-Werte ergeben.^[8]



Nun berichteten Dixon et al.^[9] und Gong et al.^[10] über die neueste Entwicklung in der enantioselektiven Goldkatalyse, den Einsatz binärer katalytischer Systeme aus einem achiralen Goldkomplex ($[\text{Au}]$) und einer chiralen Brønsted-Säure (B^*-H). Dies brachte eine signifikante Verbesserung der Syntheseeffizienz. Eine der Hauptschwierigkeiten bei diesem System ist, dass Protonen und Phosphan-Gold(I)-Kationen isolobal sind und deshalb beide den enantiodeterminierenden Schritt katalysieren könnten.^[11,12] Daher ist der Schlüssel zu einem hohen Enantiomerenüberschuss die richtige Wahl des Goldkatalysators, des Organokatalysators und der Reaktionsbedingungen, um sicherzustellen, dass das Proton im enantiodeterminierenden Schritt ein signifikant besserer Katalysator ist und der *ee*-Wert nicht durch eine goldkatalysierte Hintergrundreaktion reduziert wird. Sowohl Dixon als auch Gong nutzten *in situ* gebildetes $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]^+$ als Goldkatalysator, Binolphosphorsäure-Derivate (BPAs) als Organokatalysatoren und das unpolare Toluol als Lösungsmittel. Die Reaktionen konnten als sequentielle Eintopf- oder Eintopf-Kaskadenreaktionen durchgeführt werden.

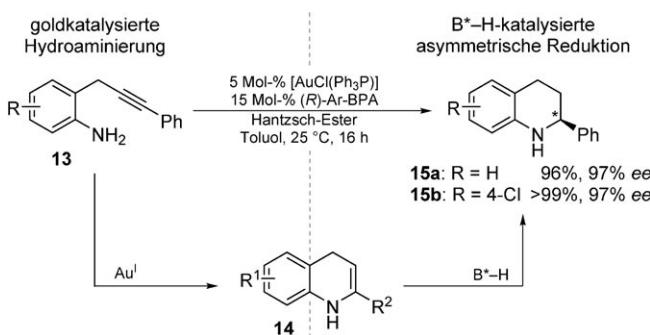
Dixon et al.^[9] verwendeten das binäre katalytische System für eine sequentielle Eintopfreaktion (Schema 1). Die Reaktion beginnt mit einer goldkatalysierten Cycloisomerisierung von **8** zum Enol-Lacton **9**. Bereits früher wurde gezeigt, dass eine Brønsted-Säure diesen Reaktionsschritt nicht katalysiert.^[13] Das Enol-Lacton **9** reagiert mit einem Amin (z. B. **10**) und liefert durch nucleophile Ringöffnung eine Ketoamidzwischenstufe. Dieser Reaktionsschritt verläuft unabhängig von den Katalysatoren.^[14] Nach einer protonenkatalysierten Recyclisierung bildet sich das Enamid **11**, und ein BPA-katalysierter Ringschluss ergibt **12** in guter Ausbeute und mit hohem *ee*-Wert.^[9] Sowohl Lewis-Säuren als auch Brønsted-Säuren sind in der Lage, die letzten zwei Reaktionsschritte zu katalysieren.^[15] In einer vorangegangenen Publikation postulierten Dixon et al. eine Lewis-Säure-unterstützte Brønsted-Säure-Katalyse,^[12] aber über das entscheidende Kontrollexperiment mit $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{BPA}$ wurde bisher nicht berichtet.

[*] Prof. Dr. A. S. K. Hashmi, Dipl.-Chem. C. Hubbert
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: hashmi@hashmi.de
Homepage: <http://www.hashmi.de>



Schema 1. Kaskade aus Cycloisomerisierung und *N*-Acyliminium-Cyclisierung als sequentielle Eintopfreaktion. TPS = Triisopropylsilyl, $n\text{Pr} = n\text{-C}_3\text{H}_7$.

Eine von Gong et al. publizierte Kaskadenreaktion aus Hydroaminierung und Transferhydrierung wandelt 2-(2-Propinyl)anilin-Derivate in Tetrahydrochinoline um (Schema 2). Die Reaktion wird durch eine Cyclisierung zum Dihydrochinolin **14** initiiert, dass dann durch eine Transferhydrierung in exzellenter Ausbeute und mit ausgezeichnetem *ee*-Wert **15** ergibt.^[10]



Schema 2. Eintopf-Kaskadenreaktion aus Hydroaminierung und Transferhydrierung. Ar = 9-Phenanthrenyl.

Ein Kontrollexperiment von Gong et al. zeigte, dass die asymmetrische Transferhydrierung durch *in situ* gebildetes $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{PBA}$ alleine eine signifikant niedrigere Ausbeute und niedrigere *ee*-Werte ergibt. So kann ausgeschlossen werden, dass ein *in situ* gebildeter chiraler Goldkomplex die katalytisch dominierende Spezies im Hydrierungsschritt ist. Ein enges Ionenpaar ist im Verlauf des enantiodeterminierenden Schritts am wahrscheinlichsten, und die Chiralität wird durch das chirale Anion induziert.^[7a, 16] Für eine effiziente Säurekatalyse ist es entscheidend, dass das protonierte Produkt acider als das Edukt-Amin und die Iminzwischenstufen ist. Außerdem ist nichts über den Einfluss des chiralen Produkts als Protonenquelle beim enantiodeterminierenden Schritt bekannt.

Insgesamt stellen die binären katalytischen Systeme ein völlig neues Konzept in der Goldkatalyse dar. Aufgrund der Isolobalanalogie von Proton und $[\text{LAu}]$ -Kation unterscheiden sie sich von bereits bekannten binären Systemen.^[17, 18] Obwohl einige mechanistischen Details immer noch unerforscht sind, öffnet dieses Konzept im Synthesebereich die Tür zu verschiedensten effizienten enantioselektiven Eintopf-Kaskadenreaktionen. Mittlerweile wurde die Signifikanz dieses neuen Konzepts in einer Reihe weiterer Publikationen demonstriert. Dazu gehören die Hydroaminierungs/Hydrierungs-Kaskadenreaktion von Liu und Che^[19] sowie die sequentielle Reaktion aus enantioselektiver organokatalysierter Michael-Addition und goldkatalysierter Cyclisierung von Krause et al.^[20] Diese Gruppe präsentiert auch ein aus einem Enzym und einem Goldkomplex bestehendes binäres katalytisches System, dass 2,5-Dihydrofuran aus racemischen α -Allenylacetaten ergibt.^[21] Hinsichtlich der Syntheseeffizienz ist dies im Vergleich zu den bisher publizierten sequentiellen Umwandlungen ein Sprung vorwärts.^[22]

Eingegangen am 23. November 2009

Online veröffentlicht am 29. Dezember 2009

- [1] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.
- [2] Für eine umfassende Übersicht über goldkatalysierte Reaktionen siehe: A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936.
- [3] M. Sawamura, Y. Ito in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 493.
- [4] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7150–7154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990–6993.
- [5] Für frühe Beispiele siehe: a) M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003; b) M. P. Muñoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2005**, *24*, 1293–1300.
- [6] Für frühe Beispiele siehe: a) Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 287–289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283–285; b) C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Chem. Commun.* **2005**, 3451–3453.
- [7] a) K. Wilckens, M. Uhlemann, C. Czekelius, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13323–13326; b) A. S. K. Hashmi, M. Hamzic, F. Rominger, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13318–13322.
- [8] a) G. L. Hamilton, E. Joo Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496–499; für eine Diskussion siehe: b) A. S. K. Hashmi, *Nature* **2007**, *449*, 292–293.
- [9] M. E. Muratore, C. A. Holloway, A. W. Pilling, R. I. Storer, G. Trevitt, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10796–10797.
- [10] Z.-Y. Han, H. Xiao, X.-H. Chen, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182–9183.
- [11] a) R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 725–739; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 711–724; b) K. P. Hall, D. M. P. Mingos, *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *32*, 237–325; c) P. Pyykkö, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4512–4557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412–4456 (insbesondere S. 4524 bzw. S. 4424); d) L. G. Kuz'mina, A. A. Bagatur'yants, A. V. Churakova, J. A. K. Howard, *Chem. Commun.* **2001**, 1394–1395; eine Übersicht über die Rolle von Protonen in der Goldkatalyse bietet e) A. S. K. Hashmi, *Catal. Today* **2007**, *122*, 211–214; ein Beispiel für die identischen Aktivitäten von Gold und Säuren findet sich in f) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, P. Rubenbauer, M. C. Blanco, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 705–708.

[12] T. Yang, L. Campbell, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12070–12071.

[13] E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antoniotti, C. Brancour, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112–3113.

[14] A. Padwa, P. Rashatasakhon, M. Rose, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5139–5146.

[15] B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628.

[16] a) P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4427–4430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366; b) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336–11337; c) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brickmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027–7030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903–6906.

[17] Beispiele für binäre katalytische Systeme in Kaskadenreaktionen: a) S. Chercheja, R. Rothenbücher, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 339–344; b) K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452–14453; c) B. Martín-Matute, J.-E. Bäckvall, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 226–232.

[18] Beispiele für binäre katalytische Systeme in der kooperativen Katalyse: a) W. Hu, X. Xu, J. Zhou, W.-J. Liu, H. Huang, J. Hu, L. Yang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782–7783; b) J. T. Binder, B. Crone, T. T. Haug, H. Menz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1025–1028; c) H. U. Vora, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13796–13797; d) Lit. [16b]; e) Lit. [16c]; f) V. Komanduri, M. P. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16448–16449.

[19] X.-Y. Liu, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4204–4207.

[20] S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9085–9088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923–8926.

[21] M. Asikainen, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2305–2309.

[22] Kombination von Goldkatalyse mit separaten Schritten wie der a) asymmetrischen Rh-katalysierten Hydrierung: A. S. K. Hashmi, P. Haufe, C. Schmid, A. Rivas Nass, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5376–5382; b) Organokatalyse: A. S. K. Hashmi, M. Wölflle, J. H. Teles, W. Frey, *Synlett* **2007**, 1747–1752; c) Organokatalyse: A. S. K. Hashmi, S. Wagner, F. Rominger, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 657–666; d) Enzymkatalyse: A. S. K. Hashmi, F. Ata, P. Haufe, F. Rominger, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1919–1927.