

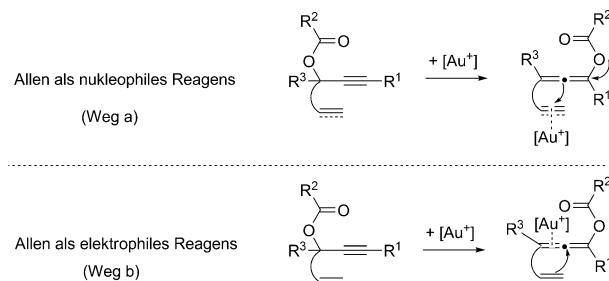
Goldkatalysierte formale 1,6-Acyloxywanderung unter Bildung von 3,4-disubstituierten Pyrrolidin-2-onen**

A. Stephen K. Hashmi,* Weibo Yang, Yang Yu, Max M. Hansmann, Matthias Rudolph und Frank Rominger

Homogene goldkatalysierte Reaktionen, die zu Carbo- oder Heterocyclen führen, haben in der letzten Dekade viel Aufmerksamkeit auf sich gelenkt.^[1] Von den verschiedenen neuen goldkatalysierten Reaktionen haben sich goldkatalysierte Gruppenwanderungsreaktionen als nützlich für den Aufbau von Naturstoffen und komplexen Molekülen erwiesen.^[2] Oft können diese Produkte nicht einfach über die zuvor bekannten Methoden synthetisiert werden.

Die interessantesten und wichtigsten Umlagerungen wurden mit Propargylestern durchgeführt; letztere können eine 1,2- oder 1,3-Acyloxywanderung eingehen, die zum entsprechenden Goldcarben- oder Allenintermediat führt.^[3] Die Gruppen von Nolan, Toste, Zhang, Nevado, Gevorgyan und anderen haben diesen Reaktionstyp intensiv untersucht.^[3,4] Im Fall einer Allenzwischenstufe gibt es zwei alternative Hauptreaktionswege für die weitere Umsetzung (Schema 1): Die Alleneinheit kann bei selektiver Koordination des Au-Katalysators an die benachbarte funktionelle Gruppe als nukleophiles Reagens agieren (Weg a),^[5] oder sie wird durch die Au-Spezies aktiviert und verhält sich damit wie ein elektrophiles Reagens (Weg b).^[6] Bisher existieren keine Berichte über 1,*n*-Acyloxywanderungen über größere Distanzen.

Wir interessieren uns für die Entwicklung und Erweiterung der Anwendungsbreite der 1,*n*-Acyloxywanderung. Hier berichten wir über eine neue Umlagerung, die eine Tandem-1,3-Acyloxy- und 1,5-Acyloxywanderung beinhaltet, was insgesamt zu einer formalen 1,6-Acyloxywanderung führt. Soweit wir wissen, gibt es noch kein Beispiel für solch eine Reaktion. Darüber hinaus können wir diese Transformation als Zugang zu Butyrolactamen nutzen; diese sind wichtige

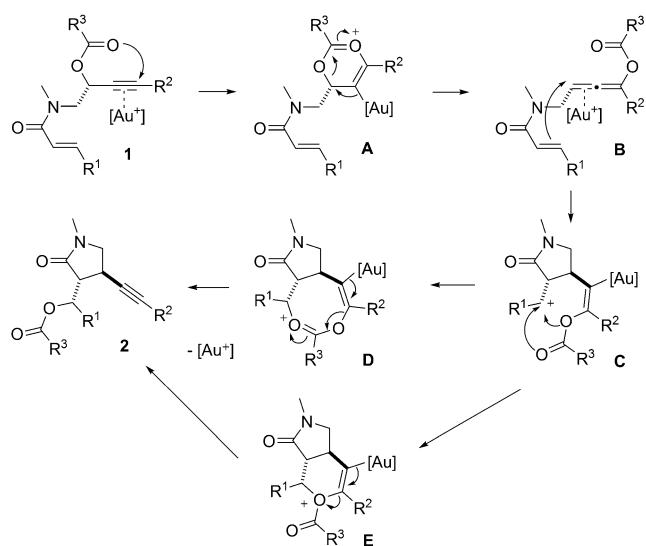


Schema 1. Goldkatalysierte 1,3-Acyloxywanderung und nachfolgende Transformationen.

Bausteine für die Totalsynthese von Naturstoffen und für die Entwicklung neuer Pharmazeutika.^[7]

Wie in Schema 2 gezeigt, gingen wir davon aus, dass die leicht zugänglichen Substrate **1** nach Koordination an den Goldkatalysator letztlich die bekannte [3,3]-sigmatrope Umlagerung eingehen und so **B** liefern würden. Ein darauffolgender nukleophiler Angriff des Olefins am aktivierte Allen sollte **C** liefern und **C** über eine 1,5-Wanderung der Acyloxygruppe das Produkt **2**.

Wir begannen unsere Untersuchung mit einer Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Umsetzung dieses Modellsubstrats **1a**. Die mit verschiedenen Katalysatoren erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.



Schema 2. Mechanistischer Vorschlag für eine goldkatalysierte 1,6-Acyloxywanderung.

[*] Prof. Dr. A. S. K. Hashmi, M. Sc. W. Yang, M. Sc. Y. Yu, M. M. Hansmann, Dr. M. Rudolph, Dr. F. Rominger^[+]

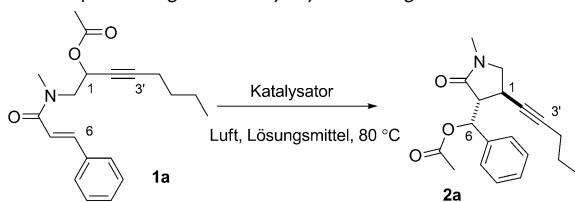
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: hashmi@hashmi.de
Homepage: <http://www.hashmi.de>

[+] Kristallographische Untersuchung.

[**] W.Y. und Y.Y. danken dem CSC für ein Stipendium. M.M.H. dankt dem Fonds der chemischen Industrie für ein Chemiefonds-Stipendium sowie der Studienstiftung des deutschen Volkes. Goldsalze wurden großzügig von Umicore AG & Co. KG gespendet. Die Computerberechnungen wurden von bwGRID unterstützt, einem Mitglied der Deutschen D-Grid-Initiative, gefördert vom Ministerium für Erziehung und dem Ministerium für Wissenschaft und Kunst Baden-Württemberg.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201207287> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der 1,6-Acyloxywanderung in **1a**.^[a]



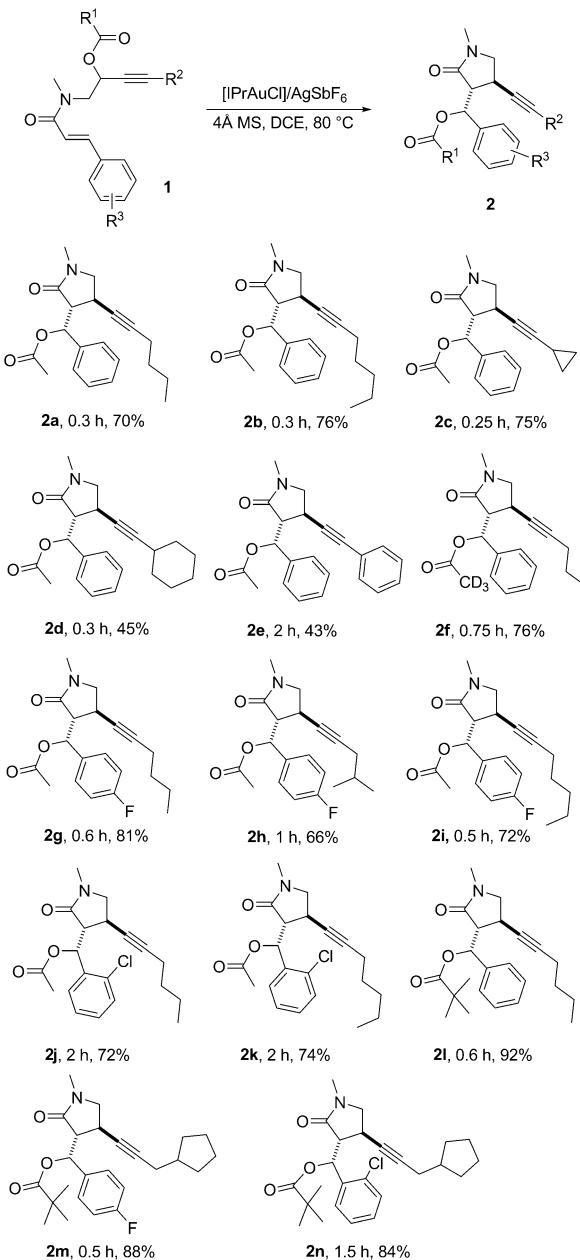
Nr.	Katalysator	Lösungs-mittel	Zeit	Ausbeute
1	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	DCE	24 h	keine Reaktion
2	<i>p</i> -TsOH	DCE	24 h	keine Reaktion
3	AgNTf_2	DCE	24 h	Spuren
4	$[\text{IPrAuCl}]$	DCE	24 h	Spuren
5	AgSbF_6	DCE	24 h	Spuren
6	AuCl	DCE	24 h	unselektiv
7		DCE	24 h	unselektiv
8	$[\text{SPhosAuCl}]/\text{AgSbF}_6$	DCE	24 h	11 %
9	$[\text{IPrAuCl}]/\text{AgSbF}_6$	DCE	0.5 h	45 %
10 ^[b]	$[\text{IPrAuCl}]/\text{AgSbF}_6$	DCE	0.3 h	70 %
11 ^[b]	$[\text{IPrAuCl}]/\text{AgNTf}_2$	DCE	1 h	66 %
12 ^[b]	$[\text{IPrAuCl}]/\text{AgOTs}$	DCE	24 h	15 %
13 ^[b,c]	$[\text{IPrAuCl}]/\text{AgSbF}_6$	DCE	12 h	61 %
14 ^[b,d]	$[\text{IPrAuCl}]/\text{AgSbF}_6$	DCE	24 h	keine Reaktion
15 ^[b]	$[\text{IPrAuCl}]/\text{AgSbF}_6$	CH_3CN	24 h	Spuren
16 ^[b]	$[\text{IPrAuCl}]/\text{AgSbF}_6$	Toluol	24 h	38 %

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat (100 μmol), Lösungsmittel (2 mL), an Luft; Nr. 1–7: 5 Mol-% Katalysator/Nr. 8–16: [Au] (5 Mol-%), [Ag] (5 Mol-%); die Reaktion wurde mittels DC verfolgt. [b] Reaktion in Anwesenheit von 4 Å MS durchgeführt. [c] 60 °C. [d] Raumtemperatur.

Selbst nach 24 h kam es mit $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ oder *p*-TsOH zu keiner Reaktion (Nr. 1 und 2). $[\text{IPrAuCl}]$, AgNTf_2 oder AgSbF_6 alleine (Nr. 3–5) zeigten unter den gleichen Bedingungen eine sehr geringe Aktivität. Beim Wechsel zu AuCl oder Diclor(2-picolinato)gold(III)^[8] detektierten wir mit Dünnschichtchromatographie (DC) nur eine unselektive Umsetzung (Nr. 6 und 7). In Gegenwart von 5 Mol-% $[\text{SPhosAuCl}]/\text{AgSbF}_6$ in 1,2-Dichlorethan (DCE) bei 80 °C kam es dann zur erwarteten 1,6-Acyloxywanderung: **2a** wurde in 11 % Ausbeute erhalten (Nr. 8). $[\text{IPrAuCl}]$ führte in Kombination mit AgSbF_6 zu einem kompletten Umsatz des Substrats nach 0.5 h, und das Umlagerungsprodukt konnte in 45 % Ausbeute erhalten werden (Nr. 9). Es ist bemerkenswert, dass die in Anwesenheit von 4 Å Molekularsieb (MS) durchgeführte Reaktion eine deutlich höhere Ausbeute an **2a** ergab (70%, Nr. 10). Ein ähnliches Ergebnis wurde mit $[\text{IPrAuCl}]/\text{AgNTf}_2$ als Katalysator und 4 Å MS als Additiv in DCE erhalten (Nr. 11). Etwas überraschend ergab der Wechsel des Gegegnions zu AgOTs unter den gleichen Bedingungen sogar nach 24 h eine viel niedrigere Ausbeute von 15 % (Nr. 12). Eine Reaktion bei einer niedrigeren Temperatur von 60 °C führte innerhalb von 12 h zu 61 % an **2a** (Nr. 13). Bei Raumtemperatur wurde kein Umsatz beobachtet (Nr. 14). Eine Unter-

suchung weiterer Lösungsmittel zeigte, dass die besten Ergebnisse in DCE erhalten wurden (Nr. 15 und 16).

Unter diesen optimierten Bedingungen untersuchten wir die Anwendungsbreite der goldkatalysierten 1,6-Acyloxyumlagerung mit verschiedenen Substraten **1**. Wie in Schema 3 gezeigt, wurden verschiedene Substituenten am Alkin getestet. *n*-Butyl, *n*-Pentyl und Cyclopropyl ergaben gute Ausbeuten (**2a–c**), nur der sperrigere Cyclohexylsubstituent lieferte eine niedrige Ausbeute (**2d**). Ein Phenylrest wurde auch toleriert, aber die Ausbeute sank auf 43 % (**2e**). Die Struktur von **2e** wurde mithilfe eines HMBC-Spektrums und einer Röntgenkristallstrukturanalyse untersucht. Letztere bewies zweifelsfrei die Konnektivität und die relative

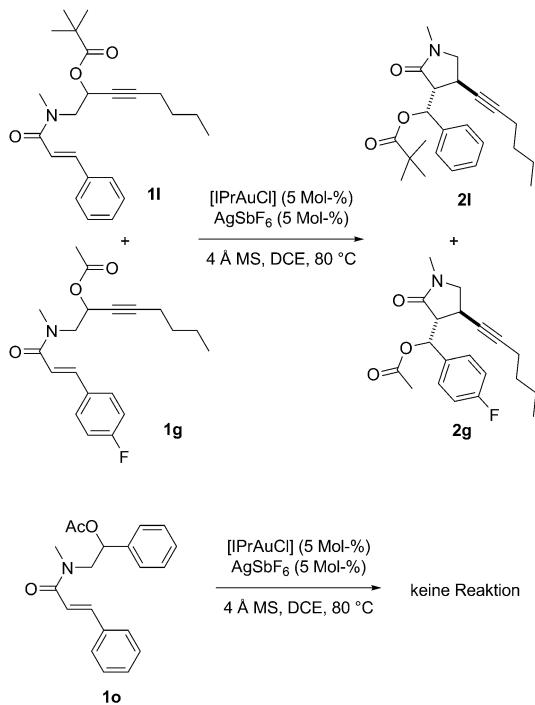


Schema 3. Anwendungsbreite der Au^{l} -katalysierten formalen 1,6-Acyloxywanderung. Reaktionsbedingungen: Substrat (100 μmol), $[\text{IPrAuCl}]$ (5 Mol-%), AgSbF_6 (5 Mol-%), DCE (2 mL), 4 Å MS (100 mg); die Reaktion wurde mittels DC verfolgt.

Konfiguration der drei benachbarten Stereozentren.^[9] Eine ähnliche Ausbeute wurde mit dem aus deuteriertem Essigsäureanhydrid synthetisierten Substrat beobachtet (**2f**). Die Reaktion lieferte auch problemlos Umlagerungsprodukte mit Fluor- und Chlorsubstituenten an C4- oder C2-Position der Phenylgruppe (**2g–k**). Des Weiteren ergab der Wechsel von der Acetyl- zur Pivaloylgruppe für alle untersuchten Fälle bessere Ausbeuten (**2l–n**).

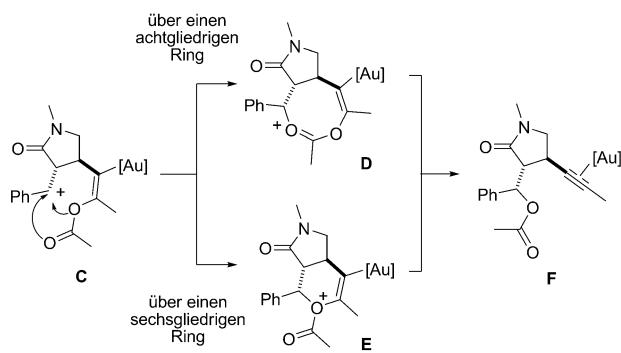
Nachdem wir die breite Anwendbarkeit der Reaktion mit den NHC-Gold(I)-Komplexen als Katalysatoren gezeigt hatten, wendeten wir unsere Aufmerksamkeit der Erforschung des Mechanismus dieser formalen 1,6-Acyloxywanderung zu. Zuerst führten wir Kreuzexperimente durch, in denen wir äquimolare Mengen von **1g** und **11** umsetzten (Schema 4). Aus der GC- und GC-MS-Analyse ergaben sich keine Hinweise auf einen Gruppenaustausch, nur die entsprechenden Produkte **2g** und **2l** wurden detektiert. Dies zeigt klar einen intramolekularen Verlauf dieser neuen 1,6-Acyloxywanderung an, es findet keine Eliminierung der Acetoxygruppe statt. Um eine Fragmentierungsreaktion zusätzlich auszuschließen, wurde **1o** mit einem Phenylsubstituenten anstelle der Alkinylgruppe hergestellt. Dann kann die Acyloxygruppe leicht eliminiert werden, das Carbokation könnte sogar besser durch die Phenylgruppe stabilisiert werden und damit den Cyclisierungsschritt induzieren – doch mittels DC konnte keine Umsetzung detektiert werden. Dies zeigt nochmals eindringlich, dass die Alkinylgruppe essenziell für die initiale 1,3-Acyloxywanderung ist und eben nicht einfach eine Eliminierung der Acyloxygruppe stattfindet.

Auf der Basis dieser Untersuchung scheint der in Schema 2 gezeigte Mechanismus in der Tat für die Bildung der 3,4-disubstituierten Pyrrolidin-2-one zuzutreffen. Die Dreifachbindung sollte durch den Gold(I)-Komplex aktiviert



Schema 4. Beweis des intramolekularen Verlaufs der Reaktion und der Bedeutung der initialen propargylichen Umlagerung.

werden, dann könnte die Allen-Zwischenstufe **B** über eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung über **A** gebildet werden. In **B** würde der Gold(I)-Komplex automatisch (zunächst) auf der π -Seite *anti* zur Acetoxygruppe gebunden sein und dann einen direkten nukleophilen Angriff des Alkens, der zu **C** führt, ermöglichen. Diese Stereoselektivität würde zu der Vinylgold-Zwischenstufe mit einer *trans*-Anordnung beider Substituenten am Lactamring und einer *trans*-Konfiguration des Olefins führen. Diese Olefin-Geometrie wäre für die Möglichkeit einer intramolekularen Wanderung der Acyloxygruppe entscheidend. Zwei mögliche Reaktionspfade sind für diese Acyloxyverschiebung denkbar, entweder ein achtgliedriger Ring (**D**) oder ein sechsgliedriger Ring (**E**). Die Seitenselektivität am benzylischen Kation korreliert mit der für **C** gezeigten Konformation, die Gruppe R^1 zeigt vom anderen Substituenten weg und zur Carbonylgruppe hin. Aufgrund der *trans*-Anordnung der Seitenketten ist das sechsgliedrige Intermediat geometrisch ungünstig. Abschließend wird die Dreifachbindung durch die Eliminierung des Goldkatalysators und der Estergruppe wieder hergestellt. Dieser Reaktionsverlauf wird durch Rechnungen gestützt (Schema 5, Abbildung 1). Die zwei Reaktionspfade niedrigster Energie sind in der Tat die mit den achtgliedrigen Zwischenstufen und nicht mit der sechsgliedrigen, diese liegt energetisch signifikant höher. Innerhalb des Fehlers der Methode ist es nicht möglich zu differenzieren, welches der beiden Minima **F1** oder **F2** stabiler ist; da das Goldfragment danach eliminiert wird und **2** das Endprodukt ist, ist das auch nicht wichtig.



Schema 5. Reaktionsweg für die finale Acetatsverschiebung. Für die beiden zum beobachteten Produkt führenden Diastereomere sind die über sechs- und achtgliedrige Intermediate führenden Wege gezeigt.

Zusammenfassend wurde eine neue homogene goldkatalysierte formale 1,6-Acyloxywanderung entwickelt. Mechanistische Untersuchungen weisen darauf hin, dass diese Transformation über eine Tandem-1,3-Acyloxywanderung und eine nachfolgende 1,5-Acyloxywanderung verläuft. Diese mit guten bis ausgezeichneten Ausbeuten ablaufende Reaktion öffnet einen Zugang zu diastereomerenreinen 3,4-disubstituierten Pyrrolidin-2-onen, die sehr wichtige Strukturmotive in Naturstoffen darstellen.

Eingegangen am 9. September 2012
Online veröffentlicht am 5. Dezember 2012

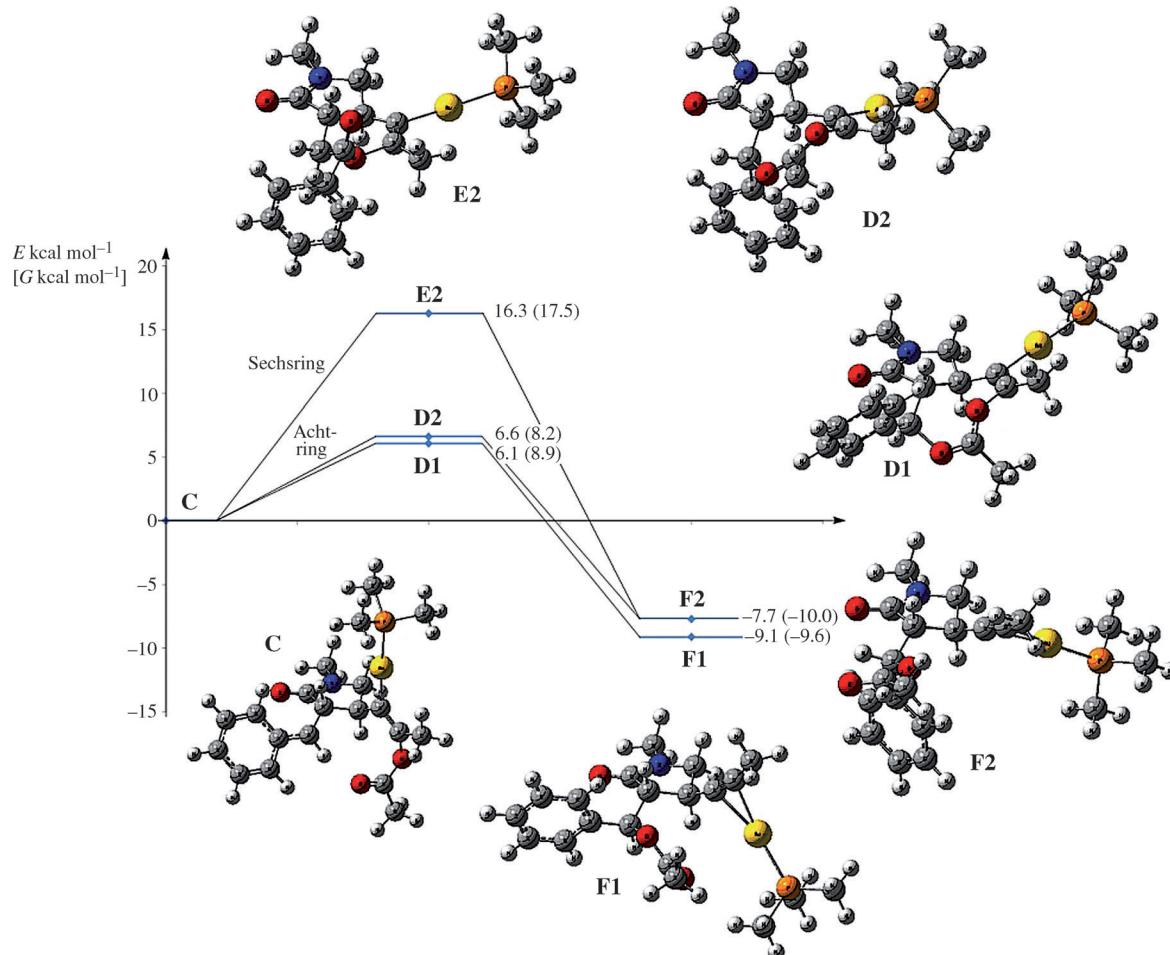


Abbildung 1. Reaktionsprofil für die Acetatverschiebung. H weiß, C grau, O rot, N blau, P orange, Au gelb.

Stichwörter: Gold · Homogene Katalyse · Lactame · Umlagerungen

- [1] Neuere Übersichten zur Goldkatalyse: a) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009; b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775; c) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378; d) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333–346; e) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; f) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936.
- [2] A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462.
- [3] D. F. Toste in *Modern Gold Catalyzed Synthesis* (Hrsg.: A. S. K. Hashmi, F. D. Toste), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, Kap. 4, S. 75–134, zit. Lit.
- [4] Übersichtsartikel: a) A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 37–46; b) S. Z. Wang, G. Z. Zhang, L. Zhang, *Synlett* **2010**, 692–706.
- [5] Beispiele einer nukleophilen Reaktion der Alleneinheit: a) T. Luo, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5667–5674; b) T. Luo, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8398–8401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8250–8253; c) J. Zhao, C. O. Hughes, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7436–7437;

- d) S. Z. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8414–8415; e) W. Rao, D. Susanti, P. W. H. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15248–15251; f) D. Lebœuf, A. Simonneau, C. Aubert, M. Malacria, V. Gandon, L. Fensterbank, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7000–7003; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6868–6871.

- [6] Beispiele einer elektrophilen Reaktion der Alleneinheit: a) T. M. Teng, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9298–9300; b) C.-Y. Yang, G.-Y. Lin, H.-Y. Liao, S. Datta, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4907–4914; c) A. Buzas, F. Istrate, F. Gagóz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1957–1959; d) A. Buzas, F. Gagóz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614–12615; e) 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; f) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804–16805; g) D. Gayralde, E. Gómez-Bengoa, X. Huang, A. Goeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720–4730. h) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2382–2385; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2288.
- [7] W. Xu, A. D. Kong, X. Y. Lu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3854–3858.
- [8] A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, M. Rudolph, E. Kurpejovic, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6707–6709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545–6547.
- [9] CCDC-877495 (**2e**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.