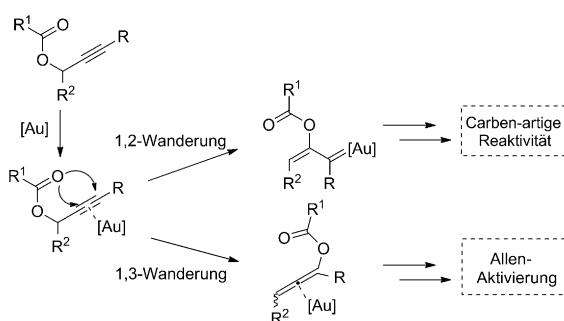


In-situ-Bildung nukleophiler Allene durch Gold-katalysierte Umlagerung von Propargylestern für hoch diastereoselektive intermolekulare C(sp³)-C(sp²)-Bindungsknüpfungen**

Yang Yu, Weibo Yang, Frank Rominger und A. Stephen K. Hashmi*

In den letzten Jahren haben auf dem Gebiet der homogenen Gold-Katalyse^[1] die Umlagerungsreaktionen von Propargyl-estern aufgrund ihres Nutzens in einer Vielzahl von einzigartigen, faszinierenden synthetischen Transformationen dieser leicht verfügbaren Verbindungen erhebliche Aufmerksamkeit erfahren.^[2]

Es ist bekannt, dass diese Propargylester in der Gold-Katalyse 1,2- oder 1,3-Acyloxy-Wanderungen zu Gold-Vinylcarbenoid-Spezies oder Gold-Allen-Intermediaten (Schema 1) durchlaufen,^[3] die durch andere funktionelle



Schema 1. Gold-Vinylcarbenoide und Gold-Allen-Intermediate

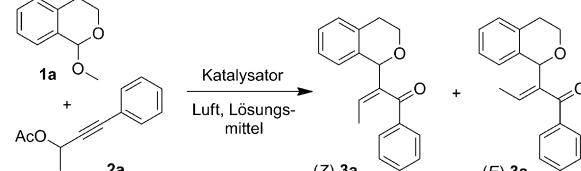
Gruppen zu diversen organischen Produkten abgefangen werden können. Die Gold-Vinylcarbenoid-Spezies können prototypische Reaktionen wie die Cyclopropanierung von Alkenen oder Dienen oder auch die Insertion in C-H-Bindungen eingehen.^[4] Bei den Gold-Allen-Intermediate befassten sich die meisten Studien mit intramolekularen elektrophilen Additionen.^[5]

Im Kontrast dazu waren die wenigen Beispiele einer katalytischen Erzeugung von nukleophilen Gold-Allen-Inter-

mediaten auf das Studium von intramolekularen Reaktionen beschränkt.^[6] Nur über ein Beispiel einer intermolekularen Reaktion, eine C-X-Bindungsbildung (X = Iod, Brom als Elektronenphil), wurde von Zhang et al.^[7] berichtet. Soweit wir wissen, gibt es jedoch keine Beispiele für die Anwendung der In-situ-Erzeugung von nukleophilen Allenen durch Gold-katalysierte Acyloxywanderung in Propargylestern für intermolekulare C(sp³)-C(sp²)-Bindungsknüpfungen. Dieser Reaktivitätsmodus würde eine erhebliche Erweiterung des Potenzials Gold-katalysierter 1,3-Acyloxy-Wanderungen darstellen.

Wir waren daran interessiert, diesen neuen Typ Gold-katalysierter intermolekularer Reaktionen zu entwickeln. Hier sollte der Gold-Katalysator gleichzeitig zwei Zwecken dienen: Durch Behandlung eines Propargylesters eines internen Alkins mit dem Gold-Katalysator würde in situ ein nukleophiles Allen durch die gold-katalysierte 1,3-Acyloxy-Wanderung erzeugt; gleichzeitig würde der Gold-Katalysator

Tabelle 1: Optimierung der Gold-katalysierten Reaktion von **1a** mit **2a**.^[a]



Nr.	Katalysator	Lösungs-mittel	t	Ausbeute [%] ^[b] (Z)-3 a (E)-3 a	
1	SPhosAuCl/AgNTf ₂	DCE	10 min	68	Spuren
2 ^[c]	SPhosAuCl/AgNTf ₂	DCE	23 min	58	—
3	Ph ₃ PAuNTf ₂	DCE	10 min	61	—
4	IPrAuCl/AgNTf ₂	DCE	10 min	52	—
5 ^[d]	[Au ³⁺]	DCE	24 h	Spuren	—
6	p-TsOH	DCE	8 h	—	Spuren
7	SPhosAuCl/AgSbF ₆	DCE	10 min	63	—
8	SPhosAuCl/AgOTs	DCE	24 h	N.R.	—
9	AgNTf ₂	DCE	24 h	16	—
10	SPhosAuCl/AgNTf ₂	Toluol	8 h	32	—
11	SPhosAuCl/AgNTf ₂	CH ₃ CN	8 h	22	—
12	SPhosAuCl/AgNTf ₂	1,4-Dioxan	8 h	Spuren	—
13 ^[e]	SPhosAuCl/AgNTf ₂	DCE	2.5 h	62	Spuren
14 ^[f]	SPhosAuCl/AgNTf ₂	DCE	7 h	60	Spuren
15 ^[g]	SPhosAuCl/AgNTf ₂	DCE	10 min	85	Spuren

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat (100 µmol), [Au] (2 Mol-%), [Ag] (2 Mol-%), Lösungsmittel (2 mL), an Luft, 80°C. Die Reaktion wurde mittels DC verfolgt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] [Au] (1 Mol-%), [Ag] (1 Mol-%). [d] Dichloro(2-picolinato)gold(III). [e] Reaktion bei 40°C. [f] Reaktion bei Raumtemperatur. [g] Pivaloylester. N.R. = keine Reaktion.

[*] M. Sc. Y. Yu, M. Sc. W. Yang, F. Rominger, Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: hashmi@hashmi.de
Homepage: <http://www.hashmi.de>

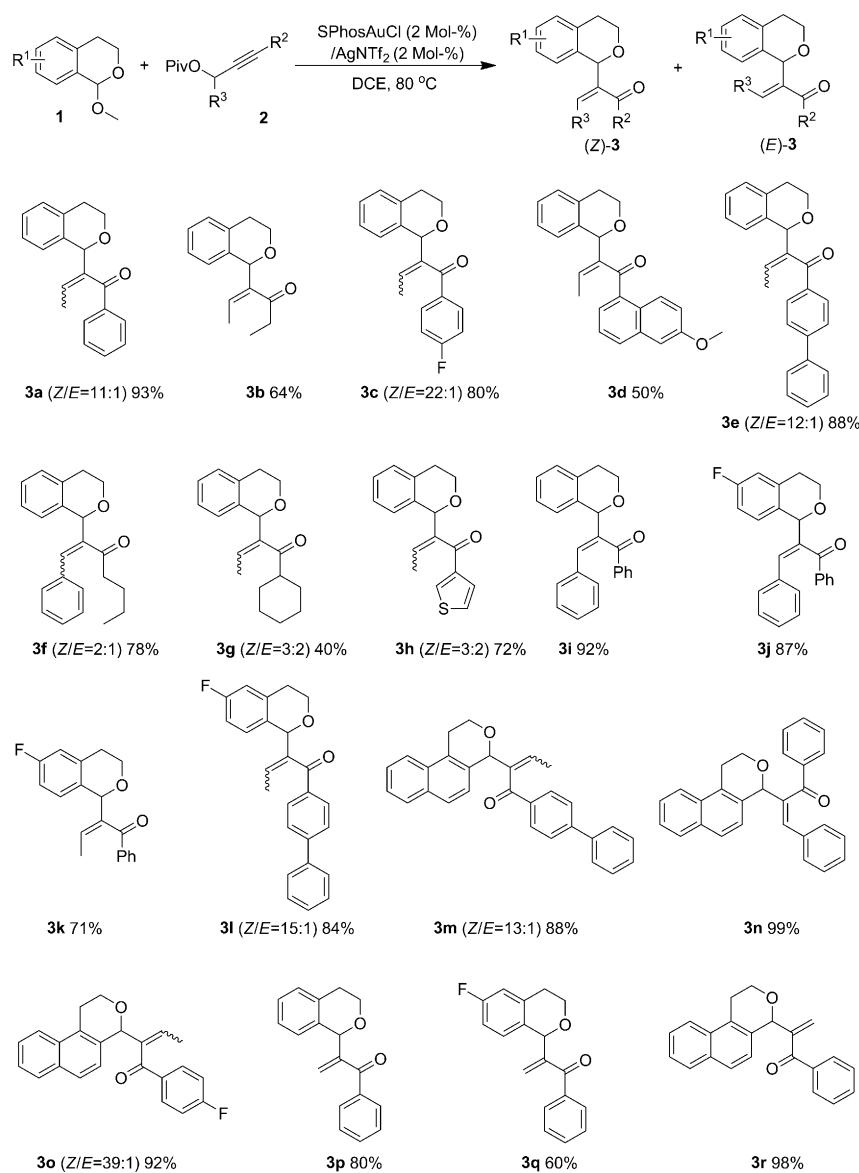
Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Chemistry Department, Faculty of Science
King Abdulaziz University, Jeddah 21589 (Saudi-Arabien)

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302402> zu finden.

als Lewis-Säure dienen und die Bildung von elektrophilen Oxocarbeniumionen^[8] aus Isochroman-Acetalen fördern. Ein elektrophiler Angriff dieser Oxocarbenium-Zwischenstufen am Allen würde zur erwünschten C-C-Bindungsknüpfung führen. Wir erwarteten, dass dieser neue Transformationstyp eine Methode für eine effiziente Synthese verschiedener nützlicher Isochroman-Derivate,^[9] wichtiger Bausteine für die Totalsynthese von Naturstoffen, darstellen würde.

Basierend auf diesen Erwägungen wählten wir **1a** und **2a** als Modellsubstrate für eine erste Optimierung der Reaktionsbedingungen. Die mit verschiedenen Katalysatoren erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Unter den getesteten Katalysatoren war SPhosAuCl/AgNTf₂ der effektivste für diese Transformation (Nr. 1 bis 4). Das gewünschte Produkt (*Z*)-**3a** (68 %) wurde mit 2 Mol-% dieses Katalysators bei 80 °C nach 10 min an Luft erhalten; mit 1 Mol-% Katalysator konnte immer noch eine Ausbeute von 58 % erreicht werden (Nr. 2). Beim Wechsel zu Dicloro(2-picolinato)gold(III)^[10] und *p*-TsOH waren im DC nur Spuren an Umsatz erkennbar (Nr. 5 und 6). Danach wurden, um den Einfluss der Gegenionen zu untersuchen, verschiedene Silbersalze untersucht (Nr. 7 und 8). Überraschenderweise wurde mit SPhosAuCl/AgOTs keine Reaktion beobachtet, selbst nach Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 h (Nr. 8). Das Kontrollexperiment mit AgNTf₂ gab nur 16 % (*Z*)-**3a** (Nr. 9). Der Wechsel zu Lösungsmitteln wie Toluol, CH₃CN oder 1,4-Dioxan konnte die Ausbeute nicht verbessern (Nr. 10–12). Das Absenken der Temperatur auf 40 °C oder Raumtemperatur führte zu moderaten Ausbeuten von 62 % und 60 % (Nr. 13 und 14). Dagegen stieg beim Ersatz des Acetats **2a** durch das entsprechende Pivalat die Ausbeute von (*Z*)-**3a** auf 85 %, begleitet von etwas (*E*)-**3a** als Nebenprodukt (Nr. 15).

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (aus Tabelle 1, Nr. 15) wurde das Anwendungspotenzial dieser intermolekularen Reaktion erforscht. Verschiedene Propargylpivalate wurden in Kombination mit dem Isochroman-Acetal **1a** untersucht. Wie in Schema 2 gezeigt, lieferten alle Substrate gute bis ausgezeichnete Ausbeuten. Mit aromatischen Substituenten R², mit Ausnahme der Thiienylgruppe (**2h**), konnte eine sehr gute bis exzellente Stereoselektivität zugunsten des *Z*-Isomers beobachtet werden. Unter den Standardbedingungen lieferten die Substrate **2b**, **2d** und **2i** das *Z*-Isomer als einziges Stereoisomer. Die Struktur von **3d** wurde durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse^[11] und



Schema 2. Anwendungspotenzial der Au^I-katalysierten Synthese von **3**.

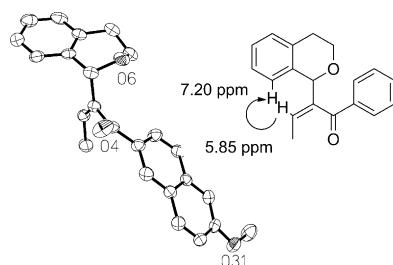


Abbildung 1. Links: Molekülstruktur von (*Z*)-**3d** im Festkörper (thermische Ellipsoide bei 50% Wahrscheinlichkeit). Rechts: in (*Z*)-**3a** beobachteter NOE.

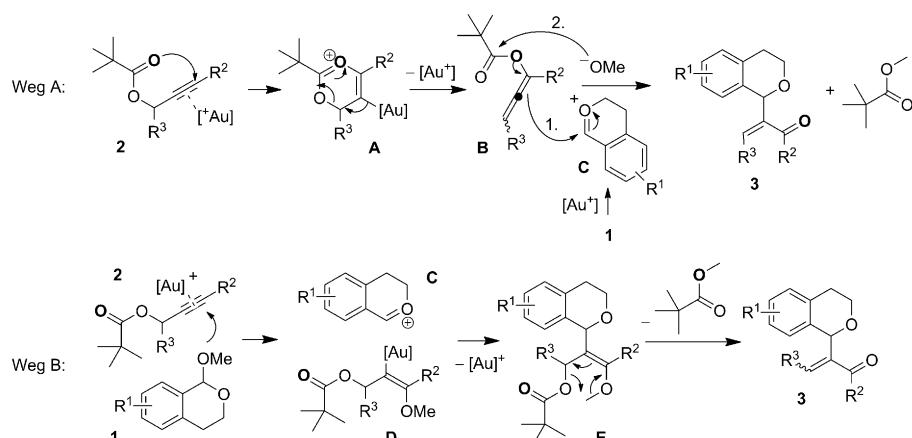
NOE-Spektren von (*Z*)-**3a** zweifelsfrei bewiesen (Abbildung 1). Im Fall der Substrate **2f** und **2h** konnten trotz niedrigerer *Z/E*-Selektivitäten gute Ausbeuten erhalten werden. Als nächstes wurden zwei verschiedene Isochroman-

Acetale in Kombination mit unterschiedlichen Propargylpivaloaten untersucht. Sowohl das fluor- als auch das naphthylsubstituierte Isochroman-Acetal wurden in ausgezeichneten Ausbeuten und sehr guten bis exzellenten Selektivitäten in die entsprechenden Produkte umgewandelt. Insbesondere die Reaktion des Substrats **2n** liefert das Produkt als reines Z-Isomer in quantitativer Ausbeute.

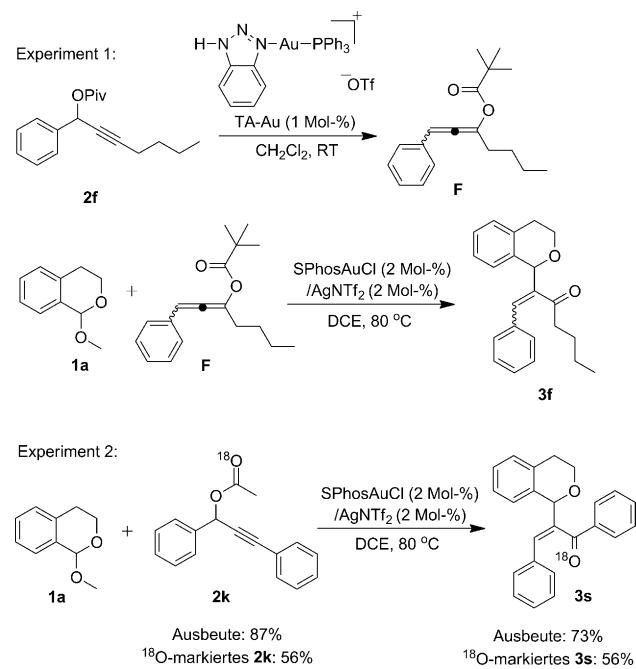
Zwei mögliche mechanistische Reaktionspfade müssen in Betracht gezogen werden (Schema 3). Im Weg A würde die Aktivierung des Propargylpivaloats **2** durch den Gold-Katalysator eine 1,3-Pivaloyl-Wanderung induzieren, die das nukleophile Allen **B** ergibt. **B** reagiert dann mit dem Oxocarbeniumion **C**, letzteres wird durch die Einwirkung des Gold-Katalysators als Lewis-Säure aus dem Isochroman-Acetal **1** gebildet. Die beobachtete Diastereoselektivität könnte dann leicht durch einen bevorzugten elektrophilen Angriff an der Seite des π -Systems der Enolether-Substruktur des Allens, die *anti* zum Substituenten R^3 steht, erklärt werden (Abstoßung zwischen R^3 und dem sich nähernden **C**). Im Weg B würde zunächst MeO^- von **1** auf das am Goldzentrum π -koordinierte Alkin transferiert. Die Reaktion von **C** mit der Vinylgoldspiez **D** führt zur Zwischenstufe **E**. Abschließend liefert die Eliminierung von Pivalinsäuremethylester das Produkt **3**.

Zwei zusätzliche Experimente stützen jedoch stark den Weg A und schließen Weg B klar aus (Schema 4). Zunächst versuchten wir, die nukleophile Allen-Zwischenstufe **C** durch Einsatz des neuen und effizienten, von Shi et al.^[12] synthetisierten Katalysators Triazol-Au (TA-Au) zu isolieren. Dabei erhielten wir das nukleophile Allen-Intermediat **F** in 85% Ausbeute. Dann setzten wir dieses Allen-Intermediat unter den normalen Reaktionsbedingungen unserer Gold-Katalyse mit **1** um, wobei das gewünschte Produkt **3f** in 78% Ausbeute gebildet wurde. Um Weg B auszuschließen, wurde ein ^{18}O -Markierungsexperiment mit **2k** durchgeführt. Die ^{18}O -Markierung befand sich noch im Produkt **3s** (detektiert durch MS), und die Fragmentierung zeigt klar die Position in der Carbonylgruppe ($PhC^{18}O^+$ mit m/z 107.0385 wird als die einzige Position des ^{18}O detektiert).

Zusammenfassend haben wir eine stereokontrollierte Gold-katalysierte intermolekulare $C(sp^3)-C(sp^2)$ -Bindungs-knüpfung entwickelt, die über die In-situ-Bildung sowohl eines nukleophilen Allens als auch eines elektrophilen Oxocarbeniumions verläuft. Dieser neue Reaktionsmodus repräsentiert eine erhebliche Erweiterung des Potenzials der Gold-katalysierten 1,3-Acyloxy-Wanderung in der Synthese, weil es nicht nur eine sehr wertvolle C-C-Bindungsknüpfung ermöglicht, sondern auch neue Perspektiven für Anwendungen insbesondere in der Synthese von Isochroman-Derivaten eröffnet. Gute bis ausgezeichnete Diastereoselektivitäten werden erreicht, in einigen Fällen konnte ausschließlich das Z-Isomer detektiert werden.



Schema 3. Zwei mögliche Mechanismen für die Bildung von **3** aus **1** und **2**.



Schema 4. Mechanistische Kontrollexperimente liefern Hinweise auf Weg A.

Eingegangen am 21. März 2013
Online veröffentlicht am 12. Juni 2013

Stichwörter: Chromane · Gold · Homogene Katalyse · Propargylester · Umlagerungen

- [1] a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4407–4409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4237–4239; b) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; c) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211; d) A. Fürstner, P. W. Davis, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; e) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325; f) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378; g) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.*

- 2008**, *37*, 1766–1775; h) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sábat, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657–1712; i) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462.
- [2] a) D. H. Zhang, L. F. Yao, Y. Wei, M. Shi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2631–2635; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2583–2587; b) D. Garayalde, K. Krüger, C. Nevado, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 941–945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 911–915; c) I. D. G. Watson, S. Ritter, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2056–2057; d) M. Uemura, I. D. G. Watson, M. Katsukawa, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3464–3465; e) P. Mauleón, J. L. Krinsky, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4513–4520; f) N. Marion, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3243–3260; g) A. S. Dudnik, T. Schwier, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1465–1468; h) A. Correa, N. Marion, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, L. Cavallo, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 730–733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718–721; i) G. Lemière, V. Gandon, K. Cariou, T. Fukuyama, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2207–2209; j) L. Zhang, S. Z. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442–1443; k) N. Marion, P. de Frémont, E. D. Stevens, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2006**, 2048–2050; l) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244–9245; m) P. W. Davies, S. J.-C. Albrecht, *Chem. Commun.* **2008**, 238–240; n) Y. Zou, D. Garayalde, Q. Wang, C. Nevado, A. Goeke, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10264–10267; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10110–10113; o) X. Moreau, J.-P. Goddard, M. Bernard, G. Lemière, J. M. López-Romero, E. Mainetti, N. Marion, V. Mourès, S. Thorimbert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 43–48; p) C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4021–4024; q) D. J. Gorin, P. Dubé, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14480–14481; r) M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003; s) X. Shi, D. J. Gorin, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802–5803; t) S. Z. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14274–14275; u) V. Rautenstrauch, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 950–952.
- [3] Übersichten: a) A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Al-drichimica Acta* **2010**, *43*, 37–46; b) S. Z. Wang, G. Z. Zhang, L. Zhang, *Synlett* **2010**, 692–706; c) für Highlights, siehe: N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2806–2809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750–2752.
- [4] a) N. D. Shapiro, Y. Shi, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11654–11655; b) C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2967–2970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2901–2904; c) A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006–3019.
- [5] Beispiele, in denen die Alleneinheit als elektrophiles Reagens auftritt: a) T. M. Teng, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9298–9300; b) A. Buzas, F. Istrate, F. Gagóz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1957–1959; c) A. Buzas, F. Gagóz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614–12615; d) 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; e) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804–16805; f) D. Garayalde, E. Gómez-Bengoia, X. Huang, A. Goeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720–4730; g) A. S. K. Hashmi, W. Yang, Y. Yu, M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1368–1371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1329–1332; erstmaliger Bericht hierüber: 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.
- [6] Beispiele, in denen die Alleneinheit als nukleophiles Reagens auftritt: 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. Lebeuf, A. Simonneau, C. Aubert, M. Malacria, V. Gandon, L. Fensterbank, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7000–7003; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6868–6871; g) J. W. Cran, M. E. Krafft, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9532–9536; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9398–9402.
- [7] a) M. Yu, G. Zhang, L. Zhang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2147–2150; b) M. Yu, S. Wang, G. Zhang, L. Zhang, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1846–1855.
- [8] Solche Oxocarbeniumionen sind als Elektrophile in der Reaktion mit Vinylgold-Zwischenstufen verwendet worden, aber der Ionisierungsschritt wurde durch das Gold-aktivierte Substrat und nicht direkt durch den Gold-Katalysator initiiert: a) M. Zhang, Y. Wang, Y. Yang, X. Hua, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 981–985; b) A. S. K. Hashmi, T. Häffner, W. Yang, S. Pankajakshan, S. Schäfer, L. Schultes, F. Rominger, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10480–10486.
- [9] P. Maiti, H. D. Srinivas, M. P. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17142–17145.
- [10] 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.
- [11] CCDC-926852 [(Z)-3d] 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.
- [12] D. Wang, Y. Zhang, R. Cai, X. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1014–1020.