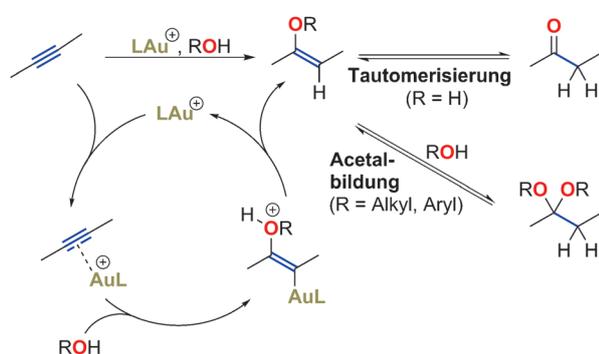


Gold in der Totalsynthese: Alkine als Carbonylersatz

William E. Brenzovich Jr.*

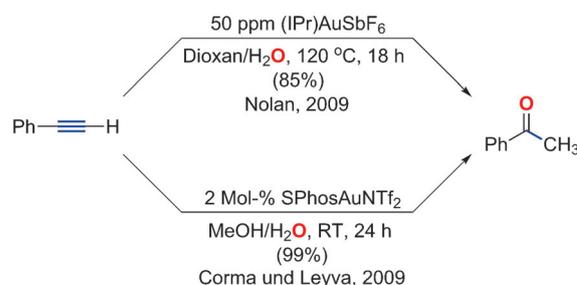
Cyclisierungen · Gold · Homogene Katalyse · Totalsynthesen · Synthesemethoden

Die Alkinhydratation – die Addition eines Wasseräquivalents an die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung – ist eine wertvolle Umwandlung bei chemischen Synthesen. Da sich die vergleichsweise stabilen Alkine leicht einbauen lassen, ist es möglich, die Reaktivität eines Carbonylbausteins zu maskieren und somit die Flexibilität der Synthesepaltung zu erhöhen. Wie Chemiestudenten schon früh lernen, kann ein Alkin auf verschiedenen Wegen in ein Keton umgewandelt werden, namentlich durch die Verwendung elektrophiler Quecksilbersalze.^[1] In Anbetracht der Toxizität des Quecksilbers ist eine Reihe von alternativen Übergangsmetallkatalysatoren entwickelt worden, wobei Goldkomplexe eine führende Rolle einnehmen.^[2] Der allgemeine Mechanismus dieser Umwandlung ist in Schema 1 dargestellt. In vielen Fällen können statt Wasser auch Alkohole verwendet werden, um – in Abhängigkeit von den Bedingungen und den Substraten – Enolether oder Acetale zu erzeugen.^[3]



Schema 1. Angenommener Mechanismus der Gold-katalysierten Hydratation und Hydroalkoxylierung von nichtaktivierten Alkinen.

Es war wohl die Arbeit von Teles und Mitarbeitern aus dem Jahre 1998 zur Hydratation von Alkinen durch kationische Gold(I)-Komplexe, die zu den gegenwärtigen Aktivitäten auf dem Gebiet der Goldkatalyse geführt hat.^[3,4] Auf diesen ersten Berichten aufbauend, haben viele Gruppen versucht, die Reaktion zu verbessern, und in letzter Zeit waren interessante Fortschritte zu verzeichnen (Schema 2).^[5] Im Jahre 2009 berichteten Nolan und Mitarbeiter über die



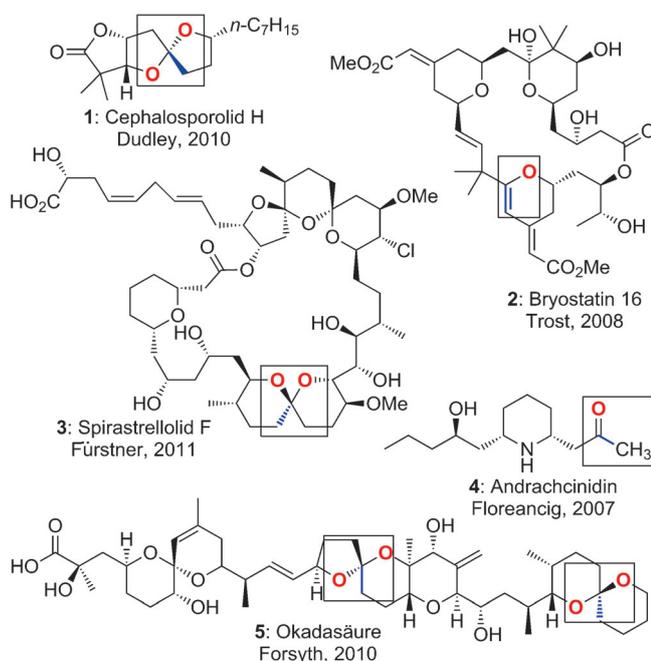
Schema 2. Neuere Fortschritte in der Entwicklung von allgemeinen Alkinhydratationen durch kationische Goldkatalysatoren.

Hydratation von Alkinen durch Gold-Komplexe mit N-heterocyclischen Carbenliganden unter im Wesentlichen säurefreien Bedingungen. Aufgrund der extrem hohen Stabilität und Aktivität des Katalysatorkomplexes ist die Umsatzzahl höher als 84000, sodass extrem wenig Katalysator benötigt wird (50 ppm oder weniger).^[6] Ebenfalls 2009 gelangen Corma und Leyva weitere Verbesserungen. Sie berichteten über eine Reihe von isolierbaren Gold-Bistrifluormethylsulfonimid-Komplexen, die die Alkinhydratation bei Raumtemperatur katalysieren.^[7] Mit dieser Methode ist eine Reihe von Ketonen außerordentlich leicht zugänglich, allerdings ist die Selektivität bei unsymmetrischen inneren Alkinen problematisch. 2012 führte die Gruppe um Xu eine systematische Untersuchung der Wirkung von ausgewählten Liganden auf die Geschwindigkeit von verschiedenen Gold-katalysierten Reaktionen durch, wobei sie ganz klar die elektronischen und sterischen Einflüsse des Katalysators auf den Reaktionsweg nachweisen konnten.^[8] Diese Untersuchung bestätigt, dass der Gold-katalysierten Hydratation ein erstaunlich komplizierter Mechanismus zugrunde liegt, und sie ermöglicht weitere Verbesserungen im Katalysatordesign.

Beim Umsetzungen an hochgradig komplexen Intermediaten im späten Stadium einer Synthese ist höchste Sorgfalt geboten, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. In diesem Zusammenhang tun sich zahlreiche Möglichkeiten auf, die außergewöhnliche Chemoselektivität auszuschöpfen, die bei der Reaktion von kationischen Goldspezies mit Alkinen beobachtet worden ist. Die direkte Alkinhydratation zur Bildung von Ketonen ist verschiedentlich mit großem Erfolg bei der Totalsynthese angewendet worden,^[9] doch die eigentliche Stärke dieser Umsetzung liegt in der direkten Umwandlung von Alkinen in Carbonylderivate, zum Beispiel in Acetale und Enolether. Diese säureempfindlichen Funktionalitäten werden typischerweise aus Carbonylen unter

[*] Dr. W. E. Brenzovich Jr.
Department of Chemistry, Roanoke College
221 College Lane, Salem, VA 24153 (USA)
E-Mail: brenzovich@roanoke.edu

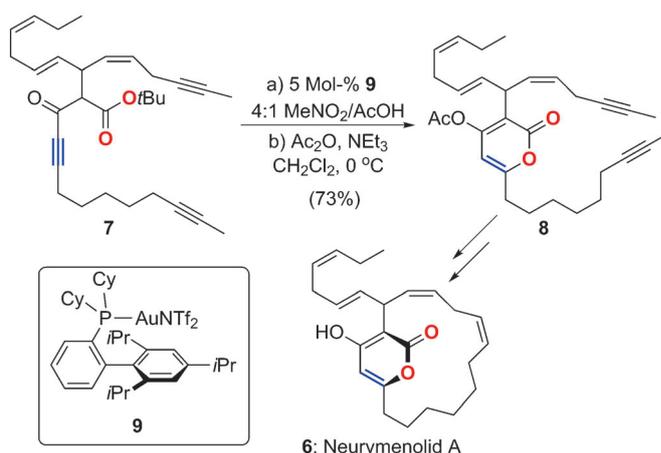
Dehydrationsbedingungen gebildet, bei denen aber hochgradig komplexe Syntheseintermediate oftmals zerstört werden.^[10] Mit der Gold-katalysierten Addition eines Alkohols oder einer Carbonsäure an eine Dreifachbindung können diese Probleme umgangen und elegante Wege zur Herstellung von empfindlichen Naturstoffen eröffnet werden. Diese Methode wurde von einer Reihe von Gruppen angewendet, zum Beispiel von Forsyth, Trost, Fürstner, Dudley und Floreancig, um verschiedene komplexe Naturstoffe herzustellen (Schema 3).^[10] In einem bemerkenswerten Fall, der



Schema 3. Ausgewählte Naturstoffe, die über Gold(I)-katalysierte Hydratation oder Hydroalkoxylierung eines Alkins synthetisiert wurden.^[10]

Synthese von Okadasäure (**5**) von Forsyth und Mitarbeitern aus dem Jahr 2010, wurden zwei Gold-katalysierte Spiroacetalbildungen realisiert.^[10g] In ihrer Synthese der zweiten Generation von Spirastrellolid F im Jahre 2011 gelang Fürstners Gruppe die Anwendung der Gold-katalysierten Acetalbildung auf ein hochgradig komplexes Makrolacton-Intermediat.^[10j] Diese Cyclisierungen und Spiroketalisierungen laufen typischerweise ohne unerwünschte Isomerisierungen, Eliminierungen oder andere Nebenreaktionen ab, die bei andere Methoden störend wirken können.

Fürstner und Mitarbeiter nutzten diese Reaktion kürzlich in einer Totalsynthese des hoch empfindlichen pyronhaltigen Cyclophans Neurymenolid A (**6**; Schema 4).^[10k] Neben der konformativen Instabilität weist das Neurymenolid A auch eine Sequenz von empfindlichen, jeweils durch sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome getrennten *cis*-Dien-Motiven auf, die stark zur Isomerisierung neigen. Die Synthese dieser Verbindung auf biomimetische Art und Weise würde die Dehydratation einer 1,3,5-Tricarbonyleinheit unter Reaktionsbedingungen erfordern, die wahrscheinlich ein sorgfältig hergestelltes komplexes Intermediat zerstören würden. Unter Berücksichtigung der Beziehung zwischen Alkinen und Car-



Schema 4. Gold-katalysierter Schlüsselschritt in Fürstners Totalsynthese von Neurymenolid A (**6**).

bonylen haben Fürstner und Mitarbeiter eine Synthese von Hydroxypyronen aus den entsprechenden Alkinylketoestern durch Gold-katalysierte Hydroacyloxylierung entwickelt. Die Behandlung des Polyenins **7** mit 5 Mol-% des Katalysators **9** führt effizient zu dem gewünschten Pyronkern (**8**), während die Konfiguration und die Lage der ungesättigten Einheiten in diesem Prozess unverändert erhalten bleiben. Diese Umwandlung ist ein weiterer Beweis für das Potenzial von Gold-katalysierten Umsetzungen, insbesondere wenn empfindliche Funktionalitäten vorhanden sind.

Der Einsatz von Alkinen als Carbonylersatz in Totalsynthesen stellt kein neues Konzept dar, aber die Einführung der Goldkatalyse in diesem Kontext hat ihre Anwendung revolutioniert. Die milde Wirkungsweise und die Chemoselektivität der Goldkomplexe haben neue Wege für interessante Umwandlungen von Alkinen in Carbonylderivate im späten Stadium eröffnet, wodurch das Design von komplizierten Syntheseverfahren flexibler wird. Nach den Fortschritten, die bei der Entwicklung von aktiveren Katalysatoren erzielt worden sind, und den jüngsten Ausführungen zu deren Nutzen wird das Gold seinen Siegeszug in der Totalsynthese höchstwahrscheinlich fortsetzen.

Eingegangen am 13. Juni 2012

Online veröffentlicht am 13. Juli 2012

- [1] *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis* **2007**, 1121–1150.
- [3] Neuere Arbeiten zur Goldchemie: a) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403; b) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; c) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265.
- [4] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475–1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418.
- [5] Zu neueren Berichten über die Alkinhydratation durch Gold: a) E. Mizushima, K. Sato, T. Hiyashi, M. Tanaka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4745–4747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563–4565; b) C. M. Krauter, A. S. K. Hashmi, M. Pernpointner,

- ChemCatChem* **2010**, *2*, 1226–1230; c) N. Ghosh, S. Nayak, A. K. Sahoo, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 500–511.
- [6] N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448–449.
- [7] A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067–2074.
- [8] W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697–5705.
- [9] Berichte über die Verwendung von Gold in der Totalsynthese:
 a) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775; b) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462.
- [10] a) B. Liu, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907–4910;
 b) Y. Li, F. Zhou, C. J. Forsyth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 283–286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 279–282; c) H. H. Jung, P. E. Floreancig, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7359–7366; d) B. M. Trost, G. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485–488; e) B. M. Trost, B. M. O'Doyle, D. Hund, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15061–15074; f) K. C. Fortner, D. Kato, Y. Tanaka, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 275–280; g) C. Fang, Y. Pang, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4528–4531; h) S. F. Tlais, G. B. Dudley, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4698–4701; i) S. F. Tlais, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 570–577; j) S. Benson, M.-P. Collin, A. Arlt, B. Gabor, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8898–8903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8739–8744; k) W. Chaladaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7035–7039; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929–6933.
-