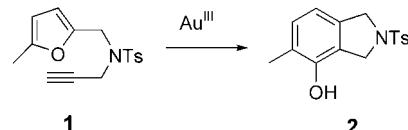


Gold(III)-Präkatalysatoren selbst sind meist nur einfache Halogenide;^[2] des Weiteren sind Thioether-haltige,^[10] Phosphit-haltige^[9] und Organogold(III)-Präkatalysatoren bekannt.^[11]

Im Falle der Gold-katalysierten Phenol-Synthese^[12] werden bei der Umsetzung einfacher Substrate mit AuCl_3 normalerweise gute Resultate erzielt, bei komplizierteren Substraten aber ein signifikanter Aktivitätsverlust beobachtet. Bei unserem einfachsten Testsubstrat (**1**, siehe Schema 1)



Schema 1. Umsetzung des Testsubstrats **1** mit AuCl_3 als Präkatalysator; $\text{Ts} = \text{Tosyl}$ (Reaktionsbedingungen siehe Abbildung 1).

tritt dieser Aktivitätsverlust selbst beim Einsatz von bis zu 5 Mol-% Katalysator auf, wie kinetische Studien bei tieferen Temperaturen zeigen (Abbildung 1). Mit kleineren Katalysatormengen bleibt die Umsetzung dann sogar unvollständig.

Homogene Katalyse

Gold-Katalyse: die Vorteile von N- und N,O-Liganden**

A. Stephen K. Hashmi, Jan P. Weyrauch,
Matthias Rudolph und Elzen Kurpejović*

Professor Johann Mulzer zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Gold-Katalyse hat sich in den letzten Jahren als nützliche Synthesemethode in der Organischen Chemie erwiesen.^[1,2] Bei Verwendung von Gold(i)-Präkatalysatoren kommen Liganden wie Phosphane^[3-8] oder Phosphite^[9] zum Einsatz. Die

[*] Prof. Dr. A. S. K. Hashmi, Dipl.-Chem. J. P. Weyrauch,
Dipl.-Chem. M. Rudolph, Dipl.-Chem. E. Kurpejović
Institut für Organische Chemie
Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-685-4321
E-mail: hashmi@hashmi.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. J.P.W. dankt für ein Chemiefonds-Stipendium für Doktoranden. Einige Gold-Komplexe wurden großzügigerweise von Johnson Matthey zur Verfügung gestellt.

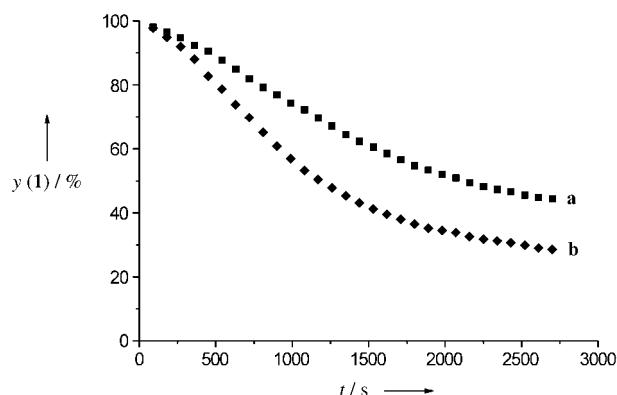
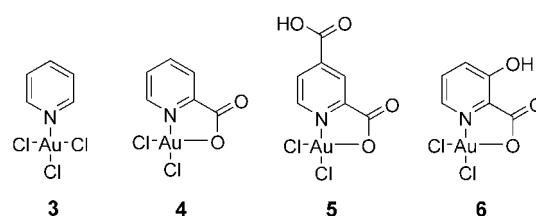


Abbildung 1. Reaktion von **1** mit AuCl_3 . Reaktionsbedingungen: CD_3CN , 10°C , a) 3.3 Mol-% AuCl_3 ; b) 5.0 Mol-% AuCl_3 .

Wir haben nun eine Reihe von Gold(I)- und Gold(III)-Komplexen mit unterschiedlichen Liganden für diese Reaktion getestet. Gold(I)-Komplexe waren wenig selektiv und führten zu mehreren Nebenprodukten. Befriedigende Ergebnisse bezüglich der Aktivität (auch über längere Zeiträume) und der Produkt-Selektivität lieferten nur Gold(III)-Komplexe mit Pyridin-Liganden, von denen einige chelatisierende Sauerstoff-Funktionen enthielten. Die effektivsten Komplexe sind die Präkatalysatoren 3-6,^[13] da sie, wie in Abbildung 2



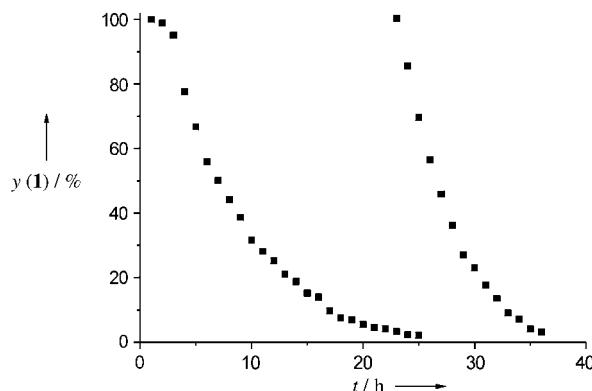


Abbildung 2. Reaktion von **1** mit dem Präkatalysator **3**. Reaktionsbedingungen: CD_3CN , 45°C , 5 Mol-% **3**. Nach 25 h wurde nochmals die gleiche Menge an **1** zugegeben.

für **3** zu sehen, bei der Katalyse nicht deaktiviert werden – die Aktivität bleibt bei nochmaliger Substratzugabe erhalten. Anders als bei AuCl_3 tritt bei **3–6** eine Induktionsperiode zu Beginn der Katalyse auf; daraus ist ersichtlich, dass die Komplexe Präkatalysatoren sind. Dies ist auch der Grund für die höhere Aktivität nach erneuter Substratzugabe, denn dann liegt die katalytisch aktive Spezies bereits vor und muss nicht erst in einer langsamen Reaktion gebildet werden.

Mit nur 0.07 Mol-% **3** konnte bereits eine vollständige Umsetzung erreicht werden, dies entspricht 1180 anstelle der sonst üblichen 20–50 Umläufe des Katalysezyklus (Wechselzahl). Die Komplexe **4–6** sind ebenfalls sehr stabil; ein Vergleich ihrer Aktivität ist in Abbildung 3 gezeigt: Das

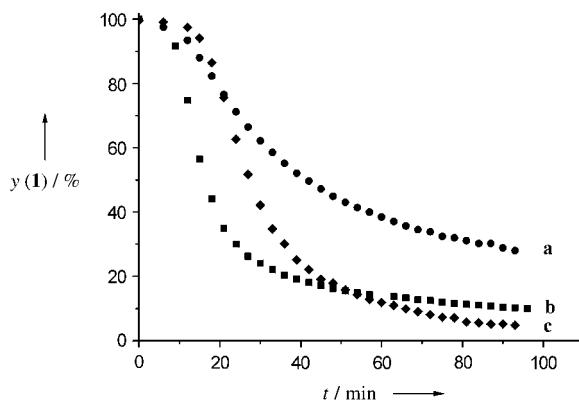


Abbildung 4. Aktivität von **3** bei der Umsetzung von **1** in unterschiedlichen Lösungsmitteln. Reaktionsbedingungen: RT, 5 Mol-% **3**; a) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN} = 80:20$; b) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN} = 100:0$; c) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN} = 90:10$.

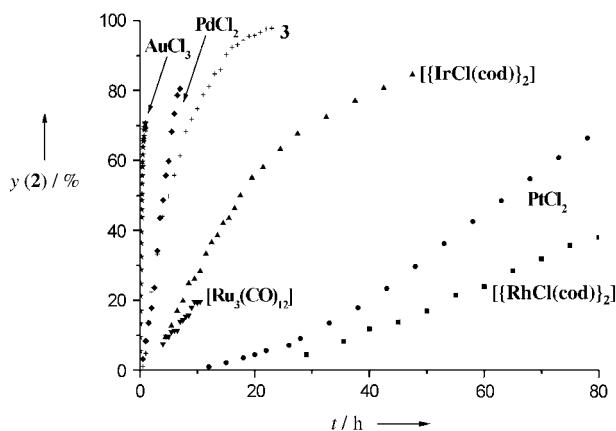


Abbildung 5. Vergleich der Aktivität von **3** mit den Aktivitäten unterschiedlicher Übergangsmetallkatalysatoren (Produkt **2**). Reaktionsbedingungen: jeweils 5 Mol-% Katalysator; AuCl_3 : 10°C , MeCN ; **3**: 45°C , MeCN ; PdCl_2 : 45°C , MeCN ; $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$: 45°C , MeCN ; $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$: 45°C , Benzol; PtCl_2 : 45°C , MeCN ; $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$: 45°C , MeCN . cod = Cyclooctadien.

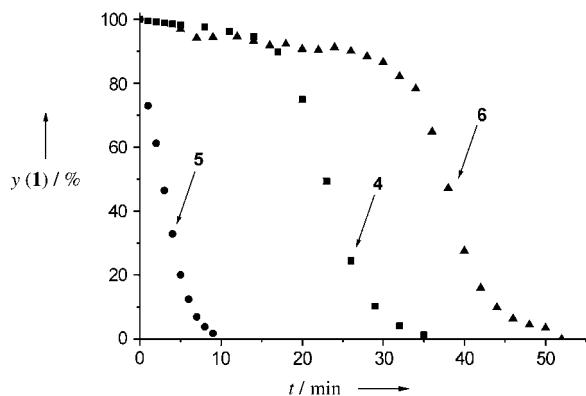
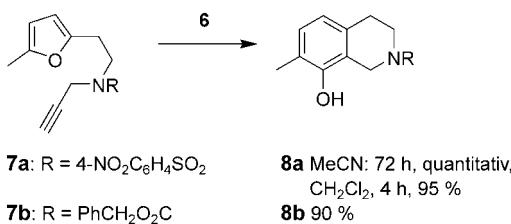


Abbildung 3. Vergleich der Aktivitäten von **4–6** (mit Testsubstrat **1**). Reaktionsbedingungen: RT, 5 Mol-% Katalysator, MeCN .

Acceptor-substituierte Pyridincarboxylat **5** ist am reaktivsten, dann folgt das unsubstituierte **4** und anschließend das Donor-substituierte **6**. Dennoch ist die Anfangsaktivität von **3**, **4** und **6** niedriger als die von AuCl_3 . Durch einen Wechsel des Lösungsmittels zu Dichlormethan/Acetonitril oder sogar reinem Dichlormethan kann die Aktivität allerdings erhöht werden (wie für **3** in Abbildung 4 gezeigt). Trotz des langsameren Umsatzes sind diese Komplexe deutlich effektiver als bekannte Übergangsmetall-Verbindungen, die diese Reaktionen ebenfalls katalysieren (Abbildung 5).^[12c, 14]

Der größte Vorteil in präparativer Hinsicht ist, dass mit diesen Präkatalysatoren die Synthese von benzoanellierten Heterocyclen mit einer phenolischen Hydroxygruppe in einer Position möglich ist, in der sie mit klassischen Synthesemethoden nur schwer platziert werden kann.^[12d] Die wichtigsten Zielmoleküle sind Antitumor-Antibiotika der Tetrahydroisoquinolin-Familie,^[15] die mit diesem Substitutionsmuster durch die Pictet-Spengler-Reaktion oder verwandte Reaktionen nicht ohne weiteres erhalten werden können.^[16] Wie bereits berichtet, konnte mit 5 Mol-% oder weniger AuCl_3 kein vollständiger Umsatz erzielt werden;^[12a] der Präkatalysator **6** jedoch führte bei Raumtemperatur zu einer quantitativen Umsetzung von **7a** (Schema 2), und selbst das Z-geschützte Substrat **7b** ($Z = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$) reagierte mit **6** glatt. Mit kationischen Gold(I)-Komplexen konnten wir die hier beschriebene Produktselektivität nicht erreichen.

Die Entwicklung der Präkatalysatoren **3–6** ist für Au^{III} -Systeme ein erster Schritt bei der Katalysator-Optimierung durch Liganden-Design, einem Forschungsschwerpunkt für



Schema 2. Umsetzung der Substrate **7a** und **7b** mit dem Präkatalysator **6**.

die meisten anderen Übergangsmetalle. Die Ergebnisse lassen die Entdeckung noch wesentlich effektiverer Gold-Katalysatoren erwarten.

Experimentelles

300 mg (861 µmol) **7a** und 15.7 mg (38.7 µmol, 4.5 Mol-%) **6** in 1.50 mL CH₂Cl₂ wurden 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, Säulenchromatographie lieferte 284 mg (95 %) **8a**.

8a: Schmp. 166–167 °C. *R*_f (Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat, 10:3:1) = 0.10; IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3514, 1587, 1530, 1467, 1346, 1311, 1260, 1235, 1216, 1161, 992, 958, 873, 854, 805, 763, 737, 691, 619, 600, 580 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.20 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.36 ppm (d, *J* = 9.0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 15.57 (q), 28.93 (t), 43.82 (t), 43.85 (t), 118.63 (s), 120.12 (s), 121.06 (d), 124.74 (d, 2C), 129.12 (d, 2C), 129.29 (d), 132.53 (s), 143.38 (s), 150.51 (s), 150.53 ppm (s); MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 348 (31) [M⁺], 161 (100), 134 (41), 91 (10); C,H,N-Analyse: ber. für C₁₆H₁₆N₂O₅S (348.38): C 55.16, H 4.63, N 8.04; gef.: C 55.16, H 4.66, N 8.07.

Ein eingegangen am 6. April 2004

Stichwörter: Alkine · Gold · Heterocyclen · Homogene Katalyse · N,O-Liganden

- [9] J. Sundermeyer, C. Jost, DE 10041510, 1999 [Chem. Abs. **2001**, 134, 280723].
- [10] E. Boring, Y. V. Geletii, C. L. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1625–1635.
- [11] R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11925–11935.
- [12] a) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11553–11554; b) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3769–3771; c) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *Catal. Today* **2002**, 72, 19–72; d) A. S. K. Hashmi, L. Ding, J. W. Bats, P. Fischer, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4339–4345.
- [13] Die Komplexe **4** und **5** wurden freundlicherweise von Johnson Matthey aus der Polyarthritis-Forschung zur Verfügung gestellt. **3** wurde hergestellt nach H.-N. Adams, J. Strähle, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1982**, 485, 65–80; H.-N. Adams, W. Hiller, J. Strähle, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1982**, 485, 81–91. **6** wurde hergestellt nach A. Dar, K. Moss, S. M. Cottrill, R. V. Parish, C. A. McAuliffe, R. G. Pritchard, B. Beagley, J. Sandbank, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 1, 1907–1913.
- [14] a) B. Martín-Matute, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4890–4893; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4754–4757; b) B. Martín-Matute, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5757–5766.
- [15] J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669–1730.
- [16] A. Pictet, T. Spengler, *Chem. Ber.* **1911**, 44, 2030–2036; W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. React.* **1951**, 6, 151–206. Gewöhnlich wird die Anellierung in die *para*-Position zu einem Sauerstoff-Substituenten am Aren gelenkt und nicht in die *ortho*-Position.

- [1] G. Dyker, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4407–4409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4237–4239.
- [2] a) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, 36, 3–9; b) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, 37, 51–65.
- [3] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405–6406.
- [4] a) J. H. Teles, M. Schulz (BASF AG), WO-A1 9721648, **1997** [Chem. Abstr. **1997**, 127, 121499]; b) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1475–1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415–1418.
- [5] a) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4745–4747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4563–4565; b) E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3349–3352.
- [6] a) F. Shi, Y. Deng, H. Yang, T. SiMa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2001**, 345–346; b) F. Shi, Y. Deng, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2001**, 443–444.
- [7] S. Komiya, T. Sone, Y. Usui, M. Hirano, A. Fukuoka, *Gold Bull.* **1996**, 29, 131–136.
- [8] a) R. T. Baker, P. Nguyen, T. B. Marder, S. A. Westcott, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1451–1452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1336–1338; b) R. T. Baker, J. C. Calabrese, S. A. Westcott, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 498, 109–117.