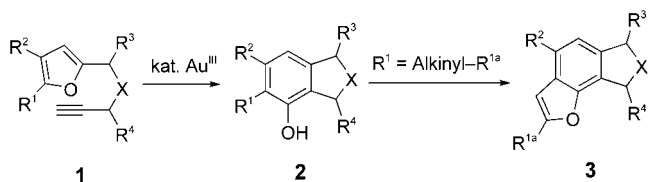


Gold-Katalyse: Nachweis von Arenoxiden als Zwischenstufen der Phenol-Synthese**

A. Stephen K. Hashmi,* Matthias Rudolph,
Jan P. Weyrauch, Michael Wölflle, Wolfgang Frey und
Jan W. Bats

Die Gold-katalysierte Synthese von hoch substituierten Arenen (**2**) oder Benzofuranen (**3**) aus Furanen (**1**) hat sich als nützliche Reaktion für die organische Synthese erwiesen (Schema 1).^[1] Wie bereits berichtet, katalysiert eine Reihe



Schema 1. Die Gold-katalysierte Phenol-Synthese. R^1 – R^4 = Alkyl, Aryl, Alkynyl; X = CR_2^5 , NR^5 , O (drei Atome in der Brücke), $CR_2^5NR^6$ (vier Atome in der Brücke).

anderer Übergangsmetall-Komplexe mit d^8 -Konfiguration diese Transformation ebenfalls,^[1b,2] aber alle weisen eine signifikant niedrigere Aktivität als Gold(III) auf.^[1b] Wir hatten experimentelle Hinweise auf eine intramolekulare Wanderung des Furan-Sauerstoffatoms erhalten (das letztlich zum Phenol-Sauerstoffatom wird).^[1a] Solch eine 1,2-Transposition wies auf ein Arenoxid als Zwischenstufe hin, aber in unserer ersten Publikation wagten wir nur, einen einfachen, an organische Reaktionen angelehnten Mechanismus vorzuschlagen (Weg I über **A** und **B**, Schema 2).^[1a]

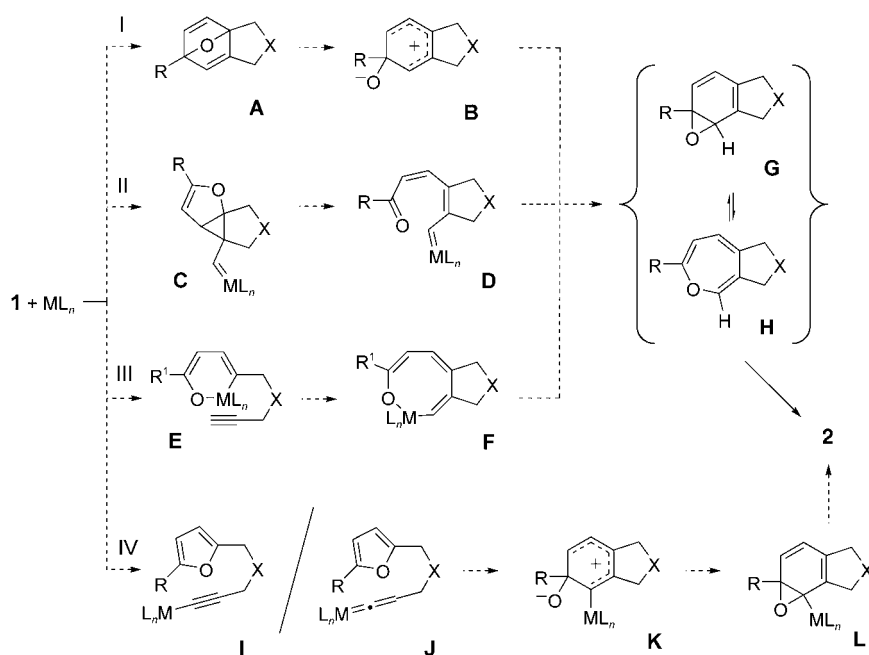
In darauf folgenden theoretischen Studien von Echavarren et al. wurden die Wege I und II verglichen (Schema 2). Den Berechnungen zufolge ist Weg II bevorzugt, und die bei Pt^{II} -katalysierten Reaktionen beobachteten Nebenprodukte wären im Einklang mit der Hydrolyse der entsprechenden Zwischenstufe **D**.^[2] Solche Nebenprodukte müssen allerdings nicht aus dem Katalysekreislauf stammen, sondern können

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

Dr. J. W. Bats
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Marie-Curie-Straße 11, 60439 Frankfurt am Main (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Chemiefonds-Doktoranden-Stipendium für J.P.W.) und vom AURICAT EU-RTN (HPRN-CT-2002-00174) unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 2. Mögliche Reaktionswege für die Transformation von **1** in **2**.

auch in einer konkurrierenden Nebenreaktion generiert werden. Zudem waren die Gold-katalysierten Reaktionen hoch selektiv, und diese Nebenprodukte wurden nie beobachtet. Andere denkbare Reaktionswege führen über Alkynyl- (**I**) oder Vinyliden-Komplexe (**J**; Weg IV) oder, wenn der d^8 -Präkatalysator in situ reduziert würde, über die Insertion einer d^{10} -Spezies in die sp^2 -C-O-Bindung (wie in der Felkin/Wenkert-Reaktion;^[3] Weg III), gefolgt von einer Insertion des Alkins zu **F**.

Wir berichten hier, wie die Arenoxide/Oxepine **G/H** nach einer Veränderung des Energieprofils der Reaktion durch Liganden-Variation am Gold-Komplex bequem angereichert und detektiert werden können. Startpunkt waren unsere Versuche, experimentell weitere Einblicke in den Mechanismus zu gewinnen. Dabei führten selbst Experimente mit substöchiometrischen Mengen $AuCl_3$ (30 Mol-%) nicht zu einer detektierbaren Konzentration an Zwischenstufen. Das Mischen von 5 Mol-% $AuCl_3$ mit dem Substrat bei $-20^\circ C$ und stufenweises Aufwärmen zeigten im 1H -NMR-Spektrum entweder keine Reaktion oder die langsame Bildung von **2** bei $0^\circ C$ oder höheren Temperaturen. Der Bruch von vier Bindungen und die Bildung von vier neuen Bindungen im Verlauf der Reaktion ist sicherlich keine über einen Übergangszustand verlaufende Elementarreaktion – daher bedeutet die Nichtdetektion jeglicher Zwischenstufen mit $AuCl_3$

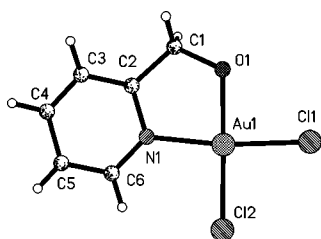


Abbildung 1. Molekülstruktur von **4** im Festkörper.

einfach, dass der erste Schritt geschwindigkeitsbestimmend ist. Wenn die Reaktion über Weg IV ablaufen würde, sollte dann ein primärer kinetischer Isotopeneffekt mit am Alkin deuteriertem **1** beobachtbar sein, was allerdings nicht der Fall war.

Zur Detektion von Zwischenstufen ist es notwendig, das Energieprofil der gesamten Reaktion zu verändern, sodass ein späterer Schritt die höchste Aktivierungsenergie aufweist. Mit **1a** ($R^1 = Me$; $R^2-R^4 = H$; $X = NTs$; $Ts = Tosyl$) und dem Komplex **4**^[4] (Molekülstruktur in Abbildung 1)^[5] beobachteten wir in der Tat eine weitere Spezies **5a/6a** (Abbildung 2). Unter optimierten Bedingungen können **5a/6a** bei Raumtemperatur auf bis zu 80 % angereichert werden (Abbildung 3) und zeigen bei $-20^\circ C$ Langzeitstabilität. Bei Raumtemperatur wandeln sich **5a/6a** direkt in **2a** um.

Zweidimensionale NMR-Spektroskopie (H,H -COSY, HMQC) der Reaktionsmischung bei $-20^\circ C$ lieferte starke Hinweise auf eine Arenoxid-Struktur (**5a**). Eine direkte Isolierung von **5a** schlug aber fehl, da sich

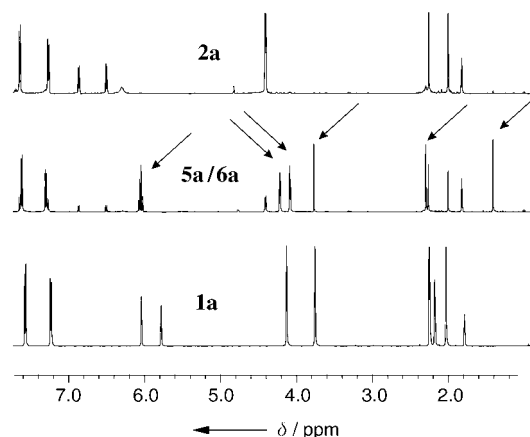


Abbildung 2. 1H -NMR-Spektrum der transienten Spezies.

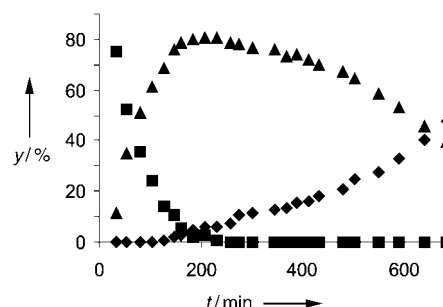
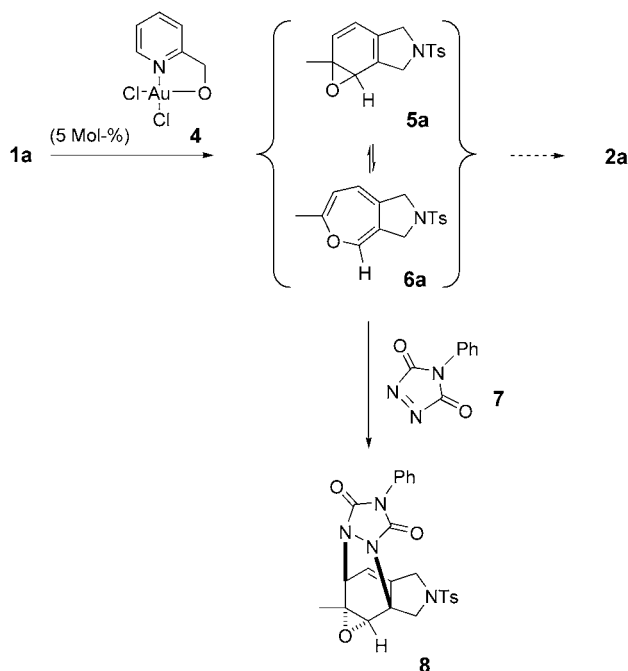


Abbildung 3. Der Anteil y [%] der transienten Spezies in der Reaktionsmischung gegen die Zeit t . Die transiente Spezies kann auf bis zu 80 % angereichert werden. \blacklozenge : **2a**, \blacksquare : **1a**, \blacktriangle : **5a/6a**.

die Verbindung stets zu **2a** umlagerte. In der Literatur ist beschrieben, dass die 1,3-Dien-Teilstruktur des Arenoxids in Diels-Alder-Reaktionen mit Dienophilen wie **7** stabile Derivate ergibt.^[6] Diesem Konzept folgend konnte **8** als diastereomerenreine Verbindung (Schema 3) isoliert und sogar



Schema 3. Diels-Alder-Reaktion der transienten Spezies.

röntgenographisch charakterisiert werden (Abbildung 4).^[5] Andere Komplexe wie **9**,^[7] **10**^[8] (Molekülstruktur in Abbildung 5),^[5] **11**^[8] und selbst PtCl_2 oder $[(\text{cod})\text{IrCl}_2]$ (cod = Cyclooctadien) zeigten ebenfalls kleine transiente Signale von **5a** in während der Reaktion aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren.

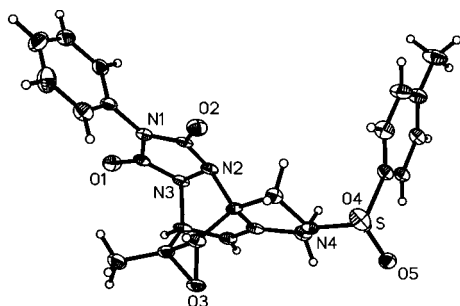


Abbildung 4. Molekülstruktur von **8** im Festkörper.

Es ist offensichtlich, dass **2a** energetisch weit unterhalb von **1a** liegt. Dichtefunktionalrechnungen (B3LYP/6-31G** einschließlich Nullpunktkorrektur) zeigten, dass selbst **5a** und **6a** beide 19 kcal mol^{-1} tiefer als **1a** liegen und die Reaktion zu **2a** dann weitere 42 kcal mol^{-1} freisetzt. Andererseits konnten die experimentell beobachteten relativen Energien von **5a** und **6a** auf diesem Theorieniveau nicht

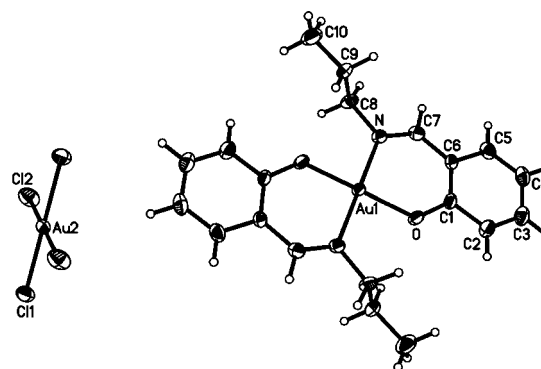
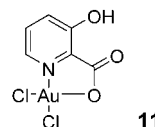
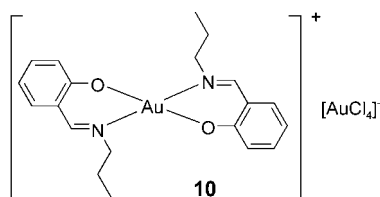
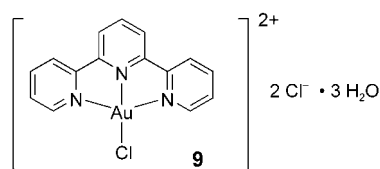


Abbildung 5. Molekülstruktur von **10** im Festkörper.

reproduziert werden: Die diastereotopen Protonen beider dem Tosylamid benachbarten CH_2 -Gruppen in den NMR-Spektren weisen darauf hin, dass **5a** energetisch tiefer als **6a** liegt und ein mögliches Gleichgewicht mit niedrigen Konzentrationen an **6a** langsam auf der NMR-Zeitskala sein muss; die Berechnungen mit verschiedenen Basisfunktionen (B3LYP/6-31G**, BLYP/6-31G** oder LMP2/6-31G**, jeweils einschließlich Nullpunktkorrektur) führten dagegen unter Berücksichtigung des Fehlers der Methode zu identischen Energien (weniger als 1 kcal mol^{-1} Differenz).^[9,10]

Weiter gestützt wird die Arenoxidstruktur durch die folgenden charakteristischen ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten, die gut mit Literaturwerten für ein substituiertes Epoxid übereinstimmen: Das Epoxid-Proton zeigt ein Singulett bei $\delta = 3.87 \text{ ppm}$ ^[11] mit $^1J_{\text{CH}} = 184 \text{ Hz}$,^[12] die tertiären und quartären Kohlenstoffatome des Oxiran-Rings ergeben Signale bei $\delta = 66.1$ und 69.5 ppm ,^[13] das Signal der Methyl-Protonen ist mit $\delta = 1.52 \text{ ppm}$ zu hohem Feld verschoben, was auf eine sp^3 -hybridisierte Nachbargruppe hinweist. Unter diesen Reaktionsbedingungen wandelt sich **5a** nicht in andere konstitutionsisomere Arenoxide um, wie es vom „Oxygen Walk“^[14] bei der NIH-Verschiebung

bekannt ist.^[15] Die Möglichkeit, die Zwischenstufe anzureichern, scheint allgemein anwendbar zu sein: Andere Substrate wie **2b** ($R^1 = \text{Mesityl}$; $R^2-R^4 = \text{H}$; $X = \text{NTs}$), **2c** ($R^1 = \text{Me}$; $R^2-R^4 = \text{H}$; $X = \text{NNs}$; $\text{Ns} = \text{Nosyl}$), **2d** ($R^1 = \text{Me}$; $R^2-R^4 = \text{H}$; $X = \text{O}$), **2e** ($R^1 = 4\text{-Br-Ph}$; $R^2-R^4 = \text{H}$; $X = \text{O}$) und **2f** ($R^1 = \text{Me}$; $R^2-R^4 = \text{H}$; $X = -\text{CH}(\text{CH}_2\text{OAllyl})\text{O}-$) zeigen das gleiche chemische Verhalten.

Wir haben den ersten direkten experimentellen Beleg für die Bildung von **2** über **5** geliefert. Das Fehlen eines primären kinetischen Isotopeneffekts bei den AuCl_3 -katalysierten Reaktionen ist ein Argument gegen Reaktionsweg IV, bei dem außerdem die Isomerisierung des metallierten Arenoxids **L** zum Phenolat eigentlich schneller sein sollte als eine mögliche Proto-Demetallierung von **L**. Von den vielen vorstellbaren Reaktionswegen können für die Produktbildung daher nur jene verantwortlich sein, die – wie die Wege I–III – über **5** ablaufen. Mit einer schonenden Aufarbeitung könnte der Komplex **4** ausgehend von einfachen, leicht verfügbaren Chemikalien ein neuer Zugang zur gesamten Chemie^[11] von **5** sein. Eine weitere Modifizierung des Energieprofils der Reaktion durch Ligandenvariation könnte noch weitere Details des Reaktionsmechanismus offen legen.

Experimentelles

8: 45.0 mg (150 μmol) **1a** wurden in CD_3CN gelöst, und 2.70 mg (7.50 μmol , 5 Mol-%) **4** wurde zugegeben. Die Reaktion wurde mittels NMR-Spektroskopie bei Raumtemperatur verfolgt. Nach fünf Stunden wurde die Lösung auf -40°C gekühlt und mit 26.4 mg (150 μmol) **7** versetzt. Die rote Lösung wurde bei -25°C im Tiefkühlschrank vier Tage aufbewahrt, wobei die Färbung verschwand. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts (PE/EE 3:1) wurden 31.3 mg (44 % ausgehend von **1a**) **8** als farbloser Feststoff erhalten. Schmp.: 158°C ; R_f (PE/EE 2:1): 0.23; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 1.55$ (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.55 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $^2J = 14.6$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 4.00 (dd, $^2J = 14.6$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H), 4.81 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1H), 4.92 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 1H), 5.96 (dt, $^3J = 5.9$ Hz, $^4J = 2.25^{[a]}$ Hz, 1H), 7.32–7.36 (m, 5H), 7.40–7.43 (m, 2H), 7.68 ppm (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H); [a] nur eine gemittelte Kopplungskonstante bestimmbar; $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 16.35$ (q), 21.69 (q), 49.12 (t), 51.22 (d), 51.59 (t), 52.09 (q), 59.39 (d), 71.07 (s), 116.35 (d), 125.97 (d, 2C), 128.41 (d, 2C), 128.81 (d), 129.36 (d, 2C), 130.28 (d, 2C), 131.57 (s), 132.37 (s), 138.96 (s), 144.96 (s), 154.64 (s), 155.36 ppm (s); IR (Film): $\tilde{\nu} = 1767$, 1710, 1596, 1497, 1415, 1361, 1319, 1248, 1161, 1095, 1076, 1063, 1025, 993, 811, 782, 760, 712, 693, 666 cm^{-1} . MS: (FAB (+), 3-Nitrobenzylalkohol), m/z : 479 $[M+H]^+$; (EI (–), 70 eV), m/z (%): 177 (42), 119 (64), 91 (100), 65 (22). $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (478.52).

Eingegangen am 19. November 2004,
veränderte Fassung am 19. Januar 2005
Online veröffentlicht am 1. April 2005

Stichwörter: Arenoxide · Dichtefunktionalrechnungen · Gold · Homogene Katalyse · N-Liganden

- Rudolph, E. Kurpejović, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6707–6709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545–6547.
- [2] a) B. Martín-Matute, D. J. Cardenas, 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. Cardenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5757–5766.
- [3] a) E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246–2247; b) E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, M. Tingoli, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4894–4899; c) E. Wenkert, V. F. Ferreira, E. L. Michelotti, M. Tingoli, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 719–721; d) P. Kocienski, N. J. Dixon, S. Wadman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2357–2360.
- [4] L. Canovese, L. Cattalini, G. Marangoni, M. L. Tobe, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 731–735.
- [5] CCDC 256196 (**4**), 256266 (**8**) und 256267 (**10**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [6] a) M. P. Servé, D. M. Jerina, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2711–2713; b) J. R. Gillard, M. J. Newlands, J. N. Bridson, D. J. Burnell, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1337–1343; c) K. Nojima, C. Isogami, M. Hirobe, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2106–2108; d) A. P. Henderson, E. Mutlu, A. Leclercq, C. Bleasdale, W. Clegg, R. A. Henderson, B. T. Golding, *Chem. Commun.* **2002**, 1956–1957.
- [7] L. S. Hollis, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4293–4299.
- [8] A. Dar, K. Moss, S. M. Cottrill, R. V. Parisch, C. A. McAuliffe, R. G. Pritchard, B. Beagley, J. Sandbank, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 1907–1913.
- [9] Wir danken Dr. G. Rauhut und Prof. Dr. H. Stoll, Institut für Theoretische Chemie der Universität Stuttgart, für ihre Unterstützung beim Durchführen der Rechnungen.
- [10] In Lit. [2b] schlagen Echavarren et al. auf der Basis von PM3-Berechnungen sogar vor, dass das Oxepin der Grundzustand ist. Die Energiedifferenz wurde zu 10.3–12.7 kcal mol^{-1} abgeschätzt.
- [11] a) E. Vogel, H. Günther, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 429–446; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 385–401; b) D. R. Boyd, N. D. Sharma, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 289–296; c) L. I. Belen'kii, *Comp. Heterocycl. Chem. II* **1996**, *9*, 45–66; d) S. von Angerer, W. Tochtermann, *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl)* **4. Aufl. 1952–**, Bd. E9d, **1998**, S. 1–64.
- [12] P. Laszlo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, *1*, 558–568.
- [13] H. Günther, G. Jikeli, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 1863–1880.
- [14] P. Y. Bruice, G. J. Kasperek, T. C. Bruice, H. Yagi, D. M. Jerina, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1673–1674.
- [15] G. Guroff, J. W. Daly, D. M. Jerina, J. Renson, B. Witkop, S. Udenfriend, *Science* **1967**, *157*, 1524–1530.

- [1] 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; e) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, M.