

Goldrausch in der Katalyse: neue „Claims“**

A. Stephen K. Hashmi*

Stichwörter:

Hydrierungen · Alkene · Alkine · Gold · Homogene Katalyse

1. Einleitung

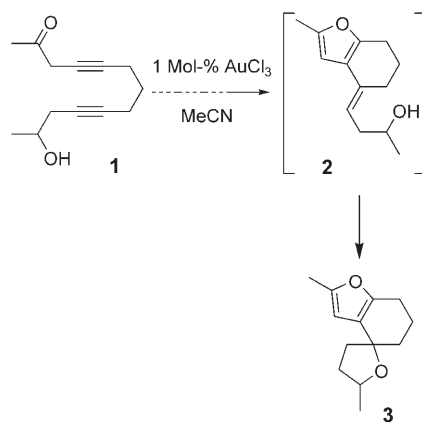
Homogene Katalyse durch Gold ist nicht neu, die Wurzeln reichen mindestens 70 Jahre zurück.^[1] Zudem sind Gold-Katalysatoren recht robust – in den meisten Fällen ist weder der Ausschluss von Wasser noch der von Sauerstoff erforderlich.^[1,2] Dennoch waren bis zum Ende des Jahres 2003 nur sehr wenige Publikationen zu diesem Thema erschienen. In einem Übersichtsartikel zu homogenen Gold-katalysierten Reaktionen aus jenem Jahr^[1] schloss ich mit dem Satz: „Ich bin überzeugt, dass sich diese Entwicklung in der nahen Zukunft beschleunigen wird und dass die meisten der im Bereich der homogenen Übergangsmetall-Katalyse Arbeiten nun auch regelmäßig Gold testen werden“. Offensichtlich hatten viele Forscher denselben Gedanken, denn seit 2004 war ein steiler und anhaltender Anstieg der Zahl der Publikationen zur homogenen Katalyse durch Goldkomplexe zu beobachten.

In diesem Highlight möchte ich einige der neuen, spannenden „Claims“ dieses in rasanter Entwicklung befindlichen Gebiets beleuchten (dabei jedoch erst kürzlich an anderer Stelle zusammengefasste Aspekte^[3–5] aussparen).

2. Nucleophile Addition mit nichtaktivierten Alkenen als Substraten: das Tor zur katalytischen asymmetrischen Synthese

Hutchings erkannte als erster die Überlegenheit von Gold-Katalysatoren für die elektrophile Aktivierung von Alkinen.^[6] Hierzu wurde bereits ein Übersichtsartikel verfasst,^[3c] und in letzter Zeit wurden noch weitere Beispiele für diesen Reaktionstyp bekannt.^[7] Besonders die Addition von Wasser und Alkoholen an Alkine, die im Fall terminaler Alkine selektiv das Markovnikov-Produkt ergibt, wurde so etwas wie ein Maßstab für Gold-Katalysatoren,^[8] und von Kozmin und Genet untersuchte, intramolekulare Reaktionen erwiesen sich als nützliche Werkzeuge für die organische Synthese.^[9]

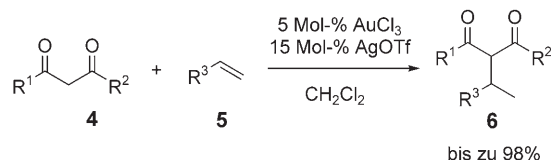
Im Jahr 2000 publizierten wir die Synthese von Verbindung **3** aus **1** und schlugen als letzten Schritt die intramolekulare Addition einer Hydroxygruppe an ein Furyl-substituiertes, Styrol-artiges Alken **2** vor



Scheme 1. Vorschlag für die Bildung von **3**.

(Schema 1).^[10] Dies war nicht naheliegend, hatten doch Teles et al. zwar gezeigt, dass Alkine hochreaktiv sind,^[8b] aber auch berichtet, dass Alkene nicht reagieren.^[11] Unsere Arbeiten,^[10] Arbeiten von Krause et al.^[12] und eine schöne Anwendung von Lee et al.^[13] zeigten im Anschluss, dass die gespannten Allene ebenfalls reagierten.^[14] Die zweifache Addition von Alkoholen an Alkine^[8] war ein Hinweis darauf, dass selbst die intermediär entstehenden Enolether durch den Gold-Katalysator für den Angriff eines zweiten Alkohol-Nucleophils aktiviert werden können.

Die ersten Beispiele für solche Gold-katalysierten nucleophilen Additionsreaktionen wurden von Li et al.^[15] 2004 geliefert (Schema 2); dabei nutzten sie 1,3-Dicarbonylverbindungen, **4**, als

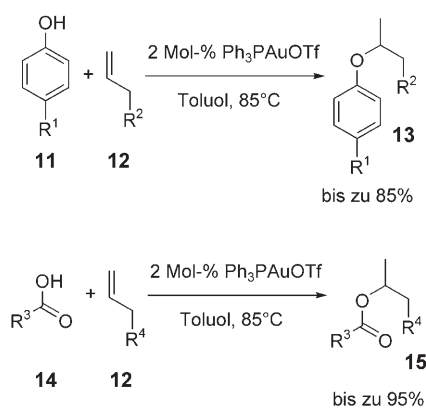
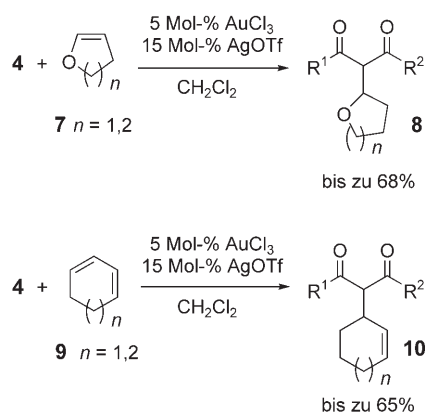


Scheme 2. Addition von Pronucleophilen an aktivierte Alkene. R¹, R² = Alkyl, Aryl; R³ = Aryl.

Pronucleophile sowie aktivierte Alkene, **5** (Styrol-derivate, in einem Beispiel auch Norbornen). Li et al.^[16] konnten dieses Prinzip auch auf die intermolekulare Reaktion von **4** mit cyclischen Enolethern, **7**, und cyclischen 1,3-Dienen, **9**, ausweiten (Schema 3). Hinsichtlich dieser Beispiele schlagen die Autoren vor, dass der Gold-Katalysator anstelle einer Aktivierung des Alkens für eine Reaktion mit dem Enol-Tautomer von **4** die C-H-Bindung des Nucleophils aktiviert; bislang gibt es allerdings noch keine experimentellen Daten, die eine dieser beiden Modellvorstellungen stützen.

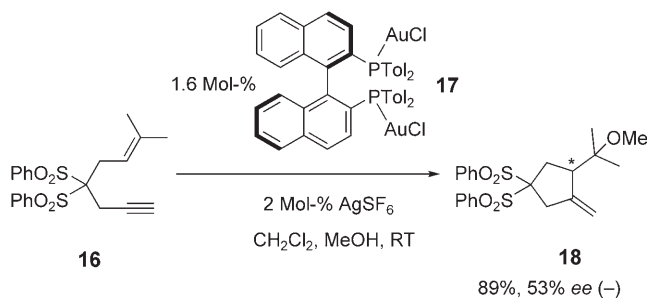
[*] Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Institut für Organische Chemie
Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55
70569 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-685-4321
E-mail: hashmi@hashmi.de

[**] A.S.K.H. dankt der Europäischen Union für die Unterstützung (AURICAT EU-RTN, HPRN-CT-2002-00174).

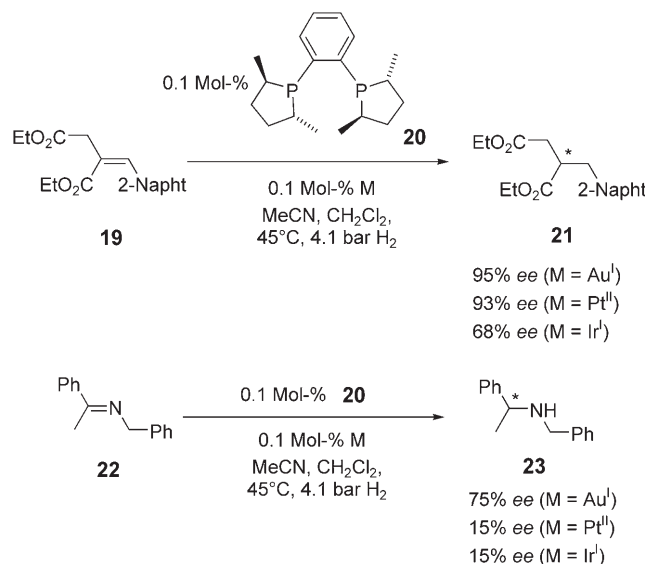


In einer bemerkenswerten Veröffentlichung berichteten He et al.^[17] kürzlich, dass bei 85°C in Toluol selbst nichtaktivierte Alkene, **12**, bereitwillig mit schwachen Nucleophilen wie den Phenolderivaten **11** oder den Carbonsäuren **14** reagieren (Schema 4)! Alle diese Additionen verlaufen in Markovnikov-Orientierung. Diese Regioselektivität ist, anders als bei den Additionen an Alkine, mit der Bildung neuer stereogener Zentren verknüpft, selbst bei terminalen Alkenen als Ausgangsverbindungen. Damit ergibt sich ein Ansatzpunkt für die Entwicklung stereoselektiver Katalysatoren.

Ito, Hayashi et al.^[18] hatten vor fast 20 Jahren das erste Beispiel für asymmetrische Gold-Katalysatoren beschrieben, und Echavarren griff diesen Aspekt



Scheme 5. Katalytische asymmetrische Enin-Cyclisierung. Tol = Toly.

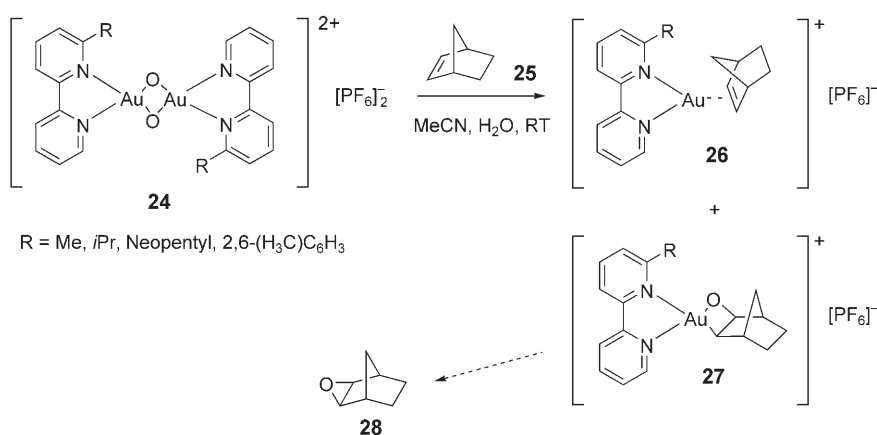


kürzlich mit der durch **17** katalysierten Enin-Cyclisierung wieder auf (Schema 5).^[7e] Die *ee*-Werte sind nach wie vor niedrig, man kann aber ausgehend von der asymmetrischen Aldol-Reaktion nach Ito und Hayashi extrapolieren, dass wir bald bessere Werte sehen werden.

Ein erstes, diesen Trend dokumentierendes Beispiel beschrieben Corma et al.^[19] Der Komplex $[(\text{AuCl})_2\{(\text{R},\text{R})\text{-Me-duphos}\}]$ (Me-Duphos = 1,2-Bis-(2,5-dimethylphospholanyl)benzol) kann in katalytischen enantioselektiven Hydrierungen von Estern, **19**, und Iminen, **22**, verwendet werden (Schema 6). Die Aktivitäten waren denen der analogen Pt- und Ir-Komplexe vergleichbar, mit Gold wurden allerdings überlegene *ee*-Werte erhalten. Anstelle eines durch oxidative Addition erhaltenen Dihydrids schlagen die Autoren als Intermediat einen einzigartigen Gold(I)-Monohydrid-Komplex vor.

3. Das erste Auraoxetan: Modellverbindung für eine metallorganische Zwischenstufe Gold-katalysierter Reaktionen

Trotz erheblicher Anstrengungen konnten bislang nur zwei Zwischenstufen von Gold-katalysierten Reaktionen experimentell nachgewiesen werden,^[20] bei denen es sich aber leider nicht um metallorganische, sondern um rein organische Verbindungen handelte: ein 5-Alkyliden-4,5-dihydrooxazol und ein Arenoxid. Jetzt beschrieben Cinelli et al.^[21] in einem spektakulären Beitrag die Isolierung und Charakterisierung der ersten Auraoxetane als stabile metallorganische Analoga von Zwischenstufen Gold-katalysierter Reaktionen. Die Reaktion des verbrückten Bis(μ -oxo)-Dimers **24** mit Norbornen, **25**, ergab den Alken-Komplex **26**, ebenfalls ein Vertreter einer seltenen Spezies, und das einzigartige Auraoxetan **27** (Sche-



Schema 7. Bildung des Auraoxetans 27.

ma 7). Obendrein wurde das Epoxynorbornan **28** als Endprodukt der Reaktion identifiziert. Über die verwandte Reaktion einer Platin(II)-Verbindung war zuvor berichtet worden, aber dort koordinierte das Sauerstoffatom immer an zwei Platin-Zentren, und es wurde keine Bildung von Oxiranen beobachtet.^[22]

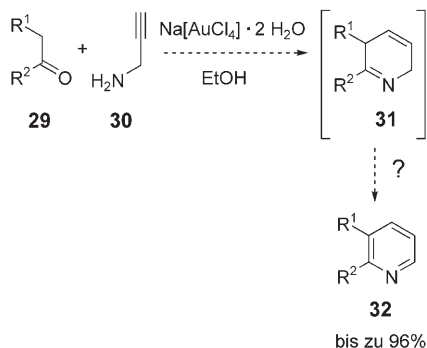
Teles et al.^[8b] schlugen eine *syn*-Oxyaurierung für die Gold(I)-katalysierten Additionen von Alkoholen an Alkine vor, wir wiesen für die Gold(III)-katalysierte Oxazol-Synthese dagegen eine *anti*-Oxyaurierung nach.^[20a] Es wird eine zukünftige Aufgabe für Theoretiker und Experimentatoren sein, zu prüfen, ob Cinellus *syn*-Additionsmodus ein allgemeines Prinzip oder das Ergebnis einer bevorzugten *exo*-Addition an das gespannte Norbornen ist. Der von Cinellu et al. genutzte Ligand könnte auch als Leitstruktur für die Detektion von Zwischenstufen in anderen Gold-katalysierten Reaktionen fungieren. Die Diastereoselektivität ist auch für die asymmetrische Katalyse wichtig (siehe Ende von Abschnitt 2): Die Prognose der Diastereoselektivität einer Reaktion oder auch das Verständnis einer beobachteten Diastereoselektivität erfordern die Kenntnis, ob eine *syn*- oder eine *anti*-Addition abläuft.

4. Die Oxidationsstufe der aktiven Spezies: neue Teile des Puzzles

Oft können dieselben Reaktionen sowohl durch Gold(I) als auch durch Gold(III) katalysiert werden.^[1] In beiden

Fällen könnte der gleiche Katalysator wirken, da es vorstellbar ist, dass aus dem Präkatalysator die aktive Spezies *in situ* erst durch einen Wechsel der Oxidationsstufe gebildet wird (z. B. entweder durch die Reduktion von Gold(III) oder durch die Disproportionierung von Gold(I) in Gold(III) und Gold(0)). Auch Periana et al. und Straub, die Rechnungen zur Beantwortung dieser Frage durchführten, konnten eine simultane Katalyse durch Gold(I) und Gold(III) nicht ausschließen.^[23,24] Man kann aber davon ausgehen, dass alle hier diskutierten Reaktionen keinen Oxidationsstufenwechsel des Gold-Katalysators im Verlauf des Katalysezyklus aufweisen, da keine dafür typischen Schritte wie oxidative Addition oder reduktive Eliminierung auftreten.

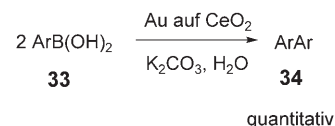
Arcadi et al.^[25] entwickelten eine Synthese für Pyridinderivate, **32**, aus Carbonylverbindungen, **29**, und Propargylamin, **30** (Schema 8). Das zunächst entstehende Zwischenprodukt ist das



Schema 8. Dehydrierung als Teil der Gold-katalysierten Pyridin-Synthese. R¹ = H, Alkyl, Aryl; R² = H, Alkyl, Aryl, Hetaryl.

Dihydropyridin **31**, das in irgendeiner Weise dehydriert werden muss. Ob H₂, das eigentlich den Katalysator reduzieren sollte, freigesetzt wird oder eine Transferhydrierung auf das Alkin stattfindet, wurde nicht genauer untersucht.

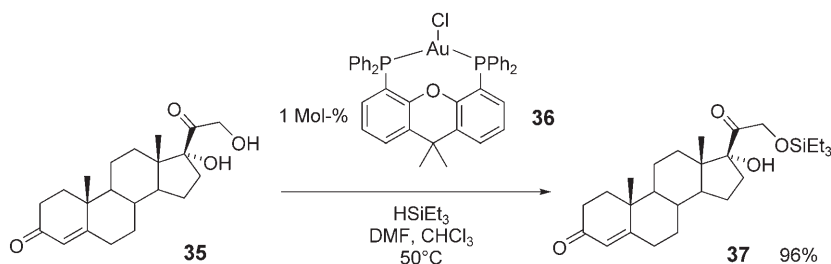
Corma et al. machten nun die bemerkenswerte Beobachtung, dass Gold auf nanokristallinem CeO₂ effizient die Homokupplung von Boronsäuren katalysiert (Schema 9).^[26] Da die Reaktivität



Schema 9. Katalytische Homokupplung von Boronsäuren.

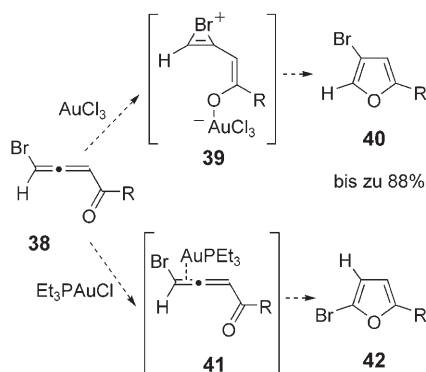
mit der Menge an Gold(III) auf der Oberfläche korreliert, wird angenommen, dass die Reaktion durch eine doppelte Transmetallierung von Bor zu Gold(III) initiiert wird, gefolgt von einer reduktiven Eliminierung der Biaryl-Verbindung. Nun kann der Katalysezyklus nur geschlossen werden, wenn Gold(I) reoxidiert wird. Die Reaktion läuft unter Sauerstoffausschluss ab, und Raman-spektroskopisch konnte H₂ detektiert werden. Eine mögliche Erklärung ist, dass Gold(I) enthaltende Nanopartikel direkt durch Protonen oxidiert werden. Corma et al. konnten dieses Prinzip sogar auf Reaktionen homogener Gold-Katalysatoren mit N,O-Liganden und ähnlichen in Zeolithen verankerten Systemen ausdehnen.^[27] Anders als mit Palladium-Katalysatoren in der Suzuki-Kupplung wurden selbst in Gegenwart von Aryliodiden keine Kreuzkuppelungsprodukte beobachtet.

Ito, Sawamura et al.^[28] entdeckten die chemoselektive dehydrierende Silylierung von Alkoholen (Schema 10). Der Komplex [AuCl(xantphos)] (**36**; Xantphos = 9,9-Dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphanyl)xanthen) ermöglicht die Synthese von Silylethern aus Alkoholen wie **35** und Triethylsilan in Gegenwart von anderen funktionellen Gruppen – toleriert werden dabei Alkene, Alkine, Alkylhalogenide, tertiäre Alkohole, Aldehyde, Ketone oder Carbamate. Der mechanistische Vorschlag enthält in Analogie zu Cormas asymmetrischer Hydrierung (siehe Abschnitt 2) ebenfalls ein Goldmonohydrid.



Schema 10. Silylether durch dehydrierende Kupplung.

Der neueste Beitrag zum Thema Oxidationsstufe des Katalysators stammt von Gevorgyan et al.^[29] Sie nutzten Halogenallenylketone, **38**, zur Synthese von Furanen über eine Gold-katalysierte Cycloisomerisierung. Bei Verwendung von AuCl_3 wurde eine Bevorzugung des Produktes **40** beobachtet, das vermutlich über eine Koordination der Carbonylgruppe und ein Bromirenium-Zwitterion als Zwischenstufe gebildet worden war; $\text{Au}(\text{PR}_3)\text{Cl}$ ergab dagegen, wahrscheinlich über eine zunächst auftretende π -Koordination, ausschließlich **42** (Schema 11). Dieses Kon-



Schema 11. Unterschiedliche Produkte durch unterschiedliche Oxidationsstufen des Präkatalysators. $\text{R} = \text{C}_8\text{H}_{17}$.

zept zur Synthese von Halogenfuranen hatte zuvor mit Pd^{II} -Katalysatoren und einem Bromallen überhaupt nicht zum gewünschten Produkt geführt, und auch mit einem Chlorallen konnte nur eine niedrige Ausbeute (2%) des entsprechenden 2-Chlorfurans erhalten werden.^[30]

Gevorgyan et al. präsentierten damit das erste Beispiel für eine Gold-katalysierte Reaktion, in der unterschiedliche Oxidationsstufen des Präkatalysators zu unterschiedlichen Produk-

ten führen. Dies ist ein sehr wichtiger Beitrag zur Diskussion über die Oxidationsstufe der aktiven Gold-Spezies.

5. Ausblick

Die Gold-Katalyse ist ein zentrales Thema in der Katalysatorforschung geworden. Die vielen mittlerweile bekannten Beispiele für Transformationen, die zuvor nur mit anderen Reagentien oder Katalysatoren oder sogar mehrstufigen Synthesen möglich waren, zeigen, dass der Einsatz der Gold-Katalyse Vorteile hat, z.B. eine höhere Aktivität, eine höhere Selektivität oder mildere Reaktionsbedingungen. Es genügt nicht mehr, bekannte Reaktionen einfach erneut zu untersuchen und dabei nachzuweisen, dass Gold dort ebenfalls eine gewisse Aktivität aufweist.

Ein zukünftiger Fokus wird wahrscheinlich auf der Stereoselektivität liegen. Die Tatsache, dass in vielen Reaktionen Gold-Katalysatoren anderen Katalysatoren überlegen sind, bedarf nach wie vor einer Erklärung; hier ist die Gewinnung weiterer mechanistischer Einblicke eine Herausforderung für Experiment und Theorie. Und auch das „Graben“ nach völlig neuen Gold-katalysierten Reaktionen wird sicherlich weitergehen.

- [1] A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, 37, 51–65.
- [2] A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11553–11554.
- [3] Aktuelle Übersichtsartikel: a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 387–391; b) A. Arcadi, S. Di Giuseppe, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 795–812; c) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, 36, 3–9.

- [4] C,H-Aktivierung von Methan: D. E. De Vos, B. F. Sels, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 30–32; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 30–32.
- [5] Beteiligung von Carbenoiden an der Enin-Cyclisierung: a) L. Hintermann, *Nachr. Chem.* **2005**, 53, 420–423; b) C. Bruneau, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2380–2386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2328–2334.
- [6] G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, 96, 292–295.
- [7] a) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5464–5466; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5350–5352; b) T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11164–11165; c) A. S. K. Hashmi, P. Sinha, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 432–438; d) N. Asao, K. Sato, Meggenbater, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3682–3685; e) M. P. Munoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2005**, 24, 1293–1300; f) M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Aschi, G. Bianchi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2265–2273; g) A. S. K. Hashmi, L. Grundl, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6231–6236; h) C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6178–6179; i) J. P. Markham, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9708–9709.
- [8] a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729–3731; b) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1475–1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415–1418; c) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4745–4747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4563–4565; d) R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11925–11935; e) P. Roembke, H. Schmidbaur, S. Cronje, H. Raubenheimer, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 212, 35–42.
- [9] a) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6962–6963; b) S. Antonietti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9976–9977.
- [10] 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.
- [11] J. H. Teles, mündliche Mitteilung. Daher wurden zwar Allene, nicht aber Alkene im Patent mit abgedeckt: J. H. Teles, M. Schulz (BASF AG), WO-AI 9721648, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 121499].
- [12] a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537–2538; b) N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4121–4123.

- [13] P. H. Lee, H. Kim, K. Lee, M. Kim, K. Noh, H. Kim, D. Seomoon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1874–1877; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1840–1843.
- [14] Es wurde auch über eine Gold-katalysierte Propargyl-Claisen-Umlagerung/Reduktion berichtet, in der β -Hydroxyallene und γ -Hydroxyalkine als stabile Produkte ohne weitere intramolekulare Addition an die C-C-Mehrfachbindung entstehen: B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978–15979.
- [15] X. Yao, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6884–6885.
- [16] R.-V. Nguyen, X.-Q. Yao, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 673–675.
- [17] C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966–6967.
- [18] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.
- [19] C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Chem. Commun.* **2005**, 3451–3453.
- [20] a) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394; b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. P. Weyrauch, M. Wölfe, W. Frey, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2858–2861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2798–2801.
- [21] M. A. Cinellu, G. Minghetti, F. Cocco, S. Stoccoro, A. Zucca, M. Manassero, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7052–7055; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6892–6895.
- [22] E. Szuromi, H. Shan, P. R. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10522–10523.
- [23] B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2004**, 1726–1728.
- [24] C. J. Jones, D. Taube, V. R. Ziatdinov, R. A. Periana, R. J. Nielsen, J. Ougaard, W. A. Goddard III, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4726–4729; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4626–4629.
- [25] G. Abbiati, A. Arcadi, G. Bianchi, S. Di Giuseppe, F. Marinelli, E. Rossi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6959–6966.
- [26] S. Carretin, J. Guzman, A. Corma, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2282–2285; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2242–2245.
- [27] C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Chem. Commun.* **2005**, 1990–1992.
- [28] H. Ito, K. Takagi, T. Miyahara, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3001–3004.
- [29] A. W. Sromek, M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500–10501.
- [30] A. S. K. Hashmi, J.-H. Choi, J. W. Bats, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 342–357.



Saved Search Alerts – Quick and Easy

Simply register. Registration is fast and free to all internet users.

Saved Search Alerts:

You are notified by e-mail whenever content is published online that matches one of your saved searches—complete with direct links to the new material.

To set a Saved Search alert: Run a search on Wiley InterScience, then click

● **Save Search** on the results page



Once you have saved the query, login to "My Profile" and go to **SAVED SEARCHES**. Click **+ Activate Alert** to start getting e-mail results for that query.

17961502_yo



www.interscience.wiley.com/alerts